

Aus dem Fachbereich Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. V. Seifert

Lesion-based Fibertracking

Ein noninvasiver Traktographie-Algorithmus zur verbesserten
Darstellung peritumorale Faserbahnen in der funktionellen
Neuronavigation

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Julian Rathert
geboren in Augsburg

Frankfurt am Main 2010

Dekan:

Prof. Dr. med. Josef M. Pfeilschifter

Referent:

Prof. Dr. med. Volker Seifert

Korreferent:

PD Dr. med. Elke Hattingen

Tag der mündlichen Prüfung

07. September 2010

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungen.....	9

1. Einleitung

1.1. Hintergrund.....	11
1.2. Fragestellung.....	12

2. Grundlagen

2.1. Magnetresonanztomographie	
2.1.1. Entwicklung der MRT.....	13
2.1.2. Physikalische Grundlagen.....	13
2.1.3. Ortskodierung.....	18
2.1.4. Sequenzen.....	19
2.1.5. Kontrastmittel in der MRT.....	20
2.2. Funktionelles MRT	
2.2.1. CBF.....	21
2.2.2. BOLD.....	21
2.2.3. Experimentdesign.....	22
2.3. Diffusionsbildgebung	
2.3.1. Diffusions-gewichtete- MRT und Diffusions-Tensor-Bildgebung.....	24
2.3.2. Entwicklung der Diffusionsbildgebung.....	25
2.3.3. Interdiffusion und Selbstdiffusion.....	25
2.3.4. Diffusionstensor.....	29
2.3.5. Messung der Selbstdiffusion im MRT	30
2.3.6. Diffusionsindizes.....	34
2.3.7. Diffusion in neuronalen Systemen.....	36
2.4. DTI-basiertes Fibertracking	
2.4.1. Übersicht DTI-basierter Fibertrackingverfahren.....	38
2.4.2. Line propagation techniques.....	39

2.4.3.	Abbruchkriterien	40
2.4.4.	Der Einfluss von Hintergrundrauschen.....	40
2.4.5.	Tensor deflection.....	41
2.4.6.	Implementierter Algorithmus für Standard-FT und LBFT.....	45
2.4.7.	Energie-Minimierungs-Techniken	45
3. Methode		
3.1.	Patienten	47
3.2.	Bildgebung	
3.2.1.	MRT anatomisch	48
3.2.2.	Diffusion tensor imaging/ DTI	49
3.2.3.	Funktionelles MRT	49
3.2.4.	Datenaufbereitung und Bildfusion	51
3.3.	Fibertracking	
3.3.1.	Fibertracking und Lesion-based Fibertracking	52
3.3.2.	Standard Fibertracking	53
3.3.3.	Determination der FT Parameter	56
3.3.4.	Lesion-based Fibertracking	60
3.3.5.	Inter-rater und intra-rater Reliabilität von Lesion-based Fibertracking	64
3.4.	Evaluation	
3.4.1.	Qualitative Auswertung Lesion-based Fibertracking	64
3.4.2.	Quantitative Auswertung Lesion-based Fibertracking.....	65
3.4.3.	Quantitative Auswertung inter-rater und Intra-rater Reliabilität	67
3.5.	Statistik	
3.5.1.	Statistik Lesion-based Fibertracking.....	69
3.5.2.	Statistik inter-rater und Intra-rater Reliabilität.....	70
4. Ergebnisse		
4.1.	Patienten und histopathologische Ergebnisse.....	72
4.2.	Fibertracking	73
4.2.1.	Qualitative Auswertung	74

4.2.2. Quantitative Auswertung	74
4.3. Determination der FT Parameter	77
4.4. Reliabilität von Lesion-based Fibertracking	
4.4.1. Inter-rater Reliabilität	80
4.4.2. Intra-rater Reliabilität	81
5. Diskussion	
5.1. DTI-basiertes Fibertracking und LBFT	83
5.2. Einflüsse auf LBFT	85
5.2.1. Der Einfluss von Rauschen auf das Fibertrackingergebnis...	85
5.2.2. Kortikale Anatomie und Anisotropie.....	86
5.2.3. Peritumorale Veränderung der Anisotropie.....	87
5.3. Reliabilität und Validität von DTI-basiertem Fibertracking und LBFT.....	87
5.3.1 Reliabilität von LBFT	89
5.3.2. Validität von LBFT	90
5.4. Einschränkungen der Bildgebung und Fibertrackingalgorithmen....	92
5.4.1. DTI	92
5.4.2. Funktionelle MRT	95
5.4.3. Einschränkungen Fibertracking	96
5.5. Schlußfolgerung und Ausblick.....	98
6. Zusammenfassung	
6.1. English	
6.1.1. Objective	99
6.1.2. Methods	99
6.1.3. Results	100
6.1.4. Conclusions	100
6.2. Deutsch	
6.2.1. Einführung	101
6.2.2. Methode	101
6.2.3. Ergebnisse	102
6.2.4. Fazit	102

7. Literatur 103

8. Anhang

Veröffentlichungen..... A1

Danksagung..... A2

Lebenslauf..... A3

Ehrenwörtliche Erklärung..... A5

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Eingeschränkte und uneingeschränkte Selbstdiffusion
- Abb. 2: Diffusionstensor und Darstellung als Ellipsoid
- Abb. 3: Messung der Selbstdiffusion im MRT
- Abb. 4: Kranielle Diffusions-Tensor Bildgebung und anatomische Bildgebung
- Abb. 5: TEND-Algorithmus schematisch
- Abb. 6: TEND dargestellt anhand symmetrischer Diffusionsellipsoide
- Abb. 7: Lesion-based FT
- Abb. 8: Position der "seed-VOI" in Standard-FT
- Abb. 9: Größenevaluation der "seed-VOI" für LBFT
- Abb. 10: Lageevaluation der "retain-VOI" für LBFT
- Abb. 11: Lesion-based FT mittels "Multi VOI Approach"
- Abb. 12: Flow-chart Standard-FT und LBFT
- Abb. 13: Erheben der quantitativen Parameter für LBFT
- Abb. 14: Inter-rater Reliabilität
- Abb. 15: Intra-rater Reliabilität
- Abb. 16: Balkendiagramm Anzahl Fasern Standard-FT vs. LBFT
- Abb. 17: Balkendiagramm max. Durchmesser Standard-FT vs. LBFT
- Abb. 18: Balkendiagramm max. Durchmesser Richtung Läsion Standard-FT vs. LBFT

Tabellen

- Tab. 1: Lokalisation der Läsionen
- Tab. 2: Entitäten der Läsionen
- Tab. 3: Anzahl der rekonstruierbaren Faserbahnen
- Tab. 4: Ergebnis LBFT vs. Standard-FT
- Tab. 5: Ergebnis der Determination der Parameter für LBFT
- Tab. 6: Ergebnis der Determination der Parameter für LBFT
- Tab. 7: Ergebnis der Determination der Parameter für LBFT
- Tab. 8: Ergebnis der inter-rater Reliabilität
-

Tab. 9: Ergebnis der inter-rater und intra-rater Reliabilität: bezogen auf die
Volumenüberschneidung

Tab. 10: Ergebnis der intra-rater Reliabilität

Abkürzungen

ADC	Apparent diffusion coefficient, auch D_{app}
B_0	Statisches Magnetfeld
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CBF	Cerebral Blood Flow
CI	Capsula interna
CISS	Constructive Interference Steady State
CMRO ₂	Cerebral Metabolic Rate of Oxygen
CP	Pedunculus cerebri
CSS	Constant step size, Iterationstrategie
dHb	Deoxyhämoglobin
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EPI	Echo Planar Imaging
FA	Fraktionelle Anisotropie
FACT	Fiber Assignment by Continuous Tracking
FOV	Field Of View
fMRT	Funktionelle Magnet-Resonanz Tomographie
FT	Fibertracking, auch <i>in-vivo</i> Traktographie
GPC	Gyrus praecentralis
GRAPPA	GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions
GRE	Gradienten Echo
HARDI	High Angular Resolution Diffusion Imaging
HF	Hochfrequenz, Hochfrequenzimpuls, (s.a. RF)
HRF	Hemodynamic Response Function, auch: BOLD signal response
HS	Hirnstamm
Hz	Herz
IR	Inversion-Recovery Sequenz
LBFT	Lesion-based Fibertracking
MPRAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
M_{xy}	Transversalmagnetisierung

M _z	Longitudinalmagnetisierung
Px	Pixel
RA	Relative Anisotropie
RF	Radiofrequency, auch: Hochfrequenzimpuls (s. HF)
Seed-VOI	Seed Volume of interest, Start-Volumen
SINC	Sinus cardinalis, sinc-Funktion, Kardinalsinus
SNR	Signal-to-Noise-Ratio, Signal-zu-Rausch-Verhältnis
STT	Streamlines tracking technique
T	Tesla, SI- Einheit der Feldstärke, Flussdichte
T1w	T1-gewichtetes Sequenz
T2w	T2-gewichtetes Sequenz
TCS	Tractus corticospinalis
TE	Time echo, Echozeit
TEND	Tensor deflection
TI	Inversion Time, Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
VOI	Volume of interest

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Die Integration von funktionellen kortikalen Informationen aus funktioneller MR-Bildgebung⁵⁰ oder Magnetencephalography (MEG)⁴⁴ in die neurochirurgische Operationsplanung zerebraler Läsionen hat sich in neurochirurgischen Zentren etabliert. Wesentlich für das postoperative Outcome ist jedoch – insbesondere bei subkortikal gelegenen Raumforderungen – der Erhalt funktionell wichtiger Faserbahnsysteme der weißen Substanz. Sowohl die bildmorphologische Darstellung, als auch die Interpretation subkortikaler Konnektivität bleibt dabei anhaltend eine technische, mathematische und intellektuelle Herausforderung.

Verschiedene Autoren konnten in den letzten Jahren Diffusions-Tensor Bildgebung (DTI)^{23,45} und farbcodierte Diffusions-tensor-Bildgebung¹⁰⁹ zur manuellen oder semi-automatisierten^{21,37,73,74,110} Darstellung subkortikaler Konnektivität wie z.B. zur Darstellung der Pyramidenbahn implementieren. Die semi-automatisierten Verfahren werden dabei als DTI-basiertes Fibertracking, *in vivo* Traktographie oder kurz Fibertracking (FT) bezeichnet.

Dabei konnte gezeigt werden, daß die Darstellung von Faserbahnsystemen der weißen Substanz sowohl die Operations- und Zugangsplanung, als auch die Radikalität der Tumorresektion beeinflusst. Um den intraoperativen Veränderungen (brain-shift) gerecht zu werden, wurde die intraoperative Aktualisierung der Diffusions-Tensor Bildgebung mit nachfolgendem Fibertracking als online update während der Resektion vorgestellt.⁷⁵

Trotz enormer Fortschritte seit Einführung der Diffusionsbildgebung und des FT bleiben jedoch Zweifel an der Faserbahndarstellung mittels DTI-basiertem Fibertracking. So konnten quantitative Vergleichsstudien die Validität der generierten Faserbahnen (z.B. gegen anatomische Präparate) bisher nicht ausreichend nachweisen. Vielmehr legen klinische Studien den Verdacht nahe, dass die Ausdehnung der dargestellten Fasern die zugrunde liegende Anatomie nicht ausreichend repräsentiert, die Bahnen also in ihrem Querschnitt zu schmal dargestellt werden. In der Nachbarschaft von zerebralen Raumforderungen bedeutet dies eine erhebliche Einschränkung der

Aussagefähigkeit, insbesondere wenn die Faserbahndarstellung der sicheren und funktionserhaltenden navigierten Tumorsektion dienen soll.

DTI-basiertes Fibertracking zur alleinigen Beurteilung subkortikaler Resektionsgrenzen verschlechtert damit das postoperative Outcome erheblich, wie Kinoshita et al ⁴⁸ eindrücklich belegen konnten.

1.2. Fragestellung

Für die neurochirurgische Operationsplanung und insbesondere zur Beurteilung der Resektabilität, stellen der Verlauf und die Ausdehnung der Faserbahnen in der unmittelbaren Nachbarschaft oder ggf. sogar innerhalb einer Läsion den kritischsten Bereich dar.

Um die genannte (unterbewertete) Ausdehnung der generierten Faserbahn in ihrer Aussagefähigkeit zu verbessern, wurde ein Algorithmus entwickelt – Lesion-based Fibertracking (LBFT) – der auf die Läsion und seine unmittelbare Nachbarschaft fokussiert ist. Dieser hat zum Ziel, die Datenanalyse in der unmittelbaren Nachbarschaft der Läsion zu verbessern, mit besonderem Augenmerk auf die Ausdehnung der generierten Faserbahn.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Algorithmus von LBFT darzulegen und seine Anwendung in Bezug auf die Anzahl generierter Fasern innerhalb des Faserbündels, den Durchmesser des Faserbündels und die Zunahme des Durchmessers in Bezug auf die Läsion anhand eines Patientenkollektivs zu evaluieren und auf Reliabilität zu prüfen. Die Auswertung erfolgt im Vergleich mit einem Standardverfahren zu DTI-basiertem Fibertracking.

2. Grundlagen

2.1. Magnetresonanztomographie

2.1.1. Entwicklung der MRT

Das der Technik der Magnetresonanztomographie (MRT)¹⁰⁵ zugrunde liegende Prinzip der Magnetresonanz (engl.: Magnetic Resonance, MR) wurde erstmals 1946 unabhängig von F. Block und G. M. Purcell beschrieben. Erst durch die Anwendung von Gradientenfeldern zur Ortsselektion und mit Voranschreiten der Rechner-gestützten Datenanalyse wurde die orts aufgelöste Magnetresonanztomographie möglich. P. C. Lauterbur gelang im Jahre 1974 mit der Darstellung einer Maus erstmals die kernspintomographische Bildgebung eines lebenden Organismus, P. Mansfield konnte 1977 den Thorax eines Menschen im Kernspintomographen abbilden. F. Block und G. M. Purcell erhielten 1952 (Physik), P. C. Lauterbur und P. Mansfield 2003 (Physiologie/Medizin) den Nobelpreis für Ihre Forschungsarbeit.

2.1.2. Physikalische Grundlagen

Die MRT erlaubt die komplexe Strukturdarstellung von organischen Materialien und im engeren Sinne die Darstellung von anatomischen Strukturen und z.T. deren physiologischen Verhalten und Veränderungen im Menschen als nicht invasive Schnittbildgebung.

Die Magnetresonanz basiert auf dem so genannten Spin der Atomkerne (= Proton, ^1H). Die Bausteine der Atome (Elektronen, Protonen, Neutronen) weisen einen Drehimpuls M auf, der bei geladenen Teilchen mit einem magnetischen Moment B verknüpft ist. Eine anschauliche Darstellung der Magnetresonanz beruht auf der Analogie der dynamischen Eigenschaften des Spinsystems mit dem Modell eines rotierenden magnetischen Kreisels. In diesem mechanischen Bild entspricht der Spin einem magnetischen Kreisel, der im äußeren Magnetfeld vergleichbar mit der Gravitationswirkung auf diesen Kreisel, eine Ausweichbewegung ausführt, d.h. er ist ein wenig zur Seite gekippt. Dieser Kreisel beschreibt nun einen Kegel um die Richtung des Magnetfeldes, d.h. es präzediert. Die charakteristische Frequenz dieser so

genannten Präzessionsbewegung wird als Larmorfrequenz bezeichnet und folgt folgender Gleichung:

Larmorgleichung: $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$ (1)

ω_0 Larmorfrequenz in Megahertz (MHz)

γ gyromagnetisches Verhältnis, für Protonen ist $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$

B_0 Feldstärke des Magnetfeldes, auch Flussdichte

Durch Einstrahlen eines Hochfrequenz(HF)-Pulses mit der Larmorfrequenz wird Energie auf das präzedierende Spinsystem übertragen. In einem Magnetfeld der Flussdichte B_0 (gemessen in Tesla) bewirkt dieses magnetische Moment, dass die Energie des Teilchens von seiner Ausrichtung zum Magnetfeld abhängt. Aufgrund der Quantenmechanik sind jedoch nur bestimmte Orientierungen stabil. Für das Proton als Teilchen mit der Spinquantenzahl $\frac{1}{2}$ gibt es nur zwei Orientierungen, die man für gewöhnlich als parallel und antiparallel zum Magnetfeld bezeichnet. Im so genannten thermischen Gleichgewicht liegt ein geringer Überschuss der parallel orientierten Spins vor. Die Besetzungsdifferenz der beiden Zustände liegt im Bereich von Millionstel, wodurch das in der Magnetresonanz erzielbare Signal sehr klein ist. Es nimmt mit der Stärke des äußeren Magnetfeldes zu.

Die Energiedifferenz der beiden Zustände beträgt $\Delta E = \gamma \cdot h/2\pi \cdot B_0 = h\nu$, wobei das gyromagnetische Verhältnis γ eine für den jeweiligen Atomkern charakteristische Größe ist. Das Symbol h steht für das Plancksche Wirkungsquantum und ν beschreibt die Frequenz der elektromagnetischen Wellen mit der Energie ΔE . Genau diese Frequenz wird bei der Magnetresonanz durch Umorientierung der magnetischen Dipole absorbiert oder freigesetzt. Das gyromagnetische Verhältnis ist für den Wasserstoffkern ^1H am größten (42,58 MHz/T). Die entsprechenden Frequenzen liegen bei klinisch eingesetzten Magnetfeldstärken (0,2-3 Tesla) im Megahertzbereich und entsprechen somit Radiowellen.

Durch geeignete Wahl der Dauer des HF-Pulses lässt sich die Ausrichtung der Magnetisierung zum statischen Magnetfeld einstellen. Ist z.B. die Pulslänge $\frac{1}{4}$ der Zeit, die für eine vollständige Präzession benötigt wird, so bewirkt dies eine 90° Drehung und man spricht von einem 90° Puls. Die Magnetisierung liegt dann senkrecht zum statischen Magnetfeld (also in der xy-Ebene), was einer gemeinsamen Phasenlage der an der Magnetisierung beteiligten Spins entspricht. Im weiteren Verlauf präzedieren diese Spins „im Gleichtakt“, also phasenkohärent. Dadurch entsteht ein magnetisches Wechselfeld mit einer Komponente in xy-Ebene, das mit Hilfe einer Empfängerspule durch Messung der induzierten Spannung nachgewiesen werden kann. Die Frequenz der induzierten Spannung entspricht der Larmorfrequenz ω_0 . Durch Wechselwirkung der Kerne mit ihrer atomaren und molekularen Umgebung geht die Phasenkohärenz oder Quermagnetisierung wieder verloren. Dabei lassen sich die folgenden Prozesse unterscheiden:

- Wechselwirkung mit den Elektronen und anderen Kernen (z.B. durch das magnetische Dipolfeld), auch als Spin-Gitter-Wechselwirkung bezeichnet: Diese Wechselwirkung hebt die Phasenkohärenz auf, die Energie wird dem beobachteten Spinsystem entzogen, d.h. es richten sich wieder mehr Kerne parallel zum Magnetfeld aus. Die Erholung der Magnetisierung längs zur Richtung des Feldes nennt man longitudinale Relaxation oder auch T1-Relaxation, da man die für sie typische Zeitkonstante als T1 bezeichnet. Diese gewebe- und feldstärkenspezifische Zeitkonstante liegt in einer Größenordnung von 500 msec bis mehrere Sekunden.
- Wechselwirkung mit Kernspins der gleichen Art, auch als Spin-Spin-Wechselwirkung bezeichnet: Hier wird die Energie auf einen Wechselwirkungspartner im selben Spinsystem übertragen, d.h. in der Gesamtbilanz gibt es keine Änderung der Kerne mit Spin parallel oder antiparallel. Die Magnetisierung senkrecht (transversal) zum statischen Feld baut sich ab, ohne dass es dabei zu einer Änderung der Magnetisierung in Feldrichtung (longitudinal) kommt. Die folgende Dephasierung nennt man transversale Relaxation. Die charakteristische Zeitkonstante wird mit T2 bezeichnet.

Neben der Wechselwirkung, bei der Energie mit der Umgebung ausgetauscht wird, kann auch eine mikroskopische Inhomogenität des statischen Feldes zur Dephasierung führen. In diesem Fall verändern sich die Phasen der Spins zueinander kontinuierlich, da sie wegen der Frequenzunterschiede langsam auseinanderdriften. Die zweite Komponente der Transversalrelaxation beruht auf zeitlich konstanten, also immer gleichen Feldinhomogenitäten, die durch das äußere Magnetfeld B_0 , die Maschine und das Untersuchungsobjekt entstehen. Diese Inhomogenitäten führen ebenfalls zu Spin-Spin-Wechselwirkungen und Verlust der Phasenkohärenz. Dies hat zur Folge, dass das Signal nicht in der Zeit T_2 sondern schneller, in der Zeit T_2^* erlischt. T_2 und T_2^* sind gewebespezifische Zeitkonstanten in der Größenordnung von 100 - 300 msec. Die T_2 -Relaxation ist damit deutlich kürzer als die T_1 -Relaxation.

Im Gegensatz zu den eigentlichen Relaxationsprozessen ist diese Dephasierung umkehrbar, was in den Spinechosequenzen ausgenutzt wird. Bei diesen in der zerebralen und spinalen Bildgebung häufig eingesetzten Sequenzen kommen mindestens zwei HF-Pulse unterschiedlicher Dauer zum Einsatz. Im einfachsten Fall wird durch den oben beschriebenen 90° Puls die Magnetisierung in die xy -Ebene gedreht. Nach einer Wartezeit (üblicherweise zwischen 0,02 s und 0,5 s) erfolgt ein weiterer Puls, der eine erneute Drehung der Magnetisierung um 180° bewirkt. In der Wartezeit dephasiert die Magnetisierung aufgrund der oben beschriebenen Effekte. Während jedoch die unter 1. und 2. beschriebenen Relaxationen nach dem Puls weiterwirken, bildet sich die durch Feldinhomogenitäten hervorgerufene Dephasierung zurück (Refokussierung). Dadurch kann sich eine fast verschwundene Magnetisierung fast komplett wieder entwickeln, es bildet sich ein so genanntes Echo. Die Zeit zwischen dem ersten Puls und dem Maximum des refokussierten Signals nennt man Echozeit (TE).

Ein 180° Puls auf das Spinsystem im thermischen Gleichgewicht führt zu einer Invertierung der Magnetisierung, d.h. die Ausrichtung der Magnetisierung in Feldrichtung ist umgedreht, es gibt aber keine transversale Magnetisierung. Das Spinsystem geht mit der T_1 Zeit in den Ausgangszustand zurück. Um die Größe der invertierten Magnetisierung zu bestimmen ist ein weiterer 90° Puls erforderlich.

TR ist die Wiederholungszeit, mit der der Anregungs- HF-Puls (90° Puls der Spin-Echo Sequenz) eingestrahlt wird. Die Echozeit TE definiert die Zeit zwischen der Anregung und dem Maximum dieses Echosignals (s.o.). Beide Größen können vom Benutzer vorgegeben werden und dienen z.B. der Erzeugung bestimmter Kontraste, die die unterschiedlichen Relaxationszeiten verschiedener Gewebearten widerspiegeln. Die hohe Sensitivität der MR-Bildgebung liegt darin begründet, dass sich T1 und T2 von gesundem und pathologischem Gewebe unterscheiden.

Gradientenecho(GE) Sequenzen werden zur schnellen Bildgebung gezählt und sind gekennzeichnet durch eine kurze Wiederholungszeit TR und Anregungswinkeln kleiner als 90° . Die Anregungspulse folgen so schnell aufeinander, dass die Längsmagnetisierung innerhalb TR nicht vollständig relaxieren kann. Nach einigen Anregungen kommt es zu einem Gleichgewicht zwischen Abnahme (durch Auslenkung) und Erholung (durch T1-Relaxation) der Längsmagnetisierung. Bei einem geeigneten Winkel (Ernst-Winkel) ergibt sich abhängig vom TR für einen Gewebetyp mit einem bestimmten T1 ein maximales Signal (T1-gewichtet). Durch geeignete Pulsfolgen kann auch die Quermagnetisierung in einen von T2 abhängigen Gleichgewichtszustand gebracht werden (T2/T1-gewichtet). Im Gegensatz zu den SE Sequenzen, die einen Rephasierungspuls enthalten, erzeugen die GE Sequenzen ein Echo durch Inversion eines Gradientenfeldes (Gradientenecho). Ungewollte Spindephasierungen, die durch Inhomogenitäten des Magnetfeldes und Unterschiede in den Magnetisierungseigenschaften (Suszeptibilität) innerhalb des Gewebes entstehen, werden beim Spin-Echo durch die refokussierende Wirkung des 180° Pulses ausgeglichen. Dieser Effekt entfällt bei GE Sequenzen, wodurch diese artefaktanfälliger gegenüber solchen Dephasierungsmechanismen sind.

Die Darstellung eines Gewebes und der Kontrast zu anderem Gewebe wird durch die gewebespezifische Intensität des emittierten MR-Signals determiniert. Die Intensität wird zum einen durch die Protonendichte des Gewebes, zum anderen durch die gewebespezifischen Relaxationszeiten T1 und T2/T2* bestimmt. Welcher der drei Parameter (Protonendichte, T1, T2/T2*) in der Bildgebung betont wird und welcher Gewebekontrast somit im Vordergrund

steht, wird durch Sequenzparameter, vornehmlich durch die Repetitionszeit (TR), die Echozeit (TE) und die Inversionszeit (TI) bestimmt.

Wird TR kurz gewählt, resultiert eine starke T1-Wichtung (T1-gewichtetes Bild, T1w), eine geringe T1-Wichtung resultiert bei langem TR. Wird TE lang gewählt, resultiert eine T2 gewichtete Bildgebung (T2-gewichtetes Bild, T2w), bei kurzem TE vermindert sich der T2 Einfluss. Protonengewichtete Bilder (proton density weighted) entstehen, wenn der Einfluss von T1 und T2 möglichst gering gehalten wird (TR: lang und TE: kurz) und überwiegend die Protonendichte den Gewebekontrast bedingt.

Die Qualität der Bildgebung hängt u.a. von der Größe der „Signal-to-Noise-Ratio“ (SNR) ab, welche das Verhältnis von MR-Signal zu Bildrauschen bezeichnet. Einflussfaktoren auf das SNR sind die Bandbreite, also die Breite des Frequenzspektrums welches für die Frequenzkodierung verwendet wird, das Field of view (FOV), die Matrixgröße, die Schichtdicke, die genannten Sequenzparameter TR, TE, Flip-Winkel und die unvollständige Abtastung des k-Raumes (Partial Fourier-Technik und Fractional Echo Technik, s.u.).

2.1.3. Ortskodierung

Die Ortskodierung des MR-Signals erfolgt mittels Gradientenspulen. Um die verschiedenen Gewebestrukturen unterscheiden zu können, müssen die MR-Signale räumlich zuzuordnen sein. Hierzu wird das homogene Magnetfeld mit magnetischen Feldgradienten überlagert, die eine lineare Änderung des Magnetfeldes in einer bestimmten Raumrichtung bewirken, sodass auf die Protonen an unterschiedlichen Orten unterschiedliche Feldstärken einwirken. Um eine 2-dimensionale Abbildung einer Schicht zu erreichen, muss diese Schicht wiederholt mit systematisch modifizierten Gradientenfeldern aufgenommen werden. Bei der oben beschriebenen Spin-Echo Sequenz gibt es prinzipiell 2 Perioden, in denen räumlich kodierte Frequenzen aufgezeichnet werden können. Da ist zunächst die Zeit der Datenaufnahme während der ein konstanter Gradient (Lesegradient oder Read-Gradient) angelegt wird. Eine Frequenzerlegung (Fouriertransformation) des aufgenommenen Signals zeigt die Projektion der untersuchten Schicht auf die Gradientenrichtung. Legt man jetzt

in der Zeit zwischen dem 90° Puls und dem 180° Puls einen Gradienten senkrecht zum Lesegradienten an, so entwickelt sich die Phase entsprechend der ortsabhängigen Feldstärke, d.h. in der Anfangsphase des aufgenommenen Signals ist Information über die Struktur senkrecht zum Lesegradienten kodiert (Phasenkodiergradient). Wiederholt man die Datenaufnahme mit einem jeweils in fest definierten Schritten inkrementierten Phasenkodiergradient, so erhält man eine Matrix mit $n \times m$ Punkten, wobei n die Anzahl der Wiederholungen und m die Anzahl der Punkte einer einzelnen Datenaufnahme sind. Diese MR-Rohdaten repräsentieren das Bild der Schicht im so genannten k -Raum. Mittels einer 2D-Fouriertransformation kann jetzt der Beitrag der einzelnen Punkte der Schicht zur Signalintensität rekonstruiert werden, dadurch entsteht ein reales Bild der untersuchten Schicht. Für $n \times m$ Bildpunkte werden theoretisch n Messungen benötigt, bei Ausnutzung mathematischer Symmetrien – der k -Raum ist symmetrisch aufgebaut – nur $n/2$. Die Auslesung erfolgt damit partiell. Entsprechend werden die Techniken als Partial Fourier-Technik und Fractional Echo Technik bezeichnet.

2.1.4. Sequenzen

Im Folgenden soll noch auf Sequenzen eingegangen werden, die im Rahmen dieser Arbeit – neben den bereits genannten – Verwendung gefunden haben. Die Inversion-Recovery-Sequenz (IR) findet ihr Hauptanwendungsfeld in der T1w- und fettsupprimierten Bildgebung. Bei IR folgt einem initialen 180° HF-Impuls, nach einer Inversionszeit (Inversion Time, TI), ein 90° Impuls. Das Signal (Echo) wird wie bei einer SE-Sequenz über einen 180° HF-Impuls nach der halben Echozeit erzeugt. Über Variation von TI kann der T1 Kontrast moduliert werden.

Die Echoplanare (EPI-) Sequenz gehört zu den schnellen Pulssequenzen. Sie basiert auf der Gradientenecho-Sequenz. Allerdings werden hier durch schnelles Hin- und Herschalten des Frequenzgradienten während einer Anregung mehrere Echos (bis 128), ein sog. Echozug, erzeugt. Dies verkürzt die Akquisitionszeit um ein vielfaches. Da TR lang gewählt wird, handelt es sich

vorzugsweise um eine T2w-Bildgebung. Sie eignet sich bei kurzer Akquisitionszeit besonders für funktionelle und dynamische Bildgebung.

2.1.5. Kontrastmittel in der MRT

Kontrastmittel in der MRT^{17,38} können paramagnetische, supramagnetische oder ferromagnetische Substanzen sein. Die in der zerebralen Diagnostik verwendeten Kontrastmittel sind paramagnetische niedermolekulare wasserlösliche Verbindungen, von denen die Gruppe der Gadolinium(III)-Komplexe im Vordergrund stehen. KM führen überwiegend durch eine Verkürzung der T1- und T2-Relaxation zu einem Kontrast. Die Verkürzung der Relaxation kommt durch Wechselwirkungen zwischen den ungepaarten Elektronenspins des KM und den Protonen des Untersuchungsobjektes zustande, wobei die verkürzte Relaxation bei der nächsten Repetition eine höhere Quermagnetisierung M_{yx} zulässt und damit ein stärkeres Signal. Da die meisten paramagnetischen, supramagnetischen und ferromagnetischen Substanzen – so auch Gd – toxisch sind, müssen sie an Komplexligenanden gebunden werden. Sie liegen daher in linearen Komplexen (Magnevist) oder makrozyklischen Komplexen (Gadovist) vor. Die extrazellulären KM (im Gegensatz zu intravaskulären, hepatozytenspezifischen, antigenspezifischen KM, etc.), zu denen auch Magnevist und Gadovist gehören, werden komplett renal über eine passive glomeruläre Filtration mit einer Plasma-Halbwertszeit von ca. 90min eliminiert. Das Nebenwirkungsprofil umfasst unspezifische Symptome (Kopfschmerzen, Wärmegefühl, Nausea) und tritt in ca. 1-2% der Applikationen auf. Selten kommt es zu anaphylaktischen Reaktionen (1:50.000).

