

Aus der Klinik für Röntgendiagnostik
Abteilung für Neuroradiologie
Leiter: Professor Dr. med. László Solymosi

**Deterministische und probabilistische Traktographie
mittels Diffusions Tensor Imaging unter aversiven
Diffusionsbedingungen**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Matthias Rüber
aus Heilbronn

Würzburg, Mai 2009

Referent: Prof. Dr. med. L. Solymosi

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. B. Pfuhlmann

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung : 20.10.2009

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	1
2. Materialien und Methoden	8
2.1 Pyramidenbahn	8
2.2 Probabilistische Traktographie	13
2.3 Methodik	16
3. Ergebnisse	19
3.1 Vergleich der Methoden	19
3.2 Samples zum Target	22
3.3 Motorfunktion	24
3.4 FA-Reduktion	25
3.4 Fallbeispiel	25
4. Diskussion	28
5. Zusammenfassung	32
6. Referenzen	34
7. Anhang	41
7.1 Abkürzungsverzeichnis	41
7.2 Abbildungsverzeichnis	42
7.3 Tabellenverzeichnis	43

1. Einführung

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DW-MRT) ist ein fester Bestandteil der radiologischen Diagnostik des Zentralnervensystems (ZNS). Nicht nur bei Schlaganfällen sondern zunehmend auch bei Hirntumoren, Schädelhirntraumata, demyelinisierenden, degenerativen sowie entzündlichen Erkrankungen (Bartsch, 2006; Le Bihan, 2002; Dong et al., 2004).

Diffusion ist die durch Wärme verursachte Bewegung von Molekülen (Brownsche Bewegung). In einer freien Flüssigkeit ist sie nur abhängig von Temperatur, Viskosität und Molekülgröße (Einstein, 1905). Sie ist ungerichtet und somit isotrop. Innerhalb von biologischem Gewebe ist sie durch Barrieren wie, zum Beispiel Makromolekülen oder Zellmembranen in ihrer Richtung eingeschränkt und somit anisotrop. Als Hauptursache für anisotrope Diffusion im ZNS sind neben dem axonalen Zytoskelett aus Mikrotubuli und Neurofilamenten intakte Zellmembranen identifiziert worden (Beaulieu, 2002).

Das Prinzip der DW-MRT nutzt die durch einen Gradienten b [s/mm^3] verursachte ortsabhängige Phasenkodierung. Mit Hilfe von mehreren DW-MTR Aufnahmen mit jeweils nichtlinear angeordneten Diffusionsgradienten (D.K. Jones, 1999) und einer Aufnahme ohne Diffusionsgradient als Referenz $b=0$ s/mm^2 lässt sich über die Stejskal-Tanner-Formel für jede der den Diffusionsgradienten entsprechenden Richtungen ein (richtungsabhängiger) Diffusionsgradient für jede Volumeneinheit (Voxel) berechnen (Basser et al., 1994). Der gemessene Diffusionskoeffizient wird als Abgrenzung zur freien Diffusion im anisotropen Gewebe unter Annahme einer Gaußverteilung (die jedoch nur näherungsweise gilt) als scheinbarer oder *apparent-diffusion-coefficient* (ADC) bezeichnet.

Die gerichtete Diffusion im dreidimensionalen Raum lässt sich mit Hilfe eines Tensorfeldes beschreiben. Das ermöglicht die Diffusionstensor Bildgebung oder *diffusion tensor imaging* (DTI) (Le Bihan, 2002)

Das Ergebnis des DW-MRT Signals μ_i , entlang der Gradientenrichtung r_i , mit dem b-Wert b_i , kann wie folgt formuliert werden, wobei S_0 für das Referenzsignal ohne Diffusionsgradient steht:

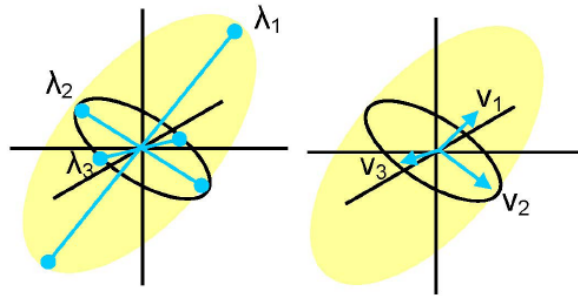
$$\mu_i = S_0 \exp(-b_i r_i \underline{D} r_i)$$

Für jedes Voxel ergibt sich durch die oben genannte Gleichung ein symmetrischer Tensor \underline{D} , der sich durch eine Matrix mit sechs Freiheitsgraden darstellen lässt:

$$\underline{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Da \underline{D} symmetrisch ist ($D_{xy}=D_{yx}$, $D_{zx}=D_{xz}$, $D_{yz}=D_{zy}$), lässt er sich diagonalisieren, und es lassen sich dessen Eigenvektoren V_1, V_2, V_3 sowie Eigenwerte $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ bestimmen. Die Tatsache, dass Diffusion immer positiv ist, bedingt, dass die Eigenwerte $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ größer Null sein müssen.

Bei isotroper Diffusion gilt $V_1=V_2=V_3$. Bei Anisotropie gilt definitionsgemäß $V_1 > V_2 > V_3$, wobei der Eigenvektor V_1 zum größten Eigenwert λ_1 gehört und als Hauptdiffusionsvektor die Hauptdiffusionsrichtung anzeigt. Der Diffusionstensor lässt sich nun zur Veranschaulichung als Ellipsoid darstellen:



Als numerisches Maß für die Verschiedenheit der Eigenwerte und somit auch der Anisotropie kann unter anderem die Fraktionelle Anisotropie (FA) bestimmt werden:

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

Sie charakterisiert somit die Diffusionseigenschaft des Gewebes von isotrop (FA=0) bis linear gerichtet (FA=1).

