

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

**Darstellung des Fasciculus Arcuatus durch deterministische
Faserbahnrechnungen aus diffusionsgewichteten MR-
Aufnahmen im Rahmen einer retrospektiven Studie**

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

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

vorgelegt von

Tharsan, Srikandarajah

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Klose

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla

Tag der Disputation: 29.10.2020

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	2
BEDEUTUNG DER SPRACHDOMINANZ FÜR NEUROCHIRURGISCHE EINGRIFFE	2
BISHERIGES VERFAHREN MIT fMRT	4
PROBLEMSTELLUNG	5
ZIELE DER DOKTORARBEIT	6
MATERIALIEN UND METHODEN	7
GRUNDLAGEN ZUR DIFFUSIONSBILDGEBUNG UND FASERTRAKTOGRAPHIE	7
<i>Diffusionsbildgebung</i>	7
<i>Fasertraktographie</i>	7
<i>Deterministische Fasertraktographie</i>	8
<i>Parameter der Fasertraktographie</i>	9
FA-Threshold	9
Angle-Threshold	9
Length-Threshold	9
Region-of-Interest	10
<i>Form und Lokalisation des Fasciculus arcuatus</i>	10
STUDIENDESIGN	11
DATEN	11
<i>DTI Daten</i>	11
<i>fMRT Daten</i>	12
SOFTWARE UND HARDWARE	13
<i>Durchführung der DTI</i>	13
<i>Visualisierung der DTI-Ergebnisse und Analyse</i>	14
PARAMETER	14
<i>Bestimmung des FA-Treshold</i>	14
<i>Bestimmung des Angle-Treshhold</i>	15
<i>Bestimmung des Length-Tresholds</i>	16
DARSTELLUNG DES FASCICULUS ARCUATUS	16
AUSWERTUNG DER DATEN	16
ERGEBNISSE	18
ANWENDUNG VON ROI-EBENEN	18
<i>Eine sagittale ROI-Ebene</i>	18
<i>Zwei koronare ROI-Ebenen</i>	19
<i>Ergänzung durch eine dritte koronare ROI-Ebene</i>	22
<i>Einführung einer axialen ROI-Ebene</i>	24
ANWENDUNG VON ROI-SPHÄREN	25
<i>ROI-Sphären mit konstanter Positionierung</i>	26
<i>Individuelle Anpassung der ROI-Sphären</i>	29
<i>Vergleich der zwei Methoden bei der Platzierung der ROI-Sphären</i>	31
ERGEBNISSE DER FASERTRAKTOGRAPHIE	34
VERGLEICH MIT fMRT BEFUNDEN	35
DISKUSSION	37
DARSTELLBARKEIT DES FASCICULUS ARCUATUS	37
SPRACHLATERALISIERUNG ANHAND DER FT	41
FIBERTRACKING DES FASCICULUS ARCUATUS ALS ERGÄNZUNG ZUR fMRT	42
POTENTIAL DER VORGESTELLTEN ARBEIT	48
KLINISCHE RELEVANZ FÜR DIE NEUROCHIRURGIE UND NEURORADIOLOGIE	49
ZUSAMMENFASSUNG	51
DANKSAGUNG	53
LITERATURVERZEICHNIS	54
ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	57

Glossar und Abkürzungen

AF	Arcuate fasciculus
BOLD	Blood-oxygen-level-dependent
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FA	Fraktionelle Anisotropie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FT	Fasertraktographie
GA	Gyrus angularis
GFI	Gyrus frontalis inferior
GT	Gyrus temporalis
GTI	Gyrus temporalis inferior
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MTA	Medizin-technischer Assistent
Nifti	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PNH	Periventriculäre nodulärer Heterotopie
ROI	Region of Interest
ZNS	Zentralnervensystem

Einleitung

In der Medizin stellen Bildgebende Verfahren eine wichtige Säule in der Diagnostik krankheitsbedingter Veränderungen dar. Während die ersten apparativen Untersuchungsmethoden wie das konventionelle Röntgen oder die Computertomographie mit Röntgenstrahlen arbeiten, kommt der sogenannten Magnetresonanztomographie (MRT), mit ihren diversen Untersuchungsprotokollen, eine immer wesentlichere Bedeutung zu. Da sie für den Patienten keine Strahlenbelastung darstellt, arbeiten Forschungsgruppen daran, das Spektrum der diagnostischen Anwendungsmöglichkeiten hierfür zu evaluieren. Die MRT kommt dabei nicht nur bei der Diagnostik pathologischer Veränderungen zur Anwendung, sondern auch bei interventionellen Verfahren und bei präoperativer Diagnostik (Norrelgen, Lilja, Ingvar, Amark, & Fransson, 2015). Die MRT wird für diese speziellen Anwendungsmöglichkeiten stetig weiterentwickelt zum Beispiel in Form der funktionellen MRT (fMRT) oder der Diffusionsbildgebung.

Die hier vorgestellte wissenschaftliche Arbeit befasst sich mit der präoperativen Anwendungsmöglichkeit des sogenannten „Diffusion Tensor Imaging“ (DTI), einer Methode die insbesondere in der Neuroradiologie genutzt wird.

Bedeutung der Sprachdominanz für neurochirurgische Eingriffe

Chirurgische Eingriffe in der Medizin bergen immer das Risiko Nachbarstrukturen im Operationsgebiet zu verletzen und daher ist die Beschreibung der Komplikationen und Risiken Bestandteil einer Operationsaufklärung. Abhängig vom Operationsgebiet kann eine Verletzung der Nachbarstrukturen schwerwiegende Folgen für den Patienten haben (Chang, Raygor, & Berger, 2015). Besonderer Aufmerksamkeit bedarf es in der Neurochirurgie, in der mithilfe operativer oder strahlentherapeutischer Eingriffe beispielweise Hirntumore entfernt oder lebensbedrohliche Hirnblutungen gestillt werden (Hana, Dooms, Boecher-Schwarz, & Hertel, 2015). Bei bestimmten Tumoren des Zentralen Nervensystems (ZNS) kann gesundes Gewebe den Zugang zum Tumor versperren, sodass diese Strukturen mitentfernt werden müssen. Jedoch können auch im Rahmen von Komplikation zum Beispiel in Form von intrakraniellen Blutungen

benachbartes Gewebe durch Minderperfusion oder Kompression verletzt werden. Dies hat vor allem dann Konsequenzen, wenn das verletzte neurologische Gewebe ursprünglich zu relevanten Körperfunktionen beigetragen hat (Hana et al., 2015). Neben den lebenserhaltenden Funktionen wie Atmung und Kreislauf sind Motorik und Sensorik für das alltägliche und selbstständige Leben von enormer Bedeutung. Die Sensomotorik wird zentral durch zahlreiche neurologische Netzwerke kontrolliert, die sich in bestimmten Fällen auch spezifischen Hirnregionen zuordnen lassen. Insbesondere die Sprachfunktion wird nach heutigem Forschungsstand nicht nur durch kortikale Areale wie Broca- oder Wernicke-Areale repräsentiert, sondern vielmehr durch neuronale Netzwerke mit anderen kortikalen Hirnregionen. Obwohl das Broca-Areal mehr für die Sprachproduktion und die Sprachmotorik und das Wernicke-Areal mehr für das Sprachverständnis relevant sind, ist ihre Funktion ohne vernetzende Nervenfasern und Verbindungen zu anderen Arealen stark eingeschränkt. Diese wichtigen Nervenfasern werden als sogenannte Assoziationsbahnen bezeichnet und verlaufen in der weißen Substanz des ZNS. Diese liegt vorwiegend zwischen der oberflächlichen und tiefer liegenden Grausubstanz. Gerade diese weiße Hirnsubstanz wird oft durch Raumforderungen oder im Rahmen entzündlich-demyelinisierender Erkrankungen, wie beispielsweise der Multiplen Sklerose, beeinträchtigt (Figley et al., 2017).

Umso wichtiger ist es bei operativen oder radiochirurgischen Eingriffen die Hirnrindenareale und ihre Assoziationsbahnen weitestgehend zu schonen, um die Sprachfunktion nicht zu gefährden. Hierzu sollte man die neuroanatomischen Besonderheiten der Sprachfunktion verstehen. Die neuronale Sprachverarbeitung wurde schon im 19. Jahrhundert durch die Arbeiten von Broca und Wernicke erstmals beschrieben. Dabei begründeten sich diese Arbeiten auf dem Läsion-Defizit-Ansatz (Price, 2000). Bei Patienten, bei denen Läsionen im Broca- oder Wernicke-Areal vorlagen, fiel entsprechend entweder die Sprachproduktion oder das Sprachverständnis aus. Dies wurde später durch Lichtheim (1885) als Broca- oder Wernicke-Aphasie beschrieben. Das Broca-Areal liegt im Frontallappen nach der sylvischen Furche, wohingegen das Wernicke-Areal im posterioren Temporallappen am Übergang zum Parietallappen zu lokalisieren ist. Bereits Wernicke postulierte neben dem Vorliegen der

genannten Hirnrindenarealen die Existenz von Assoziationsfasern zwischen diesen Zentren als Fasciculus arcuatus (AF) (Price, 2000).

Broca hingegen beobachtete außerdem, dass eine Schädigung der linken Großhirnhemisphäre zu einem Sprachverlust führte und nicht eine Schädigung der rechten Großhirnhemisphäre. Er postulierte hiermit die Existenz einer Sprachdominanz bezüglich der Großhirnhemisphären (Piervincenzi et al., 2016). Die soeben genannten Punkte, wie z.B. Broca- und Wernicke-Areale, der AF und die Sprachdominanz, sind immer noch Gegenstand aktueller Forschung. Neuere Untersuchungen ergaben, dass die Lokalisation der Sprachzentren individuell unterschiedlich lokalisiert sein kann und außerdem, dass die Sprachdominanz nicht unbedingt auf der linken Großhirnhemisphäre vorliegen muss (Chang et al., 2015).

Bisheriges Verfahren mit fMRT

Bei der Untersuchung der Sprachzentren hat sich mittlerweile die fMRT etabliert (Norrelgen et al., 2015). Kortikale Sprachregionen können durch Messung des sogenannten blood-oxygen-level-dependent-Signals (BOLD-Signal) erfasst werden (Piervincenzi et al., 2016). Dieses BOLD-Signal wird gemessen, während man den Probanden bzw. Patienten Aufgaben zur Sprachproduktion und Sprachverständnis bewältigen lässt. In aktivierten Hirnregionen kommt es durch den gesteigerten zerebralen Blutfluss zu einer Veränderung des Verhältnisses zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin, welches zu einer Signaländerung bei der Magnetresonanztomographie führt.

Die fMRT wird bereits heute zur Operationsvorbereitung radiochirurgischer und neurochirurgischer Eingriffe genutzt. Obwohl die fMRT den Vorteil besitzt, die neuronale Aktivität in Hirnregionen lokalisieren zu können, bringt sie auch einige Nachteile mit sich. Zum einen ist die Dauer der fMRT zu nennen. Da die Probanden während der Untersuchung eine bestimmte Anzahl an kognitiven oder motorischen Aufgaben lösen müssen (Jansen et al., 2006), um adäquate Ergebnisse zu erzielen, dauert die fMRT in der Regel 5-10min je nach zu untersuchenden kortikalen Regionen. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Patienten, die entweder psychisch oder physisch nicht

in der Lage sind die Aufgaben adäquat zu lösen oder zu verstehen. Bei diesen Patienten ist die Durchführung der fMRT unmöglich. Gerade diese Patienten sind die größten Leidtragenden, da gerade die zerebralen strukturellen Veränderungen die neurochirurgisch behandelt werden soll, zu dieser psychischen bzw. physischen Behinderung geführt haben. Führt man also hier einen neurochirurgischen Eingriff durch ohne adäquate Operationsvorbereitung, kann dies postoperativ zu Sprachdefiziten führen (Jansen et al., 2006). Eine mögliche Lösung kann die Diffusionsbildgebung mit der sogenannten Fasertraktographie (FT) darstellen.

Problemstellung

Die FT ist Gegenstand aktueller Forschung und wie im nächsten Abschnitt beschrieben, werden unterschiedliche Methoden und Algorithmen entwickelt, um bestimmten Fragestellungen nachzugehen (Kim & Kim, 2005; Kleiser, Staempfli, Valavanis, Boesiger, & Kollias, 2010; Morgan, Mishra, Newton, Gore, & Ding, 2009; Preti et al., 2014). Die Probleme der fMRT-Methoden zur präoperativen Untersuchung der Sprachfunktion wurden eingangs skizziert. Bewegungsartefakte bei unruhigen Patienten, die erschwerte Durchführbarkeit der Aufgaben während der Messung durch patientenseitige kognitive Einschränkungen und die lange Untersuchungsdauer führt zur Suche nach neuen Methoden, die die fMRT bei Problemfällen unterstützen oder gar die fMRT ersetzen können. Die DTI mit der FT kann eine Möglichkeit sein, dieses Problem anzugehen. Jedoch müssen bestimmte Voraussetzungen gegeben sein, um die FT mit der fMRT hinsichtlich der Sprachdominanz vergleichen zu können. Die Stärke der FT besteht in der Darstellung der weißen Hirnsubstanz. Somit muss untersucht werden, ob Assoziationsfasern, die für die Sprachfunktion relevant sind, mit der FT darstellbar sind. Einer der relevantesten Assoziationsfasern in diesem Zusammenhang ist der AF (Jang, Lee, & Shin, 2016). Bereits mehrere wissenschaftliche Arbeiten, konnten zeigen, dass der AF durch die FT sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit neuropathologischen Veränderungen darstellbar ist (Chen et al., 2015; Piervincenzi et al., 2016; Scaccianoce et al., 2016; Vassal et al., 2016; Zheng et al., 2019).

Es ist somit mittlerweile aktueller Stand der Technik den AF durch FT darzustellen. Ein großer Nachteil bisheriger Methoden liegt jedoch in ihrer Komplexität. Die

Datenprozessierung besteht oftmals aus zahlreichen Schritten an Signalverarbeitung. Zudem muss oftmals der Neuroradiologe die Seed-Points manuell platzieren. Diese Faktoren steigern die Zeit der Datenauswertung und senken dadurch die Effizienz der FT.

Ziele der Doktorarbeit

Ziel dieser Arbeit soll es sein, einen einfachen FT-Algorithmus zu entwickeln, um den AF als einer der relevantesten Assoziationsfasern der weißen Hirnsubstanz für die Sprachfunktion darzustellen. Der Algorithmus soll in den klinischen Alltag des Neuroradiologen integrierbar sein, im Sinne einer schnellen Durchführbarkeit der Datenauswertung. Bislang wurden in Arbeiten, die sich mit diesem Thema beschäftigt haben, komplexe Algorithmen verwendet und Neuroradiologen mit Expertise mussten manuell die Parameter der FT anpassen. Der neu zu entwickelnde Algorithmus soll insbesondere bei Patienten mit neuropathologischen Veränderungen, beispielsweise bei Tumorpatienten oder Patienten mit epileptischen Leiden Anwendung finden, damit es als sinnvolle Ergänzung zur etablierten funktionellen Magnetresonanztomographie im präoperativen Beurteilung des Patienten dienen kann. Als zweite Zielsetzung sollen interhemisphärische Unterschiede des AF untersucht werden, welcher durch die erarbeitete FT-Methode identifiziert wurde. Zusätzlich soll in dieser Arbeit analysiert werden, ob Korrelationen zwischen den interhemisphärischen Asymmetrien der FT-Ergebnisse und fMRT-Beurteilungen bzgl. der Sprachdominanz zu finden sind.

Materialien und Methoden

Grundlagen zur Diffusionsbildgebung und Fasertraktographie

Diffusionsbildgebung

Die Diffusionsbildgebung ist eine Weiterentwicklung der Magnetresonanztomographie, die unter anderem zur Untersuchung der weißen Hirnsubstanz des zentralen Nervensystems verwendet wird. Diffusionsbildgebung basiert dabei auf der quantitativen Bestimmung der Stärke der Molekularbewegungen von Wassermolekülen und deren räumlichen Darstellung (Assaf & Pasternak, 2008). Im Gewebe, insbesondere in neuronalen Strängen, sind diese Bewegungen durch Zellmembranen stark eingeschränkt und damit lassen sich insbesondere diese Strukturen gut durch die Diffusionsbildgebung beurteilen (Jackowski, Kao, Qiu, Constable, & Staib, 2005). Auch pathologische Veränderungen im Gehirn können diese Diffusionseigenschaften verändern, sodass die Diffusionsbildgebung bereits heute beispielsweise bei der Multipler Sklerose oder bei ZNS-Tumoren zum Einsatz kommt (Hoefnagels, de Witt Hamer, Pouwels, Barkhof, & Vandertop, 2017). Als eines der jüngeren Magnetresonanztomographieverfahren ist die Diffusionsbildgebung daher Gegenstand aktueller Forschung.

Fasertraktographie

DTI bietet auf dem heutigen Stand die einzige Möglichkeit, die neuronalen Strukturen der weißen Gehirnsubstanz sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten visuell darzustellen (Stadlbauer et al., 2007). DTI basiert auf der Diffusionsbildgebung und stellt visuell die Diffusionseigenvektoren mit den zugehörigen Eigenwerten in einem jeweiligen Voxel dar. Voxel sind die kleinsten in der jeweiligen Bildgebung darstellbaren Volumeneinheiten und die Größe dieser Voxel unterscheidet sich in Abhängigkeit von den Geräten und Messmethoden. Mit der DTI ist es somit möglich, die Bewegung von Wassermolekülen in diesen Voxeln nach ihren Diffusionspräferenzen zu untersuchen. Möchte man jedoch bestimmte neuronale Fasern oder Faserbündel in der weißen Hirnsubstanz auffinden, dann bedarf es weiterer

Bildanalyse, nämlich der FT. Es wurden Methoden entwickelt, um mit den 3D-Datensätzen aus der DTI den Verlauf von Faserbündeln darzustellen. Alle diese Methoden erzeugen eine kontinuierliche Linie, indem der größte Diffusionsvektor in benachbarten Voxeln verbunden werden (Basser, Pajevic, Pierpaoli, Duda, & Aldroubi, 2000). Geht man davon aus, dass innerhalb von Nerven die Diffusion entlang der Nervenfasern am größten ist, dann entspricht der Verlauf der neuronalen Fasern dem größten Diffusionsvektor. So konnten bereits eine große Anzahl von wichtigen neuronalen Faserbündeln, wie zum Beispiel der Pyramidentrakt oder das Corpus Callosum, dargestellt werden (Catani & ffytche, 2005; Mori, Crain, Chacko, & van Zijl, 1999).

Deterministische Fasertraktographie

Bei der FT gibt es zwei grundsätzliche Herangehensweisen, nämlich die deterministische und die probabilistische FT (Sarwar, Ramamohanarao, & Zalesky, 2019). Beide Verfahren haben bestimmte Stärken und Schwächen. Die deterministischen FT-Algorithmen benutzen sogenannte Diffusionsellipsoide in jedem Voxel, um die Faserrichtung zu bestimmen. Man gibt zu Beginn eine oder mehrere sogenannte Seed-Positionen an, in denen die gesuchten neuronalen Faserverbindungen verlaufen sollen. Der Algorithmus beginnt an diesen Seed-Positionen und verbindet dabei die Eigenvektoren benachbarter Voxel. Durch Wiederholung dieses Ablaufs mit der Annahme dass unterschiedliche Punkte innerhalb eines Voxels berücksichtigt werden, entstehen dabei mehrere mögliche Faserverläufe als Ergebnis (Sarwar et al., 2019). Durch die Angabe bestimmter Abbruchkriterien können beispielsweise neuronale Fasern mit einem unnatürlichen Verlauf aus der Auswertung entfernt werden. Einen unnatürlichen Verlauf erkennt man unter anderem daran, dass die Eigenvektoren benachbarter Voxel in einem steilen Winkel zu einander stehen. Nervenfasern haben physiologischer Weise keinen spitzwinkligen Verlauf. Typischerweise sollte dieser Winkel zwischen $45\text{-}60^\circ$ liegen und 90° nicht überschreiten. Dies kann im FT-Algorithmus durch eine Krümmungseinschränkung kontrolliert werden. Die größte Schwäche des deterministischen Verfahrens liegt in der Annahme, dass der Eigenvektor innerhalb eines Voxel der Verlaufsrichtung der neuronalen Faserbahn entspricht. Durch

kleine Messfehler kann der Eigenvektor verfälscht sein. Ist der Fehler näher zum Seed-Point, dann hat das verheerende Folgen für die nachfolgende Berechnung des neuronalen Faserverlaufs. Achtet man hingegen auf eine sorgfältige Durchführung des Diffusionsbildgebung und legt man die Seed-Positionen so fest, dass der Abstand zwischen diesen nicht zu groß ist, dann bleibt das deterministische Verfahren eine einfache und sichere FT-Methode.