Magnevist® (Gd-DTPA, Gadopentetatdimeglumin, Schering AG, Berlin, Deutschland) wurde als MR Kontrastmittel im Jahr 1988 zugelassen. Es liegt in einer Konzentration von 0,5 mol/l vor. Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 0,1 mmol/kg KG als intravenöse Bolusinjektion, die maximal zugelassene Dosis bei 0,3 mmol/kg KG.

2.2. Funktionelles MRT

2.2.1. CBF

Bereits 1890 werden von Roy und Sherrington Experimente mit der Hypothese, dass zerebrale Aktivität durch den regionalen Blutfluß repräsentiert wird, dokumentiert.⁹⁰ Sie bildet die Grundlage der hemodynamisch basierten funktionellen Bildgebung. Hierbei wird von einer linearen Kopplung zwischen zerebraler Aktivität und Anstieg des zerebralen Blutflusses (CBF) ausgegangen.⁴⁷ Den CBF als Marker neuronaler Aktivität nutzend, wird eine Kontrastmittelunterstützte funktionelle MRT 1991 publiziert.¹⁴ Dabei ist eine Aussage über die Aktivität allerdings nur während des Kontrastmitteldurchflusses möglich.

2.2.2. BOLD

Aus dem Zusammenhang der Metabolisierungsrate von Glucose und zerebralem Blutfluß lässt sich schließen, dass die Metabolisierungsrate von Sauerstoff ($CMRO_2$) und CBF ebenfalls gekoppelt sind. Tatsächlich konnten Fox et al.²⁹ mittels Positronen Emissions Tomography (PET) nachweisen, dass unter neuronaler Aktivität der lokale CBF die lokale $CMRO_2$ sogar übertrifft, folglich ein nichtlinearer Zusammenhang vorliegt. Der gegenüber dem Sauerstoffverbrauch übersteigerte CBF, auch Luxusperfusion genannt, führt neben einem erhöhten arteriellen und kapillären, auch zu einem erhöhten venösen Sauerstoffangebot. Die Steigerung des CBF vollzieht sich über eine Glutamat, Ca^{+2} und HNO_3 vermittelte Erweiterung des Kapillarbettes.

Zum Verständnis des BOLD-Kontrastes in der funktionellen MRT sind die Begriffe magnetische Suszeptibilität sowie Para- und Diamagnetismus näher zu definieren. Magnetische Suszeptibilität (magnetische Volumensuszeptibilität) kann vereinfacht als Proportionalitätskonstante verstanden werden, welche die Magnetisierbarkeit von Materie in einem externen Magnetfeld beschreibt, indem sie die Magnetisierbarkeit mit der Feldstärke in ein Verhältnis setzt. Verstärkt die Magnetisierung das externe Magnetfeld, hat die einheitenlose Suszeptibilität ein positives Vorzeichen, vermindert sie das externe Magnetfeld, ist die

Suszeptibilität negativ. Diamagnetische Stoffe haben kein permanentes magnetisches Dipolmoment, durch ein externes Magnetfeld werden jedoch Dipole induziert, die dem externen Feld entgegengesetzt sind. Der Stoff „verdrängt“ das Magnetfeld aus seinem Inneren, das magnetische Feld ist im Inneren des Stoffes schwächer als außerhalb. Die Suszeptibilität ist negativ. Paramagnetische Stoffe hingegen besitzen permanente magnetische Dipolmomente, die außerhalb magnetischer Felder aufgrund thermischer Bewegung zufallsverteilt sind und sich gegenseitig aufheben. Nach Außen „erscheint“ der Stoff „unmagnetisch“. Wird der Stoff einem externen Magnetfeld ausgesetzt, richten sich die Dipolmomente entsprechend dem äußeren Feld so aus, daß das externe Magnetfeld verstärkt wird. Die Suszeptibilität ist positiv. Sauerstoff bindet in den Erythrozyten überwiegend an das paramagnetische Desoxymäoglobin (dHb) und liegt damit als Oxyhämoglobin vor. Mit der Bindung von Sauerstoff ändert das zentrale Eisenatom des Häm seine Konfiguration, wodurch Oxyhämoglobin diamagnetisch wird.⁸⁵

Das paramagnetische Desoxyhämoglobin verursacht in der unmittelbaren intra- und extravaskulären Umgebung eine Erhöhung der magnetischen Suszeptibilität und damit eine lokale Magnetfeldinhomogenität, die wiederum zu einer Verkürzung der T2- und T2*- Relaxation und damit zu einem Signalabfall führt, wie *in vitro* Versuche bereits 1982 zeigen konnten.⁹⁸ Der Signalintensitätsunterschied zwischen Ruhe und neuronaler Aktivität, der auf den relativen Konzentrationsunterschied von Desoxymäoglobin zurückzuführen ist, wird als blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) Kontrast, für funktionelle Bildgebung genutzt,^{6,51,77-79} wobei abhängig von der Sequenz der T2 oder T2* Kontrast im Vordergrund steht. Die Signaldifferenz des BOLD-Kontrastes umfasst in einem MRT der Feldstärke 1.5 T einen Bereich von ca. 3-5%.²⁴

2.2.3. Experimentdesign

Das mathematische Korrelat des Signals ist die „hemodynamic response function“ (HRF) oder „BOLD signal response“ welches intraindividuell geringe, interindividuell signifikante Variationen aufweisen kann.¹ fMRT Experimente werden als Block-Design oder Event-related-Design konzipiert. In einem Block-

Design- Experiment wird bei dem Probanden neuronale Aktivierung provoziert (z.B. durch motorische Aktivität wie Fingertapping, kognitive Aufgaben oder durch sensorische Stimuli) und alternierend eine Ruhephase definiert. Vorteil des Block-Designs ist die bessere Diskriminierung des HRF gegenüber niederfrequentem Rauschen.

In der folgenden Auswertung erfolgt die zeitliche Korrelation des Paradigmas mittels voxelbasierter t- und F-Test Statistik. Ergebnis ist eine statistische Karte in welcher jedem Voxel ein korrespondierender statistischer Wert des Kontrastes für die aktive Phase entsprechend dem gewählten Signifikanzniveau zugeordnet ist.

2.3. Diffusionsbildgebung

2.3.1. Diffusions-gewichtete- MRT und Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die *in-vivo* Traktographie oder das *in-vivo* Fibertracking (FT) basiert auf der Diffusions-Tensor Bildgebung (Diffusion-Tensor Imaging, DTI), einer Weiterentwicklung der Diffusionsbildgebung (Diffusion-weighted Imaging, DWI). Beiden Techniken ist gemeinsam, daß mittels gegensinnig geschalteter Paare von Gradientenpulsen die freie (ungerichtete) Bewegung der Wassermoleküle innerhalb des Gewebes gemessen wird. Diese wird neben der eigentlichen, auf der thermischen Eigenbewegung von Teilchen beruhenden Diffusion (Brownsche Molekularbewegung) auch durch die Perfusion des Kapillarnetzes beeinflusst. Die Eigendiffusion der Protonen wird durch physikalische Barrieren wie Zell- und Organellmembranen und durch chemische Wechselwirkungen mit Makromolekülen eingeschränkt. Daher wird das Maß der Diffusion „scheinbarer“ Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient, ADC) genannt. Es trägt die Einheit m^2/s . Der Unterschied der Verfahren DWI und DTI besteht darin, dass die normale, z.B. für die Schlaganfalldiagnostik eingesetzte DWI, den Effekt der anisotropen Diffusion durch Berechnung „isotroper“ diffusionsgewichteter „Spur“ Aufnahmen reduziert, während die Darstellung der Anisotropie gerade das Ziel der DTI ist. Da zur Berechnung der isotropen Diffusionsbilder 3 Raumrichtungen der Diffusionsgradientenpaare ausreichend sind, benötigt man für die DTI mindesten 6 verschiedene, nicht kollineare Raumrichtungen für diese Gradientenpaare (s. ebenfalls: „Messung der Selbstdiffusion im MRT“).

Im Folgenden soll nach einer kurzen historischen Einleitung die Grundlage der DTI, der physikalische Hintergrund isotroper und anisotroper Diffusion sowie das Diffusionsverhalten von Wassermolekülen innerhalb parallel angeordneter neuronaler Strukturen¹² – wie z.B. der weißen Substanz – erläutert werden.^{8,20,56,58,59,71,101}

2.3.2. Entwicklung der Diffusionsbildgebung

Erstmals 1965 beschreiben die Chemiker E.O. Stejskal und J. E. Tanner⁹⁴ die Möglichkeit, molekulare Diffusionseffekte von Wassermolekülen mittels Pulsen bipolarer magnetischer Feldgradienten in Kernspinresonanz-Experimenten zu identifizieren. Nach ihnen sind heute sowohl die entsprechende MR-Sequenz zur Diffusionsbildgebung als auch die Formel benannt, mit der sich aus der Abschwächung des Spin-Echo-Signals der Diffusionskoeffizient berechnen lässt. In den Folgejahren kann anhand von Kernspinresonanz-Experimenten des Muskels gezeigt werden, daß innerhalb faserartig angeordneter Strukturen die Diffusion von Wassermolekülen eingeschränkt und somit anisotrop ist.²² Das von Stejskal und Tanner entwickelte Verfahren zur Diffusionsmessung wird von Le Bihan 1985 in die orts aufgelöste MRT übertragen und erste klinische Anwendungen beschrieben.⁵⁵ 1994 wird von Basser et al. der Diffusions-Tensor als mathematisches Korrelat der Richtungsabhängigkeit der Diffusionskoeffizienten in die Diffusionsbildgebung eingeführt und damit der DTI der Weg gebahnt.⁹

Erste Bestrebungen, die Richtungsabhängigkeit der Diffusion im Gewebe und damit indirekte Information über den Faserverlauf der weißen Substanz für die Operationsplanung und intraoperativen Gebrauch zu nutzen, werden von Coenen et al. und Kamada et al. vorgestellt.^{23,44} Beide identifizieren den TCS und segmentieren ihn manuell anhand des Signalverhaltens in diffusionsgewichteter Bildgebung mit unterschiedlichen Diffusionsgradienten. Witwer et al. segmentierten ebenfalls manuell den TCS, bedienten sich hierbei aber bereits einer farbcodierten Karte der fraktionellen Anisotropie (FA-map) neben der ADC und Grauwerte-Darstellung der Diffusionsrichtungen.¹⁰⁹

2.3.3. Interdiffusion und Selbstdiffusion

Diffusion kann als Interdiffusion und Selbstdiffusion auftreten. Unter Interdiffusion versteht man die thermisch-translatorische Bewegung von Molekülen um ein Verteilungsungleichgewicht wie z.B. einen Konzentrationsgradienten aufzuheben. Sie tritt solange auf, bis ein thermodynamisches Gleichgewicht hergestellt ist. Grundlage der thermisch-

translatorischen Bewegung ist die Brownsche Molekularbewegung, bei der es sich, bildlich gesprochen, um kleinste An- und Abstoßungsbewegungen der Moleküle handelt. Die Interdiffusion kann mit den Fickschen Gesetzen mathematisch beschrieben werden. Dabei beschreibt der Diffusionskoeffizient D (oder Diffusionskonstante) die innerhalb eines bestimmten Zeitraumes zurückgelegte Wegstrecke der Teilchen und ist damit ein Maß für die Beweglichkeit der Teilchen.

Selbstdiffusion beschreibt ebenfalls eine Molekularbewegung als Folge Brownscher Molekularbewegung. Im Gegensatz zu Interdiffusion tritt sie aber auch in chemisch einheitlichen Medien und bei thermodynamischem Gleichgewicht auf. Sie ist temperaturabhängig und wird durch den Reibungswiderstand der Moleküle, also den Friktionskoeffizienten, beeinflusst. Dieses Verhältnis gibt die Stokes-Einstein-Gleichung wieder. Selbstdiffusion kann durch die mittlere quadratische Verschiebung, bzw. Wegstrecke eines Teilchens in der Zeit t beschrieben werden wobei die Einstein-Smoluchowski-Gleichung ein Verhältnis zwischen dem Diffusionskoeffizienten D und der mittleren quadratischen Verschiebung herstellt:

$$\langle (r_1 - r_0)^2 \rangle = 2nDt \quad (2)$$

Dabei gibt n die Anzahl der Dimensionen wieder, in die sich das Teilchen bewegen kann.

Besteht keine äußere räumliche Einschränkung für die Selbstdiffusion handelt es sich um isotrope Selbstdiffusion. Die Verschiebung eines Teilchens durch Selbstdiffusion lässt sich statistisch als Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion beschreiben, die im Falle der Isotropie einer Normal- oder Gaußverteilung folgt. Ist das Diffusionsverhalten von Molekülen durch äußere räumliche Einschränkungen (z.B. axonale Membranen) eingeschränkt, handelt es sich um eingeschränkte Selbstdiffusion oder anisotrope Diffusion. Die Verschiebung der Teilchen kann nicht mehr durch eine Gaußverteilung beschrieben werden, sondern folgt, abhängig von der Bewegungseinschränkung, einer scheinbaren Vorzugsrichtung der Diffusion. Einen Sonderfall stellt die Selbstdiffusion

innerhalb einer kugelförmigen Einschränkung dar. In ihr ist die Diffusion zwar eingeschränkt, die Begrenzung aber in allen Richtungen gleich und die Diffusion damit isotrop (s.a. Abb. 1, untere Zeile Mitte). Dieser Sonderfall spielt in physiologischen Systemen eine untergeordnete Rolle. Bei Anisotropie verhalten sich die Teilchen bzw. Moleküle zwar entsprechend der Einstein-Smoluchowski-Gleichung, der experimentell bestimmte Diffusionskoeffizienten D spiegelt aber nur noch zum Teil das intrinsische Diffusionsverhalten wieder. Der Diffusionskoeffizient wird daher als „apparent diffusion coefficient“ (ADC, auch D_{app}), als „scheinbarer“ Diffusionskoeffizient bezeichnet. Das Verhältnis zwischen isotroper und anisotroper Diffusion beschreibt der dimensionslose Koeffizient ξ wobei der Diffusionskoeffizient der mittleren quadratischen Verschiebung (2) im Zähler durch den ADC ersetzt wird. Er ist folglich ein Maß für den Grad der Diffusionseinschränkung:

$$\xi \equiv \frac{2nD_{app}t}{\left\langle (r_1 - r_0)^2 \right\rangle_{frei}} \leq 1 \quad (3)$$

Bei einem Wert des Koeffizienten ξ um Eins ist zunächst keine Einschränkung, also eine isotrope Diffusion, anzunehmen. Allerdings ist die mittlere quadratische Verschiebung – im Zähler des Bruches – zeitabhängig. Folglich wird sich eine räumliche Einschränkung erst nach ausreichender Länge des Beobachtungszeitraumes auf die Verschiebung auswirken. D. h., in einem sehr kurzen Beobachtungszeitraum reflektiert die beobachtete Diffusion nur die intrinsische Viskosität, wohingegen in einem längeren Intervall die räumliche Beschränkung Einfluss auf das Diffusionsverhalten nimmt.¹² In diesem Fall wird der Koeffizient kleiner Eins. Abb. 1 zeigt die zeitliche und räumliche Abhängigkeit der eingeschränkten Diffusion. Ist die Diffusionsrestriktion dreidimensional und in mindestens einer Raumrichtung unterschiedlich, sind die Diffusionskoeffizienten in jeder Raumrichtung ebenfalls unterschiedlich.

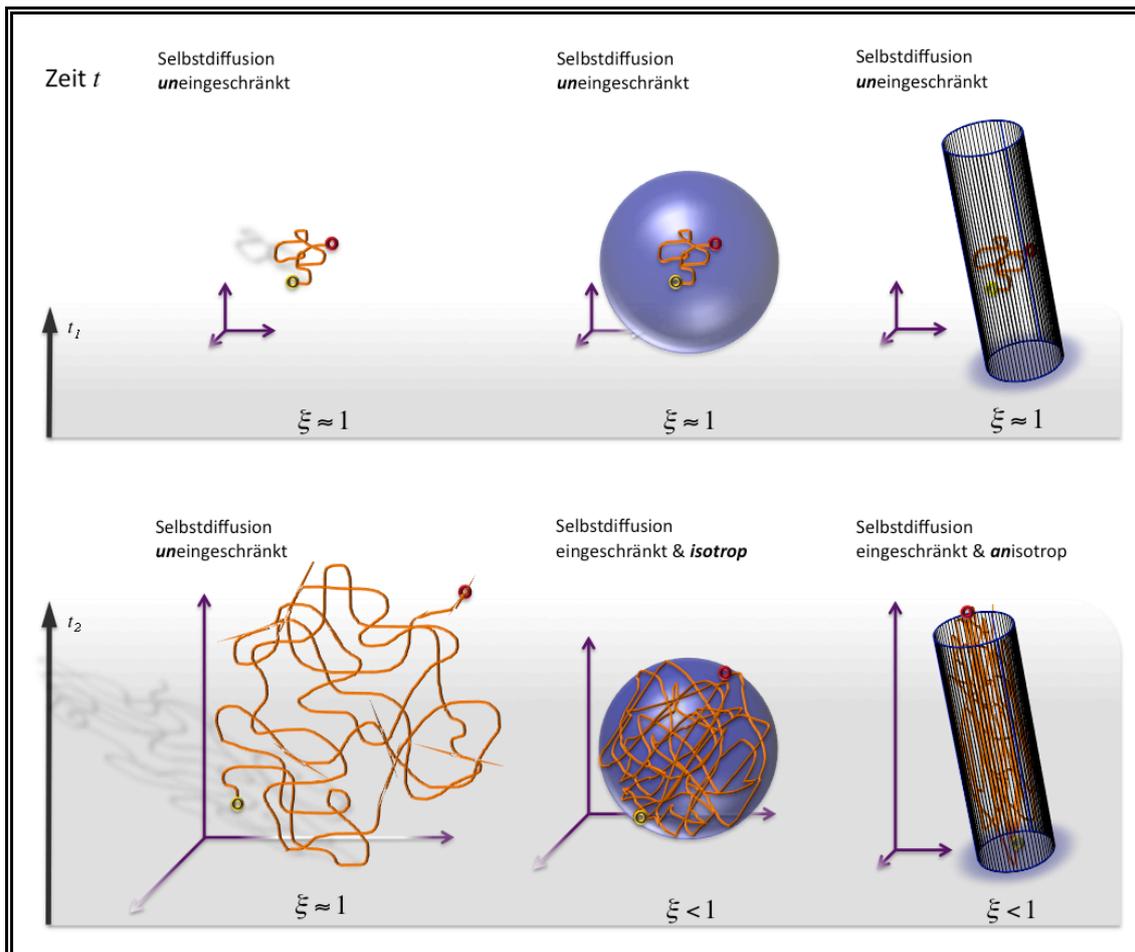


Abb. 1: Eingeschränkte und uneingeschränkte Selbstdiffusion. Die Abbildung zeigt die zeitliche und räumliche Abhängigkeit der Diffusion eines Moleküls beginnend am gelben Ring, der orangen Linie bis zum roten Ring folgend. Bei sehr kurzen Beobachtungszeiträumen t_1 (obere Zeile) wirkt sich eine räumliche Beschränkung noch nicht auf das Diffusionsverhalten aus. Die mittlere quadratische Verschiebung folgt einer Zufallsverteilung (Gauß-) und die Diffusion ist trotz der kugelförmigen oder zylinderförmigen äußeren Einschränkung in allen Fällen uneingeschränkt. Ein Maß für die Diffusionseinschränkung, der Koeffizient ξ (Erläuterung im Text), ist entsprechend Eins.

Bei längerem Beobachtungszeitraum t_2 (untere Zeile) wirkt sich eine räumliche Einschränkung auf das Diffusionsverhalten aus. Nur ohne äußere Einschränkungen ist die Diffusion anhaltend uneingeschränkt und ξ gleich Eins (u. Z. links). Im Sonderfall der kugelförmigen Einschränkung (u. Z. Mitte) ist die Diffusion zwar eingeschränkt, die Begrenzung aber in allen Richtungen gleich und damit die Diffusion isotrop. Im Fall der zylinderförmigen Begrenzung (u. Z. rechts) — vergleichbar axonalen Membranen — unterliegt die Diffusion einer längsverlaufenden Vorzugsrichtung. Die Diffusion ist anisotrop. In beiden Fällen eingeschränkter Selbstdiffusion ist ξ entsprechend kleiner Eins.

Die violetten Koordinatenkreuze repräsentieren die mittlere quadratische Verschiebung entlang der x-, y- und z-Achse.

2.3.4. Diffusionstensor

Reicht zur Beschreibung isotroper oder gleichmäßig eingeschränkter Diffusion ein skalarer Wert für den Diffusionskoeffizienten aus, ersetzt man diesen im Falle richtungsabhängiger eingeschränkter Anisotropie durch einen Tensor. Dabei handelt es sich um eine symmetrische 3x3 Matrix die neun Koeffizienten enthält:

$$\underline{\underline{D}} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (4)$$

Der Tensor ist symmetrisch, was bedeutet, daß $D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz} = D_{zx}$ und $D_{yz} = D_{zy}$. Entsprechend reichen sechs Koeffizienten aus, um D berechnen zu können. Bei isotroper Diffusion reduziert sich der Tensor auf einen (skalaren) Diffusionskoeffizienten:

$$\underline{\underline{D}} = \begin{pmatrix} D & 0 & 0 \\ 0 & D & 0 \\ 0 & 0 & D \end{pmatrix} \quad (5)$$

Stimmt das externe Koordinatensystem mit dem Laborsystem (in diesem Fall dem Koordinatensystem der MR-Gradienten), also den Diffusionsrichtungen überein, werden alle Werte außer den Werten der Hauptdiagonalen Null und der Tensor reduziert sich auf die Eigenwerte:

$$\underline{\underline{D}} = \begin{pmatrix} \lambda_3 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_1 \end{pmatrix} \quad (6)$$

Da der Tensor in der allgemeinen Form wenig anschaulich ist, kann er diagonalisiert werden (Hauptachsentransformation). Dabei erhält man die reellwertigen Eigenwerte λ_i und die zugehörigen Eigenvektoren V_i

$$\underline{\underline{D}} = (\underline{V}_3 \underline{V}_2 \underline{V}_1) \begin{pmatrix} \lambda_3 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \underline{V}_3^T \\ \underline{V}_2^T \\ \underline{V}_1^T \end{pmatrix} \quad (7)$$

Die Eigenvektoren spannen dabei relativ zum externen Koordinatensystems ein Bezugssystem auf, in dem die Achsen den Diffusionsrichtungen mit den zugehörigen Eigenwerten λ_1 , λ_2 und λ_3 entsprechen.

Wählt man zur graphischen Darstellung der Diffusion ein Ellipsoid (s.a. Abb. 2), dann geben die Eigenvektoren die Richtung der drei Halbachsen an, die Eigenwerte die zugehörige Länge der Achsen, wobei der größte Eigenwert mit dem zugehörigen Eigenvektor die Hauptdiffusionsrichtung angibt.

Zusammengefasst können durch die Hauptachsentransformation des Diffusionstensors die folgenden zwei Informationen gewonnen werden:

- Die Eigenvektoren geben die Richtung der Diffusion (Diffusionsrichtungen) relativ zum Bezugssystem wieder.
- Die zugehörigen Eigenwerte geben im Sinne von Diffusionskoeffizienten die Stärke der Diffusion in den drei Diffusionsrichtungen wieder.

2.3.5. Messung der Selbstdiffusion im MRT

Die in der normalen Diagnostik eingesetzte Protonen-MRT (im Gegensatz zur multinuklearen MR, die v. a. in der Spektroskopie Einsatz findet) ist in der Lage, mittels DWI die Selbstdiffusion von an Wassermoleküle³³ gebundene Wasserstoffprotonen zu messen. Diffusionssensitive Sequenzen basieren auf Sequenzen mit bipolaren Diffusionsgradientenpulsen. Dabei handelt es sich um zwei Feldgradienten (Diffusionsgradienten) von gleicher Länge und Stärke, die vor und nach einem 180°-Refokussierungsimpuls im Abstand Δ geschaltet werden (s.a. Spin-Echo Sequenz). Der erste Feldgradient führt zu einer Phasenverschiebung der Spins, d.h. die Spins dephasieren (s. Abb. 3). Durch den zweiten umgekehrten Gradienten gleicher Stärke und Länge werden die dephasierten Spins rephasiert, d.h. die Phasenkohärenz wird wieder hergestellt. Kommt es durch Diffusion zu einer Ortsänderung der Wassermoleküle, entziehen sich die Spins dieser Wasserstoffkerne dem Refokussierungsgradienten, sodaß die Phasenkohärenz der Spins nicht wieder

hergestellt werden kann. In einem Voxel mit bewegten Spins kommt es durch die Dephasierung zu einer Signalabschwächung (z.B. Liquor), während Voxel mit stationären Spins durch die Rephassierung keinen zusätzlichen Signalverlust erfahren.

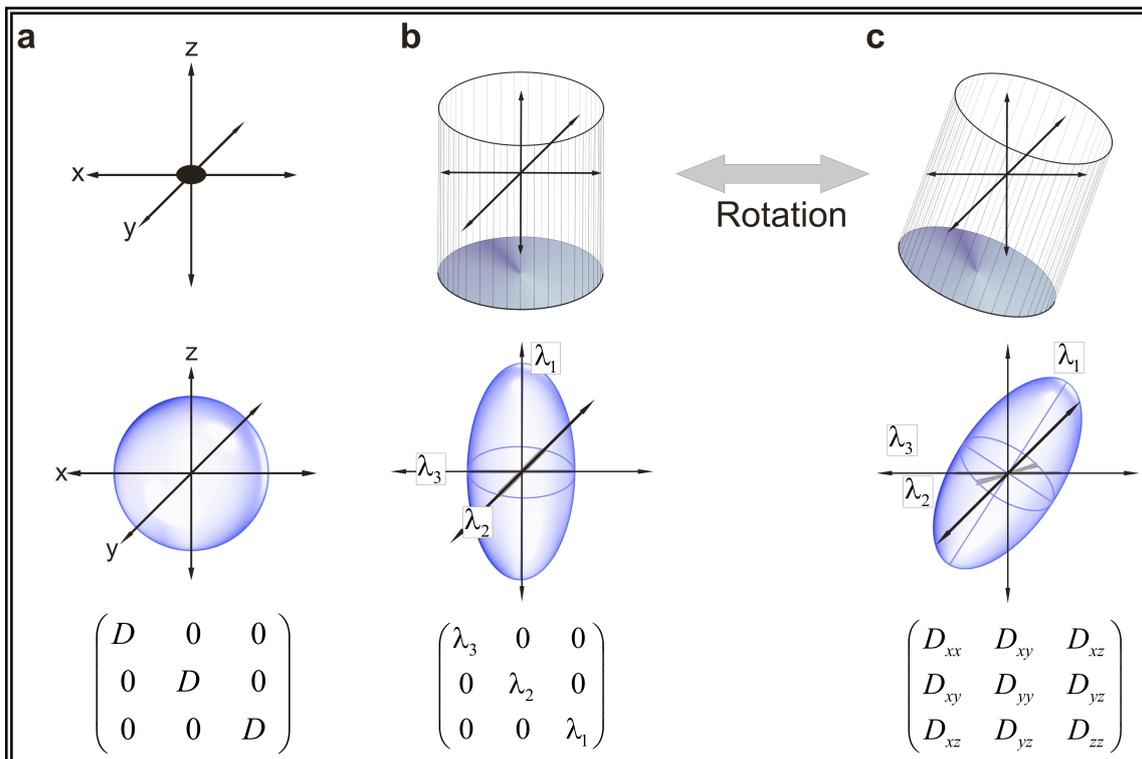


Abb. 3: Diffusionstensor und Darstellung als Ellipsoid. Verhältnis zwischen Diffusion (obere Zeile), Darstellung als Diffusionsellipsoid (mittlere Zeile) und Diffusionstensor (untere Zeile). Im Falle von Isotropie (a) ist die Diffusion in allen Richtungen gleich. Entsprechend ist das Ellipsoid kugelförmig und kann mit einem (skalaren) Diffusionskoeffizienten D beschrieben werden. Im Falle von Anisotropie (b und c) besteht eine Vorzugsrichtung der Diffusion, das Ellipsoid ist zylindrisch und zeigt mit der längsten Achse die Hauptdiffusionsrichtung an. Stimmen externes Koordinatensystem und Diffusionsrichtungen (Laborsystem) überein (b), reduziert sich der Tensor auf die Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 , welche die Länge der Halbachsen (grau) des Ellipsoids angeben. Stimmen Diffusionsrichtungen (Halbachsen des Ellipsoids) nicht mit dem externen Koordinatensystem überein (c), ist zur vollständigen Beschreibung eine symmetrische 3x3 Matrix notwendig. [nach⁶⁷]

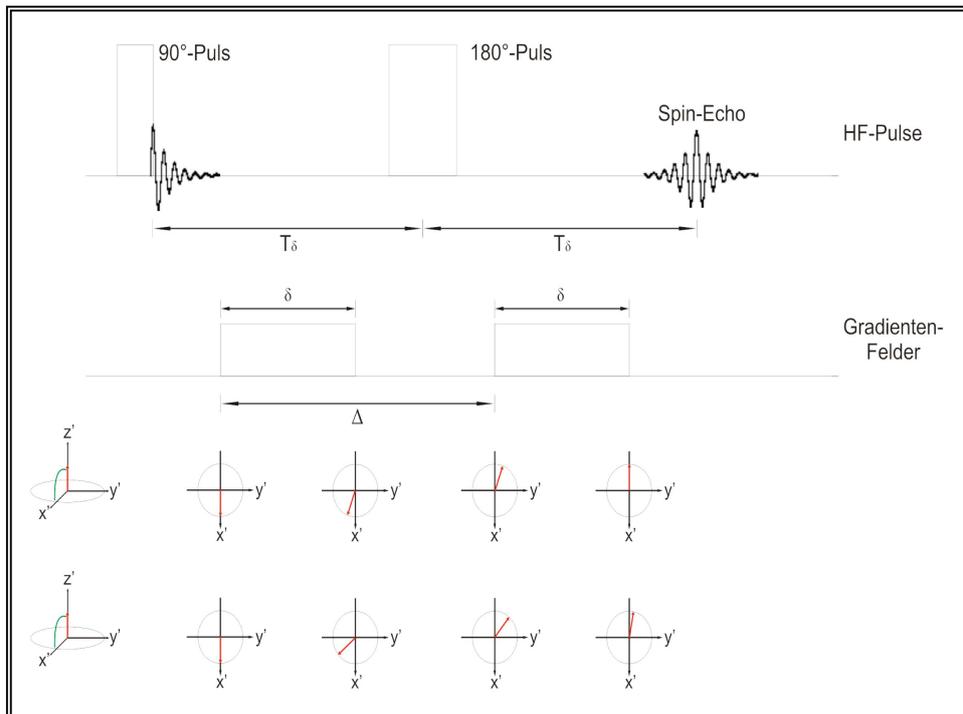


Abb. 3: Messung der Selbstdiffusion im MRT. In den oberen beiden Reihen ist schematisch die Diffusionsgradienten Echo Sequenz – auch Stejskal-Tanner-Sequenz – zur DTI dargestellt. Vor dem Refokussierungsimpuls von 180° wird ein Diffusionsgradient über den Zeitraum δ geschaltet, gefolgt von einem zweiten Feldgradienten nach der Zeit Δ . Nach Umklappen der angeregten Spins aus der Longitudinalmagnetisierung (schematisch jeweils am Anfang der beiden unteren Reihen) erfährt ein unbeweglicher Kern nach Schalten des ersten Diffusionsgradienten eine Phasenverschiebung, die allerdings durch den zweiten Diffusionsgradienten vollständig rephasiert wird (zweite Reihe von unten) und entsprechend zu keiner Signalabschwächung führt. Bewegt sich hingegen der Kern zwischen den beiden Gradienten durch Diffusion (untere Reihe), wird der Spin durch den zweiten Diffusionsgradienten nicht mehr in Phasenkohärenz gebracht, das Signal ist abgeschwächt. [nach ⁴⁹]

Das abgeschwächte Signal ist also abhängig vom Ausmaß der Diffusionsbewegung und geht somit als wichtiger Faktor in die Berechnung des ADC Wertes ein. Im einfachsten Fall mit nur einer angenommenen Diffusionsrichtung, kann gezeigt werden, dass das Signal $S(g)$ und der ADC entsprechend der Stejskal-Tanner-Gleichung⁹⁴ in folgendem Verhältnis stehen:

$$S(g) = S_0 \cdot e^{-bg^T Dg} \quad (8)$$

Dabei entspricht S_o dem Signal ohne geschaltete Feldgradienten und D dem ADC. b oder auch der b-Wert ist als diffusionssensitiver Gradientenfaktor eine Funktion des gyromagnetischen Verhältnisses γ des zugrundeliegenden Atoms, der Gradientenstärke G , der Zeit des geschalteten Gradienten δ und dem Abstand Δ der Gradienten-Pulse. Der b-Wert muß für jede Sequenz zur Lösung der Gleichung separat berechnet werden. Dies stellt sich als schwierig heraus, wenn der Diffusionsgradient mit den Gradienten der Ortskodierung interagiert. Aus der Gleichung lässt sich leicht erkennen, dass eine Bewegung der Teilchen in einem Signalverlust resultiert. Im angenommenen Fall mit nur einer Diffusionsrichtung, kann D aus zwei Messungen mit verschiedenen Feldgradienten bestimmt werden. Basser et al. wandeln die Gleichung (8) zur vollständigen Abbildung des Tensors um:⁹

$$S(g) = S_o \cdot e^{-\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 b_{ij} D_{ij}} \quad (9)$$

für

$$b_{ij} = \gamma \int \int G_i dt' \int G_j dt' dt \quad (10)$$

Dabei repräsentieren die Indizes i und j die Achsen der Gradienten mit $x = 1$, $y = 2$ und $z = 3$. G_i und G_j repräsentieren die zugeschalteten Diffusionsgradienten in verschiedenen Diffusionsrichtungen. Es werden – wie bereits erwähnt – sechs Diffusionskoeffizienten und damit sechs Messungen mit unterschiedlichen noncollinearen noncoplanaren Richtungen der Diffusionsgradienten benötigt um die symmetrische Matrix (4) ausreichend abzubilden. Aus Gleichung (8) und (9) geht hervor, daß eine siebte Messung für S_o ohne Diffusionsgradient – $b = 0$ – nötig ist um die Gleichung zu lösen. Die Komplexität zur Berechnung von b erschwert sich wie unschwer aus Gl. (9) ersichtlich, insbesondere vor dem genannten Hintergrund der Interaktion mit Gradienten der Ortskodierung. Es hat sich als sinnvoll erwiesen,⁵⁶ statt jeweils unterschiedlicher b-Werte für jede Messung nur zwei Werte für alle Messungen zu nutzen. Weiterhin empfiehlt sich um die *Signal-to-noise Ration* (SNR) zu verbessern, die Messungen zu wiederholen und die Werte zu mitteln.⁹

Die Tensormatrix kann nach Gleichung (9) bei bekanntem b und S_0 nach D gelöst werden:

$$\begin{aligned} \ln(S_1) &= \ln(S_0) - b g_1^T D g_1 \\ &\dots = \dots \\ \ln(S_6) &= \ln(S_0) - b g_6^T D g_6 \end{aligned} \quad (11)$$

2.3.6. Diffusionsindizes

Verschiedene Indizes wurden eingeführt um ein Maß für den Grad der Anisotropie innerhalb eines Voxels anzugeben.