Ein weiteres Maß stellt das Mittlere Diffusionsvermögen oder *mean diffusivity* dar, die wie folgt berechnet werden kann:

$$MD = \bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Zusätzlich können das Transverse oder radiäre Diffusionsvermögen (D_r) sowie das axiale oder parallele Diffusionsvermögen ($D_{||}$) berechnet werden, die ein Ausmaß über die Diffusionseigenschaften entlang oder perpendicular zu den Axonen geben.

Durch die Berechnung der Hauptdiffusionsvektoren (oder *principal diffusion directions*, PDD) lassen sich in Bereichen mit hoher FA sehr gut Vektorenfelder erstellen.

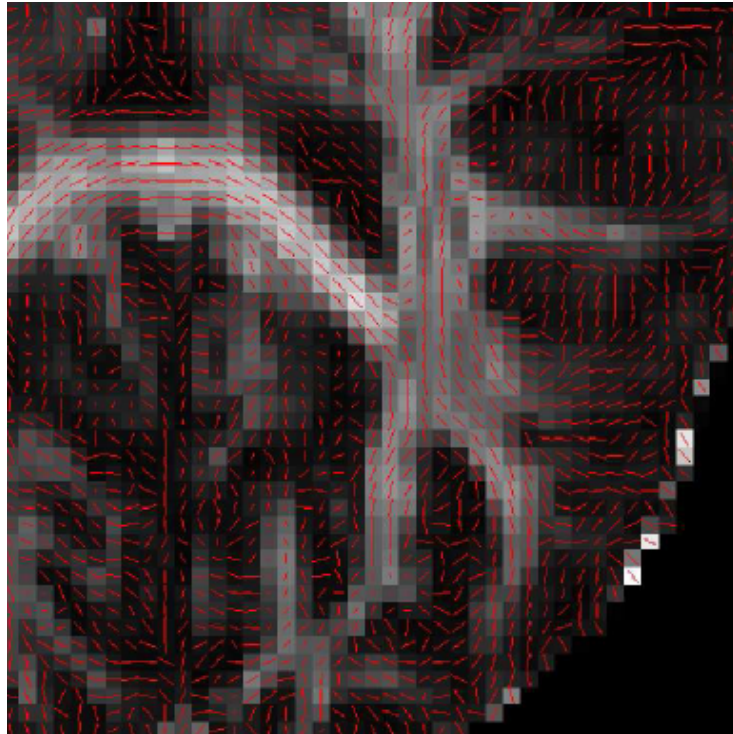


Abb 1: Ausschnitt einer Projektion von PDDs (rot) in die FA-Karte eines normalen Gehirns, Bereiche hoher Anisotropie sind in hellen Graustufen (z.B. corpus callosum) dargestellt.

Bei der deterministischen oder *streamline* Traktographie wird ausgehend von einem Startpunkt (seed) dreidimensional eine Trajektorie an den in dem jeweiligen Voxel herrschende Hauptdiffusionsrichtung angelegt und voxelweise weiterverfolgt, bis vorher definierte Abbruchkriterien erfüllt sind (Pierpaoli et al., 1996). Als Abbruchkriterien dienen hierbei eine niedrige FA (z.B. $< 0,2$) (Stieltjes et al., 2001) oder ein zu steiler Winkel der folgenden Hauptdiffusionsrichtung (z.B. $< 45^\circ$) (Basser et al., 1994).

Die Auswertbarkeit dieser Methode ist jedoch in Bereichen von niedriger FA, wie sie in der Grauen Substanz oder in Bereich von Läsionen des ZNS vorkommt, eingeschränkt (Provenzale et al., 2004). Im Bereich der Läsionen (Tumoren, Entzündung) kommt es zur Ausbildung eines mehr oder weniger ausgeprägten vasogenen Ödems. Dabei kommt es durch eine Störung der Blut–Hirn-Schranke zum Austritt von Plasma in den Extrazellularraum. Besonders ausgeprägt ist dieses Ödem im Bereich von Metastasen. In diesen Bereichen sinkt die FA auf sehr niedrige Werte (Field, 2004). Zusätzlich können sich innerhalb eines Voxels die verschiedenen Diffusionsprozesse so überlagern, dass keine Rückschlüsse mehr auf den ursprünglichen Faserverlauf gezogen werden können (Stadlbauer et al., 2007). In diesem Fall liegt eine nicht quantifizierte Unsicherheit über den Faserverlauf vor.

Werden die Abbruchkriterien für eine deterministische Traktographie zu streng gewählt, ist eine solche durch Bereiche niedriger FA unmöglich. Bei zu laxer Wahl der Kriterien kann es zur Darstellung von falschen Faserverbindungen kommen.

Ein weiterer Kritikpunkt entsteht aus der Tatsache der begrenzten Ortsauflösung der DW-MRT. Die übliche Voxelgröße liegt in der Größe von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$. Die für den Untersucher interessanten Nervenfasern liegen allerdings in der Größenordnung von wenigen μm^3 . Da für jedes Voxel aber jeweils nur eine Hauptdiffusionsrichtung berücksichtigt wird, liegt eine nicht quantifizierte Unsicherheit über die tatsächliche Anzahl von Fasern und den tatsächlichen Faserverlauf innerhalb des Voxels vor.