Parameter der Fasertraktographie

FA-Threshold

Bei der DTI-FT, bei der man versucht den Verlauf von Nervenfaserbündel zu rekonstruieren, spielt die sogenannte Fraktionelle Anisotropie (FA) eine wesentliche Rolle. Sie beschreibt in jedem Voxel die Gerichtetheit der Diffusion (Basser & Pierpaoli, 1996). Bei einem Wert von Null spricht man von einer Isotropie, also keiner bevorzugten Richtung der Diffusion, bei einem Wert von Eins hingegen liegt eine maximale Diffusion in einer bestimmten Richtung vor. Anhand einer FA-Schwelle kann man festlegen, ab welcher Gerichtetheit die einzelnen Voxel für die FT berücksichtigt werden sollen.

Angle-Threshold

In der gleichen Art wie beim FA-Threshold kann der sogenannte Angle-Threshold variiert werden. Voxel werden zu einer Faserbahn zusammengeführt, wenn die Diffusionsrichtungen benachbarter Voxel nicht im spitzen Winkel zueinanderstehen. Die Schwelle für diesen Winkel wird zu Beginn der FT festgelegt. Ist der Winkel somit zu spitz, wird die Verfolgung der Faserbahn an dieser Stelle abgebrochen. Im Gegensatz zum FA-Threshold sorgt hier ein hoher Angle-Threshold für eine hohe Sensitivität aber für eine niedrige Spezifität.

Length-Threshold

Neben dem FA- und Angle-Threshold, welche bei der DTI angegeben werden müssen, spielt der Length-Threshold eine wichtige Rolle beim Filtern der relevanten Nervenfasern. Es ist möglich, einen Schwellenwert für die Länge der zu berücksichtigenden Fasern vorzugeben.

Region-of-Interest

ROIs sind dreidimensionale Formen, die manuell in die 3D-Projektion des b0-Bildes eingefügt werden können. Sie können die Form einer Ebene oder einer Kugel annehmen. Diesen ROIs lassen sich bestimmte Funktionen zuordnen. So ist es beispielsweise möglich nur Faserbahnen darstellen zu lassen, die diese ROIs berühren. Diese Anwendung entspricht der Nutzung der vorbeschriebenen Seed-Points. Platziert man nun zwei dieser ROIs in der dreidimensionalen Ebene, so werden nur neuronale Fasern dargestellt, die beide ROIs verknüpfen. Im Gegensatz dazu kann man auch ROIs benutzen, um bestimmte neuronale Fasern zu eliminieren, in dem man ihre Funktion auf der Weise verändert, dass neuronale Fasern die diese ROIs berühren nicht mehr angezeigt werden. Dies ist eine einfache Möglichkeit, um Faserbahnen außerhalb einer relevanten Region von der Visualisierung auszuschließen.

Form und Lokalisation des Fasciculus arcuatus

Der AF ist eine bogenförmig verlaufende Assoziationsfaser, die unter anderem die kortikalen Hirnregionen der Sprachfunktion, wie das Wernicke- und Broca-Areal verbindet (Rilling et al., 2008). Zur Beschreibung der anatomischen Lage des Broca- und Wernicke-Areals verwendet man oft benachbarte Gyri und Sulci. Das Wernicke-Areal liegt im dorsalen Teil des Temporallappen und erstreckt sich bis in den Gyrus angularis (GA) des Parietallappen (Chang et al., 2015). Nach ventral wird es hingegen vom dorsalen Teil des Gyrus temporalis (GT) bergrenzt. Somit besitzt es eine anatomische Nähe zum dorsalen Ende des Sulcus lateralis. Das Broca-Areal hingegen liegt im Gyrus frontalis inferior (GFI), welches eine anatomische Nähe zum ventralen Ende des Sulcus lateralis besitzt (Chang et al., 2015). Daher werden in dieser Arbeit die Lokalisation des ventralen und dorsalen Endes des Sulcus lateralis bestimmt, um die Seed-Points in unmittelbarer Nähe zum Broca- und Wernicke-Areal bringen zu können.

Der AF besitzt einen frontotemporalen Verlauf (Bernard, Zemmoura, Ter Minassian, Lemee, & Menei, 2019). Obwohl mittlerweile interhemisphärische Verbindungen der Sprachfunktion entdeckt worden sind, scheint der AF nur innerhalb der jeweiligen Hemisphäre zu verlaufen. Bei der Auswertung der FT-Ergebnisse des AF liegt hier das

Augenmerk auf zwei Eigenschaften des AF. Diese sind die Anzahl der Nervenfasern innerhalb des AF und die gesamte Form des AFs.

Studiendesign

Die Studie wurde genehmigt durch die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen (Projektnummer: 798/2018BO2). Es wurden MR-Daten von insgesamt 34 Patienten retrospektiv ausgewertet, die im Rahmen der Diagnostik sowohl eine fMRT-Untersuchung als auch eine Diffusionsbildgebung erhalten haben. 19 Patienten hiervon waren weiblich und 15 männlich. Die Untersuchungen wurden alle am gleichen MR-Gerät in der Abteilung für Diagnostische Neuroradiologie am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt. Die Patienten wurden für die FT und für den Vergleich mit den fMRT-Befunden anhand von Nummern anonymisiert. Die Ergebnisse der FT werden dazu analog von P001 bis P034 durchnummeriert. Weder das Untersuchungsdatum, das Alter oder das Geschlecht spielten bei der Nummerierung eine Rolle. Zu den Krankheitsbildern der Patienten zählten Epilepsie, sowie extra- und intraaxiale zerebrale Neoplasien.

Daten

DTI Daten

Die Diffusionsbildgebung erfolgte mittels eines 3 Tesla MR-Geräts (Siemens Skyra). Dabei wurden in der 3D-Bildgebung 50 Schichten mit einer jeweiligen Dicke von 2mm erzeugt. Eine Voxelgröße entspricht dabei einem Würfel von 2mm Seitenlänge. Im Hinblick auf die Diffusion wurden die Eigenvektoren in 64 Diffusionsrichtungen untersucht. J.Y.Wang et al. konnte in seiner Arbeit zur Zuverlässigkeit der FT in Abhängigkeit der Diffusionsgradienten zeigen, dass eine Erhöhung der Anzahl an Diffusionsrichtungen die Stabilität der DTI-Ergebnisse signifikant erhöht (Wang, Abdi, Bakhadirov, Diaz-Arrastia, & Devous, 2012). Ein b-Wert von 1000s/mm² wurde gewählt. Erzeugt wurde zudem ein b0-Bild. Zusätzlich zu den Diffusions-Datensätzen wurde die MR-Sequenz MP-RAGE genutzt, um die Faserbahnen aus der DTI darauf projizieren zu können. Durch die vergleichbare Datenerhebung und Festlegung des 0-

Punktes durch die MTA, wurde auf eine Normalisierung der Daten verzichtet, da gerade bei Patienten mit intrazerebralen Läsionen, wie in dieser Arbeit vorliegend, eine Normalisierung der Daten die Ergebnisse verfälschen kann.

fMRT Daten

Die fMRT-Daten wurden im Rahmen der klinischen Diagnostik von Epilepsie-Patienten oder präoperativ vor neurochirurgischer Tumorsektion erhoben. Um die kortikalen Sprachzentren der Patienten zu identifizieren, wurden die Patienten aufgefordert nacheinander im Wechsel zwei unterschiedliche Aufgaben zeitgleich zur Erhebung der MR-Daten zu bewältigen. Bei der ersten Aufgabe wurden auf einem Bildschirm Wörter präsentiert, woraufhin die Patienten weitere dazu zusammenhängende Wörter assoziieren sollten, ohne diese wirklich auszusprechen. Mit dieser Methode sollte die Aktivität sowohl im Broca- als auch im Wernicke-Areal gesteigert werden. In vergleichbaren anderen Untersuchungen wurde dann diese Aktivität mit der Ruheaktivität verglichen, um die Aktivitätssteigerung zu messen. Jedoch wurde in dieser Arbeit nicht die Ruhe-Aktivität als Referenz benutzt, sondern die Aktivität während der zweiten Aufgabe. Die Patienten mussten bei dieser zweiten Aufgabe sobald das Wort „Faust“ gezeigt wurde, mit den Händen eine Faust bilden. Wenn man nun die kortikale Aktivität, die während der Faustbildung gemessen wird als Referenz für die Sprachaktivität nimmt, dann nimmt die Aktivitätssteigerung stärker zu. Dies beruht auf der Tatsache, dass einige Patienten auch in Ruhe Wörter assoziieren, sodass bereits eine Ruheaktivität im Broca- und Wernicke-Areal vorliegt. Während der Faustbildung ist diese Ruheaktivität nahezu null. Bei allen 34 Patienten wurde dieses fMRT-Protokoll verwendet, um die Sprachdominanz anhand der interhemisphärischen Unterschiede der kortikalen Aktivitätssteigerung in Broca- und Wernicke-Areal festzulegen. Die Festlegung der Sprachdominanz wurde durch erfahrende Neuroradiologen durchgeführt. Bei 24 Patienten wurde eine klare linkshemisphärische Sprachdominanz erkannt, bei drei Patienten eine rechtshemisphärische und bei sieben Patienten konnte keine Lateralisierung der Sprachdominanz festgelegt werden. In den Fällen mit unklarer Sprachdominanz konnte entweder kein ausreichendes BOLD-Signal auf beiden Großhirnhemisphären gemessen werden oder die Stärke des BOLD-Signals war auf beiden Großhirnhemisphären gleich ausgebildet.

In dieser Arbeit wurden die FT-Ergebnisse zur Darstellung des AF mit den fMRT-Ergebnissen verglichen, um eine mögliche Korrelation bzgl. der Sprachdominanz festzustellen. Dabei wurden auch die Patienten mit unklaren fMRT-Ergebnissen mit einbezogen. Dies beruht auf der Überlegung, dass möglicherweise sogar in diesen Fällen durch die FT interhemisphärische Unterschiede festgestellt werden könnten.

Software und Hardware

Mit den Softwaretools Diffusion Toolkit und TrackVis (verfügbar über <http://trackvis.org>) wurde in dieser Doktorarbeit der AF aus der Gesamtheit aller Faserbahnen extrahiert. Beide Programme wurden von Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging am Massachusetts General Hospital entwickelt und werden seitdem von mehreren Forschungsgruppen weltweit für die DTI genutzt (Liu et al., 2017; Preti et al., 2014). Die beiden Softwaretools wurden nacheinander genutzt, um die FT an den erhobenen MR-Daten durchzuführen und die Zwischenergebnisse sowie das Endresultat visuell darzustellen.

Durchführung der DTI

In Diffusion Toolkit wurde anhand einer Reihe von Datenverarbeitungsalgorithmen die rohen MR-Daten, die als DICOM-Bilder oder als Nifti/Analyze-Bilder abgespeichert wurden, eingelesen, um DTI durchführen zu können. Die einzelnen Schritte der Datenprozessierung können individuell durch Veränderung der DTI-Parameter angepasst werden, um die FT problemorientiert zu gestalten. Für die DTI wurde der deterministischen FT-Ansatz mittels FACT verwendet. FACT steht für Fiber Assessment by Continuous Tracking und gehört zu den einfachen Streamline-Methoden zur Rekonstruktion von Nervenfasern aus diffusionsgewichteten MRT-Daten. Zunächst wurde eine DTI-Rekonstruktion und danach ein DTI-Tracking durchgeführt. Während bei der Rekonstruktion aus den rohen MR-Daten mit Hilfe der Angabe von Gradienten und b0-Bildern ein DTI-Datensatz mit Diffusionsinformationen erzeugt wird, wird im

Tracking-Teil die FT durchgeführt und in einem Format abgespeichert, welches durch TrackVis geöffnet werden kann.

Visualisierung der DTI-Ergebnisse und Analyse

Mit Hilfe der Software TrackVis wurden die FT-Ergebnisse, die in Diffusion Toolkit erstellt wurden, visualisiert und analysiert. Man verwendete Filter, um bestimmte Faserbahnen hervorzuheben. Filter, die in dieser Arbeit genutzt wurden, sind der sogenannte Length-Threshold und die ROIs. Auf die Festlegung dieser zweier Parameter wird im nächsten Kapitel eingegangen. Zudem hob man Faserbahnen mit einer bevorzugten Verlaufsrichtung in einer der drei Hauptkoordinatenachsen durch unterschiedliche Farbkodierung hervor. Faserbahnen, die vorwiegend in der sagittalen Achse verlaufen wurden rot, diejenigen mit kraniokaudalem oder kaudokranialem Verlauf blau und diejenigen mit fronto-okzipitalem oder okzipito-frontalem Verlauf grün hervorgehoben. Im Vergleich zu einigen anderen FT-Algorithmen kodierte man hier nicht die Diffusionsrichtung in jedem einzelnen Voxel, sondern die gesamte neuronale Faserbahn in einer Farbe. Dies erleichterte das Erkennen einzelner Faserbahnen bzw. Faserbündel. In TrackVis visualisierte man die Faserbahnen nicht nur, sondern analysierte diese auch im Hinblick auf Länge und Anzahl der Fasern.

Parameter

Bestimmung des FA-Threshold

Die Abbildung 1 zeigt eine Gegenüberstellung der visuellen Darstellbarkeit der Faserbahnen in Abhängigkeit vom eingestellten FA-Threshold.

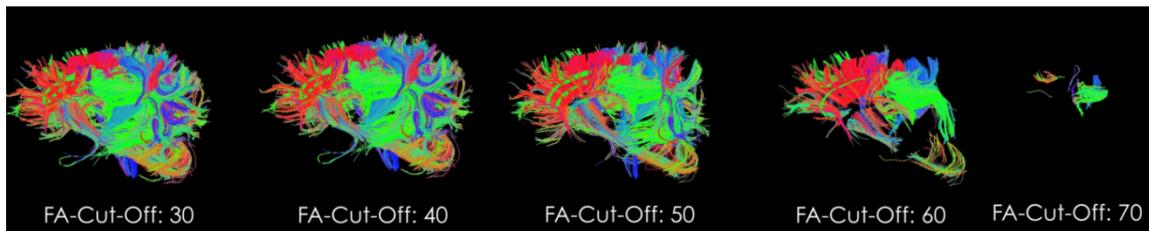


Abbildung 1 FT-Ergebnisse bei Variation der FA-Cut-Offs. Von links nach rechts wird der Schwellenwert für den FA-Wert, der bei der Traktographie noch gewertet wird, in Zehnerschritten angehoben. Die Anzahl und Dichte der neuronalen Fasern nimmt nach rechts ab und besonders stark zwischen einem FA-Cut-Off-Wert von 50 und 60 (Bei Diffusion Toolkit entspricht 10 einem FA-Wert von 0,1).

Bereits visuell erkennt man eine drastische Reduktion an Faserbahnen ab eine FA-Threshold bzw. Cut-Off von 50. Daher wurde der FA-Wert im folgenden Algorithmus auf 50 festgelegt. Jedoch kann der FA-Wert zu einem späteren Zeitpunkt variiert werden, um die visuelle Darstellung der Faserbahnen zu optimieren.

Bestimmung des Angle-Treshhold

Abbildung 2 zeigt eine Gegenüberstellung der visuellen Darstellbarkeit der Faserbahnen in Abhängigkeit vom eingestellten Angle-Threshold.

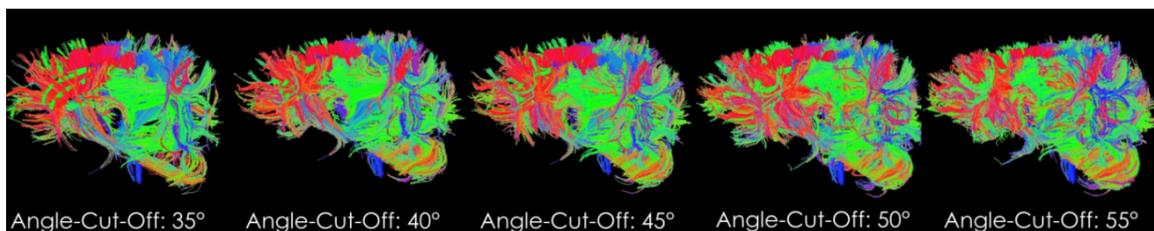


Abbildung 2 FT-Ergebnisse bei Variation des Angle-Treshholds, bzw. Angle-Cut-Offs. Von links nach rechts wird der Angle-Cut-Off-Wert erhöht. Die Dichte und Anzahl der Fasern nimmt nach rechts zu.

Im Vergleich zur Auswirkung des FA-Thresholds fällt beim Angle-Threshold auf, dass durch dessen Veränderung die Länge der Fasern erhöht wird, weil auch Fasern mit höherem Knickwinkel miteinbezogen werden und somit das Signal-to-Noise-Ratio erniedrigt wird. Daher hat man sich bei dieser Arbeit auf den niedrigsten hier vorgestellten Angle-Cut-Off-Wert von 35° festgelegt, welcher auch in Vergleichsstudien verwendet wird (Liu et al., 2017; Preti et al., 2014)

Bestimmung des Length-Thresholds

Der AF als Assoziationsfaser zwischen Wernicke- und Broca-Areal, hat eine gewisse Mindestlänge, sodass kleine Fasern in dieser Region als Artefakte oder als Bestandteil anderer neuronaler Strukturen zu werten sind. Als eines der vergleichbaren Arbeiten, im Rahmen dessen auch der AF dargestellt wurde, eignet sich die Arbeit von Vassal et al. In der Arbeit von Vassal et. al. besitzen 95% der AF eine Länge zwischen 9,3cm und 21,1cm (Vassal et al., 2016). Daher wählte man in dieser Arbeit eine Schwelle von 4cm, sodass auch AF mit einer geringeren Länge noch bei der Auswertung mit einbezogen wurden.

Darstellung des Fasciculus Arcuatus

In dieser Arbeit benutzte man sowohl ROI-Ebenen als auch ROI-Sphären. Für die Extraktion des AF aus der Gesamtheit der neuronalen Fasern nach der deterministischen FT entfernte man im Folgenden mit einer sagittalen, drei koronaren und einer axialen ROI-Ebene Faserstrukturen außerhalb des relevanten Gebiets. Im nächsten Schritt wurden ROI-Sphären verwendet, um Faserstrukturen mit einem charakteristischem frontotemporalen Verlauf herauszufiltern. Dabei verwendete man zwei unterschiedliche Methoden. Bei der einen Methode blieb die Lage der ROI-Sphären über alle Patienten hinweg unverändert, wohingegen bei der zweiten Methode die Positionierung der ROI-Ebenen individuell angepasst wurde. Die Positionierung der ROIs erfolgte dabei in beiden Fällen nach anatomischen Landmarken. Die Ergebnisse beider Methoden wurden miteinander hinsichtlich der Anzahl der erhaltenen neuronalen Fasern verglichen und jeweils mit den Befunden aus den fMRT-Untersuchungen korreliert.