Am weitesten Verbreitung gefunden hat bisher die fraktionelle Anisotropie (FA).^{11,86} Sie misst den anisotropen Anteil des Tensors:

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (12)$$

Eine FA von 0 würde hierbei einer Diffusion ohne jede räumliche Vorzugsrichtung (z.B. das Bewegungsverhalten eines Wassermoleküls in Wasser), eine FA von 1 einer maximal linearen Einschränkung entsprechen. Die FA im Corpus callosum, welches aus dicht gepackten und kohärent verlaufenden Nervenfortsätzen und ihren Hüllen besteht, bewegt sich um 0.75, in Liquor mit einer zunehmenden isotropen Diffusion zwischen 0 – 0.15.³³

Ein Verhältnis zwischen anisotropem und isotropem Anteil des Diffusionstensors beschreibt die relative Anisotropie (RA):

$$RA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}{3\langle \lambda \rangle}} \quad (13)$$

Sie liefert in Form einer normierten Standardabweichung Werte zwischen 0 und $\sqrt{2}$, wobei eine RA von 0 isotropen Verhältnissen, eine RA gegen $\sqrt{2}$ einer unendlichen Anisotropie entspricht.

Von Westin et al. werden Koeffizienten eingeführt, die die Anisotropie in Form der räumlichen Vorzugsrichtung der Diffusion (kugelförmig (*spherical*), planar, linear) beschreiben.¹⁰⁸ Die Koeffizienten c_l , c_p und c_s sind so definiert, dass ihre Summe 1 ergibt.

$$\begin{aligned}
 c_l &= \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \\
 c_p &= \frac{2(\lambda_2 - \lambda_3)}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \\
 c_s &= \frac{3\lambda_3}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}
 \end{aligned} \tag{14}$$

Entsprechend lässt sich am prozentualen Anteil der Koeffizienten die räumliche Vorzugsrichtung ablesen. Bei einem hohen c_s (≈ 1) handelt es sich um eine kugelförmige Ausbreitung, die Diffusion verhält sich entsprechend nahezu isotrop.

Für jedes Voxel kann die Information über die Hauptrichtung des Tensors und FA in einer farb- (Richtung) und intensitätskodierten (FA) Karte schematisiert werden. (s.a. Abb. 4) Erstmals 1991 beschrieben,²⁷ hat sich mittlerweile ein Farbschema etabliert, bei welchem per Definition eine kranio-kaudale Vorzugsrichtung blau, eine rechts-links Vorzugsrichtung grün und eine anterior-posteriore Vorzugsrichtung rot dargestellt wird.⁸⁰ Abweichungen von den Hauptachsen werden entsprechend als Mischfarben dargestellt. Farbcodierte Richtungskarten der DTI fanden bereits Eingang in die Operationsplanung um präoperativ Aussagen über Verlauf, Verdrängung und Tumorinvasion des TCS machen zu können.¹⁰⁹

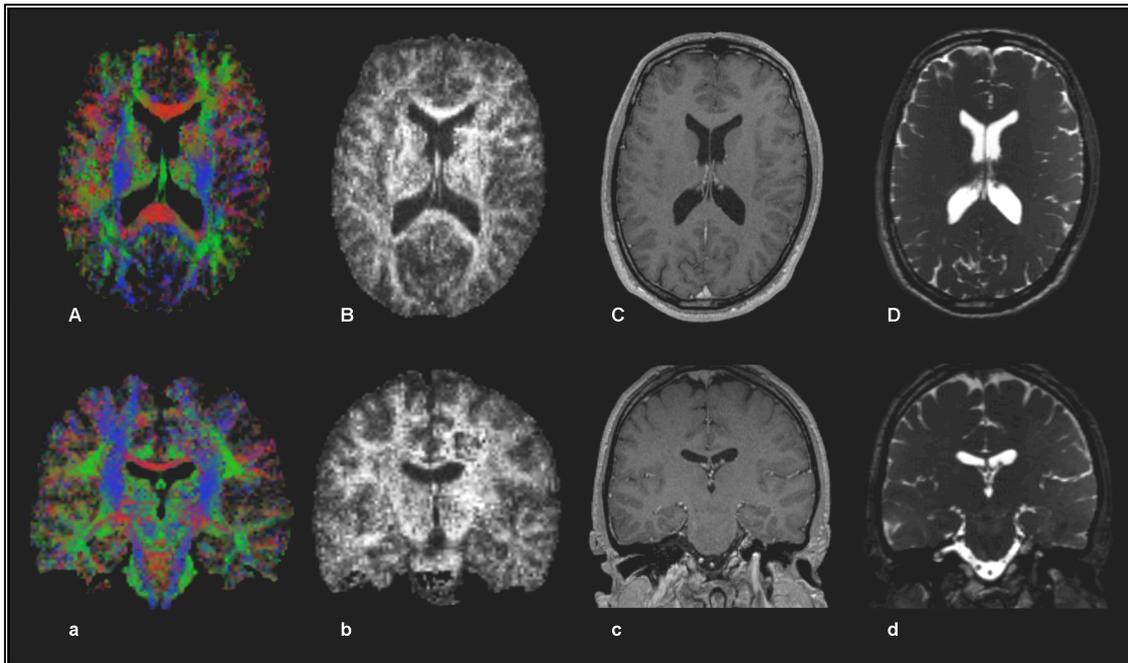


Abb. 4: Kraniale Diffusions-Tensor Bildgebung und anatomische Bildgebung eines gesunden männlichen Probanden. A und a: Farbkodierte FA – Karte, blau zeigt eine kranio-kaudale Vorzugsrichtung, grün eine anterior-posteriore Vorzugsrichtung und rot eine rechts-links Vorzugsrichtung. B und b: Intensitätskodierte FA Karte, je heller der Grauwert umso größer der anisotrope Anteil des Diffusionstensors. C und c: T1 gewichtetes anatomisches Bild nach Gabe des Kontrastmittels Gd-DTPA (Magnevist®), 0.1 mmol/kg KG. D und d: T2 gewichtetes anatomisches Bild. Großbuchstaben: transversale Schichtung; Kleine Buchstaben: Koronare Schichtung.

2.3.7. Diffusion in neuronalen Systemen

Die DWI und DTI wurde zum einen bezüglich klinischer Fragestellungen bei Krankheiten der weißen Substanz vielfach eingesetzt,⁴⁰ zum anderen wurde auch experimentell das Diffusionsverhalten in neuronalen Strukturen unter normalen physiologischen Bedingungen untersucht. Bereits in frühen Arbeiten, die das Diffusionsverhalten innerhalb neuronaler Strukturen mittels DWI – also mit lediglich einer diffusionssensitiven Gradientenrichtung – untersuchten, fiel die erhebliche Variation des ADC innerhalb der weißen Substanz auf. Der Verdacht lag damit nahe, dass dies auf das anisotrope Diffusionsverhalten der Wassermoleküle entlang von Myelinscheiden zurückzuführen ist.⁹⁷ Die Wassermoleküle würden demnach in Längsrichtung der Fasern bevorzugt diffundieren, wohingegen eine senkrechte Diffusion durch Barrieren wie die

Myelinscheiden eingeschränkt wäre. Je nach relativer Ausrichtung des diffusionssensitiven Gradienten würden sich die unterschiedlichen ADC Werte innerhalb der weißen Substanz hinreichend erklären.

In den Folgejahren wurde die Selbstdiffusion von Wassermolekülen innerhalb der weißen und grauen Substanz sowie des Rückenmarkes validiert.⁷² Dabei konnte einerseits das anisotrope Diffusionsverhalten innerhalb der weißen Substanz und des Rückenmarkes, andererseits eine nahezu isotrope Diffusion innerhalb des Kortex bestätigt werden.

Die lange letztlich ungeklärte mikrostrukturelle Ursache der Anisotropie in neuronalen Strukturen wurde von Beaulieu et al. systematisch aufgeklärt.¹² Die Autoren konnten zeigen, dass v.a. axonale Membranen die Ursache der Anisotropie darstellen, während dem axonalen Zytoskelett der Neurofilamente und Mikrotubuli eine untergeordnete Rolle zukommt. Auch Gradienten, die lokale Suszeptibilitätsunterschiede hervorrufen, können Anisotropieeffekte verursachen. Die lange als Ursache angenommene Myelinisierung der Axone hingegen moduliert lediglich die Anisotropie, spielt als Ursache für diese aber eine untergeordnete Rolle, wie Versuche der Autoren an nicht-myelinisierten Nerven gezeigt haben.

Die Arbeiten verdeutlichen aber auch, dass die für das Diffusionsverhalten ausschlaggebende Zytoarchitektur in seiner Größe weit unterhalb der Auflösung von gängigen DTI Protokollen mit einer Voxelgröße zwischen 1 – 5 mm liegt. Auf Grund des diffizilen Wechselspiels zwischen diffundierenden Wassermolekülen und der komplexen Zytoarchitektur beinhaltet ein Voxel ein höchst inhomogenes Kompartiment. Der Diffusionstensor eines Voxels und alle daraus abgeleiteten Informationen sind lediglich ein Mittelwert über dieses komplexe Kompartiment, womit die DTI Einschränkungen unterworfen ist. Kreuzende Faserbahnen innerhalb eines Voxels, axonale Verbindungen oder Gabelungen sowie der Unterschied zwischen afferenten oder efferenten Wegen, können nicht suffizient abgebildet werden.⁷⁰

2.4. DTI-basiertes Fibertracking

2.4.1. Übersicht DTI-basierter Fibertrackingverfahren

Ziel von *in vivo* Fibertracking-Verfahren – auch DTI-basiertes Fibertracking (FT) oder DTI-basierte Traktographie – ist, die voxelbasierte Information des Diffusionstensors in einen übergeordneten dreidimensionalen Zusammenhang zu stellen. Sämtliche Fibertrackingverfahren basieren auf der Annahme, dass der Diffusionstensor der DTI und im Speziellen die größte Komponente des diagonalisierten Tensors Ausdruck der zugrunde liegenden axonalen Ausrichtung ist (s.a. Diffusion in neuronalen Systemen). Die Rekonstruktion des axonalen Verlaufes – unter Berücksichtigung der bereits genannten Einschränkungen – ermöglicht dann Aussage zu subkortikaler Konnektivität.

Nachdem die DTI in den vergangenen zehn Jahren schnelle Verbreitung gefunden hatte, erschienen in rascher Folge Arbeiten mit verschiedenen Ansätzen zu DTI-basiertem Fibertracking.^{10,25,66,68,69,95,103}

Im Folgenden soll ein Überblick über das weite Feld der verschiedenen Fibertrackingverfahren gegeben werden.⁷⁰ Besondere Berücksichtigung findet dabei der dieser Arbeit zugrunde liegende „Tensor-deflection-Algorithmus“.

Die bestehenden Fibertrackingverfahren können grob zwei Kategorien zugeordnet werden. Die erste Kategorie umfasst Techniken die auf sog. „line propagation algorithms“ basieren. Dabei wird versucht, ausgehend von einem Startpunkt, schrittweise eine Linie zu verfolgen, deren Richtung durch die lokale Tensorinformation jeden Voxels bestimmt wird. Der wesentliche Unterschied in den Techniken dieser Kategorie bezieht sich auf die Schrittweise der Linienpropagation und die Art wie die Tensorinformation benachbarter Voxel in die Propagation integriert werden um den Einfluß von Rauschen zu minimieren und glatte Linienverläufe zu ermöglichen.

Die zweite Kategorie umfasst Energie-minimierungs-Techniken („Energy minimization technique“). Ausgehend von zwei Punkten – zwei Voxeln – wird die energetisch günstigste Verbindung entlang den Tensorinformationen der dazwischenliegenden Voxel gesucht.

2.4.2. Line propagation techniques

Im Falle der einfachsten Variante der lokalen Faserrekonstruktionstechniken folgt die Propagation in einer Linie dem größten Eigenvektor des diagonalisierten Diffusionstensors von Voxel zu Voxel. Dieser Algorithmus, mit dem erstmals erfolgreich die Rekonstruktion einer Faserbahn im Rattenhirn gelang, wird als „fiber assignment by continuous tracking“ (FACT) bezeichnet⁶⁸ und gehört zu den „Streamlines tracking techniques“ (STT). In den weit verbreiteten ein-VOI (Volume Of Interest) Applikationen wird ein sog. „seed-VOI“ als Start Volumen innerhalb des Datensatzes definiert. Ausgehend von seed-points – einer meist in der Software fix implementierten Zahl an Startpunkten – innerhalb der „seed-VOI“, propagieren die rekonstruierten Fasern zunächst innerhalb des Voxels unverändert in beide Richtungen des größten Eigenvektors zum nächsten Voxel. Erst im folgenden Voxel ändert sich die Richtung der Propagation entsprechend dem neuen Eigenvektor. Die Schrittlänge der Propagation ist folglich variabel, entsprechend dem Winkel sowie Ein- und Austrittspunkt des durchquerten Voxels. Weist der größte Eigenvektor des folgenden Voxels eine große Winkelabweichung zum vorherigen Vektor auf, entstehen Faserknicke, die sich vermeiden lassen, wenn die Propagationsschritte verkürzt werden. Da die Propagationsschritte damit unterhalb der Voxelgröße liegen, muß die Richtung der Einzelschritte interpoliert werden (Interpolations-Techniken). Die einfachste Variante hierbei ist wiederum, die Richtung der benachbarten größten Eigenvektoren abhängig von der Distanz zu den benachbarten Voxel zu interpolieren. Die Propagationsschritte können dabei konstant (CSS = Constant step size) oder dynamisch sein.²⁵ Auch die Interpolations-Technik gehört zu den „Streamlines tracking techniques“ (STT). Weiterhin kann statt dem größten Eigenvektor zur Interpolation der gesamte Diffusionstensor verwendet werden.^{10,25}

Welchem der genannten Verfahren – FACT oder Interpolations-Technik – der Vorzug zu geben ist hängt von der erwarteten Krümmung des Fasertraktes und der Auflösung der DTI-Sequenz ab. Mit den Interpolations-Techniken ist bei niedriger Auflösung und niedrigen Krümmungsradien ein besseres Ergebnis zu erwarten.

2.4.3. Abbruchkriterien

Die Algorithmen propagieren bis Abbruchkriterien - vom Anwender definierte Ausschlusskriterien - erfüllt werden. Diese sind zum einen das Unterschreiten eines bestimmten Anisotropiewertes innerhalb eines Voxels.^{10,25} In Regionen niedriger Anisotropie – wie der grauen Substanz – werden Fibertrackingverfahren, die lediglich den größten Eigenvektor als Propagationsrichtung verwenden, anfällig für Rauschartefakte. Die fraktionelle Anisotropie (s.a. Diffusionsindizes) im Bereich des Kortex bewegt sich zwischen 0.1 und 0.2. Eine FA oberhalb dieses Bereiches als Abbruchkriterium würde sich damit anbieten.⁷⁰ Stadlbauer et al. konnten aber demonstrieren, dass der Bereich von 0.15 bis 0.2 den besten Kompromiss darstellt, um Faserbahnen mittels FACT in der Nachbarschaft von intrinsischen Tumoren darzustellen.⁹² Entsprechend empfehlen sich als Abbruchkriterien für die neurochirurgische Operationsplanung (!) FA-Werte in diesem, bzw. knapp unterhalb dieses Bereiches.

Ein zweites Abbruchkriterium ist das Überschreiten eines bestimmten Deflexionswinkels zwischen zwei Propagationsschritten. Unter physiologischen Bedingungen sind spitzwinklige Faserknicke zwischen zwei Voxel nicht anzunehmen. Für die „line propagation technique“ kann damit gelten, dass bei adäquater Auswahl des Verfahrens, ausreichend glatte Faserverläufe rekonstruierbar sind. Bei Anwendung von FACT sind bei einer Auflösung der DTI Sequenz von 1-3 mm beispielsweise die größeren Faserbahnen im HS bereits ausreichend glatt rekonstruierbar.⁹⁵ Bei einer niedrigeren Auflösung und Anwendung einer Interpolationstechnik muß berücksichtigt werden, dass zwar relativ spitzwinklige Winkel durch die Iterationstrategie glatt dargestellt werden können, solche Winkel innerhalb eines Voxel aber dem Paradigma der DTI widersprechen.

2.4.4. Der Einfluss von Hintergrundrauschen

Eine wesentliche Fehlerquelle für DTI-basiertes FT – besonders linearer und interpolierter FT Techniken – stellen Rauschartefakte dar, wobei die Fehlerrate als Funktion der „Signal-to-noise ratio“ (SNR) aufgefasst werden kann.

Simulationsstudien zeigen den Einfluss von Rauschen auf den Diffusionstensor und damit auf die Richtung des größten Eigenvektors.^{3,53,62} Der fehlerhafte Diffusionstensor führt zu akkumulierenden Fehlern in der Propagation, wodurch es wiederum zu einem vorzeitigen Abbruch der Propagation oder einem Richtungsfehler mit Einschluss falscher und Ausschluss richtiger Fasern kommt.

Die „line propagation algorithms“ setzen einen linearen Diffusionsellipsoid ($c_l \gg c_p \geq c_s$) voraus, d.h. ein Eigenwert ist deutlich größer als die beiden anderen ($\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$). Für den Fall von zwei großen und einem kleineren Eigenwert ($\lambda_1 \approx \lambda_2 \gg \lambda_3$) ist das Diffusionsellipsoid aber planar („tellerförmig“) und nicht linear („zigarrenförmig“). Die Diffusionsindizes nach Westin et al.^{107,108} zeigen entsprechend ein großes c_p und ein jeweils kleines c_l und c_s ($c_p \approx 1 \gg c_l \approx c_s \ll 1$). Eine solche Konfiguration zeigt sich extrem anfällig für Rauschartefakte, da bereits kleinste Änderungen der beiden großen Eigenwerte (λ_1 und λ_2) die zugehörigen Eigenvektoren ε_1 und ε_2 in der Reihenfolge vertauschen. Algorithmen die ausschließlich den größten Eigenvektor ε_1 als Propagationsrichtung verwenden bergen unweigerlich die Gefahr einer fehlerhaften Propagation mit erheblichen Winkelabweichungen. Gleiches gilt für nahezu isotrope Diffusion ($c_s \approx 1$), bei der die Eigenwerte fast gleich sind ($\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$)

2.4.5. Tensor deflection

Als Konsequenz aus der Fehleranfälligkeit der lokalen FT-Techniken gegenüber Rauschen und nichtlinearen Diffusionsellipsoiden wurde ein Algorithmus eingeführt, der nicht nur den größten Eigenvektor sondern den gesamten Diffusionstensor verwendet. Dieser erstmals von Weinstein, Westin und Lazar beschriebene sog. „Tensor-deflection-Algorithmus“ (TEND)^{54,104,108} benutzt den Diffusionstensor D , um den einfallenden Vektor v_{in} – identisch mit der Richtung des letzten Propagationsschrittes – in Richtung des größten Eigenvektors ε_1 abzulenken (s. a Abb. 5 und A und B in Abb. 6):

$$v_{out} = D \cdot v_{in} \quad (15)$$

Um den Diffusionstensor D operabel zu machen wird er für diese Gleichung diagonalisiert (Hauptachsentransformation, s.o.). Im Vergleich zu den STT – FACT oder Interpolations-Technik – durchquert der TEND-Algorithmus artefaktanfällige Regionen besser, da der Einfluss des größten Eigenvektors in diesen Regionen vermindert ist. Entsprechend wird die propagierende Faser in isotropen Bereichen nicht abgelenkt, sondern durchquert das Voxel unverändert. Bei planarer Anisotropie wird der einfallende Vektor v_{in} in die Ebene der beiden größten Eigenvektoren abgelenkt. Trifft v_{in} bei planarer Anisotropie parallel zur Richtung der beiden größeren Eigenvektoren, also in der Ebene des planaren Diffusionsellipsoids auf das Voxel, erfolgt keine Ablenkung. Ebenfalls keine Ablenkung erfolgt bei zylindrischen Diffusionsellipsoiden (hohe lineare Anisotropie) wenn der einfallende Vektor parallel oder senkrecht zur Richtung des größten Eigenvektors auf das Ellipsoid trifft (s.a. C in Abb. 6).

Zur Rekonstruktion stärker gekrümmter Faserverläufe in artefaktarmen Regionen ist der TEND-Algorithmus den STT-Techniken jedoch unterlegen, da er die Propagationsrichtung nur in Richtung des größten Eigenvektors ablenkt, dessen Richtung anders als in STT aber nicht ganz erreicht.⁵³ Daher erscheint es sinnvoll, beide Verfahren in einen Algorithmus zu integrieren und mittels Wichtungsfaktoren das eine oder andere Verfahren zu betonen. Es resultiert eine Erweiterung von Gl. 15 um eine STT- Komponente die dem größten Eigenvektor ε_1 entspricht:

$$v_{out} = f\varepsilon_1 + (I - f) ((I - g) v_{in} + gD \cdot v_{in}) \quad (16)$$

Die Gleichung enthält drei Richtungskomponenten:

- die STT-Komponente ε_1 die durch f gewichtet wird,
- eine TEND-Komponente $D \cdot v_{in}$ ($= v_{out}$) die durch $(I - f)g$ gewichtet wird und
- den einfallenden Vektor v_{in} der durch $(I - f)(I - g)$ gewichtet wird.

In dieser allgemeinen Form sind f und g benutzerabhängige skalare Werte zwischen 0 und 1. Abhängig von f überwiegt die STT- oder die TEND-Komponente.

In der von Weinstein¹⁰⁴ vorgeschlagenen Form wird f durch den von Westin¹⁰⁸ eingeführten Diffusionsindex c_l ersetzt. In Bereichen des Datensatzes, in dem eine hohe lineare Anisotropie vorherrscht ($c_l \gg c_p \geq c_s$) ist die STT-Komponente am Trackingverfahren hoch. In artefaktanfälligen Regionen mit (c_l niedrig) steht die TEND-Komponente im Vordergrund. Entsprechend zeigt der Algorithmus in Simulationsstudien, dass Regionen mit niedriger Anisotropie besser von TEND als von einem STT-Algorithmus durchdrungen werden.^{53,54} Beachte, dass im Fall $f = 1$ die TEND-Komponente entfällt und Gl. 16 ein STT-Algorithmus ist in dem die neue Propagationsrichtung v_{out} dem größten Eigenvektor ε_1 entspricht.

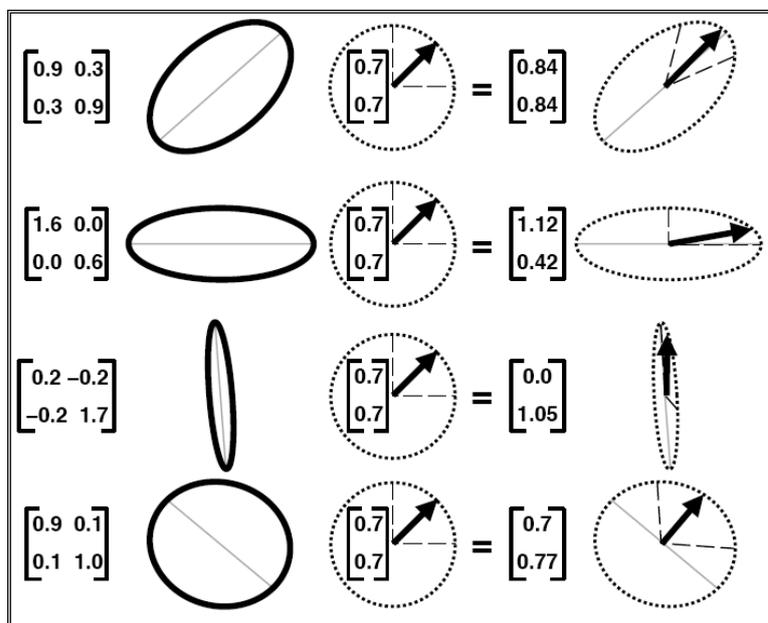


Abb. 5: Der TEND-Algorithmus schematisch, demonstriert an vier verschiedenen Diffusionstensoren mit den entsprechenden Diffusionsellipsoiden (links). Der einfallende Vektor v_{in} (Mitte) ist gleichbleibend und entspricht dem vorherigen Propagationsschritt. Rechts ist der resultierende Vektor v_{out} , der neuen Propagationsrichtung entsprechend, dargestellt. Die grauen Linien in den Ellipsoiden (links) entsprechen den größten Eigenvektoren der Diffusionsellipsoide. Deren Richtung würde in STT dem nächsten Propagationsschritt entsprechen (FACT). [aus¹⁰⁴]

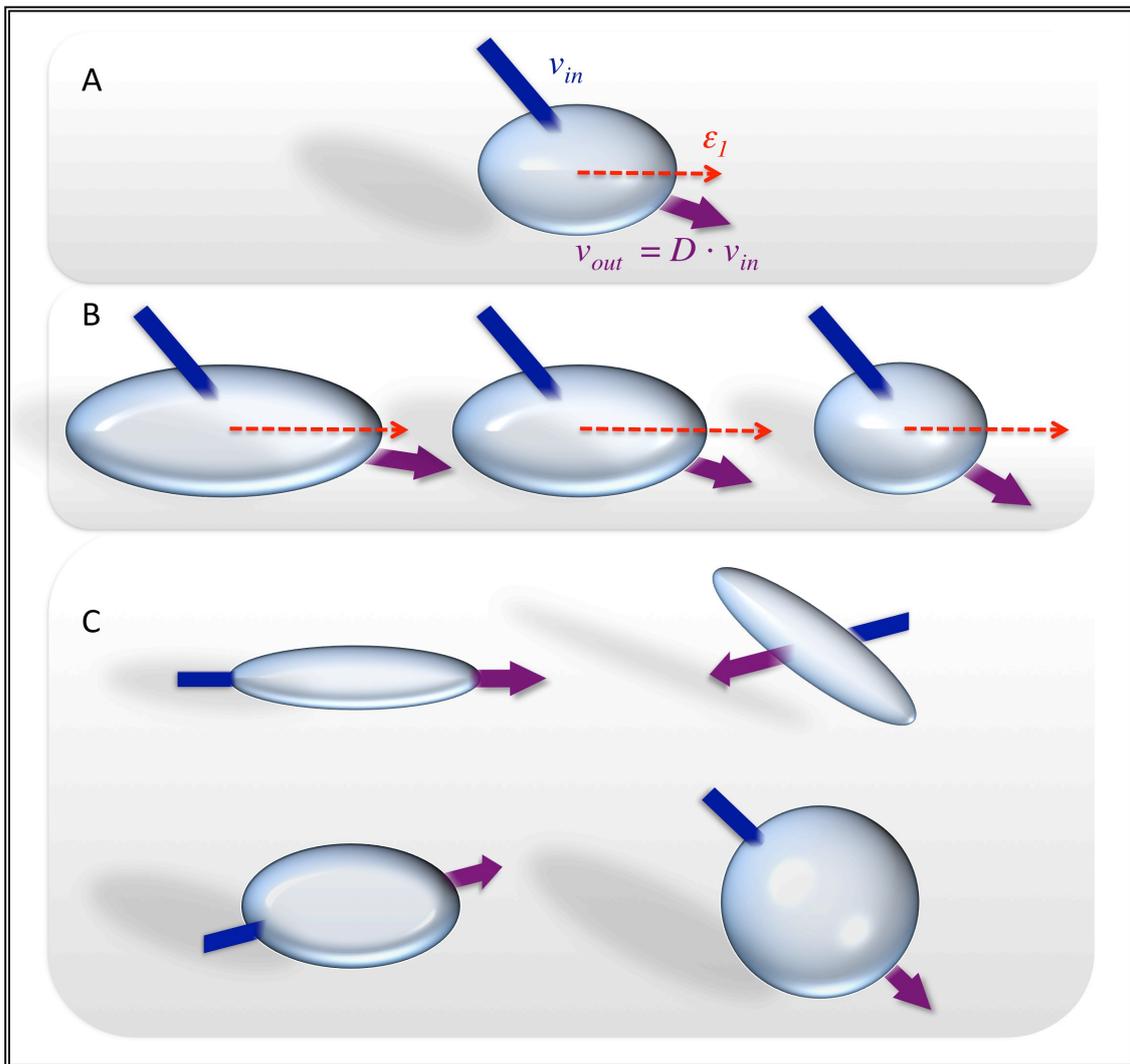


Abb. 6: Der Tensor-deflection Algorithmus (TEND) dargestellt anhand symmetrischer Diffusionsellipsoide. **A:** Der einfallende Vektor v_{in} ist in blau dargestellt, in violett der resultierende Vektor v_{out} , welcher der neuen Propagationsrichtung entspricht. Die Richtung des größten Eigenvektors des Diffusionstensors ε_1 ist gestrichelt in rot dargestellt. **B:** TEND als Funktion der Form des Diffusionstensors. Bei höherer Anisotropie (links) wird der einfallende Vektor v_{in} in Richtung des größten Eigenvektors ε_1 abgelenkt. Der Grad der Ablenkung sinkt mit abnehmender Anisotropie (von links nach rechts). **C:** Dargestellt sind vier Sonderfälle des TEND bei denen der einfallende Vektor v_{in} nicht abgelenkt wird, d.h. die Propagationsrichtung unverändert bleibt. Dies ist der Fall, wenn der einfallende Vektor parallel (links) oder senkrecht (rechts) zum größten Eigenvektor auf ein zylindrisches Diffusionsellipsoid (lineare Anisotropie) trifft oder parallel zur Ebene eines planaren („tellerförmigen“) Ellipsoides. Die Propagation bleibt ebenfalls unverändert im Falle eines kugelförmigen Ellipsoids, welches per Definition isotroper Diffusion entspricht. [nach ⁵⁴]

2.4.6. Implementierter Algorithmus für Standard-FT und LBFT

In der vorliegenden Arbeit wurde der TEND Algorithmus implementiert. Entsprechend Gl. 16 wurde der Wichtungsfaktor f durch c_l ersetzt und ergibt sich damit aus dem Datensatz. Der Wichtungsfaktor g ist mit 0.8 festgelegt. Entsprechend wird die neue Propagationsrichtung v_{out} mit 80% ($gD \cdot v_{in} = v_{out}$) die Richtung des letzten Propagationsschrittes v_{in} mit 20% ($(1 - g) v_{in}$) gewichtet. Die Iterationstrategie ist als konstante Schrittweise (CSS = Constant step size) mit einer Schrittlänge von 1/3 der Voxelgröße implementiert.