Bei der probabilistische Traktographie wird die Unsicherheit der dominierenden Diffusionsrichtung mathematisch quantifiziert und zur Berechnung von Wahrscheinlichkeiten des Faserverlaufes herangezogen (Behrens, 2003). Über ein Bayes'sches Model kann man hier zusätzlich klinische Informationen über die Faserintegrität zur Ermittlung echter Faserwahrscheinlichkeiten verwenden.

Hierbei werden Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen (*probability density functions*, PDF) für lokale Faserorientierungen berechnet, indem eine Anpassung der Diffusionsdaten, die Rauschen und mehrdeutige Signale beinhalten, erfolgt. So können Trakte in Bereichen mit mehrdeutigen Signalen oder sogar unbestimmter PDD und niedriger FA wie dem Kortex berechnet werden.

Ein weiterer Vorteil der probabilistischen Traktographie ist die relativ neue Möglichkeit, multiple Faserverläufe innerhalb eines Voxels in die Berechnung der Faserbahnen einzubeziehen. Dies erfolgt über ein *crossing-fiber* Modell (Behrens et al., 2007), bei dem unter Zuhilfenahme eines *automatic-relevance-determination* (ARD) Algorithmus Bereiche mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von mehreren Faserverläufen bestimmt werden. Dort können nun während des *trackings* die neben der PDD vorliegenden Diffusionsrichtungen bestimmt werden.

Eine Erweiterung der probabilistischen Traktographie stellt das *Constrained model* (Jbabdi, 2007) im Sinne eines konnektivitätsbasierten Modells dar. Hier wird die Verbindungswahrscheinlichkeit von Regionen auf einer globalen Ebene berechnet und somit Berechnungsmodelle der fMRT auf das DTI übertragen. So werden jeweils die Wahrscheinlichkeiten für die Voraussetzung des Vorliegens, als auch für das Nichtvorliegen einer Verbindung erstellt und über ein Baysches Modell mit den lokalen durch DTI gewonnen Parametern verglichen. Hierbei lassen sich auch Faserverbindungen darstellen, die durch Bereiche mit niedriger Faserverlaufswahrscheinlichkeit ziehen, wenn der übrige Verlauf mit hoher Faserverlaufswahrscheinlichkeit darzustellen ist.

Damit kann auch bei schwierigen Diffusionsbedingungen eine Darstellung des Faserverlaufs gelingen, und die probabilistischen sollten den deterministischen Traktographien in der Anzahl erfolgreicher Fasertrackings überlegen sein.

Daraufhin sind die probabilistischen Traktographie-Verfahren nach dem aktuellen Stand der veröffentlichten Literatur bisher noch nicht systematisch untersucht worden.

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es zu überprüfen, inwieweit bei Patienten mit diffusionsrelevanten Läsionen einer Hemisphäre (aversive Bedingungen), die räumlich in Bezug zum pyramidalen System stehen, die probabilistischen Traktographiemethoden den deterministischen überlegen sind.

2. Material und Methoden

2.1 Pyramidenbahn

Die Traktographie der Pyramidenbahn auf supratentoriellem Niveau wird vom primären Motorkortex zur Capsula interna oder zu den Pedunculi cerebri durchgeführt (Abb. 2).

Beim setzen der Zielregion auf die Pedunculi cerebri werden Fasern des thalamischen Strahls größtenteils eliminiert, sodass das Tracking spezifischer wird. Andererseits sind EPI-Verzerrungen wegen der B0 Inhomogenität der Schädelbasis auf dem Niveau der Pedunculi stärker ausgeprägt. Deshalb müssen EPI-Präprozessierungen durch Bewegungs-, Wirbelstrom- und Distorsionskorrektur durch die Anwendung von Fieldmaps oder nicht-linearer Registrierung sorgfältig geprüft werden (Merhof 2007).

Um die Pyramidenbahn optimal darzustellen, muss beachtet werden, dass die Fasern ihren Ursprung nicht nur an der Oberfläche des präzentralen Kortex haben sondern auch im Cortex, der in Richtung Sulcus zeigt. Der primäre Motokortex des Gyrus praecentralis mit dem Handknäuel lässt sich häufig ohne weiteres identifizieren, wohingegen die Fasern in der Tiefe des Sulcus praecentralis gelegenen Motokortex in nativer Diffusionsrichtung sogar bei hoher Auflösung nicht darstellbar sind. (Iwasaki et al., 1991; Kido et al., 1980; Naidich et al., 1995; Steinmetz, 1990) (Naidich, 2001; Yousry et al., 1997). Zur Ergänzung der Untersuchungen können an dieser Stelle *Regions of interests* (ROIs) auf hoch auflösenden anatomische Scans markiert werden und mit den Diffusionsaufnahmen koregistriert werden.

Des Weiteren ist ein Teil (20-40%) der Pyramidenbahn retrorolandischen Ursprungs (Lang J, 1985; Nieuwenhuys, 2008) siehe auch Abb. 3), obwohl ihr postzentraler Arm generell von geringer chirurgischer Relevanz ist.