Auswertung der Daten

Da das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit in erster Linie die Darstellung des AF ist, wurde mit den oben genannten Methoden der AF in beiden Hemisphären dargestellt. Man berücksichtigte dabei nur Faserbahnen, die einen charakteristischen bogenförmigen frontotemporalen Verlauf des AF aufwiesen. Dies wurde durch geeignete Auswahl der FT-Parametern und ROIs sichergestellt. Die dargestellten AF auf beiden Hemisphären wurden im nächsten Schritt anhand der enthaltenen

Faserbahnen verglichen. Die absolute Seitendifferenz bestimmte man, indem die Anzahl der Fasern auf der rechten Hemisphäre von der Anzahl auf der linken Hemisphäre abgezogen wurden. War das Ergebnis positiv, dann wurde der AF als linkshemisphärisch bezeichnet und im negativen Fall rechtshemisphärisch. Im letzten Schritt wurde diese interhemisphärische Differenz in Anzahl der Faserbahnen im AF mit den fMRT-Befunden verglichen. Um die Aussagekraft bei diesem Vergleich zu erhöhen, schloss man die Patienten bei der Korrelation aus, bei denen sowohl links- als auch rechtshemisphärisch weniger als 20 neuronalen Fasern im AF identifiziert wurden. Bei diesen Patienten könnten andere Fehlerquellen, die im Diskussionsteil besprochen werden, zu einem niedrigen Diffusionssignal beigetragen haben.

Ergebnisse

Anwendung von ROI-Ebenen

Eine sagittale ROI-Ebene

Die erste Bedingung in unserer FT lautete interhemisphärische Fasern auszuschließen. Dazu erstellte man eine ROI-Ebene in sagittaler Ausrichtung, die genau median verläuft und die Bedingung wurde so festgelegt, dass alle Fasern die diese ROI-Ebene berühren aus der Gesamtheit aller ermittelten neuronalen Fasern ausgeschlossen wurden. Die Vorgehensweise wird in Abbildung 3 illustriert. In Abbildung 4 wird beispielhaft an einem Patienten der Effekt dieses Schrittes demonstriert. Es wurden durch diesen Prozessierungsschritt bei allen Patienten interhemisphärische Faserbahnen wie zum Beispiel Anteile des Corpus callosum aus der Visualisierung ausgeschlossen.

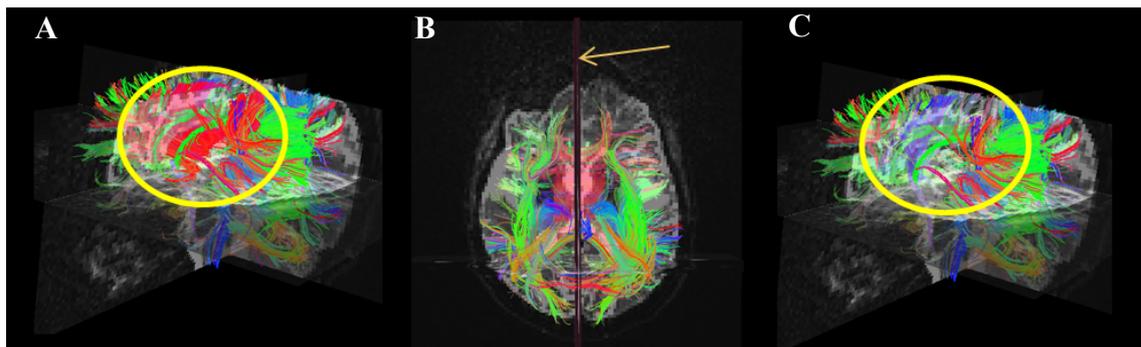


Abbildung 3 Anwendung der sagittalen ROI-Ebene. A: Ohne Einführung der sagittalen ROI-Ebene; B: Projektion der sagittalen Ebene; C: Anwendung der Bedingung, sodass nur neuronale Fasern angezeigt werden, die nicht diese ROI-Ebene berühren.

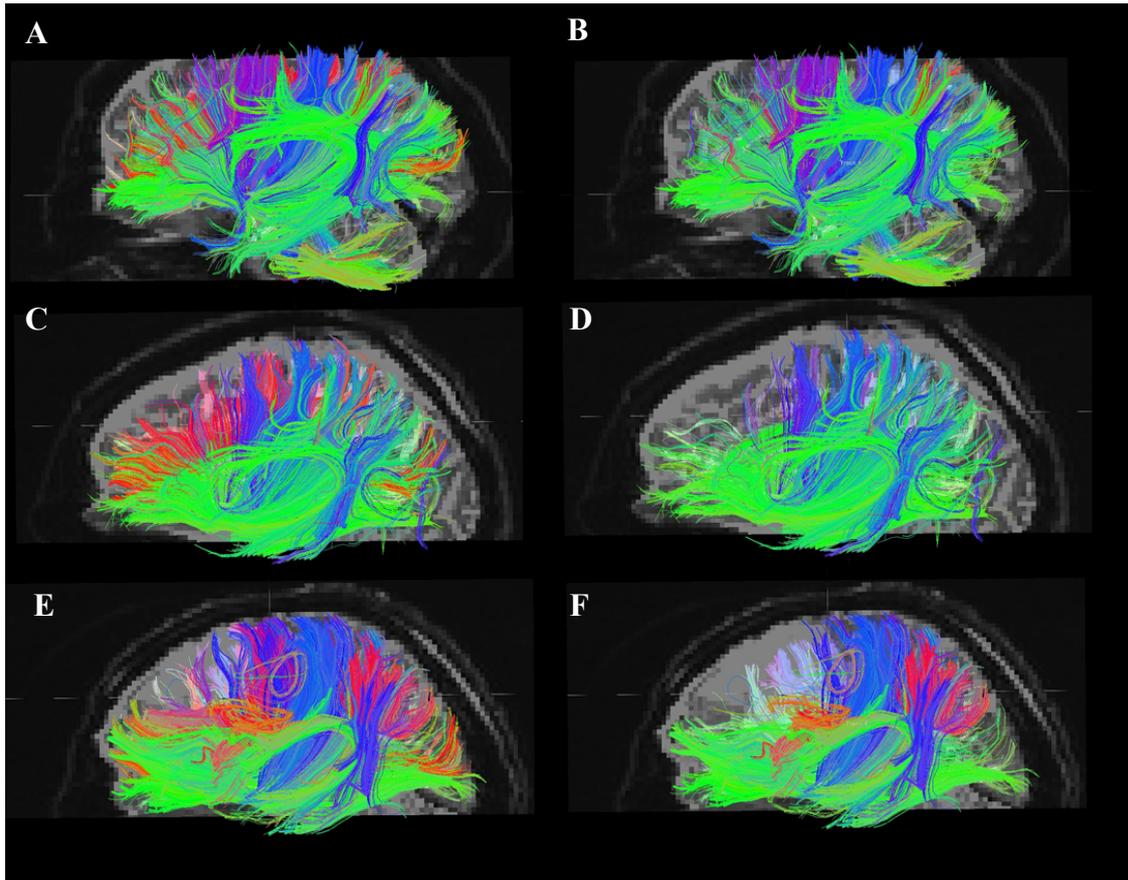


Abbildung 4 Auswirkung der sagittalen ROI-Ebene auf drei Patientendaten aus der Kohorte. A-B: Patient 1; C-D: Patient 2; E-F: Patient 3. Bei jedem Patienten werden die FT-Ergebnisse vor und nach Einführung der sagittalen ROI-Ebene demonstriert. Man erkennt bei allen drei Patienten eine Abnahme der Faserbahnen mit sagittalem Verlauf (rot), während die Fasern mit kraniokaudalem (blau) und fronto-okzipitalem Verlauf (grün) erhalten bleiben.

Zwei koronare ROI-Ebenen

Im nächsten Schritt wurden zwei koronare ROI-Ebenen hinzugefügt, um neuronale Fasern hervorzuheben, die eine anatomische Nähe zum Broca- oder Wernicke-Areal aufwiesen. Wie im Methoden-Abschnitt beschrieben, nahm man die Position der ventralen und dorsalen Begrenzung des Sulcus lateralis zur Hilfe, um das Broca- und Wernicke-Areal zu lokalisieren. In Abbildung 5 und Abbildung 6 wird das Vorgehen der Lokalisierung anhand des b0-Bildes dargestellt. Sowohl die ventrale als auch dorsale Begrenzung des Sulcus lateralis sind auf dem b0 Bild sehr gut sichtbar. Im nächsten Schritt bestimmte man die Y-Koordinaten für beide anatomischen Strukturen für alle 34 Patienten.

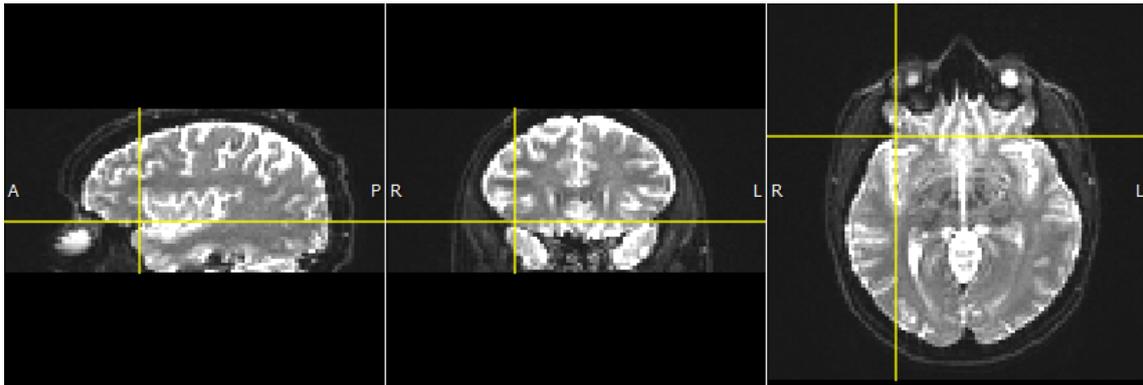


Abbildung 5 Lokalisierung der ventralen Begrenzung des Sulcus lateralis. Anhand des b0-Bildes in allen drei Ebenen wurde die ventrale Begrenzung des Sulcus lateralis bestimmt, um eine anatomische Nähe zum Broca-Areal zu erhalten.

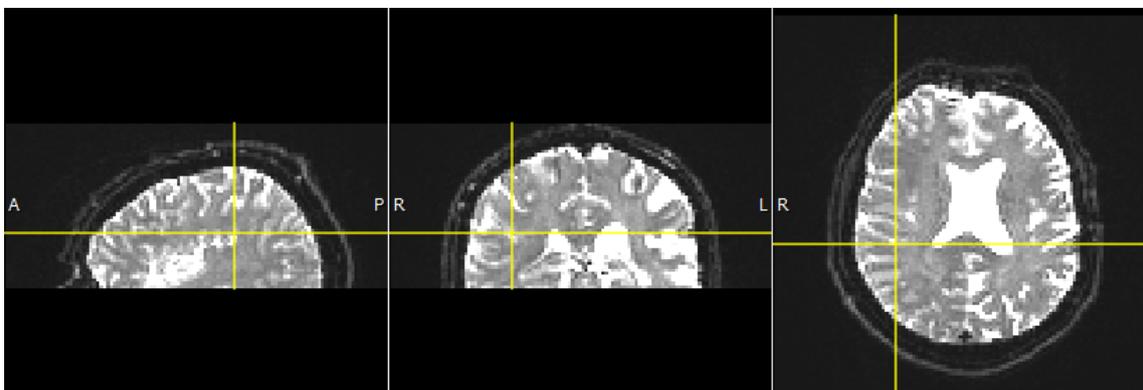


Abbildung 6 Lokalisierung der dorsalen Begrenzung des Sulcus lateralis. Anhand des b0-Bildes in allen drei Ebenen wurde die dorsale Begrenzung des Sulcus lateralis bestimmt, um eine anatomische Nähe zum Wernicke-Areal zu erhalten.

Wie in der Abbildung 7 zu entnehmen ist, liegt bei den meisten Patienten die ventrale Begrenzung des Sulcus lateralis in y-Richtung um 81mm vom 0-Punkt entfernt und der dorsale Teil um 141mm vom 0-Punkt. Möchte man also möglichst viele neuronale Fasern des AF erfassen, die Broca- und Wernicke-Areal verknüpfen, muss man somit die erste ROI-Ebene am dorsalen Ende vom GFI und die zweite ROI-Ebene am dorsalen Ende des Sulcus lateralis legen. Mit der Annahme, dass das dorsale Ende des GFI ca. auf Höhe von $\frac{2}{3}$ des Sulcus lateralis liegt, wurde die erste ROI-Ebene um $\frac{2}{3}$ der Länge des Sulcus lateralis, welches 40mm entspricht, nach dorsal verschoben. Somit liegt die erste ROI-Ebene auf 121mm und die zweite ROI-Ebene auf 141mm in der koronaren Achse.

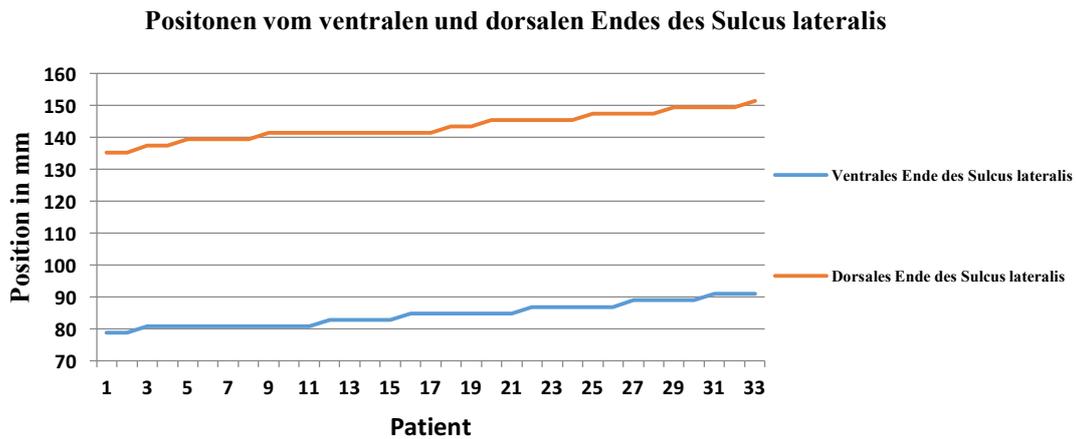


Abbildung 7 Darstellung der Y-Koordinaten für das ventrale und dorsale Ende des Sulcus lateralis. Die orange Kurve zeigt die y-Koordinate für das dorsale Ende des Sulcus lateralis und die blaue Kurve für das ventrale Ende. Die Werte sowohl für das ventrale als auch das dorsale Ende werden nach der Größe geordnet, um die Verteilung der Y-Werte über alle Patienten hinweg zu veranschaulichen. Der Modalwert liegt für das ventrale Ende bei 81mm und für das dorsale Ende bei 141mm.

Die Vorgehensweise der Platzierung der zwei koronaren ROI-Ebenen wird in Abbildung 8 und die Ergebnisse anhand von drei Beispielen in Abbildung 9 demonstriert.

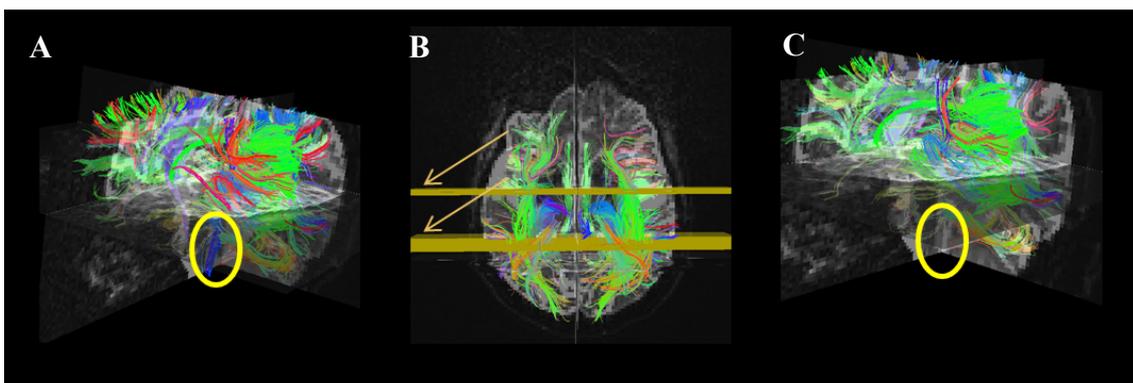


Abbildung 8 Anwendung der koronaren ROI-Ebenen. A: ohne Einführung der koronaren ROI-Ebenen (gelbe Flächen); B: Projektion der koronaren Ebenen; C: Anwendung der Bedingung, sodass nur Fasern angezeigt werden, die mindestens eines dieser ROI-Ebenen berühren. Die gelben Ringe markieren bei A Bereiche des Tractus pyramidalis die bei C durch die Anwendung der Ebenen nicht mehr angezeigt werden.

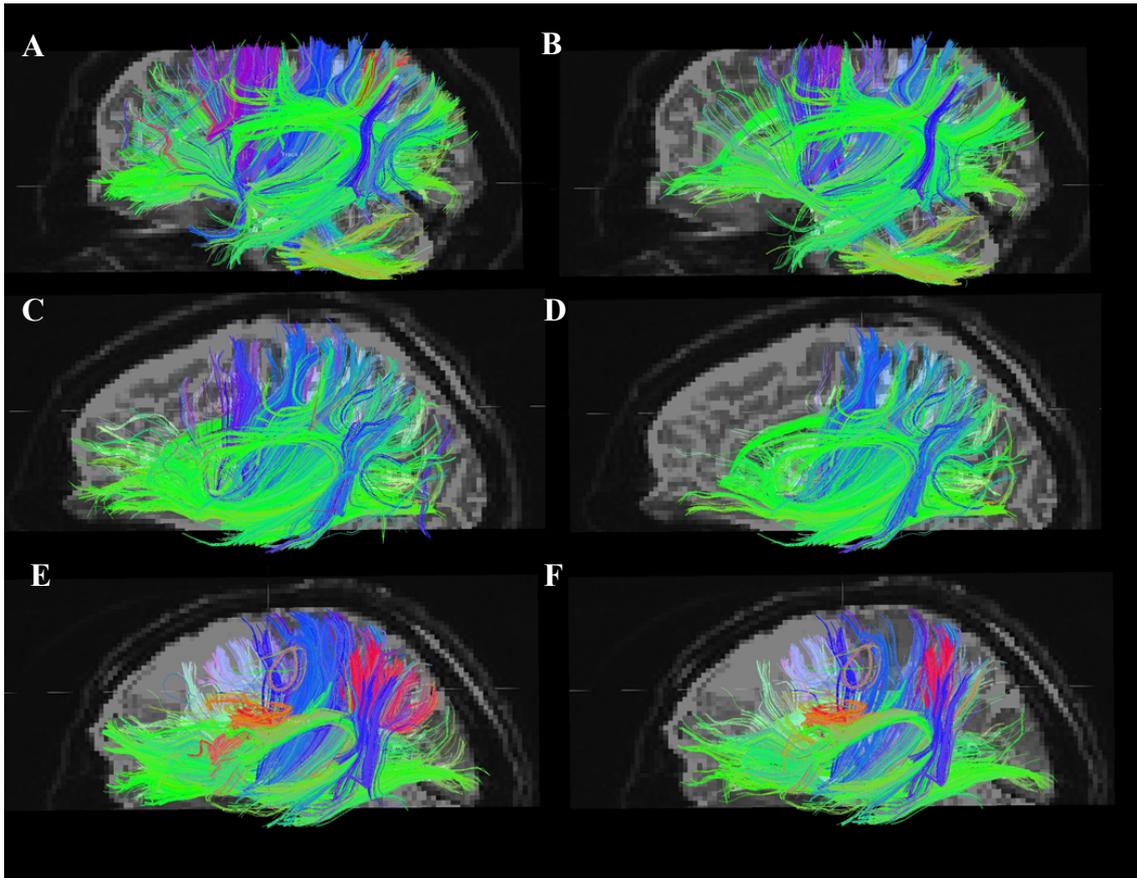


Abbildung 9 Auswirkung der koronaren ROI-Ebenen auf drei Patientendaten aus der Kohorte. A-B: Patient 1; C-D: Patient 2; E-F: Patient 3. Bei jedem Patienten werden die FT-Ergebnisse vor und nach Einführung der koronaren ROI-Ebenen demonstriert. Man erkennt bei allen drei Patienten eine Abnahme der neuronalen Faserbahnen mit reinem kranio-kaudalem Verlauf (blau, violett), während die Fasern mit reinem oder zusätzlichem fronto-okzipitalem Verlauf (grün) erhalten bleiben.