2.4.7. Energieminimierungs-Techniken

Anders als die genannten Linienpropagationsverfahren und TEND, die als lokale Verfahren zu betrachten sind, verfolgen die Energieminimierungs-Techniken einen übergeordneten, globalen Ansatz. Die beiden wesentlichen Vertreter dieser Kategorie sind die „fast marching technique“ und die „simulated annealing“ Ansätze. Beide Verfahren gehen von zwei frei wählbaren Punkten innerhalb des Datensatzes aus zwischen denen eine energetisch bestmögliche Verbindung hergestellt werden soll.

Bei der „fast marching technique“^{82,83} wird die Ausbreitung einer „virtuellen Welle“ ausgehend von einem der beiden Punkte in Abhängigkeit von einer Zeit t betrachtet. Die Geschwindigkeit der Ausbreitung in den verschiedenen Richtungen ist abhängig von der Richtung des größten Eigenvektors und der Länge des zugehörigen Eigenwertes. Dabei ist die Geschwindigkeit am höchsten, wenn die Richtung des Vektors parallel mit der Ausbreitungsrichtung der „Welle“ verläuft und der Eigenwert maximale Werte erreicht. Der Weg auf dem die Welle am schnellsten den Zielpunkt (zweiten Punkt) erreicht, entspricht dem Rekonstruktionsverlauf der Faserbahn.

Die „simulated annealing“ Ansätze (s. z.B. Poupon et al.⁸⁷) optimieren ebenfalls die Energieminimierung bei der Verbindung zweier Punkte. Angenommen sei die kürzeste Verbindung zwischen den beiden Punkten. Eine Linie auf dieser Verbindung stelle man sich als Gummiband vor, welches in seiner Elastizität oder „Steifheit“ variiert werden kann.

Der rekonstruierte Pfad dieser Technik basiert auf der Balance zwischen der Steifheit der Linie und dem Prozess der Energieminimierung. Dabei ist die Energie umso niedriger, je mehr sich der Verlauf der Linie an das Vektorfeld der Voxel anpasst. Erlaubt man der Verbindung maximale Flexibilität, werden daraus mehrere energetisch günstige Verbindungen resultieren, allerdings zu dem Preis erheblicher Abweichung von der idealen geraden Verbindung.

3. Methode

3.1. Patienten

Von September 2004 bis März 2008 wurden konsekutiv 40 Patienten mit supratentoriell und subkortikal intraaxial gelegenen Läsionen in unmittelbarer Nachbarschaft zum Tractus corticospinalis (TCS) in die Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien: Alter zwischen 18 und 70 Jahren; einwilligungsfähige Patienten; Pat. mit subkortikal gelegenen Läsionen ohne in der anatomischen Bildgebung offensichtlichen Beteiligung der Capsula interna, des Crus cerebri oder des Hirnstammes.

Ausschlusskriterien: Patienten jünger als 18 und älter als 70 Jahre; Pat. mit Z.n. hirnchirurgischen Eingriffen; Nicht einwilligungsfähige Patienten. Patienten mit Kontraindikationen für die Durchführung eines MRT (Träger eines Herzschrittmachers, einer künstlichen Herzklappe, eines Defibrillators, von Gefäß- oder chirurgischen Clips, von Gelenk- oder Gefäßprothesen, von Insulin- oder sonstigen intrakorporalen Pumpen und Ports, von Gehörimplantaten oder sonstigen extra- und intrakraniell Fremdmaterial wie Metallstiften (Piercing), Hautchips, Zahnspangen, Granat- oder Metallsplintern, einem intrauterin Pessar, Akupunktur-Nadeln, Tätowierungen oder Permanent make-up. Weiterhin Pat. mit Nieren- oder Lebererkrankungen (Z.n. Leber- oder Nierentransplantation), mit bekannter Unverträglichkeit (Allergie oder Überempfindlichkeit) gegen MRT-Kontrastmittel, Schwangere, Pat. mit Klaustrophobie).

Von diesen unterzogen sich 38 Patienten einer Operation mit dem Ziel der Teil- oder Kompletresektion, ein Patient lehnte die ihm angebotene Operation ab, einem weiteren Patienten wurde eine radiochirurgische Therapie empfohlen.

Sämtliche Patienten wurden einer präoperativen Zugangsplanung unter Zuhilfenahme einer standardisierten DTI-basierten Traktographie unterzogen.

Hierfür sowie für die weitere Auswertung der Daten erteilten die Patienten Ihre Zustimmung. Die Datenerhebung für diese Studie erfolgte retrospektiv anhand der präoperativ gewonnenen Bilddaten. Klinische Daten wurden anhand der vorliegenden Patientenakten gewonnen.

3.2. Bildgebung

3.2.1. MRT anatomisch

Bei sämtlichen Patienten wurde eine mittels Gadopentetatdimeglumin (Gd-DTPA, Magnevist®, Schering AG, Berlin, Deutschland, 0,1 mmol/kg KG, bei einer Konzentration von 0,5 mol/l entsprechend 15ml bei 75kg) kontrastmittelunterstützte T1 gewichtete dreidimensionale isotrope Bildgebung des Schädels durchgeführt, welche als MPRAGE (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) Sequenz sagittal akquiriert und axial rekonstruiert wurde. Sequenzparameter waren:

TR 2250 ms, TE 26 ms, TI 900 ms, Flipwinkel 9°, Bildmatrix 256 x 256, FOV 256 x 256 mm, Schichtdicke 1 mm, Voxelgröße 1 x 1 x 1 mm³ ohne Zwischenraum, 192 sagittale Schichten, Bandbreite 150 Hz/Px

Akquisitionszeit 4:18 min

Weiterhin wurde eine dreidimensionale T2 gewichtete Bildgebung mit Constructive Interference Steady State Sequenz (CISS) erstellt. Sequenzparameter waren:

TR 3200 ms, TE 409 ms; 1 Akquisition, Flipwinkel 120°, Bildmatrix 256 x 256, FOV 250 x 250 mm, Schichtdicke 1 mm, Voxelgröße 1 x 1 x 1 mm³ ohne Zwischenraum, Bandbreite 751 Hz/Px

Akquisitionszeit 4:43 min.

Die anatomische Bildgebung erfolgte an einem Magnetresonanztomographen der Feldstärke 1.5 Tesla (Vision) der Fa. Siemens (Siemens AG Medical

Solutions, Erlangen, Germany).

3.2.2. Diffusion tensor imaging / DTI

Die Diffusionstensorbildgebung (DTI = Diffusion tensor imaging) erfolgte als single-shot spin-echo diffusionssensitive echo-planare Bildgebung (EPI) in Paralleltechnik (GRAPPA = GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions).³¹ Accelerationsfaktor war 2. Jeweils zwei Durchläufe mit je zwei Acquisitionen wurden mit folgenden Sequenzparametern durchgeführt:

TR 7900ms, TE 68ms, 12 noncollineare noncoplanare Diffusionsrichtungen, b-Werte 0 und 700 s/mm², Bildmatrix 128x128, FOV 205 x 205 mm, Schichtdicke 1.6 mm, Voxelgröße 1,6 x 1,6 x 1,6 mm³ ohne Zwischenraum, 80 transversale Schichten, Bandbreite 2442 Hz/Px, 75% partielle Fourier-Technik.
Akquisitionszeit 8:20 min

Die Datenakquisition erfolgte an einem Siemens head-only MR-Tomographen der Feldstärke 3 Tesla mit einer 8-Kanal Kopfspule (Allegra®, Siemens Medical System, Erlangen, Germany).

3.2.3. Funktionelles MRT

Die Datenaufnahme erfolgte ebenfalls an einem Siemens head-only MR-Tomographen der Feldstärke 3 Tesla mit einer 8-Kanal Kopfspule (Allegra®, Siemens Medical System, Erlangen, Germany). Zur Lokalisation der primären Repräsentationen des motorischen Fuß-, Hand- und Zungenareals im Gyrus praecentralis (GPC) wurde ein funktionelles MRT (fMRT) in der betroffenen Hemisphäre durchgeführt. Das fMRT umfasst ein Paradigma im Blockdesign und eine „blood oxygenation level dependent“ (BOLD)-sensitive EPI-Sequenz, mit den folgenden Sequenzparametern:

TR 2640 ms, TE 30 ms, Flipwinkel 90°, Bildmatrix 64 x 64, FOV 192 x 192 mm, 36 transversale Schichten mit einer Schichtdicke

von 3mm und je 0.75 mm Zwischenraum, Voxelgröße 3 x 3 x 3 mm³, Bandbreite 2604Hz/Px

Akquisitionszeit 4:17 min

Eine Distorsionskorrektur der EPI erfolgte online mittels „point spread function mapping“.¹¹⁵

Die Patienten hatten während der Bildgebung alternierend einfache Bewegungen des Fußes, der Hand und der Zunge auszuführen. Die Bewegungsaufforderung wurde über einen außerhalb des Scannerraumes stehenden Projektor via abgeschirmtes Bohrloch auf einen an der Spule für den Patienten sichtbaren Spiegel projiziert. Die Patienten sollten Flexionsbewegungen der Finger und Zehen kontralateral zur betroffenen Hemisphäre sowie symmetrische Pendelbewegungen der Zunge ausführen. In einem Blockdesign waren für die Bewegung zum Beispiel des Fußes die Bewegungen der Finger und der Zunge als Ruhephase definiert. Insgesamt wurden somit 192 Durchgänge mit acht Blöcken (Zungen, Finger, Fuss) zu je 21 Sekunden aufgenommen. Die Patienten wurden hierbei aufgefordert die Bewegungen in einer Frequenz von ca. 2Hz auszuführen, diese langsame Frequenz wurde gewählt um akzidentelle Bewegungen des Kopfes zu minimieren.

Die Daten wurden anschließend mit der Software BrainVoyager QX (Version 1.6, Brain Innovation B.V., Maastricht, The Netherlands) analysiert.

Nach Korrektur der schichtabhängigen Zeitverschiebungen mittels SINC-Interpolation³⁵ und dreidimensionaler Bewegungskorrektur wurden die Serien einer zeitlichen „high-pass Filterung“ von drei Datenpunkten unterzogen. Lineare Verschiebungen des Signals im Zeitverlauf jedes Pixels wurden entfernt. Die Fusionierung von fMRT und anatomischem MRT erfolgte in zwei Schritten. Zunächst erfolgte eine Koregistrierung auf Grundlage eines automatisierten „header-based“ Algorithmus, gefolgt von einer manuellen Feinjustierung entlang der Rotations- und Parallelachsen.

Im Bereich jedes Voxels wurde ein der hämodynamischen Idealantwort angepasster und der Bewegungsfolge des Blockdesigns entsprechender Zeitverlauf mit dem Zeitverlauf des gemessenen BOLD-Signals statistisch mittels t-Test korreliert. Daraus ergab sich ein Korrelationskoeffizient r . Die

Daten wurden anschließend auf einen Schwellenwert von 66% des Maximalwertes von r im Bereich der funktionellen Repräsentation im GPC für die einzelnen Bewegungsmuster eingestellt und ggf. der Korrelationskoeffizient r manuell nachjustiert, um eine vergleichbare Größe der motorischen Repräsentationen im GPC zu erhalten.

3.2.4. Datenaufbereitung und Bildfusion

Die Daten der anatomischen und funktionellen MRT als auch der Diffusionstensorbildgebung wurden im DICOM-Format exportiert, und mit dem Softwarepaket PatXfer® 5.1 und iPlan® 2.5 Cranial (beide BrainLAB, Feldkirchen, Germany) weiterbearbeitet. PatXfer formatiert die anatomische und funktionelle Bildgebung in das herstellereigenspezifische xBrain-Format, welches die Prozessierung mit iPlan ermöglicht, wohingegen die Diffusionstensorbildgebung direkt in iPlan integriert wird.

Sämtliche Datensätze werden mittels einer halbautomatischen rigiden Transformation fusioniert, basierend auf einem „intensity-based-pyramidal-Algorithmus“.⁹⁶ Um ungewollte Einflüsse von Distorsionsartefakten auf das Fusionsergebnis zu minimieren, wurde das anatomische Areal, auf welches sich der Fusionsalgorithmus bezieht, auf distorsionsarme Regionen beschränkt. Da Distorsionsartefakte als Grenzflächenphänomen kalottennah auftreten, erfolgte die Beschränkung mittels einer kubischen Auswahlbox im wesentlichen auf das Zerebrum mit marginaler Beteiligung der äußeren Liquorräume.

Das Fusionsergebnis wurde unabhängig von einem Neuroradiologen und einem Neurochirurgen evaluiert und sofern notwendig, manuell im Konsens feinjustiert. Kriterien für eine Korrektur waren hierbei die Übereinstimmung im Bereich der Kortexoberfläche, hier der Hirnwindungen und -furchen, der Seitenventrikel, des dritten Ventrikels, des Crus cerebri und des Hirnstamms bis auf Höhe der Pons.

Die Kalkulation des „apparent diffusion coefficients“ (ADC), der Karte der fraktionellen Anisotropie und deren Farbcodierung erfolgte automatisiert mittels iPlan entsprechend der detaillierten Darstellung von Nimsky et al.⁷³

3.3. Fibertracking

3.3.1. Fibertracking und Lesion-based Fibertracking

Lesion-based Fibertracking (LBFT) ist eine Trackingprozedur die im Anschluß und auf Grundlage eines standardisierten Traktographieverfahrens zur Darstellung des TCS in der läsionstragenden Hemisphäre angewendet wird. Es wird zunächst bei allen Patienten das Standardverfahren (Standardfaserbahn) zur Darstellung des TCS durchgeführt – entsprechend dem von anderen und uns publizierten Verfahren^{10,36,66,68,70,71,95} – gefolgt von dem zusätzlichen Schritt des LBFT. Ziel von LBFT ist es, die Aussagekraft der Faserbahndarstellung in der unmittelbaren Nachbarschaft der Läsion zu verbessern. LBFT startet deshalb in der Region, in der der Abstand zwischen Läsion und Standardfaserbahn minimal ist. Die Standardfaserbahn dient dabei als Führung im Sinne eines „guide wire“ für die Positionierung der Startregion („seed-VOI“). Die Prozedur des LBFT kann in fünf Schritte untergliedert und wie folgt zusammengefasst werden (s.a. Abb. 7 und Abb. 12, Flow chart):

1. Die kürzeste Distanz zwischen Läsion und Standardfaserbahn wird bestimmt und eine „seed-VOI“ in dieser Region platziert, die das Faserbündel des Standardverfahrens einschliesst und um einen bestimmten Betrag überragt (s.a. b in Abb. 7).
2. Der Trackingalgorithmus wird mit definierten Parametern gestartet (s.a. Kapitel 3.3.3. Determination der FT Parameter).
3. Mit einer zweiten VOI (retain function), platziert im Mesenzephalon, werden ausschließlich Fasern selektiert die der Pyramidenbahn zuzuordnen sind (s.a. c in Abb. 7).
4. und 5. Mit einer dritten VOI (exclude function) werden Fasern, die nicht den Gyrus praecentralis (Schritt 4) erreichen oder die in ihrem Verlauf nicht dem antizipierten Verlauf der Pyramidenbahn entsprechen (Schritt 5), insbesondere im Bereich der Capsula interna (CI), ausgeschlossen.

Sämtliche Traktographieverfahren werden auf der FA- und farbkodierten Direktionskarte („color-coded directionality maps“) durchgeführt.

Im Folgenden wird die Anwendung des Standardverfahrens für die Traktographie (Standardfaserbahn), anschliessend die Evaluation und Definition der für LBFT verwendeten Parameter dargestellt. Die Anwendung von LBFT auf das Patientenkollektiv und Testung auf inter-rater und intra-rater Reliabilität wird zum Abschluß wiedergegeben.

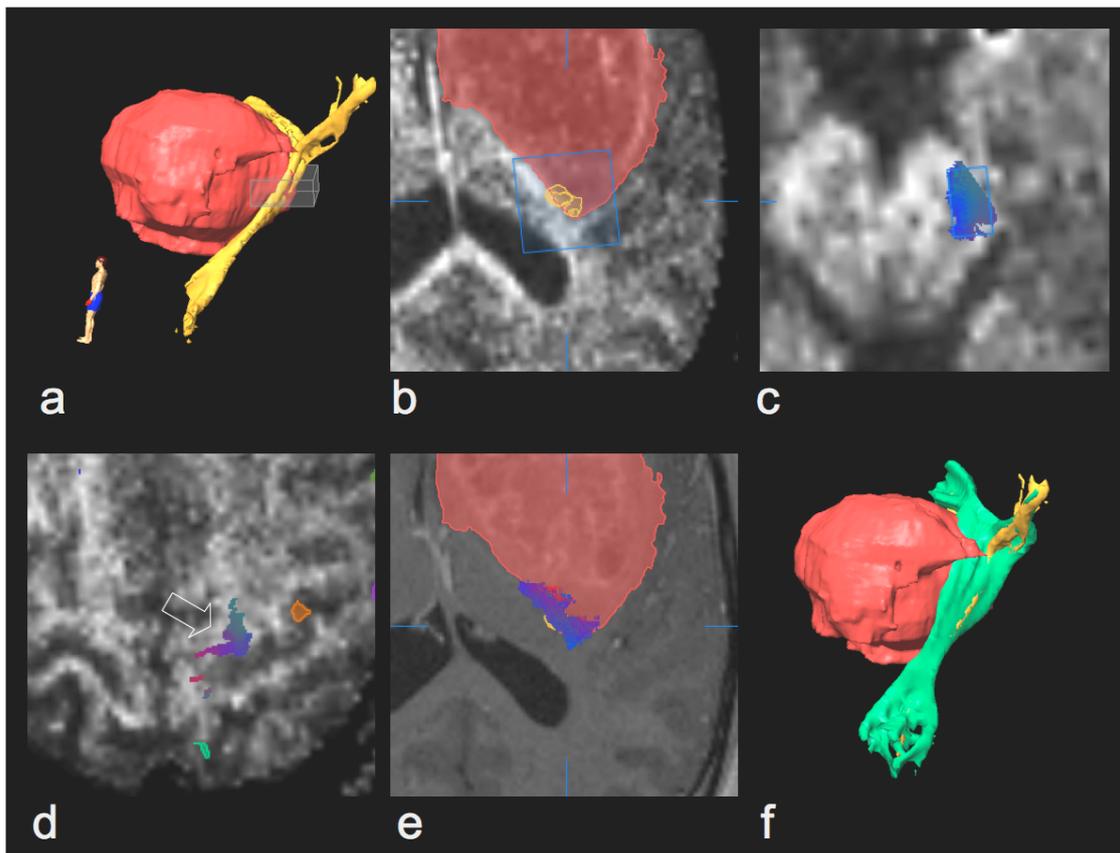


Abb. 7: Lesion-based FT. **a** und **b**: Positionieren der "seed-VOI" um alle Anteile der Standardfaserbahn (gelb) im Bereich der kürzesten Distanz zwischen Läsion und Faserbahn. Die "seed-VOI" überragt die Faserbahn um 10mm. Nach Starten des Trackingverfahrens erfolgt die Selektion der Fasern im Bereich des CP (**c**) mittels "retain-VOI" und im Bereich des GPC mittels „exclude-VOI“ (**d**). Die resultierende neue Faserbahn (**e**) wird dreidimensional rekonstruiert (grün in **f**).

3.3.2. Standard Fibertracking

Für das Standardverfahren (Standardfaserbahn) zur Darstellung des TCS wird der GPC und die kortikalen Repräsentationen des primärmotorischen Fuß-Hand- und Zungenareals identifiziert. Die Identifikation des GPC erfolgt anhand der bek. anatomischen Landmarken¹¹⁴ – „bracket sign“, „precentral sulcus T“,

„handknob“, etc. – auf der T1w und T2w MRT. Die Repräsentationen der funktionellen Areale werden anhand der fMRT identifiziert. In Fällen bei denen die Identifikation des GPC alleine anhand der anatomischen Landmarken unsicher bleibt (z.B. aufgrund von Tumorödem mit Verschiebung und/oder Verzerrung des GPC) werden die fMRT-Areale zur Lokalisation des GPC zur Hilfe genommen.

Distorsionartefakte können in der, hierfür besonders anfälligen DTI zu Verzerrungen führen, sodaß es trotz Fusion der anatomischen mit der diffusionsgewichteten Bildgebung zu minimalen Verschiebungen zwischen den Bildgebungsmodalitäten kommen kann. FT, respektive das Definieren der VOIs erfolgt daher auf der diffusionsgewichteten Bildgebung. Die Identifikation des GPC muß hierfür auf der FA- und farbkodierten Direktionskarte („color-coded directionality maps“) nachvollzogen werden.

Das Start- oder „seed-VOI“ wird separat für das motorische Fuß-, Hand- und Zungenareal in den GPC lokalisiert, entsprechend den funktionellen Repräsentationen. Die Größe der VOI wird dabei so gewählt, daß der GPC in seiner rostro-kaudalen Ausdehnung voll erfasst wird, ohne dabei den postcentralen Gyrus und die rostral gelegenen Gyrii mitzuerfassen (s.a. Abb 8). Die Größe in der kranio-kaudalen Ausrichtung ist ca. 15 bis 25 mm und ist so gewählt, dass die graue Substanz mit der angrenzenden weißen Substanz erfasst wird. Die mediale und laterale Begrenzung wird im Wesentlichen durch die funktionellen Areale bestimmt.

Der Fibertrackingprozeß wird initiiert mit einem FA- threshold von 0.2 und einer minimalen Faserlänge der getrackten Fasern von 40mm. Der maximale Deflexionswinkel zwischen zwei Propagationsschritten – die maximale Gradabweichung zwischen zwei Trackingschritten – darf 20° betragen.

Eine zweite VOI („retain-VOI“) wird innerhalb der Pons an der Stelle lokalisiert, an der der TCS in der farbkodierten Direktionskarte („color-coded directionality maps“) eine eindeutig kranio-kaudale Vorzugsrichtung zeigt (blau).⁴¹ Die Größe der VOI wird so gewählt, daß in der axialen Schichtung ausschließlich absteigende Fasern erfasst werden. Die Höhe (kranio-kaudale Ausrichtung) der VOI ist auf wenige Schichten (1-3 Schichten) beschränkt, um eine falsch positive Selektion zu vermeiden. Die „retain-Funktion“ eliminiert alle Fasern die nicht innerhalb der VOI verlaufen (s.a. Abb 10). Es werden also in der

Kombination der "seed-VOI" im GPC mit der "retain-VOI" in der Pons ausschliesslich Fasern selektiert, die durch beide Volumen verlaufen. Es resultieren entsprechend den funktionellen Repräsentationen drei Faserstränge die in ihrem Verlauf bezüglich Homogenität und abweichende Fasern (falsch positive) beurteilt werden. Fasern die im Bereich des Cortex, der CI und dem Pedunculuc cerebri von dem antizipierten Verlauf abweichen werden selektiv eliminiert. Hierfür wird eine in der Größe individuell angepasste VOI mit Ausschlußfunktion („exclude-VOI“) um abgrenzbare Abschnitte der abberanten Fasern platziert.

Die Faserbahnen werden abschliessend als dreidimensionales Modell entsprechend beschriebenen Vorgaben rekonstruiert⁷³. Es handelt sich dabei um ein oberflächenbasiertes Verfahren („surface-rendered“), bei dem die 3D-Rekonstruktion entlang den randständigen Fasern generiert wird.

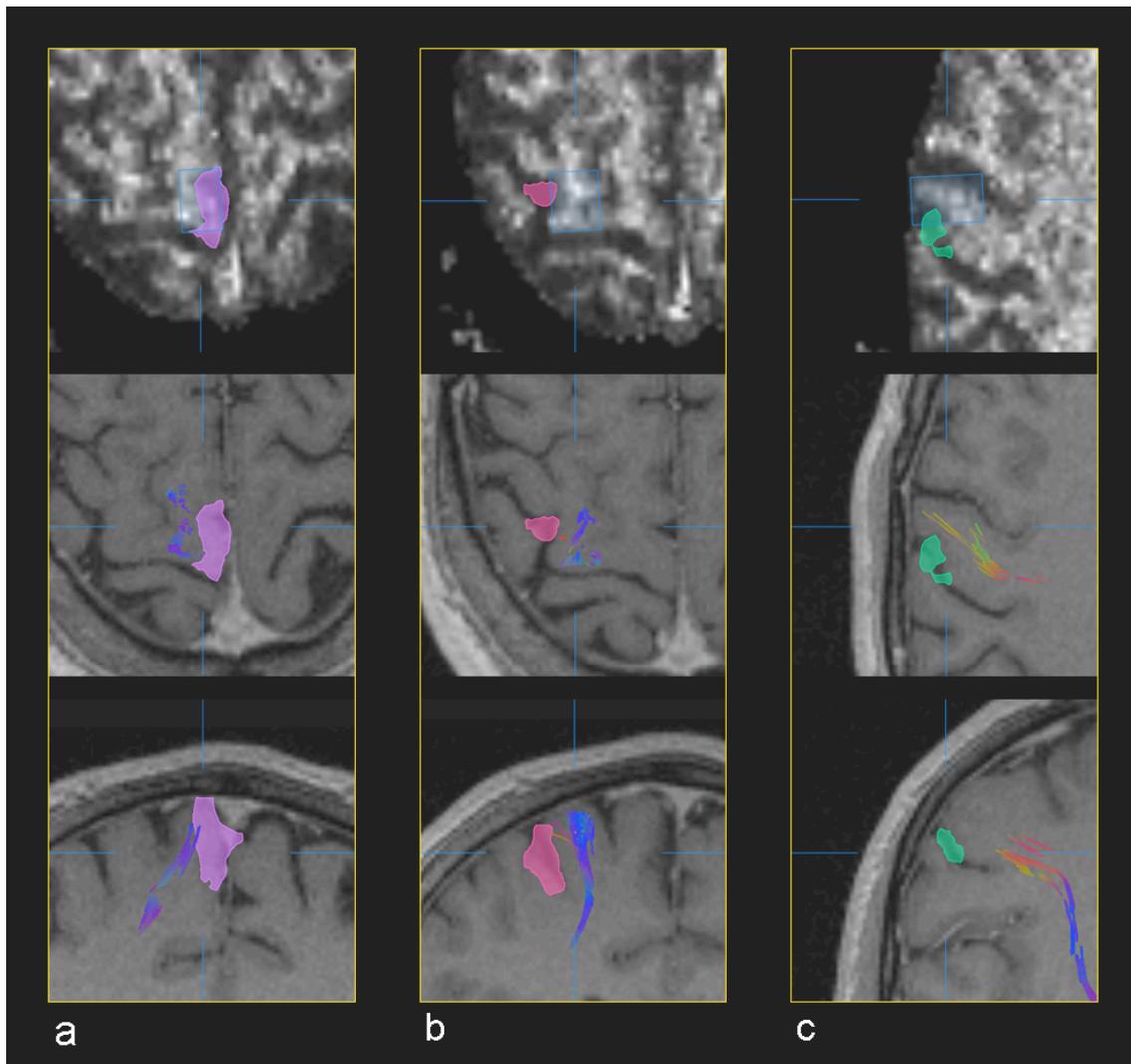


Abb. 8: Position der “seed-VOI” in Standard-FT. Die obere Reihe (Intensitätskodierte FA Karte) zeigt die Position der “seed-VOI” in Bezug zu den kortikalen fMRT Repräsentationen von Fuß (a), Hand (b) und Zunge (c). Die mittlere und untere Reihe (T1w +KM) zeigt die resultierenden Fasern nach Abschluß des Standardverfahrens. Obere und mittlere Reihe: Axiale Schicht, untere Reihe: Koronare Schicht.

3.3.3. Determination der FT Parameter

Entsprechend der obigen Zusammenfassung (s.a. Abs. 3.3.1. Fibertracking und Lesion-based Fibertracking) wird für LBFT eine neue “seed-VOI” im Bereich der kürzesten Distanz zwischen Läsion und Standardfaserbahn positioniert. Die resultierenden Fasern werden durch die Positionierung einer zweiten VOI mit „retain function“ im Bereich des Mittelhirns selektiert.

Die folgenden Variablen für LBFT wurden zur Optimierung des Verfahrens evaluiert:

1. Die Größe der "seed-VOI" welche im Bereich der kürzesten Distanz zwischen Läsion und Standardfaserbahn positioniert wird.
2. Die Position der zweiten VOI ("retain-VOI").
3. Der minimale FA-Wert (FA-threshold) für LBFT.

Sämtliche Teste wurden an jeweils fünf zufällig ausgewählten Patienten des Gesamtkollektivs durchgeführt. Wobei die Größe der "seed-VOI" und die Position der zweiten VOI in sämtlichen Kombinationen, die Determination des FA Wertes mit allen drei Größen der "seed-VOI" in Kombination mit der superioren Position der "retain-VOI" im Pedunculus cerebri getestet wurde.

Die Ergebnisse wurden jeweils anhand der Faserzahl des resultierenden Faserbündels, des maximalen Durchmessers und des Durchmessers in Richtung der Läsion ausgewertet (s.a. Abs. 3.4.2. Quantitative Auswertung und 4.3. Determination der FT Parameter).

1. Die Größe der "seed-VOI" wurde in drei Größen in Bezug auf die Ausdehnung senkrecht zum Faserverlauf des Standardfaserbündels getestet. Die Größe wurde hierbei so gewählt, daß die VOI das Faserbündel marginal (0 bis max. 2mm), mit 5mm und 10mm überragte. Die Ausdehnung der VOI in Richtung des Faserverlaufes war einheitlich 10mm (s.a. Abb 9).
2. Die Position der zweiten VOI, der VOI mit retain-Funktion („retain-VOI“) wurde für zwei Positionen getestet. Eine VOI wurde auf der betroffenen Seite in den medio-posterioren Pedunculus cerebri positioniert. Größe und Form der kubischen VOI wurden hierbei in der Ebene senkrecht zum Faserverlauf an die anatomische Form des Pedunculus um die kranio-kaudal verlaufenden Fasern angepasst (s.a. Abb 10). Die Größe in Richtung des Faserverlaufes betrug einheitlich 3mm.