Zur Segmentation ist es empfehlenswert, sich nach gebräuchlichen Atlanten, z. B. *Harvard-Oxford cortical atlas*, zu richten. Benutzt man den ipsilateralen pedunculus cerebri als ROI in Verbindung mit dem gesamten präzentralen Kortex, sollte der

Bereich möglichst großzügig umschrieben werden, um umliegende Weiße Hirnsubstanz mit höherer FA einzuschließen, so erhält man meist eine eindrucksvolle Identifizierung der pyramidalen Faserverläufe. Der Verlauf der Pyramidenbahn ist diffizil, das heisst nicht ausschließlich gerade, flach deszendierend: Vom primären Motorkortex aus (Zunge und Gesicht) nach kaudal lateral zur Hand-Region (Blutversorgung v.A. durch a. cerebri media) sowie von der Bein-Fußregion zum lobulus paracentralis (Blutversorgung v.A. durch a. cerebri ant.). Hier scheint sich die Pyramidenbahn etwas nach hinten zu schlängeln, um dann vorwärts hin zur capsula interna zu ziehen. Entlang dieses Verlaufs drehen sich die Fasern, sodass Zungen- und Gesichtsfasern vor Arm- und Beinfasern in das posteriore Knie der capsula interna deszendieren (Jbabdi, 2007; Kretschmann, 1996; Lang, 1985; Monakow, 1905; Mori, 2005). Auf Niveau des mesencephalon sind die Fasern der unteren Extremität weiter außen und die der oberen Extremität weiter innen rotiert. Noch weiter medial aber enganliegend mit den letzteren deszendieren die Fasern der kranialen Hirnnervenkerne. Die kortikospinalen und kortikonuklearen Fasern werden von nichtpyramidalen frontopontinen und oberflächigen lemniskalen (medial) und parieto-temporopontinen (lateralen) Fasern im Pedunculus cerebri flankiert, der bei Erwachsenen an seiner breitesten Stelle zwischen 11 und 17 mm misst (Lang, 1985) und somit sogar in nativen axialen Diffusionsaufnahmen identifiziert werden kann. Um eine weitere Vereinfachung zu implizieren, kann der komplette pedunculus cerebri markiert werden, um eine Pyramidenbahntraktographie durchzuführen. Der Faserverlauf und die Faseraufspaltung sind vor Allem in Gegenwart von raumfordernden Läsionen wichtig. Wenn die Läsion keinen substantiellen Masseffekt aufweist, folgt die Pyramidenbahn einem vorhersehbaren Kurs, der auch ohne Traktographie nachzuvollziehen ist (Yamada, 2007a). Für eine erste Orientierung reicht es, die Pyramidenbahn von dem leicht zu identifizierenden Handknäuel in den pedunculus cerebri zu rekonstruieren. Im Besonderen ist dies adäquat, wenn sowohl Faserverlauf, als auch Faserverteilung mit den Symptomen korrelieren (z.B. Präsenz oder Abwesenheit von Hemiparese oder -plegie). Das Problem ist, dass

die Traktographie der Pyramidenbahn von den Arealen der Zunge, dem Gesicht oder sogar des Handareals scheitern kann, wenn kreuzende Assoziations- und Kommissurfasern wie der *fasciculus longitudinalis superior* oder *fasciculus fronto-occipitalis* des *corpus callosum* vorliegen (Yamada et al., 2007). Solche Fehler können durch Modellierung von mehr als einer Faserorientierung pro Voxel im Falle der probabilistischer Traktographie oder dem Ausschluss der dem Handknauf anliegenden Areale für Gesicht, untere Extremität und Rumpf führen (Okada et al., 2006; Yamada et al., 2007). Eine somatotropische Identifizierung der für spezifische Motorfunktionen verantwortlichen Regionen wie der Hand können mittels *arterial spin labeling* (ASL) oder *blood oxygenation level dependent* (BOLD) fMRI durchgeführt werden (Bartsch, 2006; Holodny et al., 2001; Schonberg, 2006; Smits et al., 2007). Allerdings ist, solange keine direkte Beeinträchtigung durch einen Masseffekt oder andere Abnormalitäten des Gyrus präzentralis besteht, eine reine anatomisch-morphologische Platzierung der ROIs völlig ausreichend (Abb. 2A-C)