Ergänzung durch eine dritte koronare ROI-Ebene

Im nächsten Schritt fügte man eine weitere koronare ROI-Ebene hinzu, die als dorsale Begrenzung der neuronalen Faserbahnen dienen soll. Hiermit sollten nach okzipital verlaufende Nervenfasern ausgeschlossen werden. Nach okzipital ziehende Assoziationsfasern sind beispielsweise der Fasciculus longitudinalis superior, der zwar auch in der Verschaltung von Spracharealen insbesondere mit visuellen Hirnrindenarealen beteiligt ist, jedoch nicht dem AF zugeordnet wird. Diese ROI-Ebene legte man für jeden Patienten individuell am dorsalen Ende des Bogens des bisher ermittelten AF. Das Vorgehen wird in Abbildung 10 dargestellt. Alle Fasern, die diese Ebene berühren, wurden im weiteren Verfahren ausgeschlossen.

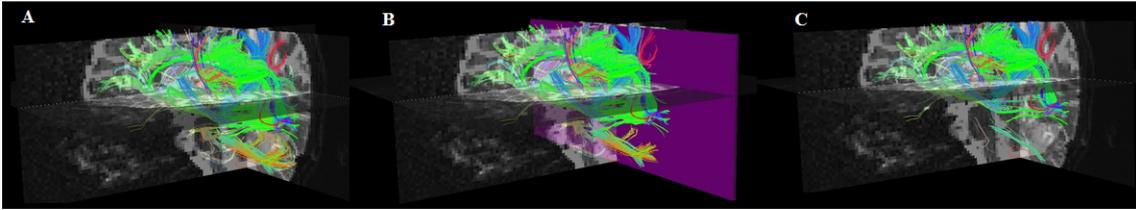


Abbildung 10 Anwendung der dritten koronaren ROI-Ebene. A: ohne Einführung der dritten koronaren ROI-Ebene; B: Projektion der koronaren Ebenen (braune Fläche); C: Anwendung der Bedingung, sodass nur Fasern angezeigt werden, die nicht diese ROI-Ebene berühren.

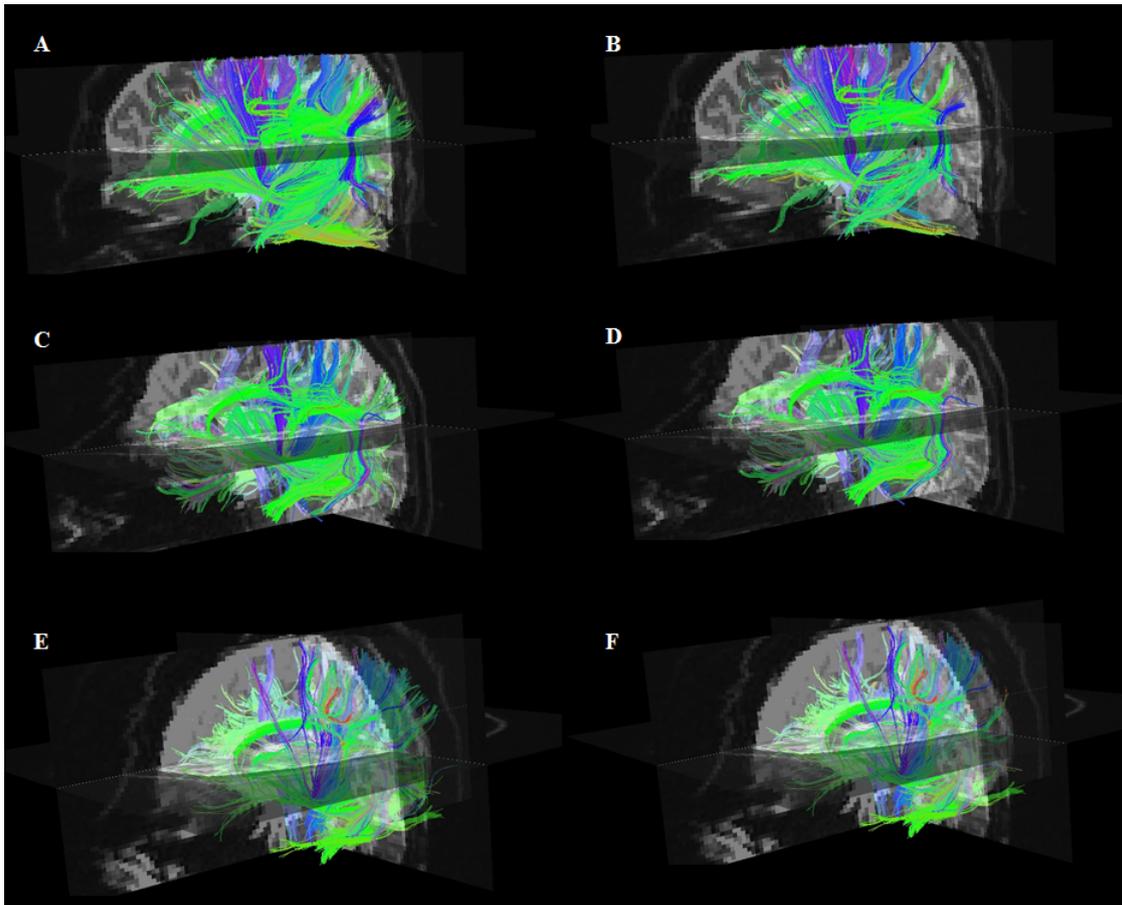


Abbildung 11 Auswirkung der dritten koronaren ROI-Ebene auf drei Patientendaten aus der Kohorte. A-B: Patient 1; C-D: Patient 2; E-F: Patient 3. Bei jedem Patienten werden die FT-Ergebnisse vor und nach Einführung der dritten koronaren ROI-Ebene demonstriert. Man erkennt bei Patient 1 eine Reduktion an frontookzipitalen Faseranteilen im okzipitalen Bereich. Jedoch erkennt man bei Patient 2 und 3 keine wesentlichen Veränderungen, da hier bereits keine Faserbahnen im okzipitalen Bereich vorhanden sind.

Wie in Abbildung 11 zu erkennen ist, hilft diese zusätzliche ROI-Ebene bei manchen Patienten neuronale Fasern in unmittelbarer Nachbarschaft zum AF, jedoch mit okzipitalem Verlauf herauszufiltern.

Einführung einer axialen ROI-Ebene

Um schließlich neuronale Fasern zu entfernen, die ausschließlich kranial oder kaudal des AF verlaufen, platzierte man im letzten Prozessierungsschritt eine axiale ROI-Ebene. Die Positionierung dieser Ebene sollte gewährleisten, dass nur neuronale Fasern des AF mit einem bogenförmigen frontotemporalen Verlauf für die weitere Analyse berücksichtigt werden, da dies dem neuroanatomischen Verlauf des AF entspricht. Nur neuronale Fasern, die diese axiale ROI-Ebene berühren wurden daher dargestellt. Diese Ebene positionierte man für jeden Patient individuell in der Form, dass diese Ebene nicht den frontalen Anteil des zu erkennenden AF berührt, sondern kaudal davon liegt. Somit konnte man gewährleisten, dass Faseranteile, die am frontalen Ende beginnen aber keinen bogenförmigen Verlauf nach kaudal haben, aus der Visualisierung ausgeschlossen wurden. Abbildung 12 zeigt die Vorgehensweise bei der Positionierung der axialen ROI-Ebene. In Abbildung 13 wird das Ergebnis der FT nach diesem Schritt anhand von drei Beispielen illustriert. Man erkennt bei allen drei Patienten, dass die Dichte des AF abnimmt. Das liegt an der Elimination der nicht-bogenförmigen neuronalen Faseranteile im Bereich des AF.

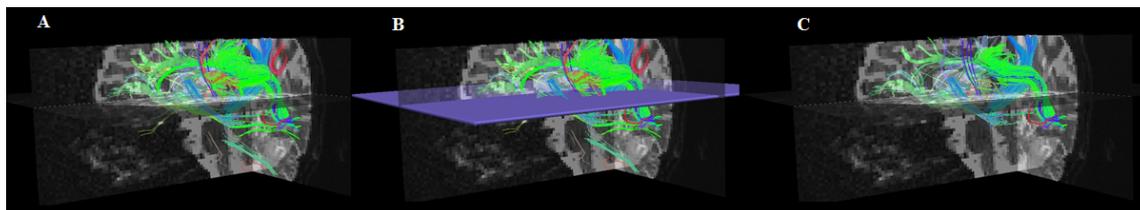


Abbildung 12 Anwendung der axialen ROI-Ebene. A: ohne Einführung der axialen ROI-Ebene; B: Projektion der koronaren Ebenen (violette Fläche); C: Anwendung der Bedingung, sodass nur Fasern angezeigt werden, die diese ROI-Ebene berühren.

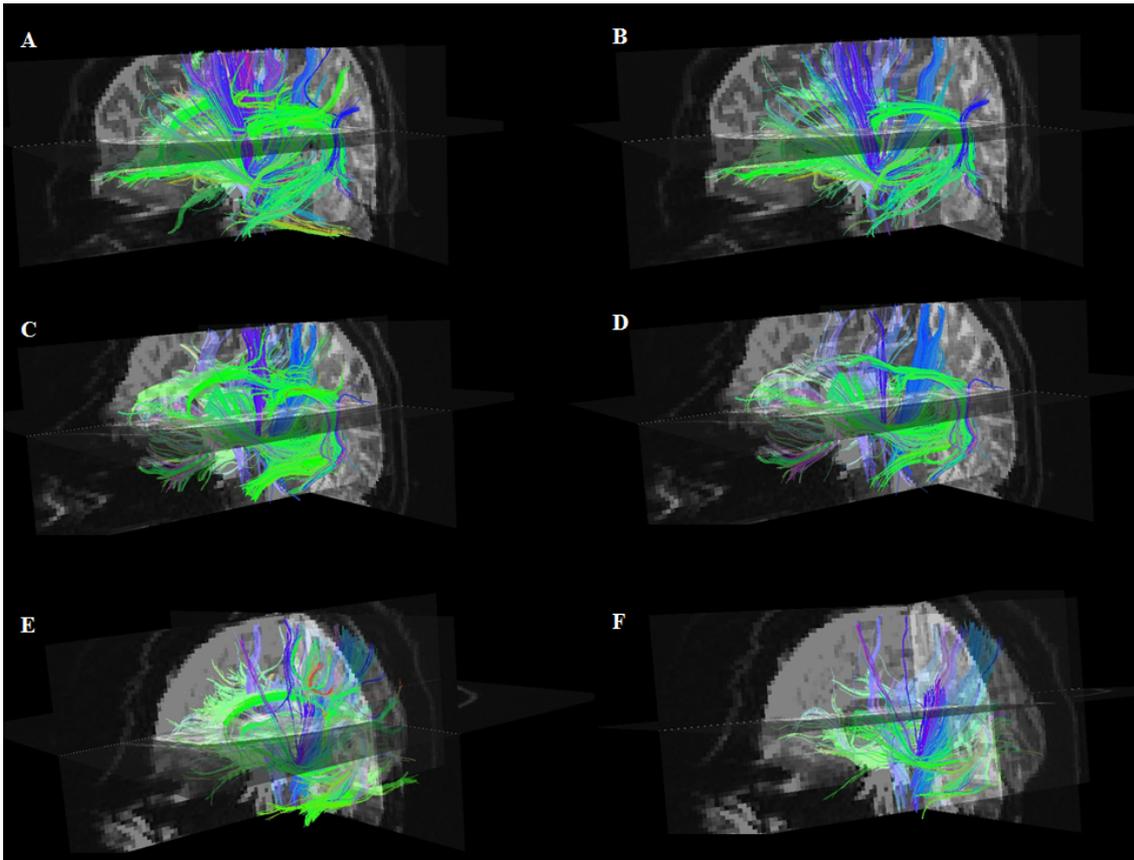


Abbildung 13 Auswirkung der axialen ROI-Ebene auf drei Patientendaten aus der Kohorte. A-B: Patient 1; C-D: Patient 2; E-F: Patient 3. Bei jedem Patienten werden die FT-Ergebnisse vor und nach Einführung der axialen ROI-Ebene demonstriert. Man erkennt bei allen drei Patienten, dass nach Anwendung der axialen ROI-Ebene nur noch Faserbahnen angezeigt werden, die von frontal nach okzipital einen bogenförmigen frontotemporalen Verlauf aufweisen.

Anwendung von ROI-Sphären

Nach Anwendung der ROI-Ebenen ist der AF bei einem Großteil der Patienten bereits deutlich erkennbar. Um schließlich gezielt den AF hervorzuheben sind ROI-Sphären geeignet. Diese lassen sich in ihrer Größe und Lage variieren kann. In dieser Arbeit wählte man ROI-Sphären mit einem Radius von sieben Voxeln aus, da diese Größe über alle Patienten hinweg die maximale Anzahl an Fasern des AF einschließt. Wie eingangs beschrieben, wurde im ersten Verfahren die Position der ROI-Sphären für alle Patienten konstant gehalten.

ROI-Sphären mit konstanter Positionierung

Es wurden jeweils zwei dieser ROI-Sphären auf beide Hemisphären platziert. Eine ROI-Sphäre lag am frontalen Ende und die zweite ROI-Sphäre am kaudalen Ende des Bogens des AF. Das Vorgehen wird in Abbildung 14 illustriert. Durch diese Wahl der ROI-Sphären-Positionen sollte gewährleistet werden, dass neuronale Fasern, die vor allem einen bogenförmigen frontotemporalen Verlauf haben, hervorgehoben werden. Nur neuronale Fasern die beide ROI-Sphären innerhalb einer Hemisphäre berühren, wurden für die weitere Analyse gewertet.

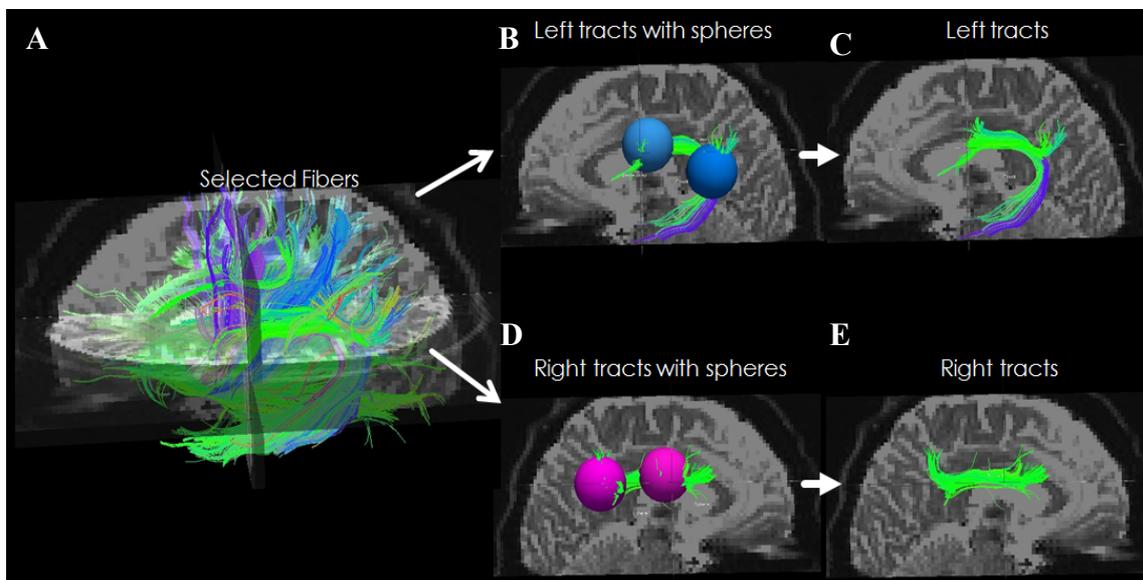


Abbildung 14 Positionierung der ROI-Sphären und deren Effekt auf die FT-Ergebnisse. A: FT-Ergebnisse in Projektion auf das b0-Bild nach Einführung der sagittalen und der zwei koronaren Ebenen. B: Positionierung der zwei ROI-Sphären in der linken Hemisphäre (blaue Kugeln). C: FT-Ergebnisse nach Einführung der ROI-Sphären auf der linken Hemisphäre. D: Positionierung der zwei ROI-Sphären in der rechten Hemisphäre (rosa Kugeln). E: FT-Ergebnisse nach Einführung der ROI-Sphären auf der rechten Hemisphäre.

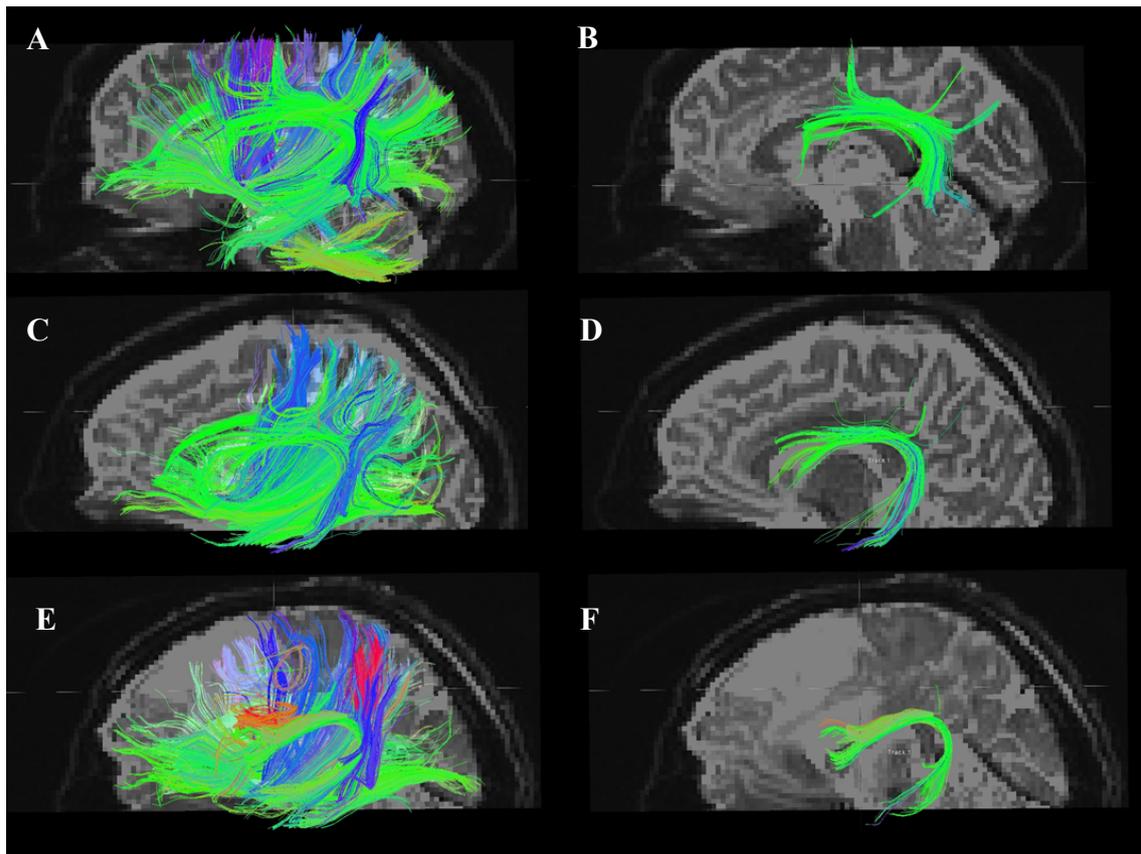


Abbildung 15 Auswirkung der linken ROI-Sphären auf drei Patientendaten aus der Kohorte. A-B: Patient 1; C-D: Patient 2; E-F: Patient 3. Bei jedem Patienten werden die FT-Ergebnisse vor und nach Einführung der ROI-Sphären auf der linken Hemisphäre demonstriert. Man erkennt bei allen drei Patienten eine deutliche Reduktion der Anzahl an neuronalen Fasern. Es bleiben lediglich Faserbahnen mit fronto-okzipitalem (grün) oder kraniokaudalem (blau) Verlauf im Bereich des AF erhalten.