Die zweite Position entsprach der Position der "retain-VOI" des Standardverfahrens, wurde also innerhalb der Pons an der Stelle

lokalisiert, an der der TCS in der farbkodierten Direktionskarte (“color-coded directionality maps”) eine eindeutig kranio-kaudale Vorzugsrichtung zeigt (blau).⁴¹ Die Größe in der axialen Ebene wird ebenfalls so gewählt, daß ausschließlich absteigende Fasern erfasst werden. Die Höhe (kranio-kaudale Ausrichtung) der VOI ist auf wenige Schichten (1-3 Schichten) beschränkt.

Die beiden Positionen wurden jeweils für alle drei Größen der “seed-VOI” getestet, sodaß insgesamt sechs Kombinationen evaluiert wurden.

3. Der FA-threshold wurde jeweils mit den Werten 0,15 und 0,2 für alle drei Größen der “seed-VOI” in Kombination mit der Position der “retain-VOI” im Pedunculus cerebri evaluiert.

Beste Ergebnisse ließen sich mit den folgenden und im weiteren Verfahren etablierten Variablen erzielen: Eine Größe der “seed-VOI” welche das Standardfaserbündel um 10mm überragt, eine Position der zweiten VOI (mit „retain-Funktion“) im Pedunculus cerebri und einen FA treshold von 0,15. Die Detailergebnisse werden im Ergebnisteil 3.3. Quantitative Auswertung wiedergegeben.

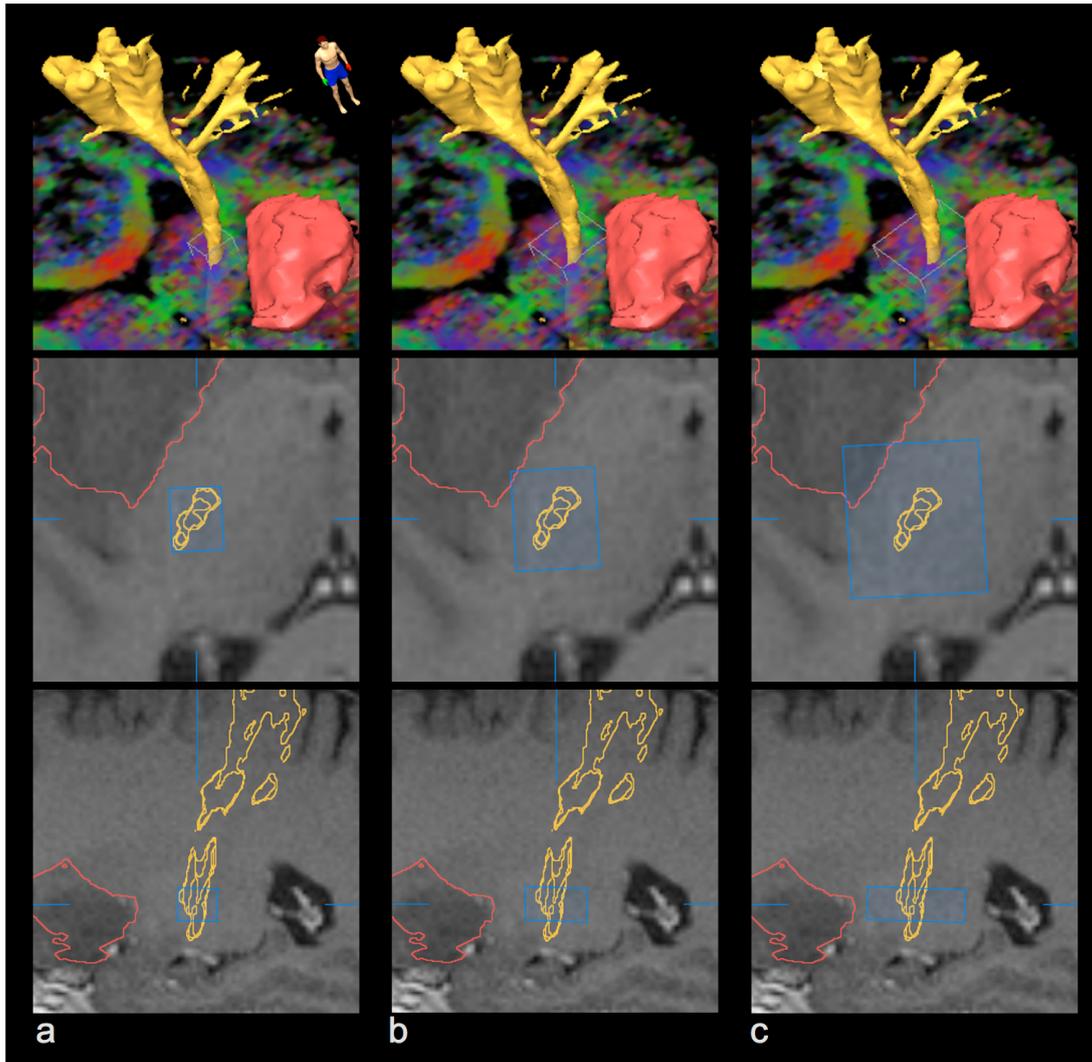


Abb. 9: Größenevaluation der "seed-VOI" (blau) für LBFT. Die "seed-VOI" überragt die drei Anteile der Standardfaserbahn (gelb) marginal (a), um 5mm (b) und um 10mm (c). Obere Reihe: 3D Ansicht mit Farbkodierter FA – Karte, mittlere (axial) und untere (sagittal) Reihe T1w + KM. Rot: Tumor.

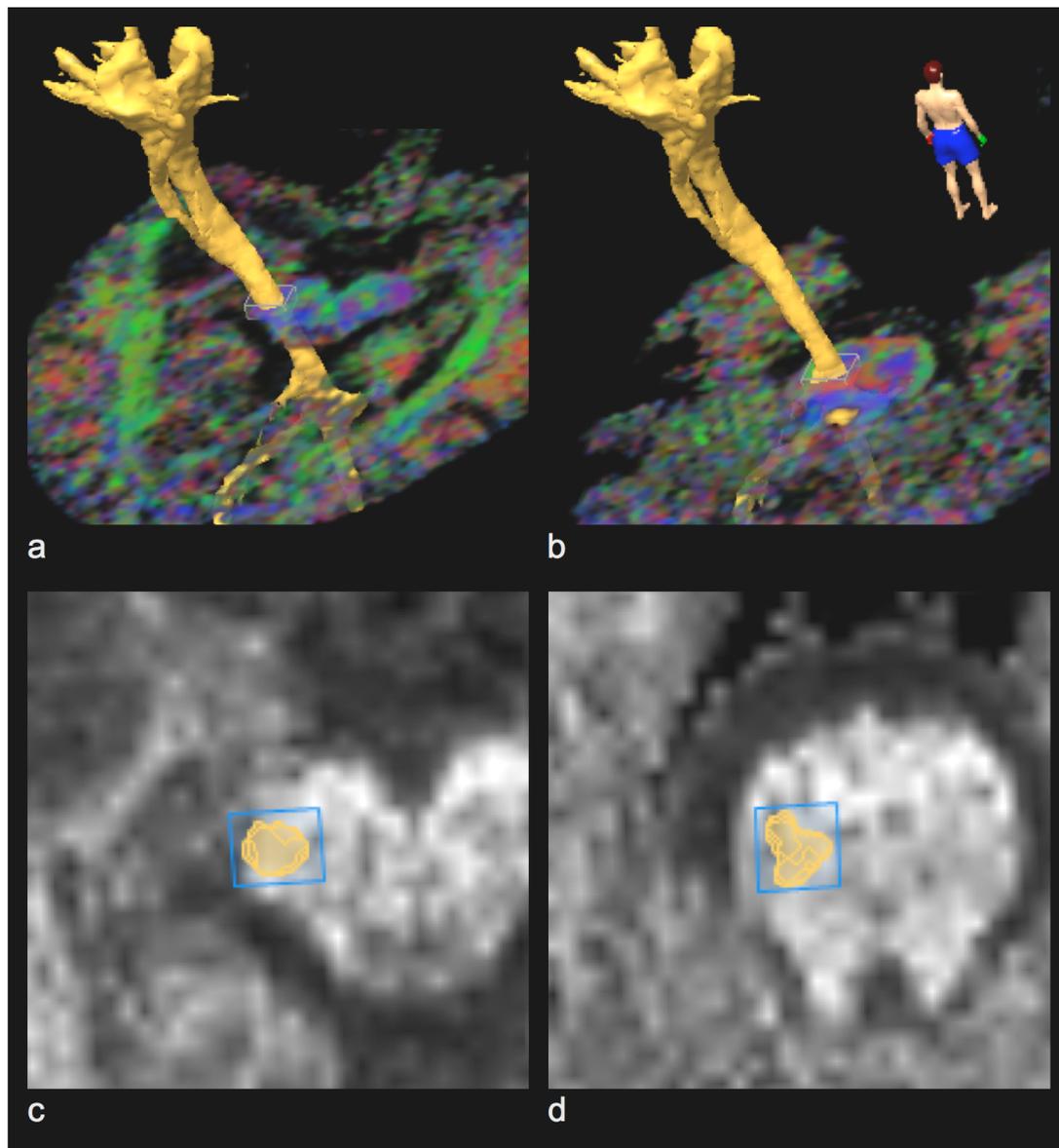


Abb. 10: Lageevaluation der "retain-VOI" für LBFT. Position im PC (**a** und **c**), in der Pons (**b** und **d**). Obere Reihe: 3D Ansicht mit Farbkodierter FA – Karte, untere Reihe: Intensitätskodierte FA Karte, axial.

3.3.4. Lesion-based Fibertracking

Wie bereits oben dargestellt (s.a. Abs. 3.3.1. Fibertracking und Lesion-based Fibertracking), ist das Ziel von LBFT, die Aussagekraft der Faserbahndarstellung in der unmittelbaren Nachbarschaft der Läsion zu verbessern. LBFT startet deshalb in der Region in der der Abstand zwischen Läsion und Standardfaserbahn minimal ist. Die Standardfaserbahn dient dabei als Führung im Sinne eines „*guide wire*“ für die Positionierung der "seed-VOI".

Analog zu der oben genannten Zusammenfassung erfolgt die Anwendung des Algorithmus LBFT auf das Gesamtkollektiv mit den zuvor evaluierten Parametern in fünf Schritten. Einen Überblick über das Verfahren geben die Abb. 7, 11 und 12 (Flow chart):

1. Die minimale Distanz zwischen Läsion und den kumulativen Faserbahnen (Fuß, Hand, Zunge) des Standardverfahrens („Standardfaserbahn“) wird anhand der anatomischen Bildgebung (T1w +KM, T2w) bestimmt. In den Fällen, in denen eine klare Abgrenzung zwischen Läsion und umliegenden Gewebe besteht (kräftiges randständiges oder homogenes KM-Enhancement) und damit die Möglichkeit einer dreidimensionalen Rekonstruktion der Läsion (semiautomatische interpolierte Segmentation, surface rendered 3D Rekonstruktion), erfolgt die Bestätigung der minimalen Distanz im dreidimensionalen Modus. Eine „seed-VOI“ wird in dem Bereich der kürzesten Distanz um die Standardfaserbahn positioniert, deren Größe die Standardfaserbahn um 10mm überragt. Die Größe der kubischen „seed-VOI“ in Verlaufsrichtung der Fasern beträgt einheitlich 10mm. (s.a. b in Abb. 7)
2. Der Trackingalgorithmus wird mit einem FA-threshold von 0.15, einer minimalen Faserlänge von 40mm und einem maximalen Deflexionswinkel zwischen zwei Propagationsschritten von 20° initiiert.
3. Die zweite VOI mit retain-Funktion („retain-VOI“) wird in den medio-posterioren Pedunculus cerebri positioniert. Größe und Form der kubischen VOI wird hierbei in der Ebene senkrecht zum Faserverlauf an die anatomische Form des Pedunculus um die kranio-kaudal verlaufenden Fasern angepasst. Die Größe in Richtung des Faserverlaufes beträgt einheitlich 3mm (s.a. c in Abb. 7). Die retain-Funktion eliminiert alle Fasern die nicht durch diese VOI verlaufen. Analog zum Standardverfahren werden also ausschliesslich Fasern selektiert, die durch die „seed-VOI“ und die zweite VOI verlaufen, jedoch mit dem Unterschied, dass die zweite VOI im Pedunculus cerebri statt in der Pons positioniert ist.
4. Fasern, die den Kortex nicht im Bereich des GPC erreichen werden

mittels einer dritten VOI - mit Ausschlußfunktion („exclude-VOI“) - eliminiert. Hierfür wird anhand der anatomischen und diffusionsgewichteten Bildgebung der GPC in der axialen Schichtung identifiziert und die kubische VOI in Größe und Form den zu eliminierenden Fasern angepasst. Es hat sich dabei bewährt, eine kleine VOI als Würfel schrittweise über den Kortex jenseits des GPC zu führen und die entsprechenden Fasern zu löschen. In Fällen, in denen die Identifikation des GPC alleine anhand der anatomischen Landmarken unsicher bleibt, dienen die fMRT-Areale als Identifikationshilfe für den GPC oder als alleiniges Selektions-kriterium.

5. Die resultierenden Fasern werden bezüglich Verlauf und Homogenität beurteilt. Weichen sie dabei von dem antizipierten Verlauf der Pyramidenbahn im Bereich der Corona radiata und insbesondere im Bereich der Capsula interna (CI) ab (falsch positiv), werden diese selektiv eliminiert. Ggf. müssen dafür einzelne Fasern selektiert und gelöscht werden. Dies erfolgt mittels der individuell angepassten VOI mit Ausschlußfunktion die um abgrenzbare Abschnitte der abberanten Fasern platziert wird.

Ein dreidimensionales Modell des Faserbündels als Hüllstruktur der randgebenden Fasern wird abschliessend generiert. Wie im Verfahren des Standardfaserbündels handelt es sich dabei um eine oberflächenbasierte Rekonstruktionstechnik („surface rendered“). (s.a. Abb 11).

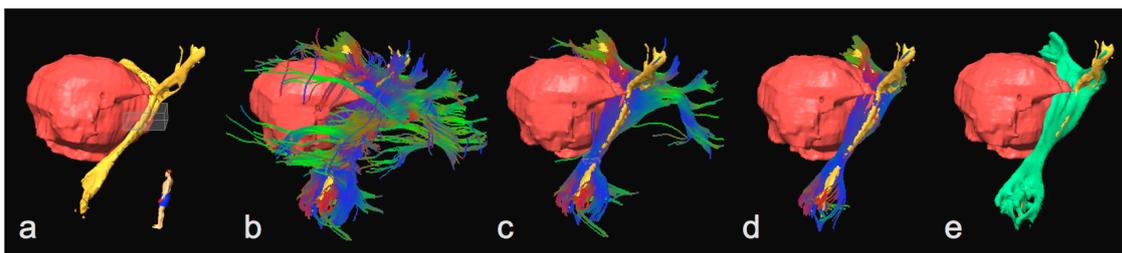


Abb. 11: Lesion-based FT mittels sog. „Multi-VOI Approach“: Positionieren der „seed-VOI“ (a), sämtliche Fasern ausgehend von der „seed-VOI“ (b), nach Selektion mittels „retain-VOI“ im Bereich der Pons (c), nach Ausschluß von abberanten Fasern und Fasern außerhalb des GPC mittels „exclude-VOI“ (d), nach 3D-Rekonstruktion (e). In a ist die Richtung der Ansicht angegeben. Rot: Tumor.

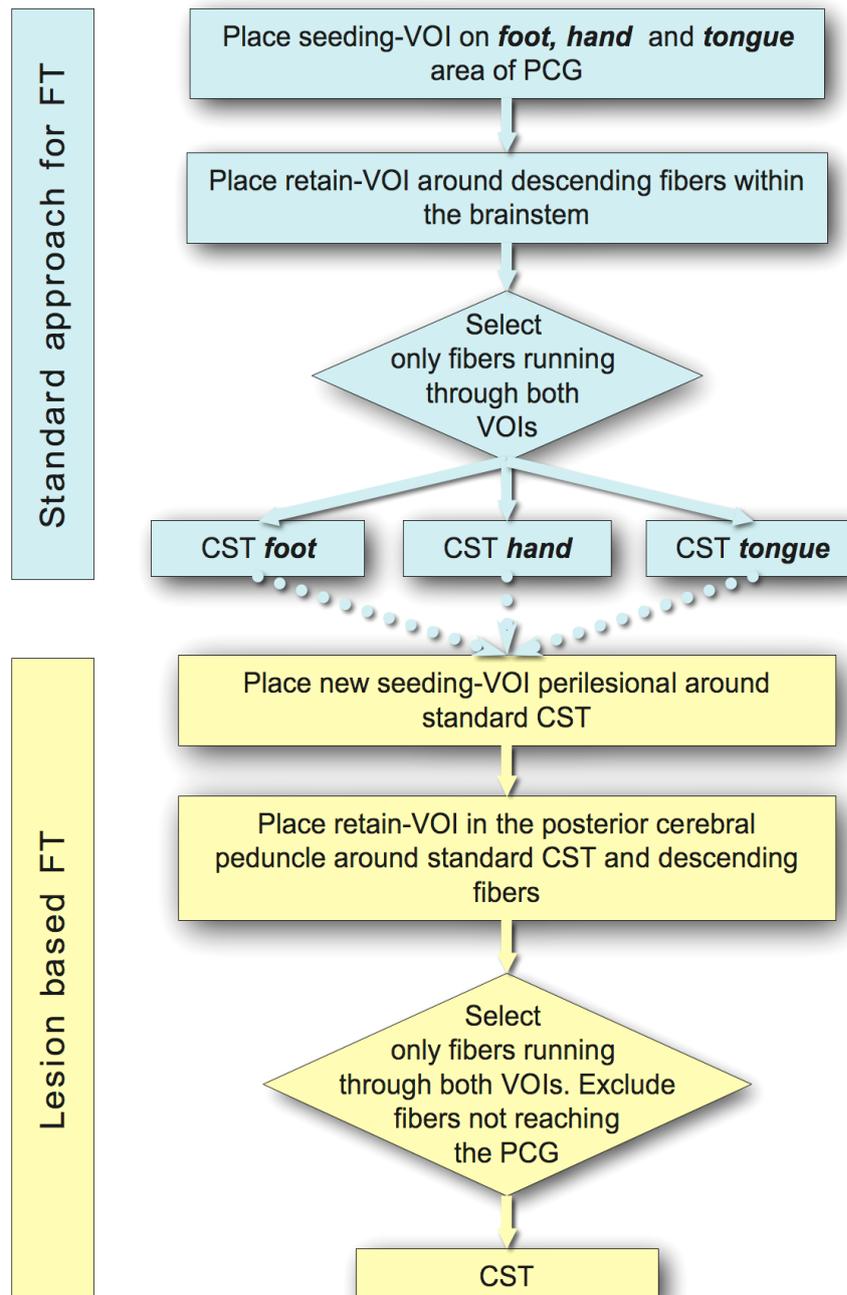


Abb. 12: Flow-chart für den Ablauf von Standard-FT (blau) und LBFT (gelb)

In fünf Patienten befand sich die Läsion subcortical am Übergang von weißer zu grauer Substanz, der Bereich der kürzesten Distanz zwischen Läsion und Standardfaserbahn damit im Bereich der Corona radiata. Die einzelnen Anteile des TCS von den motorischen Repräsentationen des Fußes, der Hand und der Zunge bildeten daher noch keine Einheit sondern waren fächerartig auseinandergespreizt. In diesen Fällen wurde die "seed-VOI" für LBFT nicht im

Bereich der kürzesten Distanz, sondern an der proximalsten Stelle platziert, an der die drei Anteile des TCS bereits eine Einheit bilden, die Läsion aber noch nah ist.

3.3.5. Inter-rater und intra-rater Reliabilität von Lesion-based Fibertracking

Das Verfahren LBFT wurde auf inter- und intrarrater Reliabilität untersucht. Für die inter-rater Reliabilität – die Testung zur Wiederholbarkeit des Ergebnisses zwischen zwei unabhängigen Untersuchern – wurden willkürlich aus dem Gesamtkollektiv die Datensätze von fünf Patienten ausgewählt und das Verfahren des LBFT von zwei Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt. Beide Untersucher waren bereits im Vorfeld mit dem Verfahren LBFT vertraut. Die „Region of interest“, also die Stelle an der das Faserbündel von Standard-FT der Läsion am nächsten kommt, wurde im Vorfeld festgelegt um einen Bias diesbezüglich auszuschliessen. Größe und Position der „seed-VOI“ sowie der weiteren VOIs wurde anhand der gegebenen Parameter von den Untersuchern individuell definiert.

Für die intra-rater Reliabilität – also die Testung zur Wiederholbarkeit des Ergebnisses bei mehrfacher Anwendung eines Untersuchers – wurde willkürlich aus dem Gesamtkollektiv der Datensatz eines Patienten ausgewählt und das Verfahren LBFT von einem Untersucher fünf mal an dem gleichen Patienten durchgeführt. Der Untersucher war bereits zuvor mit LBFT vertraut.

3.4. Evaluation

3.4.1. Qualitative Auswertung Lesion-based Fibertracking

Für beide Fibertrackingverfahren – Standard-FT als auch LBFT – wurde das Ergebnis der Faserbahndarstellung von einem Neurochirurgen und einer Neuroradiologin gemeinsam qualitativ evaluiert. Beurteilt wurden die Homogenität des Faserbündels und die Übereinstimmung des Faserverlaufes mit dem antizipierten Verlauf des TCS im Bereich des Hirnstammes (Pons),

dem Pedunculus cerebri, der CI und der Corona radiata. Variablen waren ein akzeptables oder nicht akzeptables Ergebnis.

Kriterien für einen akzeptablen Faserverlauf waren:

- Der Ursprung der Fasern im GPC
- Der antizipierte Verlauf der Fasern im Bereich der Corona radiata.
- Der Verlauf im hinteren Kapselschenkel der inneren Kapsel (CI) entsprechend der funktionellen Distribution der Fuß-, Hand- und Zungenfasern.
- Der Verlauf im medioposterioren Teil des Pedunculus cerebri.
- Ein medio-ventraler Verlauf im Bereich der Pons für das „Standardfaserbündels“ und des Faserbündels des LBFT. Das Faserbündel des LBFT durfte darüberhinaus Fasern im oberen Kleinhirnschenkel aufweisen. Ebenfalls als akzeptables Ergebnis wurde die Kreuzung von Fasern auf die Gegenseite unterhalb des unteren Drittels der Pons gewertet.

Kriterien für ein homogenes Faserbündel waren:

- Die Fasern innerhalb des Faserbündels mussten in der weißen Substanz und insbesondere im Bereich der CI einen gleichsinnigen Verlauf aufweisen, d.h. querverlaufende Fasern innerhalb des Faserbündels stellten keinen homogenen Verlauf dar.

3.4.2. Quantitative Auswertung Lesion-based Fibertracking

Folgende quantitativen Parameter wurden erhoben und analysiert (s.a. Abb. 13):

1. Die Anzahl der Fasern des Standardfaserbündels und des Faserbündels von LBFT. Die Anzahl an Fasern des Standardfaserbündels sind die Summe aus den Fasern des Fuß-, Hand- und Zungenbündels.
 2. In der axialen Schicht der anatomischen Bildgebung (T1w + KM oder T2w) wurde im Bereich der kürzesten Distanz zwischen Läsion und TCS der maximale Durchmesser des Faserbündels
-

- aus dem Standardverfahren und aus LBFT gemessen (s.a. Abb. 13 **d** und **e**)
3. Ebenfalls auf der anatomischen Bildgebung wurde im Bereich der kürzesten Distanz zwischen Läsion und TCS der maximale Durchmesser der Faserbündel in Richtung des Zentrums der Läsion gemessen. Aus neurochirurgischer Sicht stellt eine Veränderung des Durchmessers der Faserbündel in Bezug auf eine Läsion die relevante Information bezüglich der Resektabilität oder mögliche Gefährdung der Fasern bei einer Resektion dar (s.a. Abb 13 **f** und **g**).
 4. Die Zunahme des Durchmessers des Faserbündels von LBFT in Richtung des Zentrums der Läsion im Bereich der kürzesten Distanz zwischen Läsion und TCS (s.a. Abb 13 **h**).

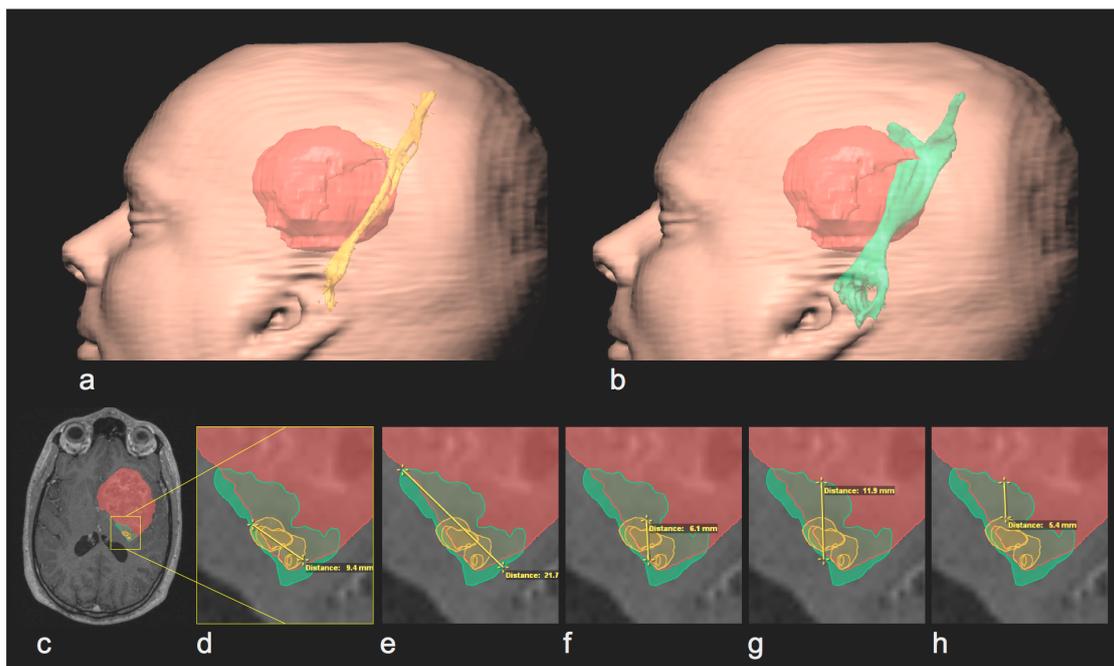


Abb. 13: Erheben der quantitativen Parameter von LBFT. Laterale Ansicht der Faserbahn von Standard-FT (**a**) und LBFT (**b**). **d** bis **h**: Ausschnitt aus **c** (T1w + KM, axial). Messen des maximalen Durchmessers von Standard-FT und LBFT (**d** und **e**), Maximaler Durchmesser in Richtung der Läsion (**f** und **g**), Zunahme des Durchmessers in Richtung der Läsion (**h**).

3.4.3. Quantitative Auswertung inter-rater und intra-rater Reliabilität

Für die quantitative Auswertung der inter- und intra-rater Reliabilität wurden zwei Gruppen von Parametern herangezogen:

1. Die Variablen für die quantitative Auswertung von LBFT (Anzahl der Fasern je Faserbündel, maximaler Durchmesser, Durchmesser Richtung Zentrum der Läsion, Zunahme des Durchmessers bezogen auf das Standardverfahren.)
2. Eine Variable die das prozentuale Überschneidungsverhältnis der Bahnen verschiedener rater beschreibt. Es handelte sich um einen volumenbasierten Vergleich der Faserbahnen, sowohl der gesamten Bahnen als auch von Abschnitten der Bahnen im Bereich der „Region of interest“ (ROI) und der Capsula interna (CI). Der Vergleich im Bereich der ROI wurde verwendet um eine dezidierte Aussage zur Reliabilität der Faserbahndarstellung in der operativen Zielregion, der Nachbarschaft der Läsion machen zu können. Der Vergleich im Bereich der CI wurde ergänzt, um die Reliabilitätsmessung mit Ergebnissen der Literatur vergleichbar zu machen.

Hierfür wurden die dreidimensional rekonstruierten Faserbündel beschnitten und auf Abschnitte beschränkt. Es resultierten standardisierte Abschnitte im Bereich der ROI und im Bereich der CI (s.a. Abb. 14 und 15).

Für den Abschnitt im Bereich der ROI wurde die Stelle mit der kürzesten Distanz zwischen Faserbahn und Läsion in der transversalen Ebene bestimmt. Ausgehend von dieser Ebene wurde das Faserbündel jeweils 5mm kranial und kaudal in der schichtübereinstimmenden Transversalebene beschnitten: Es resultierte ein Abschnitt der Faserbahn von 10 mm Länge in der „Region of interest“.

Für den Faserbahnabschnitt im Bereich der CI wurde das Faserbündel in der transversalen Ebene auf Höhe der vorderen Kommissur und auf Höhe des kranialen Randes des Putamen ebenfalls schichtübereinstimmend beschnitten.

Für die inter-rater Reliabilität wurden bei jedem Patienten die gesamte Bahn als auch die Faserbahnabschnitte jedes Untersuchers übereinander projiziert und das Volumen des überschneidenden Bereiches, ebenso wie das Volumen des nicht - überschneidenden Bereiches berechnet und zueinander ins Verhältniss gesetzt. Somit ergab sich für jede Faserbahn eine prozentuale Variable bezüglich des Überschneidungsverhältnisses.

Bei der intra-rater Reliabilität wurde vergleichbar verfahren. Hier wurden aus den fünf Faserbahnen des einen Untersuchers Paare in den möglichen Kombinationen gebildet, sodaß sich insgesamt 10 Vergleichspaare ergaben. Bei diesen wurde ebenfalls der prozentuale Überschneidungsbereich jeder Kombination berechnet.

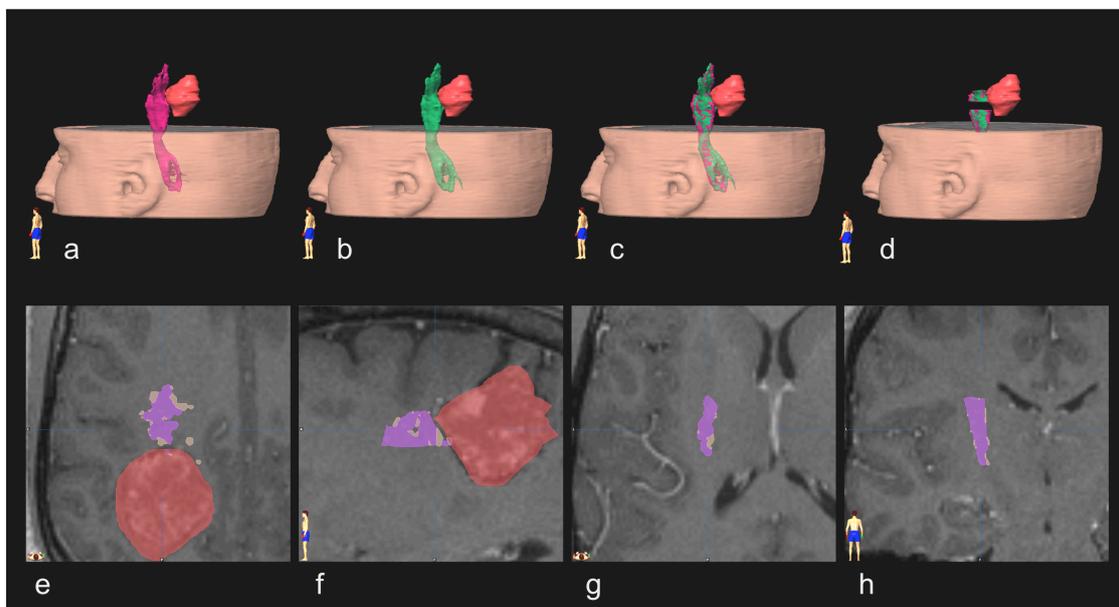


Abb. 14: Inter-rater Reliabilität. Die obere Zeile zeigt die dreidimensional rekonstruierten Faserbahnen der beiden Untersucher (a und b) sowie deren Überlagerung (c). Für die Auswertung wurden nicht nur die ganze Faserbahn sondern auch Partialvolumen im Bereich der „region of interest“ (ROI) und der Capsula interna (CI) verwendet. Diese sind ebenfalls als Überlagerung beider Untersucher gezeigt (d). Die untere Zeile zeigt die Partialvolumen zweidimensional. Das Partialvolumen im Bereich der „Region of interest“ von Untersucher 1 (braun) und Untersucher 2 (violett) im Bezug zur Läsion (rot) ist in der transversalen (e) und sagitalen (f) Ebene gezeigt sowie das Partialvolumen im Bereich der CI in der transversalen (g) und sagitalen (h) Ebene. Der violette Bereich subsumiert den gemeinsamen Anteil beider Untersucher wohingegen der braune Anteil ausschließlich den Rest von Untersucher 2 zeigt.