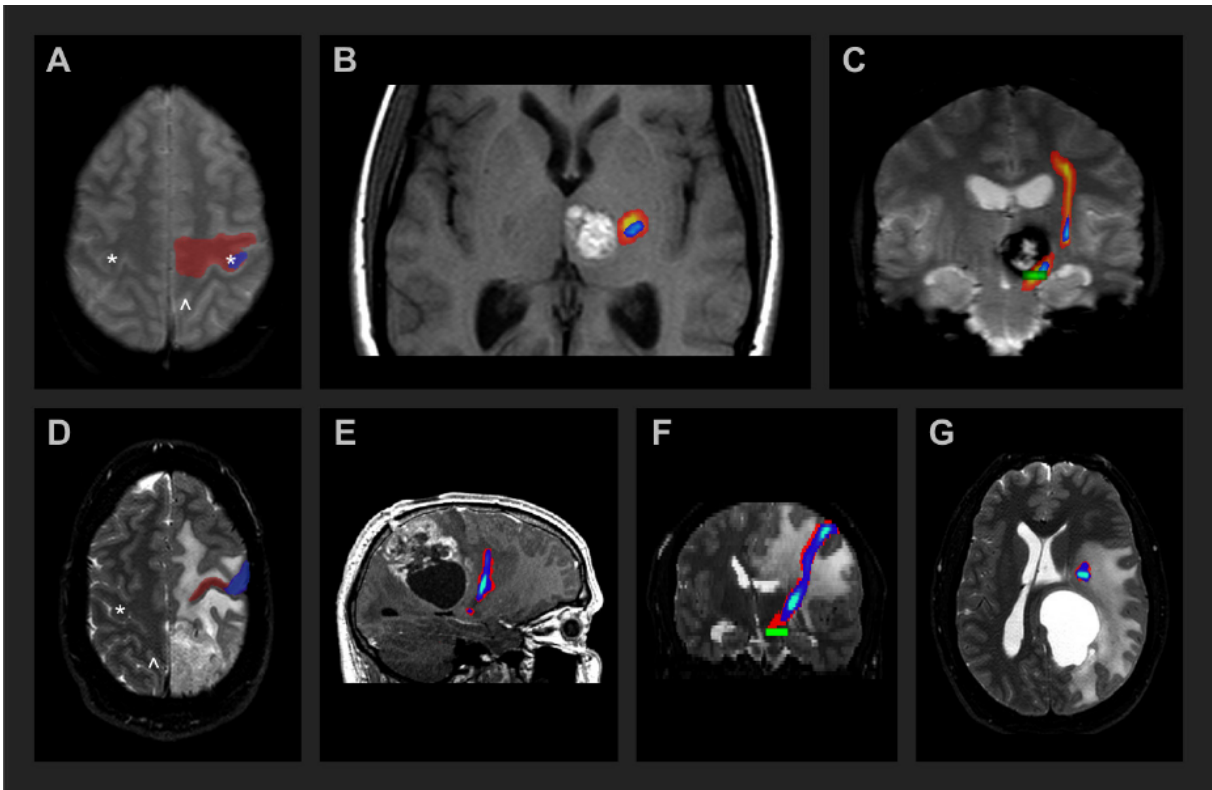


Abb. 2: Vergleich der anatomischen gegen eine funktionelle ROI Platzierung im Falle der Pyramidenbahntraktographie: A-C Linkshemisphärisches thalamisches Kavernom mit subakuter Einblutung; hyperintenses extrazelluläres Methämoglobin in der T1- (B) und T2*-Wichtung (C); Landmarken wie der Handknäuel (*) und Cingulum (^) sind auf beiden Hemisphären gut erhalten (A) und erlauben eine anatomische seedmask Definition (transparentes Rot). Bei dem funktionell basierten seeding (transparentes Blau, entsprechender Trakt in blau bis hellblau) ließ sich durch ein Finger-Tipp Experiment mit konservativer voxelbasierter family wise Fehlerkorrektur und Setzen des Grenzwertes auf eine falsch positiv Rate von $p_{(FP)} < 0,05$ der oben gezeigte Trakt lokalisieren. Hier zeigte die probabilistische Traktographie ausgehend von dem anatomisch platzierten Seed einen größeren Trakt (rot bis gelb), der näher an der Läsion verläuft und sogar innerhalb des T2* black-out der Einblutung bzw. in den hypointensen Ferritin- Hämosiderinring der T2* gewichteten MRT darzustellen ist.

In diesen Fällen kann eine Verbesserung durch funktionelle ROI Platzierung nicht erwartet werden. Die Studie von Smits et al. (2007) wurde durch die Vorgabe der fMRI-Identifizierung der Pyramidenbahn durch einen 2 ROIs berücksichtigenden Ansatz im Vergleich zum nur eine ROI im Pedunkel berücksichtigten anatomischen Gegenpart innerhalb der Studie verfälscht. Die Einzelfallstudie von Schonberg et al. (2006), die anatomische Landmarke gegen fMRI basierte pyramidale Traktographie vergleicht, ist ebenfalls nicht überzeugend, da die anatomisch definierte ROI nur den hinteren Schenkel der Capsula interna repräsentiert. Wahrscheinlich wurde ebenfalls nur ein *single ROI* Ansatz gewählt, um rostral der Läsionen gelegene Fasern darstellen zu können. Auch könnte die gezeigte Läsion extra-axialer Genese sein, was eine präoperative Traktographie wie auch fMRI nicht notwendig gemacht hätte, da dann eine Intervention allein aufgrund der konventionellen MRT hätte geplant werden können. Bemerkenswerterweise wurde für keinen der Patienten der Läsionstyp spezifiziert, was eine eindeutige Unzulänglichkeit der Studie darstellt, da somit ein möglicher Einfluss der Läsion auf die Wahl der Bildgebung nicht ausgeschlossen werden kann. Die Auswahl der ROIs auf Grund von Darstellungen, die den größten koregistrierten Eigenvektor einer Diffusionstensorberechnung zeigen, ist eine unnötige Limitierung der Traktographie und birgt die Gefahr der zirkulären Schlüsse. Daher sollten rein anatomische Kriterien zur strukturellen ROI Platzierung dienen. Dennoch kann das fMRI basierte *seeding/targeting* gelegentlich hilfreich sein, eine pyramidale Traktographie durchzuführen (Abb. 2D-G). Leitlinien zum Setzen optimaler fMRI Grenzwerte für diesen Zweck wurden bisher nicht verabschiedet. Sie sollten eher locker formuliert sein und verbliebenen anatomischen Landmarken Rechnung tragen. Generell scheint es für die Pyramidenbahn eine gute spatiale Korrespondenz von anatomisch zu funktionell platzierten Seeds zu geben (Abb. 2). Es sollte erwähnt werden, dass mit somatotopisch spezifiziertem *seeding/targeting* nur die jeweiligen Anteile jedoch nicht die komplette Pyramidenbahn dargestellt werden können. Auf der anderen Seite werden Zunge und Gesichtsmuskulatur von

beiden Hemisphären innerviert, sodass eine Traktographie von Arealen der Hand, des Arms, des Rumpfes und des Beins normalerweise ausreichend sind, die Pyramidenbahn darzustellen, und Faserverbindungen des unteren Drittels des präfrontalen Gyrus neurochirurgisch weitestgehend irrelevant sind. Nach (Kleist, 1934) können jedoch Schäden der Basis des Gyrus präzentralis der dominanten Hemisphäre zu einer rein motorischen Aphasie führen, was eine kortikale phonemische Apraxie oder subkortikale Dysarthrie widerspiegelt. Diese These lässt sich durch mindestens eine der gezeigten Fälle unserer Studie zeigen.