Man erkennt in Abbildung 15, dass die ROI-Sphären sehr spezifisch neuronale Fasern des AF herausfiltern, sodass man nun diese Assoziationsfasern für jede Hemisphäre getrennt analysieren kann.

Durch diese ROI-Sphären war es nun möglich für beide Hemisphären getrennt die Anzahl und Länge der erhaltenen Fasern und deren Form zu bestimmen. Im ersten Schritt wurde daher für alle 34 Patienten die Anzahl der neuronalen Fasern bestimmt. Die Folgende Abbildung 16 zeigt die Ergebnisse für alle 34 Patienten.

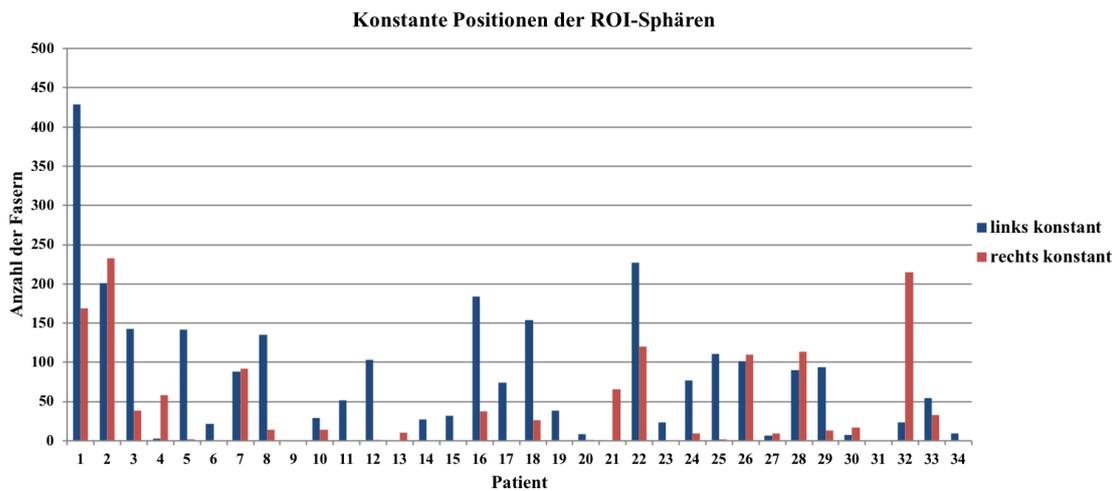


Abbildung 16 Anzahl der Fasern im Fasciculus arcuatus bei konstanten ROI-Sphären-Positionen. Es wird hier die Anzahl der erhaltenen neuronalen Fasern nach Einführung der konstant positionierten ROI-Sphären für alle 34 Patienten dargestellt. Die blauen Balken repräsentieren die Ergebnisse für die linke Hemisphäre und die roten für die rechte Hemisphäre.

Der Überblick über die Anzahl der erfassten neuronalen Fasern zeigt, dass eine hohe interindividuelle Variabilität zu finden ist. Während bei einem Teil der Patienten auf beiden Hemisphären über 150 Fasern erfasst wurden, ließen sich bei einem Teil der Patienten nur auf einer Hemisphäre neuronale Fasern identifizieren. Bei einem dritten Teil der Patienten wiederum erfasste man keine neuronalen Fasern auf beiden Hemisphären. Um dieses Ergebnis statistisch zu untersuchen, wurde in Abbildung 17 ein Boxplot-Diagramm zu Verteilung der Ergebnisse erstellt.

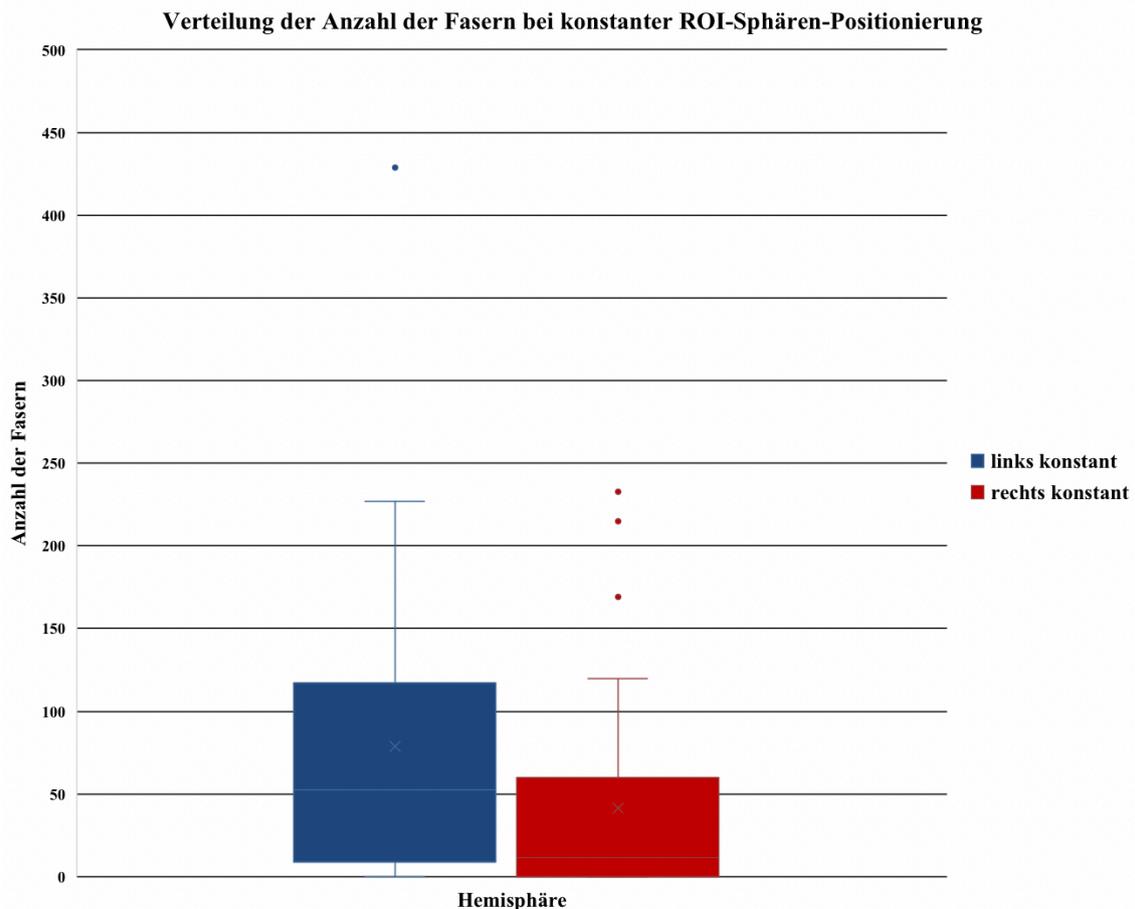


Abbildung 17 Boxplot-Diagramme für die Verteilung der Anzahl der Fasern im AF bei konstanter ROI-Sphären-Positionierung.

Der Minimalwert der Anzahl der Fasern liegt auf beiden Hemisphären bei 0. Erstes Quartil, Median- und Maximalwert sind in der linken Hemisphäre höher. Die Medianwerte für beide Hemisphären unterscheiden sich um 41 Fasern und die Maximalwerte um 196 Fasern. Das Phänomen, dass sich die Quartilwerte und die maximale Anzahl der Fasern für beide Hemisphären unterscheiden, könnten Hinweise auf die Sprachfunktion und deren Vernetzung geben.

Individuelle Anpassung der ROI-Sphären

Als alternative aber aufwendigere Methode zur Platzierung der ROI-Sphären wurden im Gegensatz zur ersten Methode die Positionen der ROI-Sphären nun individuell angepasst. Dazu setzte man eine ROI-Sphäre am ventralen Ende des erkennbaren AF und die zweite ROI-Sphären am dorsalen Ende am Übergang in den bogenförmigen

frontotemporalen Verlauf. Dies führte man für beiden Hemisphären durch, um erneut seitengetreunt die Anzahl der neuronalen Fasern des AF zu bestimmen. Die unterschiedliche Herangehensweise bei der Positionierung wird in Abbildung 18 veranschaulicht. Mit dieser individualisierten ROI-Sphären-Positionierung sollte untersucht werden, ob die Anzahl der erfassten neuronalen Fasern erhöht wird.

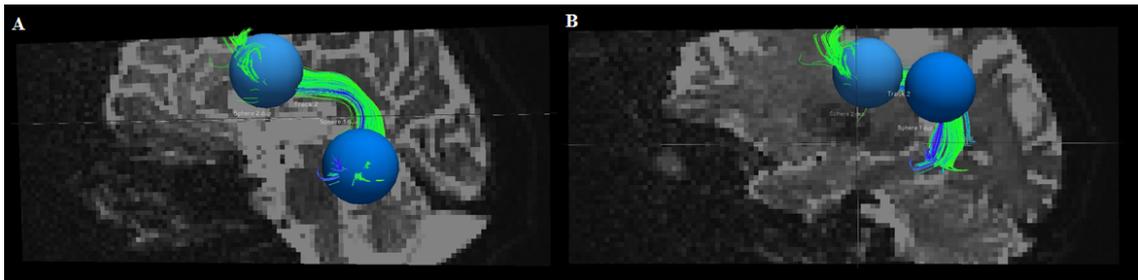


Abbildung 18 Veränderung der ROI-Sphären-Positionen. A: Positionen der ROI-Sphären in der linken Hemisphäre bei konstanten Positionen für alle Patienten. B: Positionen der ROI-Sphären der linken Hemisphäre bei individuellen Positionen. Bei diesem Beispiel erkennt man die vertikale Verlagerung der okzipitalen Sphäre.

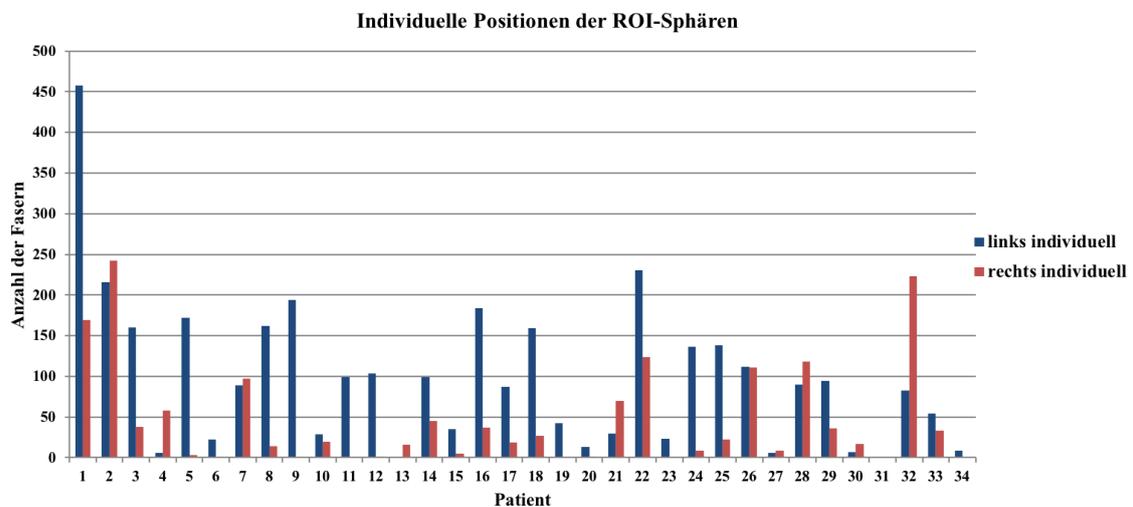


Abbildung 19 Anzahl der Fasern im Fasciculus arcuatus bei individuellen ROI-Sphären-Positionen. Es wird hier die Anzahl der erhaltenen neuronalen Fasern nach Einführung der individuell positionierten ROI-Sphären für alle 34 Patienten dargestellt. Die blauen Balken repräsentieren die Ergebnisse für die linke Hemisphäre und die roten für die rechte Hemisphäre.

Abbildung 19 zeigt die Anzahl der neuronalen Fasern in der seitengetrenten Untersuchung des AF für den Fall, dass man die ROI-Sphären individuell positioniert. Abbildung 20 hingegen zeigt das Gruppenergebnis als Box-Plot-Diagramm.

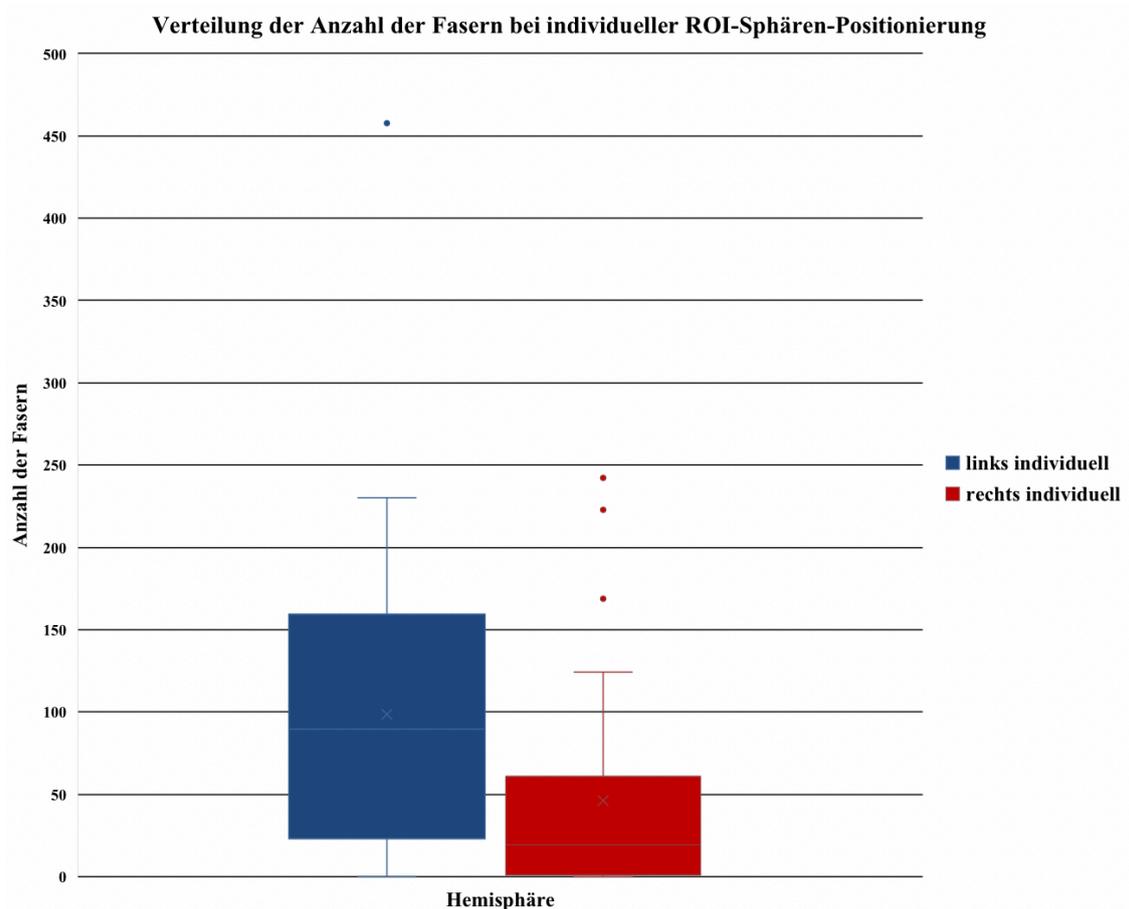


Abbildung 20 Boxplot-Diagramme für die Verteilung der Anzahl der Fasern im AF bei individueller ROI-Sphären-Positionierung.

Vergleich der zwei Methoden bei der Platzierung der ROI-Sphären

Vergleicht man nun die zwei Methoden der ROI-Sphären-Positionierung, dann kommt man zu folgenden Ergebnissen. Bei einem Großteil der Patienten nimmt durch die individuelle ROI-Sphären-Positionierung die Anzahl der erfassten neuronalen Fasern in beiden Hemisphären zu. Den Effekt der individuellen Positionierung erkennt man in Abbildung 21. Hier wird bei jedem Patienten die absolute Zunahme der Faseranzahl dargestellt. Abbildung 22 illustriert anhand eines Box-Plot-Diagrammes das

Gruppenergebnis. Hier erkennt man die Zunahme des Median für beide Hemisphären. Der Median für die linke Hemisphäre betrug bei konstanten ROI-Sphären 52,5 Fasern und dieser erhöht sich durch individuelle ROI-Sphären-Positionierung um 37 Fasern. Auf der rechten Hemisphäre nahm die Anzahl der Fasern im Median von 11,5 auf 19,5 zu.

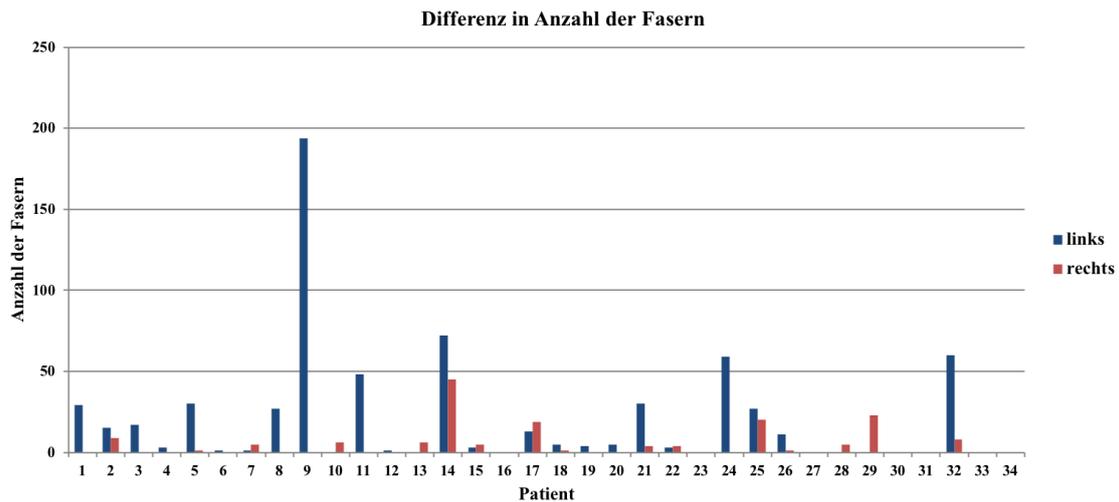


Abbildung 21 Differenz in Anzahl der neuronalen Fasern. Es wird hier die Differenz der Ergebnisse zwischen beiden genannten Methoden für alle 34 Patienten dargestellt. Die blauen Balken repräsentieren die Ergebnisse für die linke Hemisphäre und die roten für die rechte Hemisphäre. Bei 27 von 34 Patienten erhöht sich die Anzahl der erhaltenen neuronalen Fasern des AF durch die individuelle Positionierung der ROI-Sphären. Dabei werden die Anzahl der Fasern meist in beiden Hemisphären erhöht.