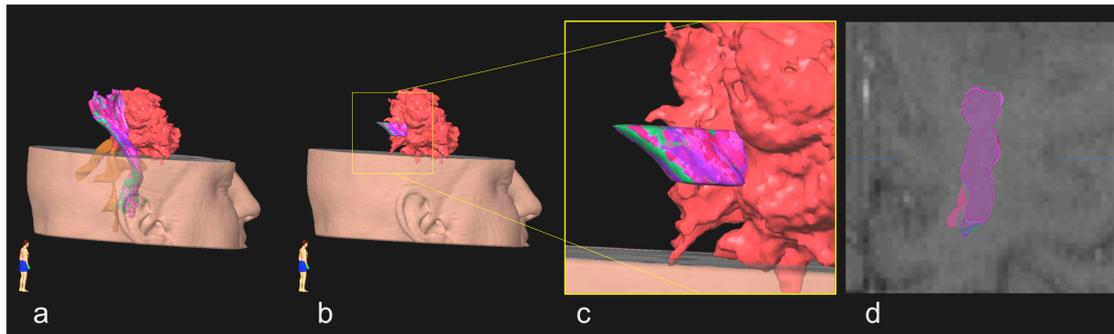


Abb. 15: Intra-rater Reliabilität. Die dreidimensional rekonstruierten Faserbahnen des einen Untersuchers (jeweils unterschiedliche Farbe) sind übereinandergelagert und in Bezug zu der Läsion (rot) gezeigt. Für die Auswertung wurde nicht nur die ganze Faserbahn (a) sondern auch ein Partialvolumen der Faserbahn im Bereich der „region-of-interest“ (b) verwendet. Die „region-of-interest“ ist mit den übereinandergelagerten Partialvolumina vergrößert (c) und zweidimensional in der transversalen Ebene gezeigt (d).

3.5. Statistik

3.5.1. Statistik Lesion-based Fibertracking

Die Ergebnisse von LBFT wurden einer statistischen Analyse unterzogen¹⁰⁶. Dabei wurden die Zufallsvariablen für:

- Die Anzahl der Fasern

- Den maximalen Durchmesser der Faserbündel

- Den maximalen Durchmesser der Faserbündel in Richtung des Zentrums der Läsion

auf Ihre Verteilung – implizit einer Gauß- (normal-) Verteilung - mittels des Kolmogorov-Smirnov-(KS)-Tests überprüft, wobei der zugehörige p-Wert nach Dallal-Wilkinson-korrigiert wurde.

Zeigten die Zufallsvariablen hierbei eine Normalverteilung, wurde diese mittels zweiseitigem unverbundenem T-test auf signifikante Unterschiede geprüft. Waren die Messwerte Nicht-Normalverteilt, wurden die Differenzen mittels nonparametrischem Test (Wilcoxon-matched-pairs Test) auf Signifikanz geprüft.

Die Nullhypothese für alle drei Variablen - Anzahl der Fasern, maximaler Durchmesser, maximaler Durchmesser in Richtung des Zentrums der Läsion - wurde wie folgt definiert: Es besteht keine Differenz zwischen den gemittelten

Werten von LBFT und Standard-FT.

$$H_0: \mu_{\text{LBFT}} = \mu_{\text{Standard-FT}}$$

Die Alternativhypothese wurde entsprechend definiert: Es besteht ein Unterschied zwischen den gemittelten Werten von LBFT und Standard-FT.

$$H_1: \mu_{\text{LBFT}} \neq \mu_{\text{Standard-FT}}$$

Die Nullhypothese wird jeweils bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$ abgelehnt. Die Ergebnisse wurden bei einem $p \leq 0,05$ als signifikant, bei einem $p \leq 0,01$ als hoch signifikant (**) und bei einem $p \leq 0,001$ (***) als höchst signifikant kategorisiert.

3.5.2. Statistik inter-rater und intra-rater Reliabilität

Aufgrund der Größe der Stichprobe für die inter-rater und intra-rater Reliabilität wurde eine deskriptive statistische Auswertung bevorzugt. Für die Variablen der ersten Gruppe:

Die Anzahl der Fasern

Den maximalen Durchmesser der Faserbündel

Den maximalen Durchmesser der Faserbündel in Richtung des Zentrums der Läsion

Zunahme des Durchmessers bezogen auf das Standardverfahren

wurde im Rahmen der inter-rater Reliabilität der Konkordanz-Korrelationskoeffizient r nach Lin berechnet⁶¹, für die Stichprobe der intra-rater Reliabilität wurde der Variationskoeffizient angegeben. Der Konkordanz-Korrelationskoeffizient beruht auf dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson, der stochastische Zusammenhänge gleichwertiger Zufallsvariablen beschreibt und dabei eine Masszahl für die Stärke und Richtung eines linearen Zusammenhanges ist. Allerdings ist eine hohe Korrelation nicht gleichbedeutend mit einer hohen Übereinstimmung der Wertepaare. Die Korrelation ist u.A. vom betrachteten Wertebereich der Stichprobe abhängig. Bei einer größeren Spannweite der Variablen resultiert eine höhere Korrelation ohne eine größere Übereinstimmung aufzuweisen. Der Konkordanz-Korrelationskoeffizient nach Lin mißt zusätzlich die Streuung der Variablen um die Winkelhalbierende und integriert dies in den Koeffizienten der ebenso wie der Korrelationskoeffizient nach Pearson von $-1 \leq r \leq +1$ reicht. Eine geringe

Streuung um die Winkelhalbierende ist gleichbedeutend mit einer hohen Übereinstimmung der Variablen. Ein Wert von 1 entspricht einer perfekten Übereinstimmung.

Der Variationskoeffizient ist ein Maß der deskriptiven Statistik und ist definiert als die relative Standardabweichung, d.h. die Standardabweichung dividiert durch den Mittelwert einer Zufallsvariablen.

Hintergrund des Variationskoeffizient ist, dass eine Zufallsvariable mit großem Mittelwert im Allgemeinen eine größere Varianz - also Streuung - aufweist als eine mit einem kleinen Mittelwert. Da die Varianz, bzw. die Standardabweichung (die Quadratwurzel aus der Varianz) nicht normiert sind, kann im Allgemeinen nicht beurteilt werden, ob eine Varianz groß oder klein ist.

Für die Variablen der zweiten Gruppe, die prozentuale Angabe der Volumenüberschneidung

Der gesamten Faserbahn

Dem Abschnitt im Bereich der ROI

Dem Abschnitt im Bereich der CI

wurde sowohl für die Stichprobe der inter-rater als auch der intra-rater Reliabilität das 95%-Konfidenzintervall für die prozentuale Überschneidung der Volumina angegeben. Ein Konfidenzintervall gibt einen Unsicherheitsbereich an, der einen gesuchten Parameter einer Zufallsstichprobe enthält.¹⁵ Hierfür ist der Unsicherheitsbereich zu spezifizieren. Üblich ist eine Überdeckungswahrscheinlichkeit von 95%. D.h. mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% beinhaltet das angegebene Intervall den gesuchten Parameter.

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels der kommerziell erhältlichen Software BiAS (BiAS für Windows Version 8.4. und 9.03., Epsilon Verlag GmbH, Frankfurt, Deutschland).

4. Ergebnisse

4.1. Patienten und histopathologische Ergebnisse

Es wurden 40 Patienten im Alter von 22 bis 72 Jahren (Durchschnittsalter 47,2 Jahre) untersucht. Hiervon waren 13 Patienten weiblichen, 27 Patienten männlichen Geschlechts. Bei sämtlichen Patienten lag eine supratentorielle subkortikale Läsion vor, die sich in 25 Fällen in der rechten, in 15 Fällen in der linken Hemisphäre befanden. Im überwiegenden Teil der Läsionen handelte es sich um hirneigene Tumore (n = 32). Der Anteil der beteiligten Hirnlappen beschränkte sich auf Läsionen des Frontallappens (n = 17), des Parietallappens (n = 16), der Insel (n = 6) und einer Raumforderung am Übergang zwischen Temporallappen und Insel. (Siehe auch Tab. 3.1 und Tab. 3.2)

LOKALISATION	GESAMT	RECHTS	LINKS
Lobus frontalis	17	11	6
Lobus parietalis	16	11	5
Lobus temporalis	1	1	0
Insula	6	2	4
GESAMT	40	25	15

Tab. 1: Lokalisation der Läsionen in den untersuchten 40 Probanden

ENTITÄT	GESAMT		WHO GRAD			SONST. *
	HÄUFIGKEIT	ANTEIL (%)	II°	III°	IV°	
Astrozytom	12	30	8	4	0	0
Oligoastrozytom	6	15	2	4	0	0
Glioblastom	14	35	0	0	14	0
Primitiver neuroektodermaler Tumor	1	2,5				1
Kavernom	3	7,5				3
Arterio-venöse-Malformation (AVM)	2	5				2
Metastase	2	5				2
GESAMT	40	100	10	8	14	8

Tab. 2: Entitäten der Läsionen, Häufigkeitsverteilung und WHO Zuordnung..

*: Sonst. Läsionen nicht nach WHO klassifiziert.

4.2. Fibertracking

Beide Fibertrackingverfahren – Standard-FT und LBFT – zur Darstellung des TCS konnten bei 40 Individuen durchgeführt werden. LBFT nimmt durchschnittlich ca. 10-15 Minuten zusätzlicher Planungszeit in Anspruch, neben dem Zeitaufwand von Standard-FT, der zwischen 30 und 90 Minuten liegt.

Die Identifikation des GPC gelang bei 36 Patienten anhand der anatomischen Landmarken und den funktionellen Repräsentationen des primär-motorischen Kortex in der fMRT. Bei vier Patienten war die anatomische Identifikation des GPC aufgrund von Tumorödem mit Verschiebung und/oder Verzerrung des GPC oder Invasion der Läsion in den GPC nicht möglich. In diesen Fällen konnte der GPC ausschliesslich anhand der funktionellen Repräsentationen in der fMRT identifiziert werden.

Das Standardverfahren konnte bei 40 Patienten 32 Faserbahnen ausgehend vom Fußareal des GPC, 34 Faserbahnen ausgehend vom Hand-, und 26

Faserbahnen ausgehend vom Zungenareal des GPC zur Darstellung bringen (s.a. Tab. 3.3).

FASERBAHNEN	GESAMT	<i>ausgehend von Fussareal</i>	<i>ausgehend von Handareal</i>	<i>ausgehend von Zungenareal</i>
Anzahl der Faserbahnen	92	32	34	26

Tab. 3: Anzahl der rekonstruierbaren Faserbahnen in den 40 Probanden mittels Standard-FT.

4.2.1. Qualitative Auswertung

Die qualitative Auswertung der Faserbündel – von Standard-FT und LBFT – aller Patienten gemeinsam durch einen Neurochirurgen und Neuroradiologen zeigte für den Faserverlauf – die Übereinstimmung des Faserverlaufes mit dem antizipierten Verlauf des TCS im Bereich des Hirnstammes (Pons), dem Pedunculus cerebri, der CI und der Corona radiata – einen jeweils akzeptablen Verlauf. Bei allen Faserbündeln des LBFT zeigten sich vereinzelte Fasern im oberen Kleinhirnschenkel. In Faserbündeln beider Verfahren zeigten sich unterhalb des unteren Drittels der Pons vereinzelt Kreuzungen der Fasern zur Gegenseite.

Ebenfalls in sämtlichen Individuen zeigten die Faserbündel beider Verfahren einen homogenen Verlauf, also einen gleichsinnigen Verlauf der Fasern innerhalb des Faserbündels.

Die qualitative Auswertung führte zu keinem Ausschluß von Faserbahnen für die weiterführende quantitative Auswertung

4.2.2. Quantitative Auswertung

Die Tests der Verteilung zeigten für die Zufallsvariablen des maximalen Durchmessers der Faserbündel eine Normalverteilung (Kolmogoroff-Smirnoff's $\Delta = 0.1092$ ($p > 0.20$)), für die Zufallsvariablen der Anzahl der Fasern und des maximalen Durchmessers der Faserbündel in Richtung des Zentrums der

Läsion eine Nicht-Normalverteilung. Entsprechend wurden die Zufallsvariablen des maximalen Durchmessers mit dem t-Test, die Zufallsvariablen der Anzahl der Fasern und des Durchmessers in Richtung des Zentrums der Läsion mit dem nonparametrischen Wilcoxon-matched-pairs Test auf signifikante Unterschiede getestet.

Die Anzahl der Fasern erhöht sich höchst signifikant um 383,27% von 278 Fasern ($Q_{1/3}$ 74 / 566.5) des Standardverfahrens auf 1065.5 Fasern ($Q_{1/3}$ 596.5 / 2231.5) bei Anwendung von LBFT ($p < 0.0001$, Prüfgröße $R = 44,0$). Der Hodges-Lehmann-Schätzer für die mediane Differenz (HLS) beträgt 832.50.

Der Mittelwert für den maximalen Durchmesser der Faserbündel nimmt höchst signifikant um 171,75% von 16.21mm ($\pm 9,07$ mm) bei Anwendung des Standardverfahrens auf 27.84mm ($\pm 9,63$ mm), durch LBFT zu ($p < 0.0001$, Student's Prüfgröße $t = 11.3447$). Die gemittelte Zunahme ist 11.63 mm.

Der maximale Durchmesser des Faserbündels in Richtung auf die Läsion nimmt ebenfalls höchst signifikant um 196,45% von 7.05mm ($Q_{1/3}$ 4.45 / 10.55) auf 13.85mm ($Q_{1/3}$ 10.75 / 19.55) zu ($p < 0.0001$, Prüfgröße $Z = 5.5109$). Der Hodges-Lehmann-Schätzer für die mediane Differenz beträgt 6.90.

Die gemessene Zunahme des Durchmessers des Faserbündels von LBFT in Richtung des Zentrums der Läsion im Bereich der kürzesten Distanz zwischen Läsion und TCS beträgt gemittelt 4.48mm (± 2.35).

Entsprechend wird die Nullhypothese für alle drei Variablen auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,01\%$ (***) abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen.

Die wesentlichen Werte der statistischen Auswertung gibt Tab 3.4 wieder. Die Werte für die Variablen mit Normalverteilung, also des maximalen Durchmessers der Faserbündel sind als Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung vom Mittelwert (s) sowie maximaler und minimaler Wert angegeben. Bei den Nicht-Normalverteilten Variablen – Anzahl der Fasern und Durchmesser in Richtung des Zentrums der Läsion – werden Median, Quartile ($Q_{1/3}$) und der Quartilsabstand (I_{50}) angegeben. Die Quartile berechnen sich für ganzzahlige Rangzahlen k wie folgt:

$$Q_{\alpha} = (k(\alpha \cdot n) + k(\alpha \cdot n + 1)) / 2 \quad \alpha \text{ für } Q_1 \text{ ist } 0,25, \text{ für } Q_3: 0,75 \quad (17)$$

Der Quartilsabstand I_{50} bezeichnet die Länge des Interquartilsbereichs $[Q_1, Q_3]$ der 50% der Stichprobenwerte abdeckt.

	LBFT	Standard-FT	Konfidenzintervall (median difference) P = 0.95	p - value
Anzahl der Fasern	1065.5 Q _{1/3} 596.5 / 2231.5 I ₅₀ 1635	278 Q _{1/3} 74 / 566.5 I ₅₀ 492.5	530.0 / 1345.5	< 0.0001 WILCOXON-MATCHED- PAIRS-TEST
Maximaler Durchmesser (mm)	27.84 ± 9,63; x _{min/max} 12.4 / 61.2	16.21 ± 9,07; x _{min/max} 3.4 / 42.6	9.56 / 13.71	< 0.0001 Student's - TEST
Durchmesser Richtung Zentrum der Läsion (mm)	13.85 Q _{1/3} 10.75 / 19.55 I ₅₀ 8.8	7.05 Q _{1/3} 4.45 / 10.55 I ₅₀ 6.1	5.95 / 8.10	< 0.0001 WILCOXON-MATCHED- PAIRS-TEST
Zunahme Richtung Zentrum der Läsion (mm)	4.48 ± 2.35; x_{min/max} 0.2 / 10.6			

Tab. 4: Ergebnis LBFT vs. Standard-FT. Angegeben sind für die Nicht-Normalverteilten Variablen – Anzahl der Fasern und Durchmesser in Richtung des Zentrums der Läsion – Median, Quartile (Q_{1/3}) und Quartilsabstand (I₅₀). Für die normalverteilte Variable des maximalen Durchmessers der Faserbündel sind Mittelwert (x_{quer}), Standardabweichung vom Mittelwert (s) und max. und min. Wert angeben.

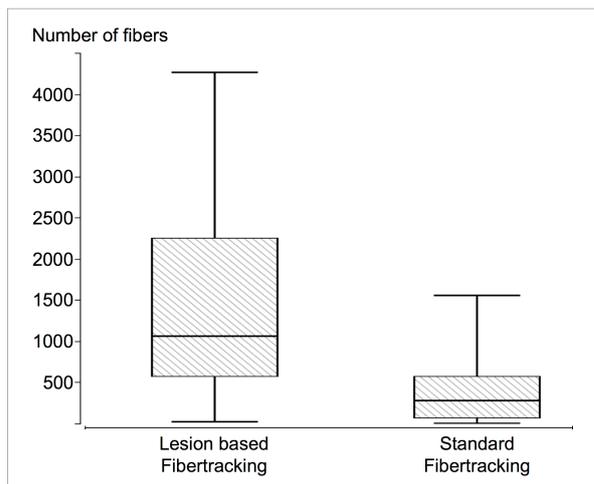


Abb. 16: Anzahl der Fasern in Lesion-based FT (links) und Standard-FT (rechts)

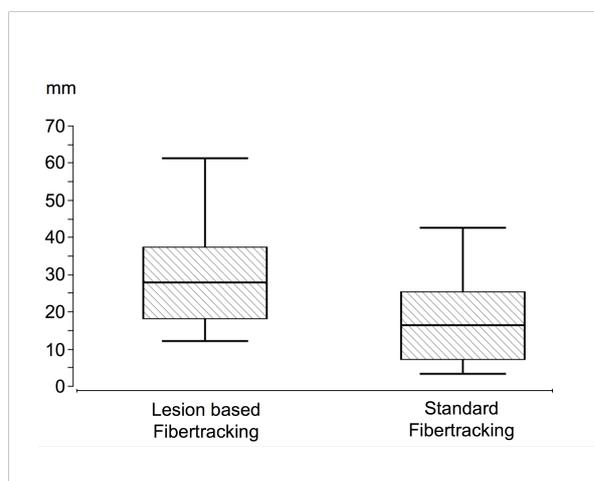


Abb. 17: Maximaler Durchmesser der Faserbahn von Lesion-based FT (links) und Standard-FT (rechts)

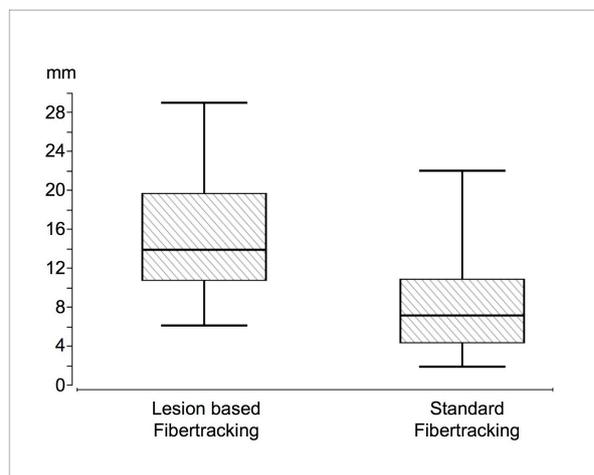


Abb. 18: Maximaler Durchmesser in Richtung der Läsion von Lesion-based FT (links) und Standard-FT (rechts)

4.3. Determination der FT Parameter

Vor Durchführung der Versuchsreihe wurden die Parameter für LBFT – Größe der „seed-VOI“, Position der „retain-VOI“ und FA threshold – evaluiert.

Die Größe der „seed-VOI“ wurde in drei Größen evaluiert. Dabei ergaben sich mit zunehmender Größe der „seed-VOI“ eine Zunahme des maximalen Durchmessers des Faserbündels als auch eine Zunahme des Durchmessers des Faserbündels in Richtung auf das Zentrum der Läsion. Hingegen nahm die Anzahl an Fasern innerhalb des Faserbündels mit zunehmender Größe der VOI ab (s.a. Tab. 3.5 bis 3.6).

Die Position der zweiten VOI – auch „retain-VOI“ – wurde für alle drei Größen der „seed-VOI“ in der Pons als auch im Pedunculus cerebri (CP) getestet. Die Position im CP führte dabei zu einer Zunahme sowohl des maximalen Durchmessers des Faserbündels als auch des Durchmessers in Richtung auf das Zentrum der Läsion. Die Anzahl an Fasern stieg mit der Position der „retain-VOI“ im CP.

Der FA-threshold wurde mit den Parametern 0,2 und 0,15 evaluiert. Die Absenkung des thresholds auf 0.15 zeigte dabei keine signifikanten Veränderungen in Durchmesser und Anzahl der Fasern, jedoch eine Tendenz, einen größeren maximalen Durchmesser des Faserbündels zu generieren.

Die Tabellen 3.5 bis 3.6 geben jeweils den Mittelwert aus den fünf Stichproben an und ergänzend die Lagemaße Standardabweichung, Maximal- und Minimalwert der Stichprobe.

	Retain-VOI: <i>pons</i> FA-threshold: 0.2	Anzahl der Fasern Durchmesser max. (mm) Durchmesser in Richtung Läsion
Größe der seed-VOI: <i>small</i>	2000.8 ± 1826,8; x_{\min} / x_{\max} 348 / 5045 17.40 ± 5.83; x_{\min} / x_{\max} 11.3 / 25.8 10.44 ± 5.66; x_{\min} / x_{\max} 6.4 / 20.3	
Größe der seed-VOI: <i>medium</i>	1708.8 ± 1051.1; x_{\min} / x_{\max} 279 / 2711 19.06 ± 6.96; x_{\min} / x_{\max} 11.9 / 29.1 11.44 ± 6.93; x_{\min} / x_{\max} 5 / 23	
Größe der seed-VOI: <i>large</i>	1016.6 ± 569.7; x_{\min} / x_{\max} 145 / 1730 20.08 ± 8.41; x_{\min} / x_{\max} 12.6 / 34.5 10.94 ± 3.99; x_{\min} / x_{\max} 7 / 16.8	

Tab. 5: Ergebnis der Determination der Parameter für LBFT. Die Anzahl der Fasern, der maximale Durchmesser des Faserbündels und der Durchmesser in Richtung der Läsion sind für drei verschieden große „seed-VOI“s und Lage der „retain-VOI“ in der **pons** bei einem FA-threshold von **0.2** angegeben.

	Retain-VOI: <i>CP</i> FA-threshold: 0.2	Anzahl der Fasern Durchmesser max. (mm) Durchmesser in Richtung Läsion
Größe der seed-VOI: <i>small</i>		4437.8 ± 3577.6; x_{\min} / x_{\max} 1018 / 10000 18.84 ± 6.13; x_{\min} / x_{\max} 12.3 / 25.4 14.4 ± 6.44; x_{\min} / x_{\max} 9.4 / 25.1
Größe der seed-VOI: <i>medium</i>		3331 ± 1403.4; x_{\min} / x_{\max} 1209 / 4530 21.36 ± 6.69; x_{\min} / x_{\max} 13.3 / 30.5 14.26 ± 7.79; x_{\min} / x_{\max} 5.8 / 23.3
Größe der seed-VOI: <i>large</i>		1946.8 ± 1029.1; x_{\min} / x_{\max} 246 / 3007 23.86 ± 9.25; x_{\min} / x_{\max} 12.8 / 38.2 15.16 ± 8.58; x_{\min} / x_{\max} 5.8 / 25.3

Tab. 6: Ergebnis der Determination der Parameter für LBFT. Die Anzahl der Fasern, der maximale Durchmesser des Faserbündels und der Durchmesser in Richtung der Läsion sind für drei verschieden große "seed-VOI"s und Lage der "retain-VOI" in **pedunculus cerebri** bei einem FA-threshold von **0.2** angegeben.

	Retain-VOI: <i>CP</i> FA-threshold: 0.15	Anzahl der Fasern Durchmesser max. (mm) Durchmesser in Richtung Läsion
Größe der seed-VOI: <i>small</i>		4204.2 ± 2946.8; x_{\min} / x_{\max} 1481 / 9503 20.68 ± 5.16; x_{\min} / x_{\max} 14.9 / 28.1 12.92 ± 6.72; x_{\min} / x_{\max} 5 / 21.3
Größe der seed-VOI: <i>medium</i>		3333.8 ± 1734.7; x_{\min} / x_{\max} 882 / 5161 21.46 ± 6.87; x_{\min} / x_{\max} 16.5 / 33.3 14.04 ± 4.55; x_{\min} / x_{\max} 9.6 / 21.2
Größe der seed-VOI: <i>large</i>		2068.2 ± 1212.1; x_{\min} / x_{\max} 495 / 3471 25.78 ± 9.81; x_{\min} / x_{\max} 13.9 / 40.1 15.44 ± 8.47 ; x_{\min} / x_{\max} 8.8 / 29

Tab. 7: Ergebnis der Determination der Parameter für LBFT. Die Anzahl der Fasern, der maximale Durchmesser des Faserbündels und der Durchmesser in Richtung der Läsion sind für drei verschieden große "seed-VOIs" und Lage der "retain-VOI" im **Pedunculus cerebri** bei einem FA-threshold von **0.15** angegeben.

4.4. Reliabilität von Lesion-based Fibertracking

4.4.1. Inter-rater Reliabilität

Der maximale Durchmesser der Faserbahn, der Durchmesser in Richtung Zentrum der Läsion und die Zunahme des Durchmessers zeigt eine hohe Korrelation der inter-rater Reliabilität mit einem Konkordanz-Korrelationskoeffizient r von größer 0,95 (s.a. Tab. 8). Die Anzahl der Fasern zeigt hingegen eine lediglich moderate Korrelation mit einem r von unter 0,5. Die prozentuale Volumenüberschneidung der Faserbahn/-abschnitte zeigt eine durchschnittliche Überdeckung von mehr als 80%.

Entsprechend dem Konfidenzintervall ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% eine Volumenüberschneidung zwischen 72 und 89% in der „Region of interest“ bei der inter-rater Reliabilität zu erwarten (s.a. Tab. 9).

	Rater 1	Rater 2	LIN's Konkordanz-Korrelationskoeffizient r
Anzahl der Fasern	1266 ± 531.8 ; $x_{\min/\max}$ 662 / 1980	1168 ± 870.8 ; $x_{\min/\max}$ 510 / 2671	0.4542 $p = 0.3206$
Maximaler Durchmesser (mm)	18.84 ± 4.64 ; $x_{\min/\max}$ 14.4 / 25.8	19.68 ± 4.00 ; $x_{\min/\max}$ 16.4 / 25.9	0.9576 $P = < 0.0001$
Durchmesser Richtung Zentrum der Läsion (mm)	15.42 ± 5.12 ; $x_{\min/\max}$ 10.4 / 23.3	15.68 ± 5.36 ; $x_{\min/\max}$ 10.3 / 23.9	0.9953 $P = < 0.0001$
Zunahme Richtung Zentrum der Läsion (mm)	5.62 ± 3.09 ; $x_{\min/\max}$ 3.0 / 9.2	5.5 ± 3.10 ; $x_{\min/\max}$ 3.0 / 9.8	0.9821 $P = < 0.0001$

Tab. 8: Ergebnis der inter-rater Reliabilität. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichung sowie Minimum- und Maximumwerte der beiden Untersucher. Der Konkordanz-Korrelationskoeffizient r nach Lin beschreibt neben der Korrelation auch die Abweichung von der Winkelhalbierenden zwischen den beiden Stichproben. Der maximale Durchmesser, der Durchmesser in Richtung Läsion sowie die Zunahme des Durchmessers zeigt dabei eine hohe Korrelation, wohingegen die Faserzahl eine lediglich moderate Korrelation zeigt.

4.4.2. Intra-rater Reliabilität

Der maximale Durchmesser der Faserbahn, der Durchmesser in Richtung Zentrum der Läsion und die Zunahme des Durchmessers zeigt bei der intra-rater Reliabilität eine relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) von 3,2 bis 5,8 Prozent. Auch bei der intra-rater Reliabilität weist die Anzahl der Fasern eine große Standardabweichung mit einem Variationskoeffizienten von über 30% auf. Die prozentuale Volumenüberschneidung der Faserbahn/-abschnitte zeigt eine durchschnittliche Überdeckung der Volumen von 88 bis 91%. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% ist die wahre Volumenüberschneidung zwischen 88 und 93% in der „Region of interest“ zu erwarten (s.a. Tab. 9).

	<i>Inter-rater</i>		<i>Intra-rater</i>	
	xquer; s	Konfidenzintervall (median difference) P = 0.95	xquer; s	Konfidenzintervall (median difference) P = 0.95
Volumen Faserbahn: ganz (%)	0.811 ; ± 0.084	0.750 / 0.871	0.877 ; ± 0.042	0.858 / 0.897
Volumen Faserbahn: Ausschnitt ROI (%)	0.803 ; ± 0.119	0.718 / 0.889	0.905 ; ± 0.05	0.882 / 0.929
Volumen Faserbahn: Ausschnitt CI (%)	0.861 ; ± 0.110	0.782 / 0.94		

Tab. 9: Ergebnis der inter-rater und intra-rater Reliabilität bezüglich der Volumenüberschneidung der ganzen Faserbahn als auch deren Abschnitte im Bereich der „Region of interest“ (ROI) und Capsula interna (CI). Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung für die prozentuale Volumenüberschneidung sowie das 95% Konfidenzintervall hierfür. Beispiel: Für die ganze Faserbahn ergibt sich eine durchschnittliche Überschneidung der Bahnen von 81% und innerhalb des Konfidenzintervalls von 95% ist mit einer Volumenüberschneidung von 75% bis 87% zu rechnen. Erwartungsgemäß zeigt die intra-rater Reliabilität bessere Werte als die inter-rater Reliabilität. Ebenfalls erwartungsgemäß zeigt die Volumenüberschneidung im Bereich der CI die besten Werte.

	<i>Intra-rater xquer ± s</i>	<i>Intra-rater Variationskoeffizient</i>
Anzahl der Fasern	1068.4 ± 336.5	0.315
Maximaler Durchmesser (mm)	20.7 ± 0.77	0.037
Durchmesser Richtung Zentrum der Läsion (mm)	20.2 ± 0.65	0.032
Zunahme Richtung Zentrum der Läsion (mm)	5.42 ± 0.31	0.058

Tab. 10: Ergebnis der intra-rater Reliabilität. Angegeben sind die Mittelwerte, Standardabweichung sowie der Variationskoeffizient. Die Stichprobe zeigt bezüglich der Faserzahl, dem maximalen Durchmesser, dem Durchmesser in Richtung Läsion sowie der Zunahme des Durchmessers eine relative Standardabweichung von 3,2 bis 5,8 Prozent.