2.2 Probabilistische Traktographie

Für das Beispiel eines kortikospinalen Traktes soll die Wahrscheinlichkeit bestimmt werden, dass ein Voxel **V** auf der Pyramidenbahn **M1**→**Ped** liegt, vorausgesetzt, dass eine Verbindung zwischen dem Motokortex **M1** und dem pedunculus cerebri **Ped** besteht. Die einfache Regel zur Erzeugung von abhängigen Wahrscheinlichkeiten kann somit auf die PDF Samples über eine lokale Faserorientierung, die durch die probabilistische Traktographie gewonnen wurden, angewendet werden.

$$(1) P(M1 \rightarrow V \rightarrow Ped \mid M1 \rightarrow Ped) * P(M1 \rightarrow Ped) = P(M1 \rightarrow Ped \mid M1 \rightarrow V \rightarrow Ped) * P(M1 \rightarrow V \rightarrow Ped)$$

Indem man beide Seiten der Gleichung durch $P(M1 \rightarrow Ped)$ bzw. die Gesamtzahl von Samples dividiert, die **Ped** von **M1** erreichen, vorausgesetzt dies ist ungleich null, ergibt sich das Baysche Theorem:

$$(2) P(M1 \rightarrow V \rightarrow Ped \mid M1 \rightarrow Ped) = P(M1 \rightarrow Ped \mid M1 \rightarrow V \rightarrow Ped) * P(M1 \rightarrow V \rightarrow Ped) / P(M1 \rightarrow Ped)$$

Dieses kann vereinfacht werden, indem man annimmt, dass $P(M1 \rightarrow Ped \mid M1 \rightarrow V \rightarrow Ped)$ (oder die Wahrscheinlichkeit, dass die Pyramidenbahn **M1**→**Ped** existiert wenn ein Voxel **V** Bestandteil dieser ist) 100 % ist, gilt:

$$(3) P(M1 \rightarrow V \rightarrow Ped \mid M1 \rightarrow Ped) = P(M1 \rightarrow V \rightarrow Ped) / P(M1 \rightarrow Ped)$$

So kann $P(M1 \rightarrow V \rightarrow Ped \mid M1 \rightarrow Ped)$ als die Wahrscheinlichkeit, dass ein Voxel V auf der Pyramidenbahn liegt berechnet werden, da bekannt ist, dass der Trakt $M1 \rightarrow Ped$ existiert, indem nun $P(M1 \rightarrow V \rightarrow Ped)$ als die Anzahl der Samples, die von $M1$ zu Ped durch V gehen, durch $P(M1 \rightarrow Ped)$ geteilt wird.

$P(M1 \rightarrow V \rightarrow Ped)$ ist das primäre Konnektivitätsoutput (fdt_paths aus probtrak(X) in FDT, dass die Anzahl der Samples als 3-D Bild kodiert, die den jeweiligen Voxel V als Bestandteil aufweisen und die auf der gefundenen Faserverbindung liegen. $P(M1 \rightarrow Ped)$ ist die Gesamtzahl der erzeugten Samples, die nicht durch Exklusionskriterien oder Nichterreichen der Zielmaske gefunden werden (ausgegeben in der waytotal Datei in probtrak(X) in FDT). Man beachte, dass auf sich selbst zurückführende Schleifen von Faserverbindungen ausgeschlossen wurden.

Folgendes Beispiel veranschaulicht Gleichung (3). Ein Voxel, durch das nur drei Samples ziehen, wobei insgesamt 300 Samples zwischen Seed und Target nachzuverfolgen sind, ist in seiner Wahrscheinlichkeit zur Zugehörigkeit zum gesuchten Trakt ebenbürtig, zu einem Voxel der kontralateralen Seite, das 500 Samples beinhaltet, wenn 50000 Samples zwischen Seed und Target verlaufen. Unter der Voraussetzung dass der Pfad definitiv existiert. Dieser Vergleich ist somit nicht nur mit der kontralateralen Seite möglich, sondern kann auch auf Folgeuntersuchungen oder sogar Untersuchungen bei anderen Patienten erfolgen. Dabei spielen die Größe von Seed und Target keine Rolle, da Faserverbindungen gebündelt oder komprimiert in Teilen der Maske liegen können. Somit verringert sich auch der Fehlerfaktor durch falsches Platzieren einer Maske.

Der Effekt der Normalisierung unter Einbezug von a priori klinischem Wissen ist in Abb. 3 illustriert.