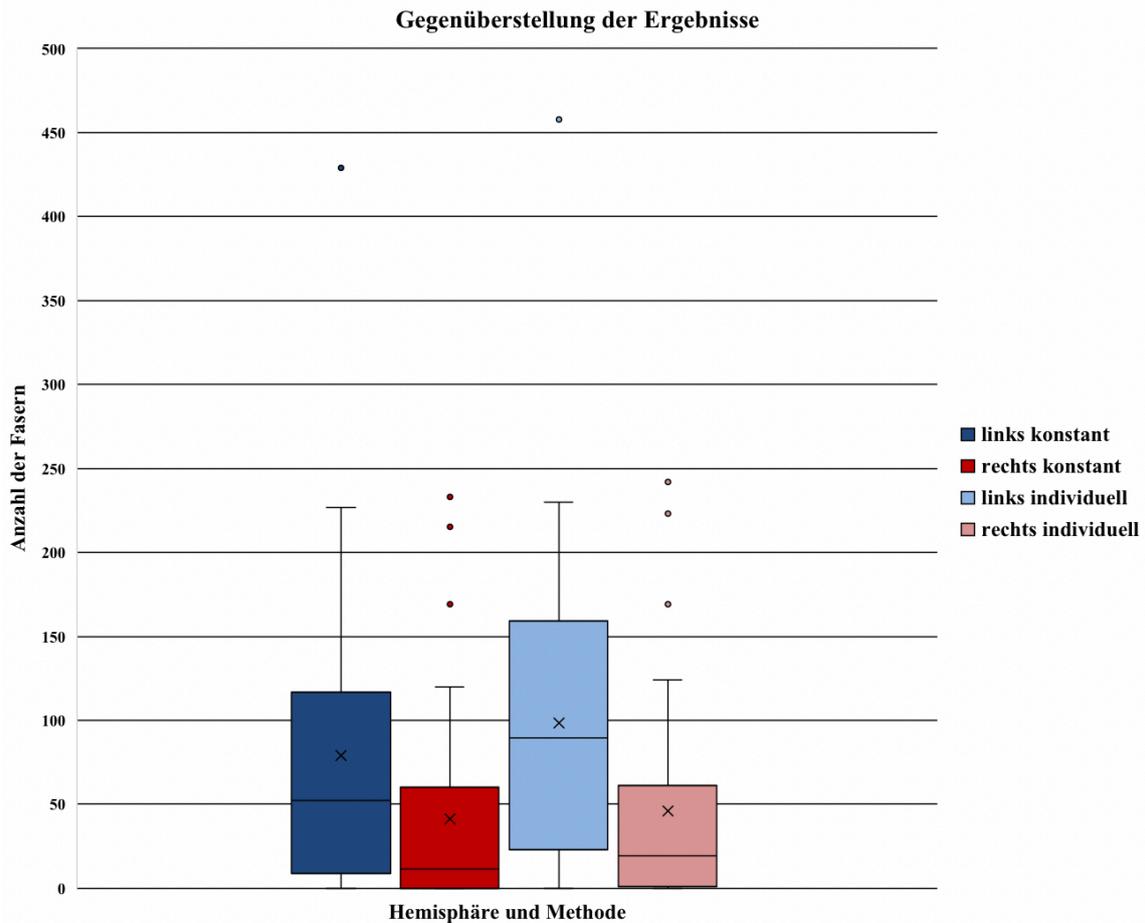


Abbildung 22 Gegenüberstellung der Gruppenergebnisse aus den beiden Methoden der ROI-Sphären-Positionierung. Es sind vier Box-Plot-Diagramme dargestellt. Die beiden linken Box-Plot-Diagramme zeigen die Verteilung der Fasern für die linke (dunkelblau) und rechte (dunkelrot) Hemisphäre bei konstanten Positionen der ROI-Sphären. Die beiden rechten Box-Plot-Diagramme zeigen hingegen die Verteilung bei individueller Positionierung für die linke (hellblau) und rechte (hellrot) Hemisphäre. Der Median der hellroten Verteilung ist gegenüber der der dunkelroten erhöht und der Median der hellblauen gegenüber der der dunkelblauen. Durch die individuelle Positionierung erhöht sich somit für beide Hemisphären die Anzahl der Fasern. Der Median der hellblauen Verteilung ist gegenüber des hellroten und der Median des dunkelblauen Box-Plots gegenüber der dunkelroten erhöht. Dies zeigt im Gruppenergebnis, dass unabhängig von der ROI-Sphären-Positionierung im Gruppenergebnis in der linken Hemisphäre mehr Fasern dem AF zugeordnet werden können als in der rechten Hemisphäre.

Ergebnisse der Fasertraktographie

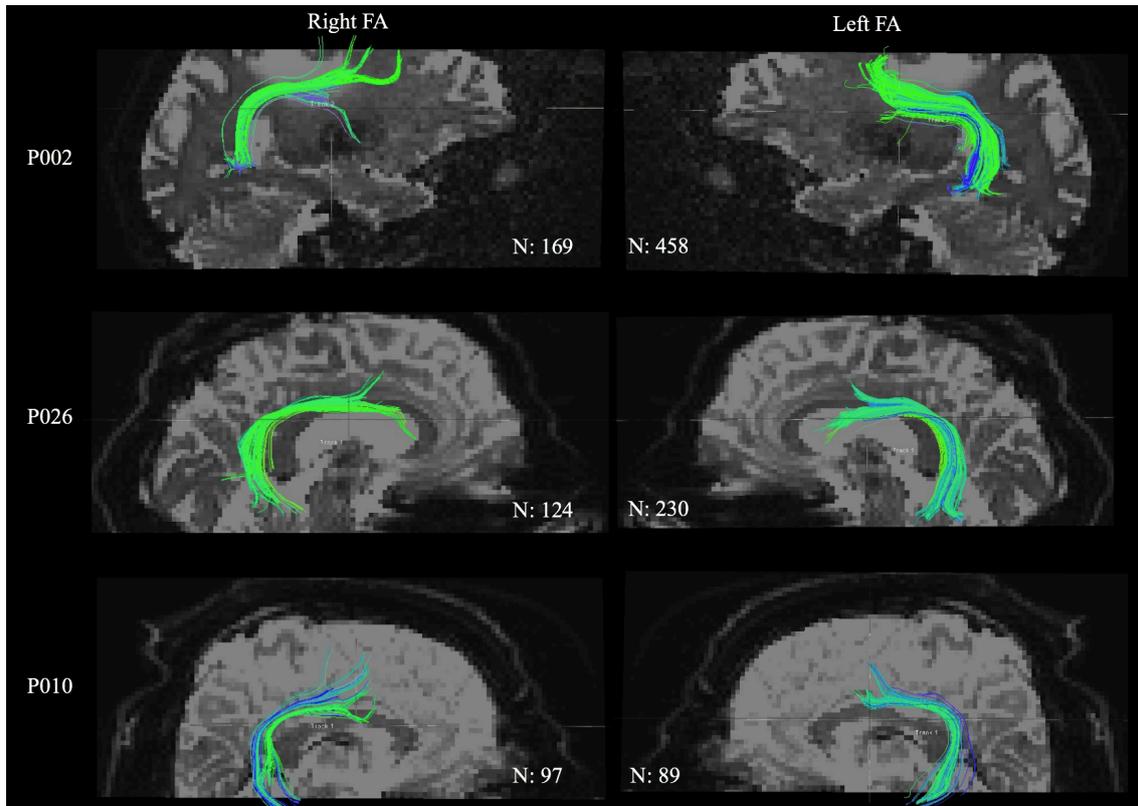


Abbildung 23 Darstellung des FA nach der FT mit individueller ROI-Sphären-Positionierung anhand von drei Beispielen. Es sind für drei Patienten (P002, P010 und P026) der AF für die rechte und linke Hemisphäre dargestellt. Zudem wird zu jedem abgebildeten AF die Anzahl der erfassten zugehörigen neuronalen Fasern (N) genannt.

Da die individuelle ROI-Sphären-Positionierung gegenüber der konstanten ROI-Sphären-Positionierung eindeutige Vorteile im Hinblick auf die Anzahl der erfassten neuronalen Fasern bietet, wurde diese für die weitere Auswertung genutzt. Für jeden Patienten wurde nun der ermittelte AF für die linke- als auch rechte Hemisphäre in Projektion auf das b_0 -Bild abgebildet. In Abbildung 23 werden die Ergebnisse exemplarisch anhand von drei Patienten veranschaulicht. Hier wird ersichtlich, dass nur Fasern mit einem charakteristischen Verlauf des AF dargestellt wurden. Die Anzahl der ermittelten Fasern variierte dabei interindividuell und interhemisphärisch.

Vergleich mit fMRT Befunden

Schließlich wurden die FT-Ergebnisse nach der Anwendung der ROI-Sphären mit den fMRT-Ergebnissen der jeweiligen Patienten korreliert. Für die Korrelation verwendete man die Ergebnisse aus der zweiten Methode, nämlich der individuellen ROI-Sphären-Positionierung. Man erfasste durch die individuelle Positionierung mehr Fasern in beiden Hemisphären, die dem AF zugeordnet werden konnten und dies könnte die Aussagekraft der FT bei der Beurteilung der Lateralisierung der Sprachdominanz erhöhen.

Im ersten Schritt entfernte man die Patienten aus der Auswertung, bei denen nach der FT weniger als 20 neuronalen Fasern in jeder Hemisphäre zu finden waren. Bei Patienten mit insgesamt wenig neuronalen Fasern kann man nicht sicher ausschließen, dass die Messung der Diffusion durch Bewegungsartefakte oder durch sonstige Messfehler beeinflusst wurde. Durch diesen ersten Schritt wurden sechs Patienten aus der Auswertung entfernt. Im zweiten Schritt definierte man ein mögliches Maß für die Bewertung der strukturellen Sprachlateralisierung. Als einen einfach zu bestimmenden Parameter hierfür wurde die interhemisphärische Differenz in Anzahl der neuronalen Fasern des AF bestimmt. Daraufhin ordnete man diese Differenzen nach drei Befundgruppen aus der fMRT-Untersuchung. Es ergaben sich drei Gruppen, nämlich Patienten, deren funktionelle Sprachdominanz als rechtshemisphärisch, linkshemisphärisch oder als nicht beurteilbar gewertet wurde. Bei zwei Patienten ergab die fMRT-Untersuchung eine rechtsdominante Sprachlateralisierung. Bei 20 Patienten hingegen war die Sprachlateralisierung linksbetont. Bei sechs Patienten wiederum konnte keine sichere Aussage zur Sprachlateralisierung getroffen werden.

Im letzten Schritt wurde überprüft, ob die interhemisphärische Differenz in Anzahl der Fasern mit den fMRT-Befunden korreliert. Abbildung 24 stellt tabellarisch die Ergebnisse aus dieser Auswertung dar. Bei 18 von 20 Patienten, mit linkshemisphärischer Sprachdominanz entsprachen die FT-Ergebnisse den fMRT Befunden. Bei beiden Patienten mit rechtshemisphärischer Dominanz korrelierten FT und fMRT-Ergebnisse. Bei allen sechs Patienten mit unklaren fMRT-Befunden wurden signifikante interhemisphärische Differenzen in der FT festgestellt.

Vergleich der fMRT-Befunde mit den FT-Ergebnissen			
Sprachdominanz im fMRT	Links	Rechts	Unklar
Anzahl (linke Hemisphäre) - Anzahl (rechte Hemisphäre)	-26	-8	289
	122	-40	103
	-52		147
	169		-28
	22		58
	148		-140
	194		
	9		
	99		
	54		
	30		
	68		
	132		
	42		
	106		
	23		
	127		
	116		
	1		
	21		

Abbildung 24 Vergleich der interhemisphärischen Differenz der Anzahl der Fasern bei der FT mit den fMRT-Beurteilung bzgl. der Sprachdominanz. Die Differenz der Anzahl der neuronalen Fasern zwischen linker und rechter Hemisphäre wurde für alle 28 Patienten berechnet (links-rechts). Diese Werte wurden in drei Spalten geordnet, entsprechend der fMRT Beurteilung hinsichtlich der funktionellen Sprachdominanz. Die grünen Felder stellen eine Übereinstimmung zwischen den FT-Ergebnissen und den fMRT-Befunden dar. Die roten Felder hingegen zeigen eine fehlende Übereinstimmung. Die weißen Felder zeigen die Fälle mit unklaren fMRT-Befunden, aber aussagekräftigen FT-Ergebnissen.

Diskussion

Darstellbarkeit des Fasciculus arcuatus

Die Darstellbarkeit des AF mit einem eigens entwickelten FT-Algorithmus, welches die erste Zielsetzung dieser wissenschaftlichen Arbeit war, konnte durch dessen Verwendung an einem Patientenkollektiv mit neuropathologischen Erkrankungen erfolgreich nachgewiesen werden. Obwohl der AF einen komplexen sowohl frontookzipitalen, mediolateralen als auch kraniokaudalen Verlauf aufweist, wurden bei dem hier entwickelten FT-Algorithmus bei 28 von 34 Patienten mehr als 20 neuronale Fasern in beiden Hemisphären als dem AF zugehörige neuronale Fasern identifiziert. Die hier vorgestellte Arbeit konnte daher zeigen, dass durch eine geeignete Auswahl der FT-Parameter, ROI-Ebenen und der ROI-Sphären zielgenau der AF in seiner dreidimensionalen Form dargestellt werden kann. Zudem stellte sich heraus, dass die individuelle Positionierung der ROI-Sphären die maximale Anzahl der erfassten neuronalen Faserbahnen erhöht. Bei 27 von 34 Patienten konnte durch die individuelle ROI-Sphären-Positionierung eine Erhöhung der Anzahl der erfassten neuronalen Fasern erreicht werden. Betrachtet man die Verteilung der erfassten neuronalen Fasern über alle 34 Patienten, dann nahm durch die individuelle ROI-Sphären-Positionierung der Median dabei sowohl auf der linken als auch auf der rechten Hemisphäre um ca. 70 Prozent zu. Dies deutet eindeutig auf die Nützlichkeit einer individuellen ROI-Sphären-Positionierung gegenüber der konstanten ROI-Sphären-Positionierung.

Legt man ein Augenmerk auf die Applikabilität des hier entworfenen FT-Algorithmus, so beobachtet man, dass nur in den letzten drei Schritten des erarbeiteten FT-Algorithmus die ROIs individuell nach den anatomischen Landmarken des Patienten positioniert wurden. Dies ermöglicht in Zukunft eine effiziente und möglichst benutzerunabhängige FT, da die ersten Schritte bis zur Verwendung der dritten koronaren ROI-Ebene für alle Patienten identisch sind. Außerdem mussten für diesen FT-Algorithmus die zuvor erhobenen MR- und Diffusionsdaten nicht normalisiert werden. Eine Normalisierung der Daten vor der FT würde einen zusätzlichen Zeitaufwand für die MTAs und für die Neuroradiologen bedeuten. Jedoch kann eine Normalisierung der Daten für eine noch bessere interindividuelle Vergleichbarkeit der

Ergebnisse sorgen. Da in unserer Arbeit insbesondere die Darstellbarkeit des AF mittels FT und die Gegenüberstellung der Ergebnisse mit dem zugehörigen fMRT-Befund als Zielsetzungen im Vordergrund stand, wurde von einer Normalisierung der Daten abgesehen.

Bereits mehrere wissenschaftliche Arbeitsgruppen stellten bisher FT-Algorithmen vor, um gezielt definierte Assoziationsfasern aus der Gesamtheit der zerebralen neuronalen Faserbahnen hervorzuheben. Bei der Arbeit von Hana et al. wurde versucht bei 71 Patienten mit diversen neurologischen Erkrankungen den AF für beide Hemisphären zu visualisieren (Hana et al., 2015). Dabei wurde in vergleichbarer Art und Weise wie in der hier vorgestellten Arbeit mittels ROIs, die anhand anatomischer Landmarken positioniert wurden, und mittels der FACT-Methode der AF für beide Hemisphären dargestellt. Die ROIs wurden dabei durch erfahrene Ärzte in den anatomischen Landmarken gesetzt, in denen sich Broca- und Wernicke-Areal befinden. Zudem wurde die Größe der ROIs für jeden Patienten individuell angepasst, um möglichst zahlreiche neuronale Fasern des AF zu erfassen und gleichzeitig andere neuronale Fasern in Nachbarschaft auszuschließen (Hana et al., 2015). Schließlich konnten bei 63 von 71 Patienten der AF für beide Hemisphären dargestellt werden.

Eine weitere Arbeitsgruppe, die sich insbesondere mit der Darstellung des AF beschäftigte, ist die Arbeitsgruppe von Lee et al. Bei Lee et al. wurde eine FT-Methode vorgestellt, die automatisiert ohne benutzerabhängige Schritte funktioniert (Lee, Lee, & Han, 2016). Zielsetzung dieser wissenschaftlichen Arbeit war die Darstellung des AF, sowohl in seinem mediolateralen als auch anterioposterioren Anteil durch probabilistische FT. Es wurde anhand einer Vorlage mit Brodmann-Arealen die ROIs für die Fasertraktographie festgelegt, um dann mittels deterministischer Fasertraktographie bei 13 gesunden Probanden den AF zu identifizieren (Lee et al., 2016). Werden die Brodmann-Areale anhand individueller MRT-Datensätze automatisiert festgelegt, können mittels FT die neuronalen Fasern von den Brodmann-Areal heraus extrapoliert werden (Lee et al., 2016). Der Arbeitsgruppe von Lee et al. gelang es hierdurch erfolgreich als einer der ersten Arbeitsgruppen den AF benutzerunabhängig in seiner Form darzustellen.

Sowohl bei der Arbeitsgruppe von Hana et al. als auch von Lee et al. erhielt man als Ergebnis der FT nur eine qualitative Darstellung des AF. Während bei Hana et al. der AF in seiner Gesamtheit visualisiert wurde, unterschied die Arbeitsgruppe von Lee et al. den AF genauer zwischen mediolateralen und anterioposterioren Anteil (Hana et al., 2015; Lee et al., 2016). Beide Arbeiten lieferten jedoch keine Informationen zum Volumen des AF oder zur Anzahl der neuronalen Fasern im AF. Diese beiden Parameter sind jedoch relevant für den quantitativen interindividuellen Vergleich des AF und für die Analyse der interhemisphärischen Unterschiede des AF für bestimmte Fragestellungen. Im Vergleich zu den genannten Arbeiten, stellt die hier erarbeitete FT-Methode ein Verfahren zur Visualisierung des AF dar und bietet zugleich Informationen zu Form und Faseranzahl des AF.

Dennoch konnten bei der hier vorgestellten Arbeit bei sechs von 34 Patienten nur wenige neuronale Faserbahnen durch die deterministische FT identifiziert werden. Die deterministische FT, insbesondere die FACT, ist wie im Methodenteil beschrieben, eine einfache Methode, um Faserbahnen zwischen zwei festgelegten ROIs zu identifizieren. Jedoch ist die deterministische FT in der räumlichen Auflösung eingeschränkt (Zheng et al., 2019). Einzelne Studien zur FT verfolgen daher das Verfahren der probabilistischen FT zur Bestimmung der neuronalen Faserbahnen im Vergleich zur etablierten deterministische FT.

Im Gegensatz zur deterministischen FT geht man bei der probabilistischen FT nicht davon aus, dass der Eigenvektor die Faserverlaufsrichtung in jedem Voxel angeben muss. Man lässt in der Regel mehrere Tausend mal deterministische Berechnungen zwischen ein oder mehreren Seed-Positionen durchlaufen, wobei in jedem Voxel auch unterschiedliche Vektoren in Betracht gezogen werden. Es entstehen dabei mehrere Trajektorien, und dabei wird bestimmt mit welcher Wahrscheinlichkeit die Trajektorien in einem jeweiligen Voxel vorkommen. Dadurch sollen nur Trajektorien mit einem höheren Signal-to-noise ratio gewertet werden. Jedoch ist die probabilistische FT mit einem höheren zeitlichen Aufwand verbunden und stark von der Lokalisation der Seed-Punkte abhängig. Da bei dieser Methode, die Wahrscheinlichkeit des Durchtritts einer Trajektorie in einem Voxel bestimmt wird, ist die Wahrscheinlichkeit in den Voxeln um

den Seed-Punkt häufiger. Somit besteht die Möglichkeit Voxel mit größerer Entfernung zum Seed-Point nicht zu erkennen. Trotzdem kann diese Methode zur Identifikation von kompliziert verlaufenden Faserbahnen genutzt werden.