5. Diskussion

5.1. DTI-basiertes Fibertracking und LBFT

Erste Informationen über Faserbahnen der weißen Substanz, im weitesten Sinne also subkortikaler Konnektivität in die Operationsplanung oder die intraoperative Neuronavigation zu integrieren, basierten auf der manuellen Verarbeitung anisotroper diffusionsgewichteter Bildgebung und Diffusions-Tensor-Bildgebung (DWI und DTI). Hierbei wurden bekannte Faserbahnsysteme (z. B. die Pyramidenbahn) Schicht für Schicht auf Grundlage des Diffusionsverhaltens und der Lage identifiziert und segmentiert.^{23,44} Das Ergebnis konnte dann in die Neuronavigation integriert werden. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung, eine Weiterentwicklung der diffusionsgewichteten Bildgebung und die daraus generierten farbkodierten Richtungskarten ("color encoded directionality maps"), erlaubten dabei eine zuverlässigere Aussage.^{80,109} Grundlage der DWI und DTI ist anisotrope Selbstdiffusion von Wassermolekülen in der weißen Substanz durch axonale Membranen. Insbesondere axonale Membranen und Gradienten, die lokale Suszeptibilitätsunterschiede hervorrufen, sind Ursache der Anisotropie. Das axonale Zytoskelett der Neurofilamente und Mikrotubuli und die Myelinisierung der Axone modulieren die Anisotropie, spielen als Ursache für diese aber eine untergeordnete Rolle.¹²

Mittlerweile haben sich für die neurochirurgische Anwendung DTI-basierte Fibertracking-Algorithmen zur Darstellung von Bahnsystemen etabliert, die als halb-automatisierte Verfahren eine vergleichsweise schnelle, standardisierte und robuste Auswertung ermöglichen.^{21,73} Der konventionellen Neuronavigation auf Grundlage präoperativ akquirierter Bildgebung ist der intraoperative *brain-shift* als eine wesentliche Limitierung immanent. Dieser begegnen Autoren in jüngeren Arbeiten, die mittels intraoperativem MRT sowohl die anatomische Bildgebung als auch die DTI-basierte Faserbahndarstellung aktualisieren.⁷⁵

Es werden jedoch anhaltend Zweifel über die Genauigkeit des Fibertracking-Verfahrens formuliert, insbesondere über die exakte Ausdehnung der generierten Faserbahnen. Kinoshita et al. berichten eine erhöhte postoperative Morbidität und vermuten als Ursache eine unterschätzte, also zu geringe

Ausdehnung der Faserbahnen in der Umgebung pathologisch veränderten Gewebes.⁴⁸ Die Autoren untermauern ihre These mit der Demonstration von Patienten mit einer postoperativ verstärkten oder neu aufgetretenen Hemiparese. Bei sämtlichen dieser Patienten waren Tumore in der Nachbarschaft der Pyramidenbahn unter Neuronavigationsbedingungen – „image guided surgery“ – inklusive präoperativem standardisiertem Fibertracking des TCS reseziert worden. Die Hemiparese war trotz Schonung der mittels DTI-basiertem Fibertracking generierten Pyramidenbahn aufgetreten. Als Konsequenz wird die Einhaltung eines Sicherheitsabstandes um entsprechende Faserbahnen angemahnt.

Die Klingersche Dissektionstechnik ermöglicht mittels Kryodissektion die anatomische Präparation von Faserbahnen der weißen Substanz.⁶³ Der Vergleich von mittels Fibertracking generierter Faserbahnen des TCS und anatomischen Präparaten des TCS unterstreicht die Vermutung einer unterrepräsentierten Ausdehnung. Es wurde deshalb vorgeschlagen, DTI-basierte Faserbahnen mit einer virtuellen Hülle zu umgeben und damit zu vergrößern.⁷³ Die Ausdehnung dieser Hülle sollte dabei entlang des Faserverlaufes variieren, abhängig von der vermuteten Qualität bzw. entsprechend den Unsicherheitsfaktoren der einzelnen Abschnitte des Faserbündels.⁴³ In Abschnitten, die sich gut von umliegenden Bahnen abgrenzen lassen, z. B. die CI, würde die Hülle schmaler, in Abschnitten mit hohem Unsicherheitsfaktor und großem Sicherheitsbedürfnis, z. B. innerhalb peritumoral veränderten Gewebe, würde die Hülle größer ausfallen. Eine solche Hülle wäre jedoch das Produkt verschiedener schwer zu objektivierender Einflüsse, und somit im tatsächlichen Sinne eine „virtuelle“ Hülle ohne anatomisches Korrelat. Bezüglich der Ausdehnung der Faserbahnen wäre eine Verbesserung des Verfahrens, welche die tatsächlichen anatomischen Gegebenheiten besser darstellt und damit die Aussagekraft des DTI-basierten Fibertracking verbessert, vorzuziehen.

Mit Lesion-based Fibertracking stellen wir eine standardisierte, robuste und reliable Methode zu DTI-basiertem Fibertracking vor. LBFT stellt den TCS gegenüber dem Standardverfahren mit signifikant größerer Ausdehnung in der

unmittelbaren Nachbarschaft von subkortikal gelegenen Läsionen dar. Damit kann das Verfahren dazu beitragen, das neurologisch funktionelle Outcome nach neurochirurgischen Eingriffen im Bereich des TCS zu verbessern, indem es den Fibertrackingalgorithmus auf die Region fokussiert, die für den Neurochirurgen entscheidend ist: Die unmittelbare Nachbarschaft des Operationsgebietes.

Die Methode ist ein zusätzlicher Schritt nach einer Standarddarstellung des TCS und benötigt ca. 15 Minuten zusätzliche Planungszeit. LBFT ist damit in einem überschaubaren Zeitrahmen innerhalb der insgesamt zeitaufwendigen präoperativen Planung realisierbar. Die Anwendung von LBFT führt zu einer signifikanten Zunahme an Fasern innerhalb der Faserbündel und zu einer signifikanten Zunahme des Durchmessers in der unmittelbaren Nachbarschaft der Läsion. Die Zunahme des Durchmessers in Richtung der Läsion stellt einen Beitrag zu dem Sicherheitsabstand dar, der in vorherigen Studien eingefordert wurde.

5.2. Einflüsse auf LBFT

Gründe für die Zunahme der Fasern und des Durchmessers müssen als multifaktoriell angenommen werden, wobei drei Punkte im Besonderen zu diskutieren sind:

5.2.1. Der Einfluss von Rauschen auf das Fibertrackingergebnis

Anderson³, Lazar⁵³ und Lori et al⁶² zeigen anhand von Simulationsmodellen, daß das Rauschen unterschiedlichster Ursache einen erheblichen Einfluss auf den Diffusionstensor und damit auf die Richtung des größten Eigenvektors hat. Die Rauschartefakte, deren Fehlerrate als Funktion der „Signal-to-noise ratio“ (SNR) aufgefasst werden kann, sind dabei nur eingeschränkt im Modell zu simulieren. Ihre Vorhersagbarkeit ist damit weitestgehend unmöglich. Da der größte Eigenvektor, bzw. die Richtungsinformation des Diffusions-Tensors, bei den Linienpropagationstechniken richtungsbestimmend für die Propagation ist, führt ein fehlerhafter Diffusionstensor unweigerlich zu einer – je nach Verfahren mehr oder weniger – fehlerhaften Propagation. Die Fehlerwahrscheinlichkeit

aufgrund von Rauschartefakten akkumuliert dabei mit jedem Schritt der Propagation. Eine lange Faserbahn hat unweigerlich eine höhere Fehlerwahrscheinlichkeit als ein kurzer Faserverlauf. Letztlich führen Abbruchkriterien oder ein aberranter Faserverlauf zur Terminierung der Propagation im Falle eines fehlerhaften Verlaufs. Entscheidend ist, dass bei Stoppen der Propagation aufgrund von Abbruchkriterien die bis dahin generierte Faser aber nicht nur abbricht, sondern der gesamte Faserverlauf eliminiert wird, selbst dann, wenn der Verlauf bis dahin plausibel und einer intakten Faser entsprechend verlief. Die Folge ist eine künstliche Verknappung der Faserzahl, die in einer Verjüngung der Faserbahn resultiert.

Bisherige Standardverfahren – so auch das von uns angewandte Standard-FT – verfolgen vorrangig das Ziel einer hohen Spezifität: Der Verlauf des TCS soll sicher identifiziert werden. Dies ist mit weit auseinander liegender “seed-VOI” und zweiter VOI (z. B. im GPC und im Hirnstamm) zu erreichen. Entsprechend resultieren lange Faserbahnen mit hoher Spezifität aber niedriger Sensitivität.

In LBFT wird die “seed-VOI” in der weißen Substanz platziert, sodaß anstelle eines langen Faserverlaufes zwei Kurze Richtung Kortex und Richtung CP entstehen. Entsprechend sinkt das kumulative Risiko einer Fasereliminierung aufgrund von Rauschartefakten.

5.2.2. Kortikale Anatomie und Anisotropie

Im Kortex, in dem überwiegend Zellkörper und Dendriten vorliegen, ist von einem annähernd isotropen Diffusionsverhalten auszugehen, entsprechend nimmt die FA deutlich ab.⁷² Obwohl im Bereich des Kortex geringe anisotrope Diffusion messbar ist,³⁹ ist diese am ehesten Ausdruck radiär angeordneter Pyramidenzellen und weniger der bereits hier beginnenden Axone. Im Vergleich zu faserinjizierten histologischen Präparaten, zeigt DTI-basiertes Fibertracking entsprechend eine mangelhafte Darstellung im Bereich des Kortex.²⁶

Die fraktionelle Anisotropie (FA) erreicht dagegen höchste Werte bei paralleler Ausrichtung der zugrunde liegenden Struktur, wie dies in der weißen Substanz, v. a. aber im Bereich der Capsula interna und dem CP der Fall ist.

Wird die "seed-VOI" im Bereich des Kortex (GPC) platziert, wie dies in den vielen Standardverfahren erfolgt, muß mit dem Abbruch vieler Faseransätze bereits vor Erreichen der weißen Substanz gerechnet werden. Hingegen erlaubt die Position der "seed-VOI" bei LBFT innerhalb der weißen Substanz den Start in einer Struktur höchster fraktioneller Anisotropie. Ein Anstieg der Faserzahl ist zu erwarten.

5.2.3. Peritumorale Veränderung der Anisotropie

Die Betrachtung peritumoraler weißer Substanz zeigt eine komplexe Mikrostruktur, die sich von physiologischer weißer Substanz wesentlich unterscheiden kann. Peritumoral können erhebliche Veränderungen aufgrund von Tumordinfiltration, Tumorödem, Verlagerung und Kompression auftreten, so dass auch eine Veränderung des Diffusionsverhaltens innerhalb der weißen Substanz vermutet werden muß. Schonberg et al. konnte zeigen, dass innerhalb durch Tumorgewebe verdrängter weißer Substanz ohne Infiltration und wesentliches Tumorödem, erhöhte FA Werte messbar sind.⁹¹ Als Ursache kann eine straffere Ausrichtung oder erhöhte Dichte und Spannung der Fasern vermutet werden, die zu einem Anstieg paralleler und Abnahme transversaler Diffusion führen mit entsprechender Zunahme der Anisotropie.

Andere Arbeiten hingegen fanden eine abgesenkte FA innerhalb peritumoraler weißer Substanz als Folge von Tumorödem und Tumordinfiltration^{28,93}

Welches der beiden Resultate das Ergebnis von LBFT stärker beeinflusst, ob sich beide Einflüsse die Waage halten oder die Zunahme der FA Anteil an den Ergebnissen von LBFT hat, muß letztlich diskutiert werden.

5.3. Reliabilität und Validität von DTI-basiertem Fibertracking und LBFT

Unser Standardverfahren zum Fibertracking – Standard-FT – umfasst drei separate Anteile ausgehend von den motorischen Repräsentationen des Fuß-, Hand- und Zungenareals. Da jedes der Faserbündel separat rekonstruiert wird, dient jedes Faserbündel gleichzeitig als Kontrolle für den Verlauf der anderen.

Da die Fasern im Bereich des GPC und im Bereich des Hirnstammes selektiert werden – beides Regionen mit geringer anatomischer Variabilität für den TCS – sind in der Regel keine weiteren Schritte notwendig, um abweichende Fasern zu eliminieren. Es resultieren lange Faserbündel, deren somatotopische Anordnung im Bereich der Corona radiata, der CI und des CP gut antizipiert werden kann. Obwohl die Faserbündel nicht selten nur wenige Fasern enthalten (s.a. oben), sind sie in ihrem Verlauf präzise und von hoher Spezifität.

Sowohl in LBFT als auch in Standard-FT wurde ein besonderes Augenmerk auf den Verlauf und die Kongruenz der Faserbündel im Bereich der Capsula interna gerichtet. Bürgel et al¹⁸ konnten demonstrieren, daß bei DTI-basierter Traktographie des TCS die geringste Variabilität zwischen verschiedenen Probanden im Bereich der CI lag. Dies bedeutet, daß im Bereich der CI die höchste Überschneidung der Faserbündel vorlag und damit die höchste Spezifität für den TCS. Entsprechend wurden deshalb sowohl bei LBFT als auch bei Standard-FT Fasern, die nicht eindeutig durch die CI verliefen, konsequent ausgeschlossen.

Bei LBFT wurde die zweite VOI – “retain-VOI” – statt in den Hirnstamm in den Pedunculus cerebri positioniert. Die Spezifität für den TCS ist in diesem Bereich geringer als im Hirnstamm, entsprechend sind Fasern, die über den oberen Kleinhirnstiel in das Kleinhirn laufen, als Bahnen des Tractus cortico-cerebellaris anzusehen. Da sich mit der Position im PC die Distanz zwischen “seed-VOI” und zweiter VOI aber weiter verkürzt, sinkt entsprechend die Wahrscheinlichkeit für den Abbruch der Trackingpropagation – wie oben dargestellt – und ein Anstieg der Faserzahl kann angenommen werden.

Für LBFT wurden im Rahmen der Präevaluation ein FA-threshold von 0.15 und 0.2 getestet. Diese Werte wurden gewählt, weil Stadlbauer et al. demonstrieren konnten, daß der Bereich von 0.15 bis 0.2 den besten Kompromiss darstellt, um Faserbahnen in der Nachbarschaft von infiltrierenden intrinsischen Tumoren mittels *in vivo*-Traktographie darzustellen.⁹² Einen signifikanten Unterschied in Faserzahl oder Durchmesser konnten wir in unserer Serie zwischen den beiden Werten nicht feststellen. Bei Verwendung eines FA-thresholds von 0.15 konnte allenfalls eine Tendenz zu einem größeren maximalen Durchmesser des Faserbündels bei allerdings gleichbleibendem Durchmesser des Faserbündels

in Richtung der Läsion beobachtet werden.

5.3.1. Reliabilität von LBFT

Das Verfahren LBFT wurde auf inter-rater und intra-rater Reliabilität geprüft. Der Konkordanz-Korrelationskoeffizient nach Lin basiert auf dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson, berücksichtigt jedoch zusätzlich die Abweichung der Werte von der Winkelhalbierenden, also die durchschnittliche Differenz der Variablen. Der Konkordanz-Korrelationskoeffizient kann daher bei hohen Werten von r - wie in diesem Fall - nicht nur als Maß für die Korrelation, sondern auch als Maß für die Übereinstimmung der Variablen beider Untersucher betrachtet werden.^{32,61} Mit Werten von r zwischen 0,95 und 0,99 bei der inter-rater Beurteilung und einer relativen Standardabweichung von 3,2 bis 5,8 Prozent bei der intra-rater Beurteilung ist für den Durchmesser der Faserbahn und die Zunahme des Durchmessers eine hohe Reliabilität anzunehmen. Interessanterweise zeigt sich diese hohe Übereinstimmung der Messergebnisse trotz einer hohen Streuung der Faserzahl in der inter- als auch intra-rater Beurteilung. Daraus ist zu schlussfolgern, dass selbst bei schwankender Zahl an Fasern innerhalb des Faserbündels dieses in seiner äußeren Kontur stabil und reliabel bleibt.

Eine zweite volumenbasierte Variable als Kriterium für die Reliabilität von LBFT wurde gewählt, um einen möglichen Bias durch das manuelle Ausmessen der Distanzen des ersten Kriteriums zu berücksichtigen. Die prozentuale Volumenüberschneidung bestätigt sowohl für die ganze Faserbahn als auch die Partialavolumina im Bereich der ROI und CI die inter-rater Reliabilität (durchschnittliche Volumenüberschneidung 80-86%) und intra-rater Reliabilität (durchschnittliche Volumenüberschneidung 88 bis 90%).

Der Vergleich im Bereich der ROI wurde verwendet, um eine dezidierte Aussage zur Reliabilität der Faserbahndarstellung in der operativen Zielregion, der Nachbarschaft der Läsion machen zu können. Ergänzend wurde das Partialvolumen im Bereich der CI gewählt, um einen Referenzabschnitt der Pyramidenbahn zu erhalten. Der Faserbahnabschnitt der CI zeigt, wie bereits erwähnt, die geringste interindividuelle Variabilität¹⁸ und gleichzeitig die

höchsten FA Werte¹⁰² im Verlauf des TCS und kann damit als repräsentativer Abschnitt des TCS angenommen werden.

Einschränkend ist anzumerken, daß die Stichprobe für die inter-rater und intra-rater Reliabilität mit fünf Probanden und lediglich zwei Untersuchern klein ist, worin auch die überwiegend deskriptive statistische Auswertung ihre Begründung hat.

5.3.2. Validität von LBFT

Es bleibt allerdings unklar, ob das mittels LBFT generierte Faserbündel in seiner Ausdehnung der tatsächlichen Größe des TCS entspricht, da anatomische Vergleichsdaten – nach unserem derzeitigen Kenntnisstand – im Sinne eines Goldstandards nicht verfügbar sind. Wünschenswert wäre eine in vivo Meßmethode, die den Vergleich im selben Individuum zulässt. Erste morphologische Studien, die Faserbahnsysteme aus histologischen Schnitten extrahierten, um diese anschließend mit Diffusionsgewichteter Bildgebung (DWI) zu vergleichen, wurden bereits 1997 publiziert.⁶⁵ Axer et al. vergleichen die Faserorientierung in histologischen Schnitten auf Voxelenebene mittels Polarisationslicht mit der Orientierung der Fasern in DTI und sind dabei in der Lage, alleine aufgrund des Polarisationsverhaltens der weißen Substanz, größere Bahnsysteme voneinander abzugrenzen.⁴

Lin et al. publizieren eine in vivo Validierung von DTI-basiertem Fibertracking mittels Überlagerung von Mangan kontrastunterstütztem MRT mit DTI.⁶⁰ Mangan fungiert dabei als ein aktiv entlang dem Axon transportierter Tracer. Aufgrund der Toxizität von Mangan verbietet sich allerdings der humane Einsatz und ist bis dato auf den tierexperimentellen Einsatz beschränkt. Weiterhin wird Mangan nur langsam innerhalb des Axons transportiert, sodaß innerhalb des kontrastgebenden Zeitraumes, maximal eine Wegstrecke von ca. 20-30 mm aktiv angereichert werden können, was den Einsatz bei längerstreckigen Faserbahnen wie dem TCS einschränkt. In den GPC injiziert zeigt Mangan ein diffuses Verteilungsmuster inklusive einer Anreicherung von kortiko-thalamischen Fasern außerhalb des TCS. Valide Vergleichsdaten zwischen Mangan kontrastunterstütztem MRT und DTI liegen daher ausschließlich für den optischen Trakt der Ratte vor.

Besser gelingt die antero- und retrograde Anfärbung von Faserbahnen mittels des neuronalen Markers Merrettich-Peroxidase (wheat-germ-agglutinin horseradish-peroxidase: WGA-HRP), die in verschiedene kortikale Areale beim Affen injiziert wurde.²⁶ Allerdings weist WGA-HRP, anders als Mangan, kein Kontrastverhalten im MRT auf. Um vergleichbare Faserbahnen zu erhalten müssen daher *post-mortem* histologisch aufgearbeiteten Schichten des Affenhirns fotografiert, registriert und die Faserbahnen entsprechend der Anfärbung manuell segmentiert werden. Der DTI Datensatz, aus dem mittels eines Standard-Fibertrackings die gleichen Faserbahnen generiert werden, wird ebenfalls *post-mortem* am entnommenen Hirn vor der histologischen Aufarbeitung gewonnen. Die Autoren berichten bei den koregistrierten Faserbahnen eine „gute“ Übereinstimmung („...correlate well visually with...“) des Faserverlaufes, betonen aber die bereits bekannten Einschränkungen DTI-basierten Fibertrackings bei Faserbahnkreuzungen oder -aufteilungen.

Zu den bisherigen Arbeiten ist kritisch anzumerken, dass bei sämtlichen Verfahren die Validierung des Faserverlaufes im Vordergrund steht und eine Aussage zur Ausdehnung der Faserbahnen nicht getroffen wird. Zusammengefasst demonstrieren die Arbeiten eine gute Übereinstimmung im Verlauf der Faserbahnen, ob die mittels eines Standard-FT generierten Faserbahnen, in ihrer Ausdehnung den anatomischen Verhältnissen entsprechen, bleibt offen.

Subkortikal mittels monopolarer Elektrode evozierte MEP (motoric evoked potentials) lassen, auf Grund der benötigten Stromstärke zur Auslösung des EP, Rückschlüsse auf die relative Entfernung zu primär motorischen Faserbahnen zu.^{16,46} Wenn sich die Stimulationsorte hinreichend mittels Neuronavigation bestimmen und damit auf den DTI Datensatz inkl. Faserbahnen koregistrieren lassen, bietet die Kombination beider Techniken eine indirekte Abschätzung der Ausdehnung des TCS. Dies ist gegenwärtig Forschungsgegenstand in unserer Institution.

5.4. Einschränkungen der Bildgebung und Fibertrackingalgorithmen

LBFT steht am Ende einer Kette von komplexen technischen Verfahren und differenzierten mathematischen Modellen. Angefangen von den Hardwarekomponenten des Magnetresonanztomographen über die Bildgebungssequenzen, das Diffusions-Tensormodell und den Fibertrackingalgorithmen bis zum Verfahren des LBFT birgt jedes Verfahren Einschränkungen. Diese Einschränkungen haben z. T. isoliert, z. T. in Kombination miteinander Einfluss auf das Ergebnis von LBFT. Im Folgenden soll auf die wesentlichen Einschränkungen und dadurch bedingte Artefakte – soweit diese nicht bereits diskutiert wurden – eingegangen werden.

5.4.1. DTI

Zur Darstellung der diffusionsbedingten Molekülbewegungen benötigen die diffusions sensitiven Sequenzen starke stabile Gradienten-Pulse. Zum einen stellt die Erzeugung dieser Gradienten-Pulse erhebliche Anforderungen an die Hardware des MRT, zum anderen ist der schnelle Wechsel der Gradienten Ursache von Lärm, geringen Spulenbewegungen (Vibrieren) und von Artefakten. Durch das schnelle Ein- und Ausschalten der Gradienten-Pulse führen die wechselnden magnetischen Felder zur Induktion von Wirbelströmen („Eddy currents“) an den Hardware-Komponenten des MRT. Diese wiederum erzeugen magnetische Feldgradienten, die nach Abschalten der primären Gradienten persistieren.⁵⁷ Interagieren diese Gradienten mit den Gradienten der Ortskodierung, resultiert eine fehlerhafte Auslesung mit Schrumpfung, Dehnung, Verschiebung oder Verzerrung des Bildes. Die induzierten Gradienten führen weiterhin zu Schwankungen der reellen Voxelgrößen zwischen den repetitiven diffusions sensitiven Messungen und Abweichungen des „erfahrenen“ b-Faktors, was zusammenfassend zu einer Über- oder Unterschätzung des ADC führt. „Preemphasis“ Kalibrierung, das gezielte Verändern der Stromkurve der Gradienten-Pulse zur Kompensation der wirbelstrominduzierten Gradienten⁸¹ und die Verwendung abgeschirmter

Gradientenspulen reduzieren die Einflüsse der induzierten „Eddy currents“. Verbleibende Artefakte und fehlerberechneter ADC können mittels postprozeduraler Bearbeitung korrigiert werden.⁸⁷

Diffusionsgewichtete Bildgebung ist im besonderen Maße empfindlich für Bewegungsartefakte. Die Bewegung des Probanden führt bei repetitiven Messungen zu unterschiedlichen Phasenverschiebungen unabhängig von den diffusionsbedingten Verschiebungen. Die Folge sind Rückfaltungsartefakte – „Geisterbilder“ oder „ghosts“, scheinbare Verdoppelungen des Bildes – entlang der Phasenkodierrichtung.

Es hat sich daher die Verwendung der schnellen single shot echo-planaren Bildgebung (EPI) durchgesetzt, die auch in dieser Arbeit Anwendung findet. Deren typische Akquisitionszeit beträgt um die 100 ms, wodurch Bewegungsartefakte gering gehalten werden können. Nachteil sind hier jedoch lange Echozeiten, die zur Datenaufnahme des k-Raumlinien verwendet werden. Diese können zu kritischen Signalverlusten führen, die ihrerseits durch Messwiederholungen kompensiert werden müssen. Die Verwendung von Paralleltechniken – in dieser Arbeit GRAPPA = GeneRALized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions³¹ – führt zu einer Verkürzung der Echozuglänge („echo train length“) und erlaubt kürzere TE Zeiten, sodass Signalverluste und die Aufnahmezeit und konsekutiv Bewegungsartefakte reduziert werden können.

Allerdings weist auch EPI Einschränkungen auf, von denen „Eddy currents“ und die niedrige Bandbreite, mit der Folge ausgeprägter Distorsionsartefakte, im Vordergrund stehen. Außerdem kommt es bei Verwendung von EPI wegen unvermeidbaren Ungenauigkeiten der gegenläufigen Auslesegradienten gerader und ungerader k-Raum-Zeilen zur Bildung von Rückfaltungsartefakten in Form einer Bildverdoppelung des halben Field-of-view (FOV), bekannt als „N/ 2 ghost“ oder Nyquist-Ghost.

Die Pixelbandbreite bezeichnet die Differenz der Frequenzen zwischen zwei benachbarten Pixeln, wohingegen die Bandbreite des Bildes das gesamte Frequenzspektrum der Sequenz bezeichnet. In anatomischer Bildgebung beträgt die Pixelbandbreite ca. 100 Hz/Px bei 1,5 T (hier: 150 Hz/Px in T1w). Jede Ursache einer Frequenzverschiebung von mehr als 100 Hz wird folglich zu einer Verschiebung des Pixels führen. Die Bandbreite der EPI ist generell hoch

(hier: 2442 Hz/Px), das Ausleseschema der EPI führt aber zu einer Pixelbandbreite von typischerweise nur ca. 30 Hz/Px in der Phasenkodierrichtung. Der „chemical shift“ zwischen z.B. Wasser und Fett führt damit bei einer Feldstärke von 1.5 T zu einer Pixelverschiebung von ca. 8 Pixel. Bei der verwendeten Voxelgröße von 1,6 mm und 3 T resultiert eine Verschiebung zwischen Wasser und Fett von ca. 2,5 cm. Diese kann durch eine vorangehende sequenzimplementierte Fettsuppressionstechnik reduziert werden. Als Suszeptibilitätsartefakte werden Distorsionen an Grenzflächen unterschiedlich magnetisierbarer Gewebe (z. B. Luft/Wasser, Knochen/Wasser) bezeichnet. Diese generieren lokalen Gradienten und Frequenzverschiebungen, die bei der niedrigen Pixelbandbreite der EPI zu erheblichen Distorsionsartefakten führen. Dem gleichen Mechanismus folgen Bildverzerrungen aufgrund der inhomogenen Magnetisierung des Schädels. Diese Magnetfeldinhomogenitäten innerhalb des Schädels können mittels einer Gradienten-Echo Sequenz bestimmt werden, die wiederum zur Korrektur der Distorsionen dient.⁴² Die Verwendung paralleler Bildgebungstechniken wie der single-shot Sensitive Encoding Technik (SENSE)⁵ oder GRAPPA kann geometrische Distorsionen durch Verkürzung der Echozuglänge minimieren. Point Spread Function Mapping als Ergänzung der parallelen Bildgebung, wie sie hier bei der funktionellen MRT Anwendung gefunden hat, wäre eine möglicherweise sinnvolle Ergänzung zur Distorsionskorrektur.¹¹⁵ Ebenso die Verwendung einer EPI Bildgebung als single shot fast-spin-echo Bildgebung (SSFSE).¹¹¹ Ob diese der verwendeten EPI überlegen ist, bleibt zu diskutieren.

Die Strukturen der weißen Substanz - Axone und ihre Myelinscheiden - liegen mit ihrer Größe im Mikrometerbereich weit unter der Auflösung der gebräuchlichen MRT. Die verwendete DTI-Sequenz besitzt eine Voxelgröße von 1,6 x 1,6 x 1,6 mm³. Das gemessene Signal dieser Voxel und damit auch der Diffusionstensor stellt einen Mittelwert über dieses Volumen dar, der nur dann valide ist, wenn die Strukturen - die Faserbahnen - innerhalb des Volumens annähernd homogen, also gleichsinnig verlaufen.

Das Tensor-Model der DTI stößt an seine Grenzen, wenn es darum geht, eine heterogene Faserarchitektur der weißen Substanz unterhalb der Voxelgröße darzustellen. So können weder Faserkreuzungen noch axonale Verbindungen

oder Aufzweigungen innerhalb eines Voxels mit einem einzigen Diffusionstensor adäquat abgebildet werden. Stattdessen führen die divergierenden oder sogar entgegengesetzten Diffusionsrichtungen innerhalb des Voxels zu einem artifiziell verminderten Diffusionstensor mit vermeintlicher Reduktion der Anisotropie.^{7,86}

Inwiefern eine multi-Tensor Rekonstruktion mittels „high angular resolution DWI“ (auch: HARDI = High Angular Resolution Diffusion Imaging) innerhalb eines Voxels die Faserarchitektur in Arealen mit heterogenem Faserverlauf besser darstellt, ist Gegenstand der Forschung⁹⁹

Frank et al. schlagen zur besseren Auflösung komplexer Diffusionsvorzugsrichtungen innerhalb eines Voxels einen anderen Indize für die Anisotropie anstelle der FA vor.³⁰ Auch dieser basiert auf einer „high angular resolution DWI“ bei der eine hohe Zahl an ADCs in verschiedenen nonkollinearen Richtungen bestimmt wird und deren Varianz aus den ADC Mittelwerten errechnet werden, welche den neuen Parameter definieren. Nachteil der HARDI-Techniken ist das zeitkonsumierende und für den klinischen Alltag nicht praktikable Verfahren mit einer enormen resultierenden Datenmenge.

5.4.2. Funktionelle MRT

Die Identifikation des GPC sowie der kortikalen Repräsentationen des Fuß-Hand- und Zungenareals erfolgte für beide Fibertrackingverfahren anhand anatomischer Landmarken¹¹⁴ und der fusionierten fMRT Daten. Die Kombination beider Modalitäten verbessert die Identifikation der Areale und damit die Positionierung der „seed-VOI“, was interindividuelle Abweichungen und Fehler in Teilen kompensieren kann.^{34,84,91} Eine halb- oder vollautomatisierte Positionierung der „seed-VOI“ würde benutzerabhängige Einflüsse weiter einschränken. Als Alternative wird eine atlasbasierte Gruppierung von Faserbahnen diskutiert, bei der bestehende Faserbahnen an die individuelle Anatomie angepasst werden.⁶⁴

Allerdings weist auch die funktionelle Bildgebung Einschränkungen auf, von denen in diesem Zusammenhang räumliche Abweichungen im Vordergrund

stehen. Zum einen ist der Effekt der Suszeptibilität zu erwähnen, der als Signal erwünscht, als Ursache für Distorsionen und damit Abweichungen allerdings unerwünscht ist. Erschwerend kommt hinzu, dass die Gradientenecho basierte EPI Sequenz, zum einen ebenfalls eine eingeschränkte räumliche Auflösung,⁸⁸ zum anderen eine eingeschränkte zeitliche Auflösung aufweist. Um dem entgegenzuwirken erfolgt vor statistischer Datenanalyse eine Korrektur der zeitlichen und örtlichen Abweichung in der Bildgebung.¹ Für die Distorsionskorrektur stehen verschiedene Algorithmen zur Verfügung, wobei neben den gebräuchlichsten Distorsionskorrekturen mittels „field map approach“ und „Multireference techniques“, das verwendete „Point spread function mapping“ als eine robuste Distorsionskorrektur betrachtet werden kann.