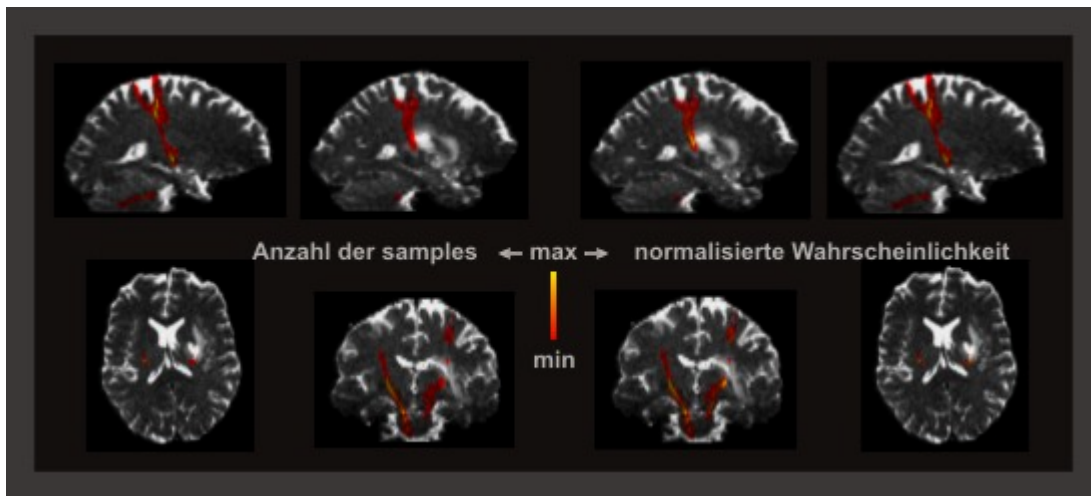


Abb. 3: Konnektivitätsdarstellung einer probabilistischen Traktographie vor und nach Normalisierung auf die Gesamtzahl der Samples, die es vom M1 zum Pedunkel schaffen. Die linken vier Bilder zeigen die Traktwahrscheinlichkeit zwischen dem Minimum an visits per voxel und dem Maximum der Anzahl der Samples, die das Target vom Seed erreichen. Auf der Seite der Läsion (ein III gradiges Astrozytom umgeben von einem perifokalen Ödem, dargestellt auf einem nicht diffusionsgewichteten T2-EPI) werden Voxel von weniger Samples durchlaufen als auf der kontralateralen Seite. Auffallend sind die postzentralen Äste der Pyramidenbahn auf beiden Seiten sowie der fronto-ponto-zerebellären Pfad, der auf den rechten parasagittalen Bildern zu erkennen ist.

Die Normalisierung zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein Voxel auf der Pyramidenbahn liegt, nicht notwendigerweise durch eine Läsion reduziert wird, wenn a priori klinisches Wissen über die vorhandene Faserintegrität in Gleichung (3) impliziert werden kann. Nochmals sei bemerkt, dass das Ausmaß des gefundenen Traktes durch diese Normalisierung nicht beeinflusst wird.

2.3 Methodik

Für die Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Universität Würzburg vor und alle Patienten und Probanden oder deren Rechtsvertreter unterzeichneten nach detaillierter Aufklärung die entsprechende Einverständniserklärung.

Im Untersuchungszeitraum von 2004 bis 2007 wurden 22 Patienten (Alter: 22 bis 85 Jahre, Durchschnitt: 52 Jahre; 15 männlich) in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden sieben Patienten nachuntersucht, sodass insgesamt 29 Aufnahmen entstanden.

Als Einschlusskriterium galt eine unilaterale diffusionsrelevante Läsion mit Bezug zur Pyramidenbahn. Ausschlusskriterien waren eine vollständige Hemiparese als Zeichen einer vollständigen Zerstörung der relevanten Leitungsbahn. Die Läsionen setzten sich zusammen aus drei höhergradigen Astrozytomen (WHO Grad III-IV), drei niedriggradigen Astrozytomen, acht Glioblastomen, zwei Karzinommetastasen, zwei arteriovenösen Malformationen und je einer entzündlichen Parasitose, einem Oligodendrogliom, einer Gliomatose und einem Kavernom.

Die motorische Restfunktion wurde mittels klinischer Untersuchung erfasst und in MRC Graden (British Medical Research Council) dokumentiert.

Die DW-EPIs (TR/TE = 9s/96ms, b-values = 1000 s/mm²) mit mindestens 30 Gradienten (isotropisch verteilt) sowie ein B₀-Bild (b-value = 0 s/mm²) zur Bewegungskorrektur und Aufnahmen des kompletten Schädels wurden auf einem 1,5 Tesla Magnetom Vision Scanner mit Quantum Gradients von Siemens Medical, Erlangen erstellt.

Als Kopfspule wurde eine 8 Kanal High Resolution Head Array (800154) von Invivo MRIDevices, Waukesha, WI verwendet.

Die ROIs wurden auf T1-gewichteten Aufnahmen nach anatomischen Kriterien platziert. Für die Pyramidenbahn diente dabei der Handkauf (*hand knob*) (Yousry et al., 1997) im motorischen Kortex (gyrus praecentralis, M1) als *seed*, sowie der ipsilaterale pedunculus cerebri als *waypoint*.

Die Größe der ROIs entspricht dabei jeweils der kontralateralen Seite, wobei keine symmetrische Anlage im Bezug auf die Form vorausgesetzt wurde.

Die interpolierte deterministische Traktographie mit fester Schrittlänge wurde mittels MGH DTI-Taskcard v.1.70 (https://www.nmr.mgh.harvard.edu/~rpwang/siemens/dti_taskcard/update_log.shtml) auf einer separaten Konsole des Siemens Scanners durchführt.

Als Abbruchkriterien dienten die Standartwerte: *FA: 0,1; Angle Threshold: 30°; number of samples per voxel length: 2; gaussian smothing on tensor, kernel size 3x3x3. sigma: 0,7.*

Die einfache deterministische Traktographie erfolgte durch Implizierung eines einfachen *streamlining* Algorithmus mit probabilistischer Probennahme in die durch FSL 4.0 (www.fmrib.ox.ac.uk) gewonnen Daten.

Die probabilistischen Traktographien wurden sowohl ohne (*bedost/probtrak*) als auch mit Berücksichtigung von kreuzenden Fasern (*bedpostX/probtrakX*) inklusive einer automatischen Relevanzbestimmung (Automatic Relevance Determination; ARD), der zweiten Faserorientierung, beide in FDT 2.0 als Teil von FSL 4.0, durchgeführt. Dabei wurde das *brain extraction tool* (BET) zur Entfernung der Kalotte auf den Bildern, *eddy current correction* zur Entfernung von Wirbelströmen und Bewegungsartefakten sowie FLIRT zur Koregistrierung der ROIs der seriell aufgenommenen Patientendaten verwendet.