Neben der bereits vorgestellten Arbeit von Lee et al. beschäftigten sich neben anderen Arbeitsgruppen auch Zheng et al. und Chen et al. mit der probabilistischen FT. Bei Zheng et al. beispielsweise stellte die Arbeitsgruppe anhand von acht gesunden Probanden und 14 Patienten mit gesichertem Vestibularisschwannom mithilfe der probabilistischen FT relevante subkortikale Strukturen der Hörbahnen dar (Zheng et al., 2019). Die Arbeitsgruppe von Zheng et al. konnte hierbei signifikante Unterschiede in den subkortikalen Strukturen zwischen gesunden Probanden und Patienten mit gesichertem Vestibularisschwannom erkennen. Das Augenmerk lag insbesondere auf die Länge, auf das Volumen und auf den FA-Wert der Assoziationsfasern. Während die gesunden Probanden interhemisphärische Differenzen hinsichtlich der Länge der Assoziationsfasern zeigten, wiesen die Patienten mit Vestibularisschwannom keinerlei dieser interhemisphärischen Unterschiede auf (Zheng et al., 2019). Zudem konnte bei der Patientengruppe ein signifikant erniedrigtes Volumen der Assoziationsfasern auf der nicht betroffenen Hemisphäre festgestellt werden. Keine Seitendifferenzen fanden sich hingegen hinsichtlich des FA-Wertes der Assoziationsfasern (Zheng et al., 2019).

Bei Chen et al. untersuchte die Arbeitsgruppe anhand von Patienten mit kongenitaler Amusie und von gesunden Vergleichsprobanden, in wieweit sich der AF zwischen den Patienten und gesunden Probanden unterscheidet und ob die ausgewählte FT-Methode zu relevanten Veränderungen dieser Ergebnisse führt (Chen et al., 2015). Die Arbeit von Chen et al. kam zu dem Ergebnis, dass unabhängig von der FT-Methode keine signifikanten Unterschiede bzgl. des AF zwischen den beiden Probandengruppen zu erkennen sind (Chen et al., 2015). Jedoch konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich Darstellbarkeit der AF zwischen deterministischer und probabilistischer FT festgestellt werden. Während bei allen Individuen durch die Verwendung der probabilistischen FT der AF dargestellt werden konnte, wurden durch die deterministische FT bei manchen Patienten mit kongenitaler Amusie und bei manchen Kontrollprobanden der AF nicht erfasst (Chen et al., 2015). Daher kann die

Veränderung der deterministischen FT-Methode in eine probabilistische Methode bei Beibehaltung der weiteren hier vorgestellten Prozessierungsschritte, wie z.B. der ROI-Positionierung, zu einer Erhöhung der Anzahl der identifizierten Fasern innerhalb des AF führen.

Sowohl die Arbeit von Zheng et al. als auch von Chen et al. konnten mittels probabilistischer FT den AF bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen erfassen und darstellen. Somit sind diese beiden Arbeiten vergleichbar mit der hier vorgestellten wissenschaftlichen Arbeit. Während bei Chen et al. nur das Volumen des AF als quantitativer Parameter zur Beurteilung dieser Assoziationsfaser ermittelt wurde, betrachtete die Arbeitsgruppe von Zheng et al. neben dem Volumen der sprachrelevanten Assoziationsfasern auch die Länge der Fasern und den FA-Wert (Chen et al., 2015; Zheng et al., 2019). In der hier vorgestellten Arbeit wurde hingegen die Anzahl der neuronalen Fasern im AF Wert bestimmt und somit ein Parameter untersucht der in den dargestellten Vergleichsarbeiten unberücksichtigt blieb.

Sprachlateralisierung anhand der FT

Neben der Darstellung und Quantifizierung des AF für jeweils beide Hemisphären wurde in dieser Arbeit analysiert, inwieweit interhemisphärische Differenzen bezüglich der Anzahl der erfassten Fasern zu finden sind, um die Bedeutung für die Sprachlateralisierung evaluieren zu können. Nach Aussortierung der Patientendaten mit nicht ausreichend vielen neuronalen Fasern, konnten bei 25 von 28 Patienten in einer Hemisphäre mindestens 10 Fasern mehr als auf der kontralateralen Hemisphäre identifiziert werden. Dies bietet die Möglichkeit für den Vergleich dieser interhemisphärischen Unterschiede mit der Sprachlateralisierung.

Jedoch wurden bei drei Patienten weniger als 10 neuronale Fasern Seitendifferenz gefunden. Eine mögliche Ursache hierfür kann in der Auswahl der Patienten liegen. Zwar konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass sogar bei neuropathologischen Krankheitsbildern mit makroskopischen zerebralen Veränderungen, die hier vorgestellte FT-Methode den AF darstellen und quantifizieren kann, jedoch muss der quantitative Einfluss dieser Pathologien auf die FT-Ergebnisse differenziert herausgearbeitet

werden. Dies ermöglicht die Ausarbeitung von FT-Protokollen in Abhängigkeit von der jeweiligen neurologischen Erkrankung.

Eine vergleichbare Untersuchung stellte die Arbeitsgruppe von Jang et al. vor (Jang et al., 2016). Bei Jang et al. wurde die Veränderung des FA-Wertes und der Anzahl der erfassten neuronalen Fasern im AF bei Patienten mit leichten klinischen Symptomen des Sprachdefizits gegenüber gesunden rechtshändigen Probanden untersucht. Hier konnte man zeigen, dass 39% der rechtshändigen Patienten mit einem leichten Schädelhirntrauma bei einer Schädigung der linkshemisphärischer AF dementsprechend leichte Sprachdefizite aufwiesen (Jang et al., 2016). Zudem weist die Arbeit von Jang et al. darauf hin, dass sogar bei Patienten mit milden Sprachdefiziten beispielsweise durch ein Schädelhirntrauma Veränderungen im AF nachgewiesen werden können, sodass der DTI in Zukunft eine bedeutsamere Rolle in der neurologischen Diagnostik zukommen wird (Jang et al., 2016). Es konnte somit wie in der hier vorgestellten Arbeit aufgezeigt werden, dass die Sprachlateralisierung anhand des AF untersucht werden kann und dass die Anzahl der mittels FT erfassten neuronalen Fasern im AF dabei ein objektives Maß für Untersuchung der Sprachlateralisierung darstellt.

Fibertracking des Fasciculus Arcuatus als Ergänzung zur fMRT

Nach der Darstellung und Untersuchung der Seitendifferenz hinsichtlich der Anzahl der neuronalen Fasern im AF liegt das Augenmerk auf der Bedeutung der Ergebnisse für das Verständnis der Sprachdominanz. Wie in der Einleitung bereits geschildert, stellt gegenwärtig die fMRT die Bildgebung der Wahl dar für die Untersuchung der Sprachdominanz. Da die fMRT nur die funktionelle Hirnrindenaktivität messen kann, ist ihre Anwendung insbesondere bei Patienten limitiert, bei denen die kortikale Aktivität beispielsweise durch Incompliance oder durch neuronale Defizite nicht bestimmt werden kann. Außerdem ist die Sprachfunktion wie eingangs beschrieben nicht nur durch kortikalen Hirnareale, sondern auch durch Assoziationsfasern repräsentiert. Diese Assoziationsfasern lassen sich derzeit nur durch die DTI visualisieren.

Aus diesem Grund sind bereits mehrere Forschungsgruppen dem Ziel nachgegangen, die Ergebnisse von DTI und fMRT zu vergleichen. Bei Preti et al. wurde eine Arbeit vorgestellt, in der bei gesunden Probanden, Patienten mit milder Amnesie und bei Patienten mit gesicherter Alzheimererkrankung Assoziationsfasern anhand von aktivierten kortikalen Regionen im fMRT bestimmt wurden (Preti et al., 2014). Die Veränderungen hinsichtlich der Sprachkompetenz wurden bei diesen Patientengruppen beurteilt und die Ergebnisse mit denen von gesunden Vergleichsprobanden verglichen. Hierzu wurden zu Beginn mittels DTI alle Assoziationsfasern in der weißen Hirnsubstanz mittels probabilistischer Fasertraktographie bestimmt. Im zweiten Schritt wurde mittels fMRT die Aktivität in relevanten Hirnregionen während bestimmten Übungen für Sprachkompetenz ermittelt. Schließlich wurden die DTI-Ergebnisse auf die fMRT-Ergebnisse projiziert. Es wurde analysiert, welche der Assoziationsfasern eine anatomische Nähe zu den aktivierten Hirnregionen aufwies, sodass diese aus der Gesamtheit der Assoziationsfasern selektiert werden konnten (Preti et al., 2014).

Die Arbeit von Preti et al. konnte hierdurch zeigen, dass die DTI in Kombination mit der fMRI genutzt werden kann, um gezielt bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung den Progress anhand der Anzahl der neuronalen Fasern in sprachrelevanten Assoziationsfasern zu bewerten (Preti et al., 2014). Die hier vorgestellte Vorgehensweise der durch fMRT geführten DTI könnte auch für Patienten mit anderen neuropathologischen Erkrankungen in Frage kommen. Dennoch bleibt weiterhin diese Art von DTI den Patienten verwehrt, die keine ausreichende fMRT-Aktivität zeigen, aufgrund von eingangs beschriebenen patientenbezogenen Limitationen (Jansen et al., 2006). Aus diesem Grund beschäftigten sich weitere wissenschaftliche Arbeiten mit der fMRT-unabhängigen DTI zur Detektion und Quantifizierung von Assoziationsfasern.

Bei der Arbeit von Scaccianoce et al. wurde eine kombinierte DTI/fMRT Analyse durchgeführt (Scaccianoce et al., 2016). In dieser Arbeit stellte man bei 21 gesunden Probanden den AF mittels DTI dar und die ermittelten Fasern extrapolierte man bis in die Kortikalis (Scaccianoce et al., 2016). Eine Extrapolation war in der Arbeit von Scaccianoce et al. notwendig, da im Cortex die Neuronen durch zahlreiche Interneurone miteinander quervernetzt sind und die DTI hier bei der Identifikation

dieser Quervernetzung an ihre Grenzen kommt (Scaccianoce et al., 2016). Parallel wurden bei Scaccianoce et al. mittels fMRT die aktivierten kortikalen Sprachareale während der Sprachproduktion ermittelt. Schließlich konnte man in der Studie zeigen, dass im Gruppenergebnis die Verlängerung des anterioren Anteils des AF auf das Brodmann-Areal 44 und 6 fällt, welche auch den Aktivitätszentren im fMRT entspricht (Scaccianoce et al., 2016). Damit zeigt die Arbeit von Scaccianoce et al. eine vielversprechende Methode, um die strukturellen und funktionellen neuronalen Netzwerke multimodal zu untersuchen. Jedoch konnte die Arbeit von Scaccianoce et al. keinen Hinweis auf die Durchführbarkeit der Methode bei Patienten mit neuropathologischen Veränderungen geben.

Bei zerebralen fokalen neuropathologischen Veränderungen, exemplarisch hirneigene Tumore, können durch die Größe der Pathologie oder durch perifokale Ödembildung die Assoziationsfasern und die kortikalen Neuronen verdrängt oder infiltriert werden, sodass sich die Diffusions- und Perfusionseigenschaften ändern können. Daher ist eine Reproduktion der Ergebnisse bei Patienten mit unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen erforderlich. In dieser vorgestellten Arbeit wandte man die erarbeitete FT-Methode direkt an Patientendaten an, wobei unabhängig von der Pathologie der AF erfasst werden konnte. Betrachtet man die Arbeit von Scaccianoce et al. fällt zudem auf, dass zwar der AF und die zugehörigen Brodmann-Areale identifiziert wurden, das Thema der Sprachlateralisierung nicht berücksichtigt wird.

Mit dem Wissen der multimodalen Beurteilbarkeit der neuronalen Netzwerke mittels DTI und fMRT wurde in der hier vorgestellten Arbeit die Sprachlateralisierung untersucht. Betrachtet man nun die hier vorgestellten Ergebnisse kann man feststellen, dass bei ca. 91% der Patienten strukturelle Seitendifferenzen hinsichtlich des AF beobachtet werden, die der Aktivitätsasymmetrie in den zugehörigen fMRT-Untersuchungen entsprechen. Zudem konnte in den Fällen mit unklaren funktionellen fMRT-Ergebnissen im FT klare strukturelle interhemisphärische Unterschiede bzgl. der Anzahl der Fasern im AF gefunden werden. Dies kann als erster Hinweis auf eine mögliche Korrelation zwischen interhemisphärischer Differenz in Anzahl der

neuronalen Fasern im AF und der kortikalen Sprachdominanz nach fMRT gedeutet werden.

In der Arbeit von Vassal et al. wurde auch dieser Fragestellung nachgegangen. Hier führte man bei 20 gesunden Probanden sowohl eine fMRT als auch eine DTI-Untersuchung durch, um die sprachrelevanten Assoziationsfasern zu untersuchen (Vassal et al., 2016). Als quantitative Parameter für die Beurteilung der Assoziationsfasern legte man das Volumen, die mittlere Länge und den mittlere FA-Wert der Assoziationsfasern fest. Dabei konnte gezeigt werden, dass das Volumen des mitunter dargestellten AF bei einem signifikanten Anteil der Probanden im Seitenvergleich eine Asymmetrie aufweist (Vassal et al., 2016). Keine Seitendifferenz konnte hingegen hinsichtlich der mittleren Länge oder des mittleren FA-Wertes gefunden werden. Zudem erkannte man, dass diese Volumenunterschiede des AF mit den Ergebnissen der fMRT zu korrelieren scheinen (Vassal et al., 2016).

Verglichen mit der hier vorgestellten Arbeit bestand die Korrelation bei Vassal et al. nur bei Probanden mit linkshemisphärischer Sprachdominanz. Zudem wurde bei Vassal et al. die ROIs individuell platziert und die Form sowie die Größe des ROIs durch erfahrene Neuroradiologen angepasst, um das AF darzustellen (Vassal et al., 2016). Zudem beschränkt sich die Korrelation zwischen DTI und fMRT bei der Arbeit von Vassal et al. nur auf die quantitativen Parameter Volumen, den FA-Wert und die Länge des AF (Vassal et al., 2016). Die Form des AF und die Anzahl der Fasern innerhalb des AF werden hingegen nicht berücksichtigt.

Eine weitere Arbeit, die in diesem Zusammenhang besonderer Aufmerksamkeit bedarf, ist die Arbeit von Piervincenzi et al. (Piervincenzi et al., 2016). Im Rahmen dieser Studie untersuchte man bei 24 rechtshändigen gesunden Probanden die Sprachlateralisierung sowohl mittels fMRT als auch DTI. fMRT-Messungen führte man zum einen während der Ausführung sprachrelevanter Aufgaben als auch während des Ruhezustandes durch (Piervincenzi et al., 2016). Die DTI-Messungen erhob man hingegen nur während des Ruhezustandes. Die ROIs für die FT legte man vergleichbar zu der hier vorgestellten Arbeit in den Brodmann-Regionen für Broca- und Wernicke-

Areal. Im Gegensatz zur Arbeit von Vassal et al. wurde zur Beurteilung der strukturellen Sprachlateralisierung in der DTI der AF in drei Segment unterteilt, wodurch die Form des AF besser analysiert werden kann. Erfasst wurde als quantitativer Parameter die Anzahl der Fasern im AF. Bei Piervincenzi et al. wurde ähnlich zu der hier vorgestellten Arbeit die Seitendifferenz in Anzahl der Fasern die dem AF zugeordnet werden können als quantitativer Wert zur Beurteilung der strukturellen Sprachlateralisierung herangezogen (Piervincenzi et al., 2016). Bei Piervincenzi et al. erkannte man eine strukturelle Seitenasymmetrie hinsichtlich der Anzahl der Fasern in der DTI und eine funktionelle Seitendifferenz in der fMRT-Untersuchung während der Durchführung sprachrelevanter Aufgaben, jedoch keine Seitenasymmetrie in der fMRT-Untersuchung während der Ruhephase (Piervincenzi et al., 2016). Die Ergebnisse von Piervincenzi et al. zur strukturellen Seitendifferenz unterstützen daher den Ansatz, dass die Sprachlateralisierung durch die Seitenasymmetrie in der Anzahl der Fasern im AF beurteilt werden kann und dass eine Korrelation zu den entsprechenden fMRT-Untersuchungen während der Durchführung sprachrelevanter Aufgaben besteht.

Im Unterschied zu Arbeit von Vassal et al. und Piervincenzi et al. konnte bei der hier vorgestellten Arbeit gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen den fMRT- und DTI-Untersuchungen bzgl. der Sprachlateralisierung auch bei Menschen mit pathologischen neurologischen Veränderungen gesehen wird. Im Fall der hier vorgestellten zwei Patienten mit rechtsseitiger Sprachdominanz im fMRT kamen die FT-Ergebnisse zu ähnlichen Resultat. Dies könnte darauf hindeuten, dass unabhängig von der Sprachlateralisierung und neuropathologischer Erkrankungen eine Korrelation von fMRT-Protokollen mit der hier vorgestellten FT-Methode möglich ist. Es erfordert eine Wiederholung des FT-Protokolls an einer größeren Patientenkohorte, um diese Hypothese zu bestätigen.

Eine vergleichbare Arbeit zu dieser stellt die Arbeitsgruppe von Liu et al. vor. Hier analysierte man anhand von DTI- und fMRT-Daten von Patienten, die an einer bestimmten Art von Epilepsie litten, bei der eine sogenannte Periventriculäre nodulärer Heterotopie (PNH) ursächlich ist, ob die ermittelten funktionellen und strukturellen

Ergebnisse zum gleichen Resultat kommen (Liu et al., 2017). Für die PNH ursächlich sind nach derzeitigem Stand Neuronen in Nachbarschaft zu den Seitenventrikeln, die abnormalen synaptischen Verbindungen zur Nachbarschaft insbesondere zu kortikalen Hirnrinden aufweisen (Liu et al., 2017). Um diese Verbindung sowohl morphologisch als auch funktionell zu untersuchen und um die Stärke der Ergebnisse mit dem Krankheitsgrad der vorliegenden Patienten zu vergleichen sind sowohl die DTI als auch fMRT Mittel der Wahl (Liu et al., 2017).

Bei der Arbeit von Liu et al. erhob man die fMRT-Daten im Ruhezustand der Patienten, um abnormale Hirnrindenaktivitäten zu erfassen (Liu et al., 2017). Für die DTI legten zwei erfahrene Wissenschaftler anhand von T1-gewichteten Aufnahmen die ROIs in sogenannte Knotenpunkt, in der die abnormalen insbesondere periventrikulär gelegenen Neuronen morphologische Veränderungen aufwiesen. Schließlich konnte gezeigt werden, dass sowohl im DTI als auch im fMRT die Knotenpunkte insbesondere mit den kortikalen Regionen, die direkt über den Knotenpunkten lagen, ausgeprägte synaptische Verbindungen aufwiesen (Liu et al., 2017). In 81% der Fälle kamen DTI und fMRT zum gleichen Ergebnis. Zudem konnte gezeigt werden, dass mit Zunahme des Krankheitsbildes des PNH diese synaptischen Verbindungen stärker ausgeprägt sind (Liu et al., 2017).