115

Unter dem Problem der „draining vein“ versteht man die Projektion von signalgebenden Arealen auf sulcale Strukturen, die als Gefäße identifiziert werden konnten.⁵² Das Problem der „draining vein“ führt ebenfalls zu einer räumlichen Abweichung. Turner et al¹⁰⁰ zeigten im Rahmen einer quantitativen Studie, dass bei einer kortikalen Aktivierung von 100 mm³ eine für die Signalgebung relevante Konzentrationsänderung von Desoxymämoglobin bis zu einer Entfernung von 4.2 mm jenseits des aktivierten Areals auftritt. Cannestra et al. zeigten sogar eine Abweichung bis zu 10 mm im Vergleich mit intraoperativen kortikal evozierten Potentialen.¹⁹ Ob der sog. „Initial dip“, eine schlagartige Konzentrationsminderung gebundenen Sauerstoffs im venösen Schenkel als Ausdruck einer initialen Sauerstoffschuld eine bessere räumliche Zuordnung ermöglicht und das Problem der „draining vein“ löst, ist Gegenstand aktueller Forschung.^{19,112,113}

5.4.3. Einschränkungen Fibertracking

Der verwendete Fibertrackingalgorithmus – Tensor deflection, TEND – ist den „Line propagation techniques“ zuzuordnen. Das Feld der Fibertrackingverfahren hat in den vergangenen Jahren eine rasante Entwicklung erfahren, dabei wurden verschiedenste Ansätze der Faserrekonstruktion verfolgt. Ein Vergleich der mittlerweile an Zahl schwer zu überschauenden Verfahren unter z.B. Simulationsbedingungen wurden nur zwischen einzelnen Verfahren angestellt,

sodaß eine Beurteilung, welcher Algorithmus für eine bestimmte Indikation der Überlegene ist, nur schwer abgegeben werden kann. Der von Mori et al. eingeführte FACT-Algorithmus⁶⁸ hat mittlerweile wahrscheinlich die weiteste Verbreitung gefunden, entsprechend dient er für neuere Anwendungen als Vergleichsverfahren. Dabei wird er nicht nur mit anderen STT Verfahren verglichen, sondern dient auch als Referenz für probabilistische und andere Ansätze.

Bei den Energieminimierungs-Techniken hat der „Fast marching approach“ eine vergleichbare, wenn auch weniger populäre Position eingenommen.

TEND wurde als Konsequenz aus den Einschränkungen der SST entwickelt, die in Teilen bereits skizziert wurden. Neben der genannten Anfälligkeit für Rauschartefakte zeigen STT Einschränkungen in Regionen verminderter Anisotropie – insbesondere bei niedriger linearer Anisotropie in den Diffusionsindizes nach Westin et al.^{107,108} – und als Folge von „partial voluming Effekten“ (s.a. unten).²

Der erstmals von Weinstein, Westin und Lazar beschriebene Algorithmus^{54,104,108} benutzt den ganzen Diffusionstensor, um die Richtung des vorherigen Propagationsschrittes in Richtung des größten Eigenvektors abzulenken. Im Vergleich zu den STT durchquert der TEND-Algorithmus in Simulationsstudien damit artefaktanfällige Regionen – Regionen mit niedriger Anisotropie – besser, da der Einfluss des größten Eigenvektors in diesen Regionen vermindert ist.^{53,54} Zur Rekonstruktion stärker gekrümmter Faserverläufe in artefaktarmen Regionen ist der TEND-Algorithmus STT-Techniken jedoch unterlegen, da er die Propagationsrichtung nur in Richtung des größten Eigenvektors ablenkt, dessen Richtung anders als in STT aber nicht ganz erreicht.⁵³ Der verwendete Algorithmus ist daher als Kombination beider Verfahren implementiert. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Reduktion der Iterationsschritte die deshalb, ebenfalls anders als in der ursprünglichen Form, auf ein Drittel der Voxelgröße verringert wurde. Von Lazar wird die Möglichkeit diskutiert, den ablenkenden Operator D in Gl. 15 mehrfach anzuwenden, um so die Deflektion in Richtung des Eigenvektors ε_1 zu verstärken.

Das Problem kreuzender, sich verbindender oder teilender Fasern innerhalb eines Voxels wurde bereits im Zusammenhang der DTI beleuchtet, hat aber auch zu Lösungsvorschlägen in der FT Entwicklung geführt. Unter der Annahme, daß im Falle einer Kreuzung von Faser diese durch zwei Diffusionstensoren charakterisiert werden können, wird eine „two-tensor streamline tractography“ (auch eXtended Streamline Tractography (XST) technique) vorgestellt.⁸⁹ Sie zeigt im Simulationsmodell als auch *in vivo* Vorteile gegenüber single-tensor Fibertracking (wie z. B. FACT) und einer probabilistischen-FT Technik.¹³

5.5. Schlussfolgerung und Ausblick

Mit Lesion-based Fibertracking ist innerhalb eines überschaubaren Zeitrahmens eine standardisierte, robuste und reliable Darstellung des TCS möglich, wobei fokussiert auf das Operationsgebiet die Ausdehnung der Faserbahn signifikant gegenüber dem Standardverfahren in dem Sinne verbessert werden kann, dass sich die Anzahl der generierten Fasern und der Querschnitt des Faserbündels erhöht. Dies hat zur Folge, dass eine höhere Sicherheitszone zum Schutz der funktionell wichtigen Fasern erreicht wird. Es bleibt allerdings zunächst offen, ob die generierten Faserbahnen in ihrer Ausdehnung der tatsächlichen Größe des TCS entsprechen und ob das neurologisch funktionelle Outcome nach neurochirurgischen Eingriffen im Bereich des TCS mit Anwendung von LBFT verbessert werden kann. Die kürzlich vorgestellte Methode der Tract-based Morphometrie erlaubt die quantitative gruppenbasierte Analyse von Faserbahnen in Bezug auf Parameter der DTI (FA) aber auch in Bezug auf Form- und Volumenparameter wie die Ausdehnung von Faserbahnen.⁷⁶ Der Vergleich von Lesion-based Fibertracking mit anderen etablierten Fibertrackingverfahren und Validierung mittels Tract-based Morphometrie wäre eine lohnende und attraktive Herausforderung.

6. Zusammenfassung

6.1. English

6.1.1. Objective

Since introduction of indirect white matter tractography by diffusion-tensor-imaging (DTI)-based fibertracking (FT), evidence has emerged that the circumference of the resulting fiber bundle is underestimated in the vicinity of lesions with increasing distance from the seed-volume ("seed-VOI"). This uncertainty represents a major problem for perioperative planning and intraoperative neuronavigation based on DTI-data. To provide more accurate information concerning the size of the bundle near the lesion, we evaluated a standard approach for visualization of the cortico-spinal tract (CST), based on an additional Lesion-based fibertracking step.

6.1.2. Methods

In 40 patients with white matter lesions adjacent to the CST, diffusion tensor imaging (3 Tesla, 12 diff. directions) and FT (based on a tensor deflection algorithm TEND) of the CST were performed in a standardized fMRI based approach, tracing fibers from the precentral gyrus to the brainstem.

The standard approach defined seed-volumes along the precentral gyrus according to anatomical and functional imaging. The second seed-volume was located in the brainstem, selecting only fibers passing through both seed-volumes. The resulting bundle was confirmed by anatomical landmarks and segmented three-dimensionally by surface rendering (iPlan 2.5Cranial, BrainLab®, Feldkirchen, Germany).

For Lesion-based FT (LBFT), a new seed-volume was selected in the area with smallest distance between the lesion and the CST, incorporating the bundle from the standard approach with an additional margin of 10mm. Fiber tracking and segmentation was performed by selecting fibers reaching both, the cerebral peduncle and the precentral gyrus. The number of fibers, the size of the resulting bundles, and the gain in diameter were compared with that of standard

FT. The procedure was furthermore tested for intra- and inter-observer reliability.

6.1.3. Results

Standard and Lesion-based FT succeeded in all 40 patients. Lesion-based FT lead to a significant increase in numbers of fibers by 383,27% ($p < 0,0001$) compared to standard FT. Accordingly, the maximum diameter of the fiber-bundles and the diameter in direction of the lesion's center increased significantly by 171,75 % and 196,45 %, respectively ($p < 0.0001$ for both). Thus, a mean gain in diameter in direction of lesion's center of 4.48mm (± 2.35) was observed.

6.1.4. Conclusions

The underestimation of the size of the CST and its distance to subcortical lesions by the standard approach for DTI-based fiber tracking, representing a major problem in DTI-based neuronavigation, can be reliably improved by implementing an additional tracking step. The resulting gain in the size of the visualized CST enhances the surgical safety margin, as demanded in former studies.

6.2. Deutsch

6.2.1. Einführung

Seit Einführung der Diffusionstensorbildgebung- (DTI) basierten Traktographie von zerebralen Bahnsystemen besteht der Verdacht einer zu dünnen Ausdehnung der Faserbahnen in der unmittelbaren Nachbarschaft von zerebralen Läsionen. Der gegenüber der tatsächlichen Ausdehnung verminderte Durchmesser verjüngt sich zusätzlich mit zunehmendem Abstand von dem sog. seed-Volume ("seed-VOI"). Die unterrepräsentierte Ausdehnung der Faserbahnen stellt in der neurochirurgischen Operationsplanung und intraoperativen Neuronavigation ein erhebliches Problem bei der Beurteilung der Resektionsgrenzen von Tumoren bzw. der Grenze dringlich zu erhaltender eloquenter Faserbahnen dar.

Mit einem zusätzlichen, auf die Läsion fokussierten Traktographie-Algorithmus – Lesion-based Fibertracking (LBFT) – soll die Auswertbarkeit von Faserbahnen in der Umgebung von intrazerebralen Läsionen verbessert werden. Der Algorithmus von LBFT wird vorgestellt und das Verfahren anhand der Darstellung von Bahnen des Tractus corticospinalis (TCS) mit dem Standardverfahren verglichen.

6.2.2. Methode

In 40 Patienten mit intrazerebralen Läsionen in Nachbarschaft zu kortikospinalen Bahnen (Pyramidenbahn) wurde eine Diffusionstensorbildgebung und fMRT basierte Faserbahndarstellung des Tractus corticospinalis auf Grundlage eines „tensor-deflection-Algorithmus“ (TEND) durchgeführt. Hierfür wurden Bahnen von den kortikalen motorischen Repräsentationen der Hand, des Fußes und der Zunge zum Hirnstamm visualisiert. Im Standardverfahren wird ein würfelförmiges Volumen – das sog. seed-Volume oder Ursprungsvolumen – im Gyrus praecentralis entsprechend der anatomischen und funktionellen Bildgebung definiert. Ein zweites würfelförmiges Volumen, lokalisiert im Hirnstamm selektiert ausschließlich Fasern welche durch beide Volumen verlaufen. Die resultierenden Fasern

werden bezüglich ihres Verlaufes durch typische anatomische Landmarken kontrolliert und ggf. korrigiert. Anschließend wird das Faserbündel mittels einer Oberflächenrekonstruktionstechnik („surface rendering“) dreidimensional rekonstruiert (iPlan 2.5Cranial, BrainLab®, Feldkirchen, Germany).

Für das neue Verfahren des LBFT wird die Region definiert, in welcher die Faserbahn des Standardverfahrens der Läsion am nächsten kommt und hier, um die Faserbahn des Standardverfahrens, ein neues seed-Volume platziert, welches das Standardfaserbündel um 10 mm überragt.

Traktographie und Segmentierung werden analog dem Standardverfahren durchgeführt. Fasern, die nicht den Gyrus praecentralis erreichen oder nicht durch den Pedunculus cerebri verlaufen, werden eliminiert.

Die Faserzahl, die Größe der Faserbahnen und die Größendifferenz zwischen den Bahnen des Standardverfahrens und LBFT werden verglichen und das Verfahren auf inter- und intra-rater Reliabilität geprüft.

6.2.3. Ergebnisse

Das Standardverfahren und LBFT waren in allen 40 Patienten durchführbar. Die Faserzahl bei LBFT erhöhte sich signifikant gegenüber dem Standardverfahren um 383,27% ($p < 0,0001$). Der maximale Durchmesser in der Ebene, in welcher das Faserbündel der Läsion am nächsten kommt, sowie der Durchmesser in Richtung der Läsion erhöhen sich signifikant um 171,75 % bzw. 196,45 % (jeweils $p < 0,0001$). Daraus folgt eine durchschnittliche Zunahme des Durchmessers in Richtung der Läsion um 4.48mm (± 2.35).

6.2.4. Fazit

Die Fehleinschätzung des Durchmessers und der Distanz des TCS zu subkortikalen Läsionen bei Anwendung des Standardverfahrens DTI-basierter Traktographie stellt ein erhebliches Problem in der funktionellen neurochirurgischen Operationsplanung und intraoperativen Neuronavigation dar. Durch den zusätzlichen Schritt des LBFT kann die Fehleinschätzung korrigiert und der in vorhergehenden Studien eingeforderte Sicherheitsabstand standardisiert robust und reliabel realisiert werden.

7. Literatur

1. Aguirre G: Experimental Design and Data Analysis for fMRI, in Faro SM, FB (ed): **Functional MRI, Basic Principles and Clinical Application, ed 1**. new York: Springer, 2006, pp 99-124
 2. Alexander DC, Pierpaoli C, Basser PJ, Gee JC: Spatial transformations of diffusion tensor magnetic resonance images. **IEEE Trans Med Imaging 20**:1131-1139, 2001
 3. Anderson AW: Theoretical analysis of the effects of noise on diffusion tensor imaging. **Magn Reson Med 46**:1174-1188, 2001
 4. Axer H, Berks G, Keyserlingk DG: Visualization of nerve fiber orientation in gross histological sections of the human brain. **Microsc Res Tech 51**:481-492, 2000
 5. Bammer R, Auer M, Keeling SL, Augustin M, Stables LA, Prokesch RW, et al: Diffusion tensor imaging using single-shot SENSE-EPI. **Magn Reson Med 48**:128-136, 2002
 6. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS: Time course EPI of human brain function during task activation. **Magn Reson Med 25**:390-397, 1992
 7. Barrick TR, Clark CA: Singularities in diffusion tensor fields and their relevance in white matter fiber tractography. **Neuroimage 22**:481-491, 2004
 8. Basser PJ, Jones DK: Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. **NMR Biomed 15**:456-467, 2002
 9. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D: Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. **J Magn Reson B 103**:247-254, 1994
 10. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A: In vivo fiber tractography using DT-MRI data. **Magn Reson Med 44**:625-632, 2000
 11. Basser PJ, Pierpaoli C: Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. **J Magn Reson B 111**:209-219, 1996
 12. Beaulieu C: The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. **NMR Biomed 15**:435-455, 2002
-

13. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW: Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? **Neuroimage 34**:144-155, 2007
14. Belliveau JW, Kennedy DN, Jr., McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, et al: Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. **Science 254**:716-719, 1991
15. Bender R, Lange S: What is a confidence interval? **Dtsch Med Wochenschr 132 Suppl 1**:e17-18, 2007
16. Berman JI, Berger MS, Chung SW, Nagarajan SS, Henry RG: Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. **J Neurosurg 107**:488-494, 2007
17. Bradley WG, Jr., Yuh WT, Bydder GM: Use of MR imaging contrast agents in the brain. **J Magn Reson Imaging 3**:199-218, 1993
18. Burgel U, Amunts K, Hoemke L, Mohlberg H, Gilsbach JM, Zilles K: White matter fiber tracts of the human brain: three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. **Neuroimage 29**:1092-1105, 2006
19. Cannestra AF, Pouratian N, Bookheimer SY, Martin NA, Beckerand DP, Toga AW: Temporal spatial differences observed by functional MRI and human intraoperative optical imaging. **Cereb Cortex 11**:773-782, 2001
20. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG: Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. **Radiology 177**:401-405, 1990
21. Clark CA, Barrick TR, Murphy MM, Bell BA: White matter fiber tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: a new technique for neurosurgical planning? **Neuroimage 20**:1601-1608, 2003
22. Cleveland GG, Chang DC, Hazlewood CF, Rorschach HE: Nuclear magnetic resonance measurement of skeletal muscle: anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. **Biophys J 16**:1043-1053, 1976
23. Coenen VA, Krings T, Mayfrank L, Polin RS, Reinges MH, Thron A, et al: Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a

-
- neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note. **Neurosurgery** **49**:86-92; discussion 92-83, 2001
24. Constable R: Challenges in fMRI and its Limitations, in Faro SM, FB (ed): **Functional MRI, Basic Principles and Clinical Application, ed 1**. new York: Springer, 2006, pp 99-124
25. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, et al: Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. **Proc Natl Acad Sci U S A** **96**:10422-10427, 1999
26. Dauguet J, Peled S, Berezovskii V, Delzescaux T, Warfield SK, Born R, et al: 3D histological reconstruction of fiber tracts and direct comparison with diffusion tensor MRI tractography. **Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv** **9**:109-116, 2006
27. Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D: MR color mapping of myelin fiber orientation. **J Comput Assist Tomogr** **15**:923-929, 1991
28. Field AS, Alexander AL, Wu YC, Hasan KM, Witwer B, Badie B: Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumor. **J Magn Reson Imaging** **20**:555-562, 2004
29. Fox PT, Raichle ME: Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. **Proc Natl Acad Sci U S A** **83**:1140-1144, 1986
30. Frank LR: Anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. **Magn Reson Med** **45**:935-939, 2001
31. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, et al: Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). **Magn Reson Med** **47**:1202-1210, 2002
32. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S: Comparing methods of measurement. **Dtsch Med Wochenschr** **132 Suppl 1**:e69-73, 2007
33. Gulani V, Sundgren PC: Diffusion tensor magnetic resonance imaging. **J Neuroophthalmol** **26**:51-60, 2006
34. Guye M, Parker GJ, Symms M, Boulby P, Wheeler-Kingshott CA, Salek-Haddadi A, et al: Combined functional MRI and tractography to
-

- demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. **Neuroimage 19**:1349-1360, 2003
35. Hajnal JV, Saeed N, Soar EJ, Oatridge A, Young IR, Bydder GM: A registration and interpolation procedure for subvoxel matching of serially acquired MR images. **J Comput Assist Tomogr 19**:289-296, 1995
 36. Hattingen E, Rathert J, Jurcoane A, Weidauer S, Szelenyi A, OGREZEANU G, et al: A standardised evaluation of pre-surgical imaging of the corticospinal tract: where to place the seed ROI. **Neurosurg Rev**, 2009
 37. Hendler T, Pianka P, Sigal M, Kafri M, Ben-Bashat D, Constantini S, et al: Delineating gray and white matter involvement in brain lesions: three-dimensional alignment of functional magnetic resonance and diffusion-tensor imaging. **J Neurosurg 99**:1018-1027, 2003
 38. Hendrick RE, Haacke EM: Basic physics of MR contrast agents and maximization of image contrast. **J Magn Reson Imaging 3**:137-148, 1993
 39. Hoehn-Berlage M, Eis M, Schmitz B: Regional and directional anisotropy of apparent diffusion coefficient in rat brain. **NMR Biomed 12**:45-50, 1999
 40. Horsfield MA, Jones DK: Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review. **NMR Biomed 15**:570-577, 2002
 41. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL: Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. **AJNR Am J Neuroradiol 25**:356-369, 2004
 42. Jezzard P, Balaban RS: Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. **Magn Reson Med 34**:65-73, 1995
 43. Jones DK: Determining and visualizing uncertainty in estimates of fiber orientation from diffusion tensor MRI. **Magn Reson Med 49**:7-12, 2003
 44. Kamada K, Houkin K, Takeuchi F, Ishii N, Ikeda J, Sawamura Y, et al: Visualization of the eloquent motor system by integration of MEG, functional, and anisotropic diffusion-weighted MRI in functional neuronavigation. **Surg Neurol 59**:352-361; discussion 361-352, 2003
-

-
45. Kamada K, Todo T, Masutani Y, Aoki S, Ino K, Morita A, et al: Visualization of the frontotemporal language fibers by tractography combined with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. **J Neurosurg** **106**:90-98, 2007
 46. Kamada K, Todo T, Masutani Y, Aoki S, Ino K, Takano T, et al: Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation. **J Neurosurg** **102**:664-672, 2005
 47. Kim S, Bandettini, PA: Principles of Functional MRI, in Faro SM, FB (ed): **Functional MRI, Basic Principles and Clinical Application, ed 1.** new York: Springer, 2006, pp 99-124
 48. Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, Kato A, Izumoto S, Baba T, et al: Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. **Neuroimage** **25**:424-429, 2005
 49. Ko H-B: NMR und MRI an mechanisch beanspruchten Polyoxymethylenproben, in **Fachbereich Chemie.** Darmstadt: Technische Universität Darmstadt, 2005, p 165
 50. Krishnan R, Raabe A, Hattingen E, Szelenyi A, Yahya H, Hermann E, et al: Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. **Neurosurgery** **55**:904-914; discussion 914-905, 2004
 51. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. **Proc Natl Acad Sci U S A** **89**:5675-5679, 1992
 52. Lai S, Hopkins AL, Haacke EM, Li D, Wasserman BA, Buckley P, et al: Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of the motor cortex at 1.5T: preliminary results. **Magn Reson Med** **30**:387-392, 1993
 53. Lazar M, Alexander AL: An error analysis of white matter tractography methods: synthetic diffusion tensor field simulations. **Neuroimage** **20**:1140-1153, 2003
-

-
54. Lazar M, Weinstein DM, Tsuruda JS, Hasan KM, Arfanakis K, Meyerand ME, et al: White matter tractography using diffusion tensor deflection. **Hum Brain Mapp 18**:306-321, 2003
 55. 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 161**:401-407, 1986
 56. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al: Diffusion tensor imaging: concepts and applications. **J Magn Reson Imaging 13**:534-546, 2001
 57. Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F: Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. **J Magn Reson Imaging 24**:478-488, 2006
 58. Le Bihan D, Turner R, MacFall JR: Effects of intravoxel incoherent motions (IVIM) in steady-state free precession (SSFP) imaging: application to molecular diffusion imaging. **Magn Reson Med 10**:324-337, 1989
 59. Le Bihan D, van Zijl P: From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. **NMR Biomed 15**:431-434, 2002
 60. Lin CP, Tseng WY, Cheng HC, Chen JH: Validation of diffusion tensor magnetic resonance axonal fiber imaging with registered manganese-enhanced optic tracts. **Neuroimage 14**:1035-1047, 2001
 61. Lin LI: A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. **Biometrics 45**:255-268, 1989
 62. Lori NF, Akbudak E, Shimony JS, Cull TS, Snyder AZ, Guillory RK, et al: Diffusion tensor fiber tracking of human brain connectivity: acquisition methods, reliability analysis and biological results. **NMR Biomed 15**:494-515, 2002
 63. Ludwig E, Klingler, J.: **Atlas Cerebri Humani.**, 1956
 64. Maddah M, Mewes AU, Haker S, Grimson WE, Warfield SK: Automated atlas-based clustering of white matter fiber tracts from DTMRI. **Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv 8**:188-195, 2005
 65. Makris N, Worth AJ, Sorensen AG, Papadimitriou GM, Wu O, Reese TG, et al: Morphometry of in vivo human white matter association pathways
-

-
- with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. **Ann Neurol** **42**:951-962, 1997
66. Mori S: **MRI Atlas of Human White Matter, ed 1. Edition.** Amsterdam: Elsevier B.V., 2005
67. Mori S, Barker PB: Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. **Anat Rec** **257**:102-109, 1999
68. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC: Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. **Ann Neurol** **45**:265-269, 1999
69. Mori S, Kaufmann WE, Davatzikos C, Stieltjes B, Amodei L, Fredericksen K, et al: Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. **Magn Reson Med** **47**:215-223, 2002
70. Mori S, van Zijl PC: Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. **NMR Biomed** **15**:468-480, 2002
71. Mori S, Zhang J: Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. **Neuron** **51**:527-539, 2006
72. Moseley ME, Kucharczyk J, Asgari HS, Norman D: Anisotropy in diffusion-weighted MRI. **Magn Reson Med** **19**:321-326, 1991
73. Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R: Implementation of fiber tract navigation. **Neurosurgery** **58**:ONS-292-303; discussion ONS-303-294, 2006
74. Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, et al: Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. **Neurosurgery** **56**:130-137; discussion 138, 2005
75. Nimsky C, Ganslandt O, Merhof D, Sorensen AG, Fahlbusch R: Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. **Neuroimage** **30**:1219-1229, 2006
76. O'Donnell LJ, Westin CF, Golby AJ: Tract-based morphometry for white matter group analysis. **Neuroimage** **45**:832-844, 2009
77. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. **Proc Natl Acad Sci U S A** **87**:9868-9872, 1990
-

-
78. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. **Magn Reson Med** **14**:68-78, 1990
 79. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, et al: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. **Proc Natl Acad Sci U S A** **89**:5951-5955, 1992
 80. Pajevic S, Pierpaoli C: Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. **Magn Reson Med** **42**:526-540, 1999
 81. Papadakis NG, Martin KM, Pickard JD, Hall LD, Carpenter TA, Huang CL: Gradient preemphasis calibration in diffusion-weighted echo-planar imaging. **Magn Reson Med** **44**:616-624, 2000
 82. Parker GJ, Stephan KE, Barker GJ, Rowe JB, MacManus DG, Wheeler-Kingshott CA, et al: Initial demonstration of in vivo tracing of axonal projections in the macaque brain and comparison with the human brain using diffusion tensor imaging and fast marching tractography. **Neuroimage** **15**:797-809, 2002
 83. Parker GJ, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ: Estimating distributed anatomical connectivity using fast marching methods and diffusion tensor imaging. **IEEE Trans Med Imaging** **21**:505-512, 2002
 84. Parmar H, Sitoh YY, Yeo TT: Combined magnetic resonance tractography and functional magnetic resonance imaging in evaluation of brain tumors involving the motor system. **J Comput Assist Tomogr** **28**:551-556, 2004
 85. Pauling L, Coryell CD: The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. **Proc Natl Acad Sci U S A** **22**:210-216, 1936
 86. Pierpaoli C, Basser PJ: Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. **Magn Reson Med** **36**:893-906, 1996
 87. Poupon C, Clark CA, Frouin V, Regis J, Bloch I, Le Bihan D, et al: Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles. **Neuroimage** **12**:184-195, 2000
-

-
88. Pouratian NB, SY: Clinical Challenges of fMRI, in Faro SM, FB (ed): **Functional MRI, Basic Principles and Clinical Application, ed 1.** new York: Springer, 2006, pp 99-124
 89. Qazi AA, Radmanesh A, O'Donnell L, Kindlmann G, Peled S, Whalen S, et al: Resolving crossings in the corticospinal tract by two-tensor streamline tractography: Method and clinical assessment using fMRI. **Neuroimage 47 Suppl 2:T98-106**, 2009
 90. Roy CS, Sherrington CS: On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. **J Physiol 11:85-158 117**, 1890
 91. Schonberg T, Pianka P, Hendler T, Pasternak O, Assaf Y: Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. **Neuroimage 30:1100-1111**, 2006
 92. Stadlbauer A, Nimsky C, Buslei R, Salomonowitz E, Hammen T, Buchfelder M, et al: Diffusion tensor imaging and optimized fiber tracking in glioma patients: Histopathologic evaluation of tumor-invaded white matter structures. **Neuroimage 34:949-956**, 2007
 93. Stadlbauer A, Nimsky C, Gruber S, Moser E, Hammen T, Engelhorn T, et al: Changes in fiber integrity, diffusivity, and metabolism of the pyramidal tract adjacent to gliomas: a quantitative diffusion tensor fiber tracking and MR spectroscopic imaging study. **AJNR Am J Neuroradiol 28:462-469**, 2007
 94. Stejskal EO, Tanner JE: Spin Diffusion Measurements - Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. **The Journal of Chemical Physics 42:288-292**, 1965
 95. Stieltjes B, Kaufmann WE, van Zijl PC, Fredericksen K, Pearlson GD, Solaiyappan M, et al: Diffusion tensor imaging and axonal tracking in the human brainstem. **Neuroimage 14:723-735**, 2001
 96. Studholme C, Hill DL, Hawkes DJ: Automated 3-D registration of MR and CT images of the head. **Med Image Anal 1:163-175**, 1996
 97. Thomsen C, Henriksen O, Ring P: In vivo measurement of water self diffusion in the human brain by magnetic resonance imaging. **Acta Radiol 28:353-361**, 1987
-

-
98. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK: Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. **Biochim Biophys Acta** **714**:265-270, 1982
 99. Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, Makris N, Belliveau JW, Wedeen VJ: High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. **Magn Reson Med** **48**:577-582, 2002
 100. Turner R: How much cortex can a vein drain? Downstream dilution of activation-related cerebral blood oxygenation changes. **Neuroimage** **16**:1062-1067, 2002
 101. Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J: Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. **Radiology** **177**:407-414, 1990
 102. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al: Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. **Neuroimage** **36**:630-644, 2007
 103. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S: Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. **Radiology** **230**:77-87, 2004
 104. Weinstein DK, GL; Lundberg, EC: Tensorlines: Advection-Diffusion based Propagation through Diffusion Tensor Fields., in **IEEE Visualization Proc.** San Francisco, 1999, pp 249-253
 105. Weishaupt DK, V; Marincek, B: **Wie funktioniert MRI, Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildung**, ed **4**. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2003
 106. Weiß CR, B: **Basiswissen medizinische Statistik**, ed **4. Aufl.** Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008
 107. Westin CF, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R: Processing and visualization for diffusion tensor MRI. **Med Image Anal** **6**:93-108, 2002
 108. Westin CF, Maier, SE, Khidir, B, Everett, P, Jolesz, FA, Kikinis, R: Image processing for diffusion tensor magnetic resonance imaging, in Taylor C, Colchester, A (ed): **Second International Conference on Medical Image Computing and Computer-assisted Interventions (MICCAI'99)**. Cambridge: Springer, 1999, p 441.452
-

109. Witwer BP, Moftakhar R, Hasan KM, Deshmukh P, Haughton V, Field A, et al: Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. **J Neurosurg** **97**:568-575, 2002
 110. Wu JS, Zhou LF, Tang WJ, Mao Y, Hu J, Song YY, et al: Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. **Neurosurgery** **61**:935-948; discussion 948-939, 2007
 111. Xu D, Henry RG, Mukherjee P, Carvajal L, Miller SP, Barkovich AJ, et al: Single-shot fast spin-echo diffusion tensor imaging of the brain and spine with head and phased array coils at 1.5 T and 3.0 T. **Magn Reson Imaging** **22**:751-759, 2004
 112. Yacoub E, Hu X: Detection of the early decrease in fMRI signal in the motor area. **Magn Reson Med** **45**:184-190, 2001
 113. Yacoub E, Shmuel A, Pfeuffer J, Van De Moortele PF, Adriany G, Ugurbil K, et al: Investigation of the initial dip in fMRI at 7 Tesla. **NMR Biomed** **14**:408-412, 2001
 114. Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, et al: Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. **Brain** **120 (Pt 1)**:141-157, 1997
 115. Zaitsev M, Hennig J, Speck O: Point spread function mapping with parallel imaging techniques and high acceleration factors: fast, robust, and flexible method for echo-planar imaging distortion correction. **Magn Reson Med** **52**:1156-1166, 2004
-

8. Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Lesion-based Fibertracking

Ein noninvasiver Traktographie-Algorithmus zur verbesserten Darstellung peritumoraler Faserbahnen in der funktionellen Neuronavigation“

im **Zentrum Neurologie und Neurochirurgie, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie**

unter Leitung von **Prof. Dr. med. V. Seifert**
mit Unterstützung durch **PD. Dr. med. E. Hattingen**

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Puplicationsorgan:

Journal of Neurosurgery

Zur Veröffentlichung vorgeschlagen.

Frankfurt, den 3. November 2009

Unterschrift