Durch die voneinander unabhängige Durchführung der DTI- und fMRT-Untersuchung an Patienten mit einer neuropathologischen Erkrankung ist die Arbeit von Liu et al. vergleichbar mit der hier vorgestellten wissenschaftlichen Arbeit. Beide Arbeiten kommen zu dem Ergebnis, dass bei einem hohen Anteil der Patienten strukturelle und funktionelle Untersuchungen bei bestimmten Fragestellungen zu einer ähnlichen Aussage kommen. Somit bestärkt die Arbeit von Liu et al. die Überlegung, in Fällen der erschwerten Durchführbarkeit der fMRT-Untersuchung die DTI als alternative Untersuchungsmethode zu nutzen.

Potential der vorgestellten Arbeit

Bereits einige der hier vorgestellten wissenschaftlichen Arbeiten zu DTI und fMRT beschäftigten sich mit der Vergleichbarkeit dieser beiden neuroradiologischen Untersuchungstechniken. Während einige Arbeiten ein Augenmerk insbesondere auf die FT-Algorithmen hatten, fokussierten sich andere Studien wiederum auf die Anwendung der Methoden auf bestimmte Patientengruppen. Die hier vorgestellte Arbeit lässt sich in beide Gruppe von Arbeiten zuordnen und zeigt einige zusätzliche Besonderheiten hinsichtlich der verwendeten Methoden, die im Folgenden beschrieben werden.

Eine Stärke der hier vorgestellten FT-Methode liegt in der geringen Anzahl an Datenverarbeitungsschritten. Ohne die Anwendung der vorgestellten Möglichkeiten der Vorverarbeitung der Daten, konnte man bereits wesentliche Erkenntnisse zum Verlauf des AF, zur quantitativen Beurteilbarkeit des AF und zur Korrelation mit der Sprachlateralisierung stellen. Durch die geringe Anzahl an Prozessierungsschritten sinken auch die möglichen Situationen, in der Daten unbeabsichtigt verändert werden können. Zudem bieten die standardisierten Prozessierungsschritte den Raum für benutzerunabhängige Auswertung der FT bei der gleichzeitig der Anwender die Möglichkeit hat, Veränderungen bei entsprechenden Fragestellungen zu einzuführen.

Eine weitere Stärke dieser Arbeit ist die Auswahl der im Methodenteil beschriebenen Softwarelösungen zur Datenauswertung, in der dem Anwender von einem Prozessierungsschritt zum Nächsten simultan die Auswirkung auf die erfassten Faserbahnen visualisiert wird. Hierdurch können mögliche Fehler der FT schneller erkannt und behoben werden. Zudem ermöglicht diese Art von visualisierter Datenauswertung eine schnellere Möglichkeit ROIs für die FT in Abhängigkeit von der Fragestellung auszuwählen und zu positionieren, da nun ROIs nicht nur anhand von festen neuroanatomischen Strukturen, sondern auch in Relation zu den noch vorhandenen neuronalen Faserbahnen gesetzt werden können. Dies erleichtert die Entwicklung neuer FT-Algorithmen zur Identifizierung weiterer subkortikaler Assoziationsfasern.

Der größte Unterschied zu den genannten vergleichbaren Untersuchungen liegt in der Auswahl der Daten für die vorgestellte wissenschaftliche Arbeit. Es liegen im Gegensatz zu den Arbeiten von Scaccianoce et al., Vassal et al. und Piervincenzi et al. MR-Daten von Patienten mit neuropathologischen Erkrankungen und nicht nur von gesunden Probanden vor (Piervincenzi et al., 2016; Scaccianoce et al., 2016; Vassal et al., 2016). In diesen MR-Daten liegen sowohl DTI-Datensätze als auch fMRT-Datensätze vor, sodass sowohl eine intraindividuelle als auch interindividuelle Vergleichbarkeit der FT- und fMRT-Ergebnisse ermöglicht wird. Zudem wurden die fMRT-Datensätze durch erfahrene Neuroradiologen bezüglich der Neuropathologie, der Qualität der Messdaten und der Sprachlateralisierung beurteilt.

In der hier vorgestellten FT-Methode konnte somit bei Patienten der subkortikale gelegene AF im fMRT dargestellt und quantifiziert werden. Darüber hinaus konnten für die meisten der vorliegenden Patienten eine zum fMRT-Befund vergleichbares Ergebnis bzgl. der Sprachlateralisierung durch die FT erzielt werden. Einzig die Arbeit von Liu et al. vergleicht Patientendaten hinsichtlich struktureller und funktioneller Unterschiede bei Patienten mit PNH und kommt zu einer ähnlichen Aussage wie in dieser Arbeit: abhängig von der Fragestellung ist die DTI zur bisherigen fMRT eine alternative diagnostische Bildgebung (Liu et al., 2017).

Klinische Relevanz für die Neurochirurgie und Neuroradiologie

Die hier vorgestellte Arbeit zeigt durch die Zusammenführung der Ergebnisse von fMRT-Auswertung und von deterministischer FT, die anhand von Patientendaten erhoben wurden, das hohe Potenzial der DTI für die Beurteilung der Sprachlateralisierung in Bezug auf die subkortikalen Verbindungen kortikaler Sprachareale. Zum einen kann die FT als eine Ergänzung zur etablierten fMRT betrachtet werden, um die Sprachlateralisierung genauer zu beurteilen. Zum anderen deuten die Ergebnisse auf eine mögliche Anwendung der FT als Alternative zur fMRT hin.

Durch die direkte und erfolgreiche Anwendung des FT-Algorithmus an Patientendaten steht dieser Arbeit eine besondere klinische Bedeutung zu und unterstützt damit die Etablierung der DTI in den klinischen Alltag. Durch weitere Studien mit diesem Protokoll und erweiterter Probanden- bzw. Patientenzahl kann die Signifikanz der Arbeit weiter beurteilt werden. In Zukunft könnte durch Verbesserung des hier vorgestellten Algorithmus beispielsweise mit probabilistischer FT oder Normalisierung der Datensätze Neurowissenschaftlern eine Möglichkeit geboten werden, die interindividuellen Unterschiede subkortikaler neuronaler Netzwerke nichtinvasiv, zeitsparend und benutzerunabhängig zu untersuchen (Chen et al., 2015).

Besonderen Nutzen hierin werden Neurochirurgen und interventionelle Neuroradiologen sehen. Gerade diese Nutzergruppe möchte für die präoperative oder präinterventionelle Planung vor ihren Eingriffen ein möglichst genaues Bild vom Operations- bzw. Interventionsgebiet hinsichtlich der strukturellen und funktionellen Nachbarstrukturen erhalten, um die für wichtige neurologische Funktionen relevanten Hirnrindenareale und Assoziationsfasern im Rahmen des Eingriffs zu schonen. Insbesondere die Assoziationsfasern, die in der weißen Hirnsubstanz zu finden sind, waren bis zur Einführung der DTI nicht in ihrem dreidimensionalen Verlauf darstellbar. Daher könnte in Zukunft der hier ausgeführte FT-Algorithmus im Kombinationen mit der etablierten fMRT-Untersuchung zu einer erheblichen Reduktion der operativen und interventionellen Risiken führen. Darüber hinaus eröffnet die DTI mittels der FT die präoperative Planung auch für diejenigen Patienten, die aufgrund neurologischer Defizite oder anderwärtiger Einschränkungen für die bisher etablierte fMRT-Untersuchung nicht in Frage gekommen sind.

Zusammenfassung

Diffusion Tensor Imaging (kurz DTI) ist Gegenstand aktueller Forschung, um subkortikale neuronale Netzwerke in Ihrer Anatomie und Funktion zu verstehen. Durch den Vorteil der Nicht-Invasivität und der kurzen Untersuchungszeit für den Patienten im Vergleich zur etablierten funktionellen Magnetresonanztomographie (kurz fMRT), sollte die klinische Relevanz zum Beispiel für eine präoperative neurochirurgische Diagnostik eruiert werden. Insbesondere kortikale Hirnregionen und Assoziationsfasern, die im Zusammenhang mit Sprachproduktion und Sprachverständnis stehen, müssen bei neurochirurgischen Eingriffen möglichst geschont werden. Mehrere Forschungsgruppen konnten bereits relevante Assoziationsfasern innerhalb der weißen Hirnsubstanz, zu der der Fasciculus Arcuatus zählt, mittels Fasertraktographie darstellen und in Zusammenhang mit den Ergebnissen etablierter fMRT-Methoden zur Identifikation von kortikalen Spracharealen bringen.

Aus diesen Überlegung ergaben sich drei Zielsetzungen für diese Arbeit. Als erstes Ziel sollte ein Fasertraktographie-Algorithmus entworfen werden, der mithilfe weniger Datenprozessierungsschritte aus den Diffusionsdaten den Arcuatus Fasciculus als wichtige Assoziationsfaser der Sprachdomäne identifiziert und welcher zudem für Patienten mit neuropathologischen Erkrankungen verwendbar ist. Als zweite Zielsetzung sollte untersucht werden, ob eine strukturelle interhemisphärische Seitendifferenz in der Anzahl der zum Arcuatus Fasciculus zugehörigen Fasern gefunden werden kann. Die dritte Zielsetzung widmet sich der Untersuchung der Sprachdominanz des Patienten im Rahmen dessen die Seitendifferenz in Anzahl der Fasern mit den funktionellen Ergebnissen aus der fMRT korreliert werden.

Diffusionsdatensätze von 34 Patienten mit epileptischen Erkrankungen und extra- sowie intraaxialen Hirntumoren wurden mittels deterministischer Fasertraktographie verarbeitet, um für jeden Patienten die Gesamtheit der zerebralen Faserbahnen zu identifizieren. Anschließend wurde aus dieser Gesamtheit mittels weniger Prozessierungsschritte der Arcuatus Fasciculus für beide Hemisphären getrennt dargestellt und die Anzahl der zugehörigen Fasern bestimmt. Bei sechs Patienten konnten aufgrund mangelnder Datenqualität nicht ausreichend Faserbahnen im

Arcuatus Fasciculus erfasst werden. Die Ergebnisse der restlichen 28 Patienten wurden mit den zugehörigen fMRT-Befunde korreliert.

Der in dieser Arbeit aufgeführte Algorithmus zur Fasertraktographie des Arcuatus Fasciculus konnte anhand weniger Datenverarbeitungsschritte bei 28 von 34 Patienten der Arcuatus Fasciculus für beide Hemisphären darstellen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine individuelle Platzierung von Regions-of-Interest die Sensitivität für die Erfassung der neuronalen Fasern erhöht. Zusätzlich fanden sich bei 25 von 28 Patienten interhemisphärische Unterschiede von mehr als 10 Fasern, sodass eine Untersuchung der Sprachdominanz anhand dieser Differenzen möglich ist. Schließlich konnte gezeigt werden, dass in 91% der Fälle die interhemisphärische Seitendifferenz im Fasertraktographie mit den funktionellen Seitendifferenzen im fMRT übereinstimmt.

Daher demonstriert diese Arbeit die klinische Relevanz der DTI als nicht-invasive Bildgebung subkortikaler Sprachnetzwerke zu Forschungszwecken und zur präoperativen Diagnostik vor neurochirurgischen und interventionellen Eingriffen. Durch Anpassung des Algorithmus kann der Anwendungsbereich auf andere subkortikale Netzwerke erweitert und durch Anwendung an größeren und definierten Patientengruppen die Signifikanz der Ergebnisse gesichert werden.

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. rer. nat. Klose für die Unterstützung bei der Erarbeitung des Konzepts, bei der wissenschaftlichen Betreuung und bei der Erstellung der Arbeit.

Ich danke Dr.med.Batra für die Demonstration der fMRT-Datenerhebung und für die Befundung.

Ich danke Dr.med. Hauser für die initiale Beurteilung der klinischen Relevanz der Arbeit und für die Verbesserungsvorschläge.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Dipl. Phys. Kolb für die hilfreiche EDV-Betreuung.

Allen Mitarbeitern aus der Diagnostischen und Interventionellen Neuroradiologie danke ich für die Motivation, Hilfsbereitschaft, die gute Zusammenarbeit und für die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Ich bedanke mich auch sehr für die Motivation durch meine Eltern und durch meine Frau.

Literaturverzeichnis

- Assaf, Y., & Pasternak, O. (2008). Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci*, *34*(1), 51-61. doi:10.1007/s12031-007-0029-0
- Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., & Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med*, *44*(4), 625-632.
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*, *111*(3), 209-219.
- Bernard, F., Zemmoura, I., Ter Minassian, A., Lemee, J. M., & Menei, P. (2019). Anatomical variability of the arcuate fasciculus: a systematical review. *Surg Radiol Anat*, *41*(8), 889-900. doi:10.1007/s00276-019-02244-5
- Catani, M., & ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, *128*(Pt 10), 2224-2239. doi:10.1093/brain/awh622
- Chang, E. F., Raygor, K. P., & Berger, M. S. (2015). Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *J Neurosurg*, *122*(2), 250-261. doi:10.3171/2014.10.JNS132647
- Chen, J. L., Kumar, S., Williamson, V. J., Scholz, J., Griffiths, T. D., & Stewart, L. (2015). Detection of the arcuate fasciculus in congenital amusia depends on the tractography algorithm. *Front Psychol*, *6*, 9. doi:10.3389/fpsyg.2015.00009
- Figley, T. D., Mortazavi Moghadam, B., Bhullar, N., Kornelsen, J., Courtney, S. M., & Figley, C. R. (2017). Probabilistic White Matter Atlases of Human Auditory, Basal Ganglia, Language, Precuneus, Sensorimotor, Visual and Visuospatial Networks. *Front Hum Neurosci*, *11*, 306. doi:10.3389/fnhum.2017.00306
- Hana, A., Doms, G., Boecher-Schwarz, H., & Hertel, F. (2015). Diffusion tensor imaging--arcuate fasciculus and the importance for the neurosurgeon. *Clin Neurol Neurosurg*, *132*, 61-67. doi:10.1016/j.clineuro.2015.03.001
- Hoefnagels, F. W. A., de Witt Hamer, P. C., Pouwels, P. J. W., Barkhof, F., & Vandertop, W. P. (2017). Impact of Gradient Number and Voxel Size on Diffusion Tensor Imaging Tractography for Resective Brain Surgery. *World Neurosurg*, *105*, 923-934 e922. doi:10.1016/j.wneu.2017.06.050
- Jackowski, M., Kao, C. Y., Qiu, M., Constable, R. T., & Staib, L. H. (2005). White matter tractography by anisotropic wavefront evolution and diffusion tensor imaging. *Med Image Anal*, *9*(5), 427-440. doi:10.1016/j.media.2005.05.008
- Jang, S. H., Lee, A. Y., & Shin, S. M. (2016). Injury of the Arcuate Fasciculus in the Dominant Hemisphere in Patients With Mild Traumatic Brain Injury: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*, *95*(9), e3007. doi:10.1097/MD.0000000000003007
- Jansen, A., Menke, R., Sommer, J., Forster, A. F., Bruchmann, S., Hempleman, J., Knecht, S. (2006). The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI--robustness and reproducibility. *Neuroimage*, *33*(1), 204-217. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.06.019

- Kim, D. S., & Kim, M. (2005). Combining functional and diffusion tensor MRI. *Ann N Y Acad Sci*, *1064*, 1-15. doi:10.1196/annals.1340.005
- Kleiser, R., Staempfli, P., Valavanis, A., Boesiger, P., & Kollias, S. (2010). Impact of fMRI-guided advanced DTI fiber tracking techniques on their clinical applications in patients with brain tumors. *Neuroradiology*, *52*(1), 37-46. doi:10.1007/s00234-009-0539-2
- Lee, D. H., Lee, D. W., & Han, B. S. (2016). Brodmann's Area Template Based Region of Interest Setting and Probabilistic Pathway Map Generation in Diffusion Tensor Tractography: Application to the Arcuate Fasciculus Fiber Tract in the Human Brain. *Front Neuroanat*, *10*, 4. doi:10.3389/fnana.2016.00004
- Liu, W., An, D., Tong, X., Niu, R., Gong, Q., & Zhou, D. (2017). Region-specific connectivity in patients with periventricular nodular heterotopia and epilepsy: A study combining diffusion tensor imaging and functional MRI. *Epilepsy Res*, *136*, 137-142. doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.08.007
- Morgan, V. L., Mishra, A., Newton, A. T., Gore, J. C., & Ding, Z. (2009). Integrating functional and diffusion magnetic resonance imaging for analysis of structure-function relationship in the human language network. *PLoS One*, *4*(8), e6660. doi:10.1371/journal.pone.0006660
- Mori, S., Crain, B. J., Chacko, V. P., & van Zijl, P. C. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, *45*(2), 265-269.
- Norrelgen, F., Lilja, A., Ingvar, M., Amark, P., & Fransson, P. (2015). Presurgical language lateralization assessment by fMRI and dichotic listening of pediatric patients with intractable epilepsy. *Neuroimage Clin*, *7*, 230-239. doi:10.1016/j.nicl.2014.12.011
- Piervincenzi, C., Petrilli, A., Marini, A., Caulo, M., Committeri, G., & Sestieri, C. (2016). Multimodal assessment of hemispheric lateralization for language and its relevance for behavior. *Neuroimage*, *142*, 351-370. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.08.018
- Preti, M. G., Makris, N., Papadimitriou, G., Lagana, M. M., Griffanti, L., Clerici, M., Baglio, F. (2014). A novel approach of groupwise fMRI-guided tractography allowing to characterize the clinical evolution of Alzheimer's disease. *PLoS One*, *9*(3), e92026. doi:10.1371/journal.pone.0092026
- Price, C. J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat*, *197 Pt 3*, 335-359.
- Rilling, J. K., Glasser, M. F., Preuss, T. M., Ma, X., Zhao, T., Hu, X., & Behrens, T. E. (2008). The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. *Nat Neurosci*, *11*(4), 426-428. doi:10.1038/nn2072
- Sarwar, T., Ramamohanarao, K., & Zalesky, A. (2019). Mapping connectomes with diffusion MRI: deterministic or probabilistic tractography? *Magn Reson Med*, *81*(2), 1368-1384. doi:10.1002/mrm.27471
- Scaccianoce, E., Lagana, M. M., Baglio, F., Preti, M. G., Bergsland, N., Cecconi, P., Makris, N. (2016). Combined DTI-fMRI Analysis for a Quantitative Assessment of Connections Between WM Bundles and Their Peripheral Cortical Fields in Verbal Fluency. *Brain Topogr*, *29*(6), 814-823. doi:10.1007/s10548-016-0516-0

- Stadlbauer, A., Nimsy, C., Buslei, R., Salomonowitz, E., Hammen, T., Buchfelder, M., Ganslandt, O. (2007). Diffusion tensor imaging and optimized fiber tracking in glioma patients: Histopathologic evaluation of tumor-invaded white matter structures. *Neuroimage*, *34*(3), 949-956. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.051
- Vassal, F., Schneider, F., Boutet, C., Jean, B., Sontheimer, A., & Lemaire, J. J. (2016). Combined DTI Tractography and Functional MRI Study of the Language Connectome in Healthy Volunteers: Extensive Mapping of White Matter Fascicles and Cortical Activations. *PLoS One*, *11*(3), e0152614. doi:10.1371/journal.pone.0152614
- Wang, J. Y., Abdi, H., Bakhadirov, K., Diaz-Arrastia, R., & Devous, M. D., Sr. (2012). A comprehensive reliability assessment of quantitative diffusion tensor tractography. *Neuroimage*, *60*(2), 1127-1138. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.062
- Zheng, X., Sun, G., Li, F., Dong, L., Zhao, Y., Liu, Y., Xu, B. (2019). A Preliminary Investigation Report on Using Probabilistic Fiber Tractography to Track Human Auditory Pathways. *World Neurosurg*. doi:10.1016/j.wneu.2019.03.066

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Radiologischen Klinik am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie unter Betreuung von Prof. Dr. rer. nat. Klose durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. rer. nat. Klose als Betreuer.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung von Prof. Dr. rer. nat. Klose verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 20. April 2020

Srikandarajah Tharsan