Der maximale Kurvengrenzwert wurde auf 0,17 gesetzt, was einen minimal erlaubten Winkel zwischen zwei Schritten von ungefähr 80 Grad festlegt. Die Volumina der Pyramidenbahnen und DTI Parameter der Läsionsseite wurden mit der primär nicht affektierten kontralateralen Seite verglichen.

Das Constrained Modell wurde mit dem in (Jbabdi, 2007) beschriebenen konnektivitätsbasierten Algorithmus wie berechnet.

Der statistische Auswertung erfolgte mittels R von "The R Foundation for Statistical Computing", Version: 2.8.0 (<http://www.r-project.org/>).

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich der Methoden

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind als Übersicht in Tabelle 1 dargestellt. Dabei werden Resultate der fünf untersuchten Methoden im Bezug auf die falsch negative Rate (FNR) der Läsionsseite und, falls ein Trakt gefunden wurde, das Volumen, die FA, die MD, die radiale (D_r) sowie das parallele Diffusionsvermögen ($D_{||}$) im Vergleich zur kontralateralen Seite auf Läsionsniveau gegenüber gestellt.

Läsionen jeglicher Art verursachten signifikant mehr Fehlschläge bei deterministischer als bei probabilistischer Traktographie: in neun Untersuchungen bei einfacher und in acht bei interpolierter Traktographie zeigten sich falsch negative Ergebnisse.

Dahingegen waren alle Untersuchungen mit probabilistischen Traktographien erfolgreich ($p < 0,01$, Fisher's). Selbst wenn man Faserverbindungen, die vor Erreichen des Ziels terminieren oder nur in sehr geringer Stärke vorliegen, einschließt, waren die probabilistischen Traktographien weniger anfällig für negative Ergebnisse als die deterministischen Algorithmen. Bemerkenswerterweise gibt es keinen Unterschied zwischen der Erfolgsrate der Methode auf Läsionsseite gegenüber der kontralateralen Seite. Hier zeigen sich sieben Fehlversuche bei einfach deterministischer und drei bei interpoliert deterministischer Methode. Bei der probabilistischen Traktographie mit Modellierung ohne crossing fibers muss lediglich ein Fehlversuch verzeichnet werden.

Bei Modellierung mit multiplen Faserorientierungen wurden größere Trakte ipsi- und kontralateral zur Läsion dargestellt. Gelegentlich waren diese unerklärter Weise asymmetrisch in Bevorzugung der Läsionsseite.

Table 1: Pyramidenbahntraktographien (n = 27) durchgeführt für neurochirurgische präoperative Planung bei 20 Patienten mit unterschiedlichen Läsionen

Traktographie Algorithmus	deterministisch		probabilistisch		
	einfaches streamlining [#]	interpoliertes streamlining [°]	ohne crossing fibers	zwei Fasern pro Voxel (inkl. ARD)	Constrained Bayesian Modell [^]
Ergebnis x 100 = [%]					
FNR	0.33 (9 / 27)	0.30 (8 / 27)	0.00 (0 / 27)	0.00 (0 / 27)	0.00 (0 / 27)
*VOL ^{LN/KS}	0.84 ± 0.54 (0.10 – 1.72)	0.85 ± 0.57 (0.10 – 2.37)	0.98 ± 1.27 (0.02 – 6.65)	1.19 ± 1.99 (0.02 – 10.43)	1.01 ± 0.08 (0.85 – 1.18)
*FA ^{LN/KS}	0.88 ± 0.19 (0.48 – 1.10)	0.91 ± 0.19 (0.52 – 1.24)	0.92 ± 0.15 (0.57 – 1.11)	0.94 ± 0.14 (0.62 – 1.14)	0.90 ± 0.16 (0.55 – 1.14)
*MD ^{LN/KS}	1.07 ± 0.14 (0.92 – 1.36)	1.05 ± 0.15 (0.90 – 1.52)	1.09 ± 0.20 (0.85 – 1.77)	1.07 ± 0.17 (0.86 – 1.64)	1.07 ± 0.20 (0.69 – 1.46)
*D _r ^{LN/KS}	1.14 ± 0.23 (0.90 – 1.59)	1.13 ± 0.28 (0.74 – 1.97)	1.13 ± 0.31 (0.78 – 2.11)	1.11 ± 0.24 (0.82 – 1.85)	1.17 ± 0.37 (0.66 – 2.11)
*D ^{LN/KS}	1.00 ± 0.09 (0.80 – 1.13)	1.00 ± 0.11 (0.79 – 1.17)	1.04 ± 0.12 (0.85 – 1.46)	1.04 ± 0.12 (0.82 – 1.44)	1.00 ± 0.13 (0.71 – 1.35)

[#] mit probabilistischer Probennahme, [°] mit fester Schrittlänge; [^] Modellieren mit nur einer Faser pro Voxel FNR: falsch negativ Rate auf der Läsionsseite

* Volumen (VOL), Fraktionelle Anisotropie (FA), Mittleres Diffusionsvermögen (MD), radiales (D_r) und paralleles (D_{||}) Diffusionsvermögen der ipsilateralen Pyramidenbahn der Läsionen in Anteilen im Vergleich zur kontralateralen Seite (KS) auf Läsionsniveau (LN) für erfolgreiche Trackings.

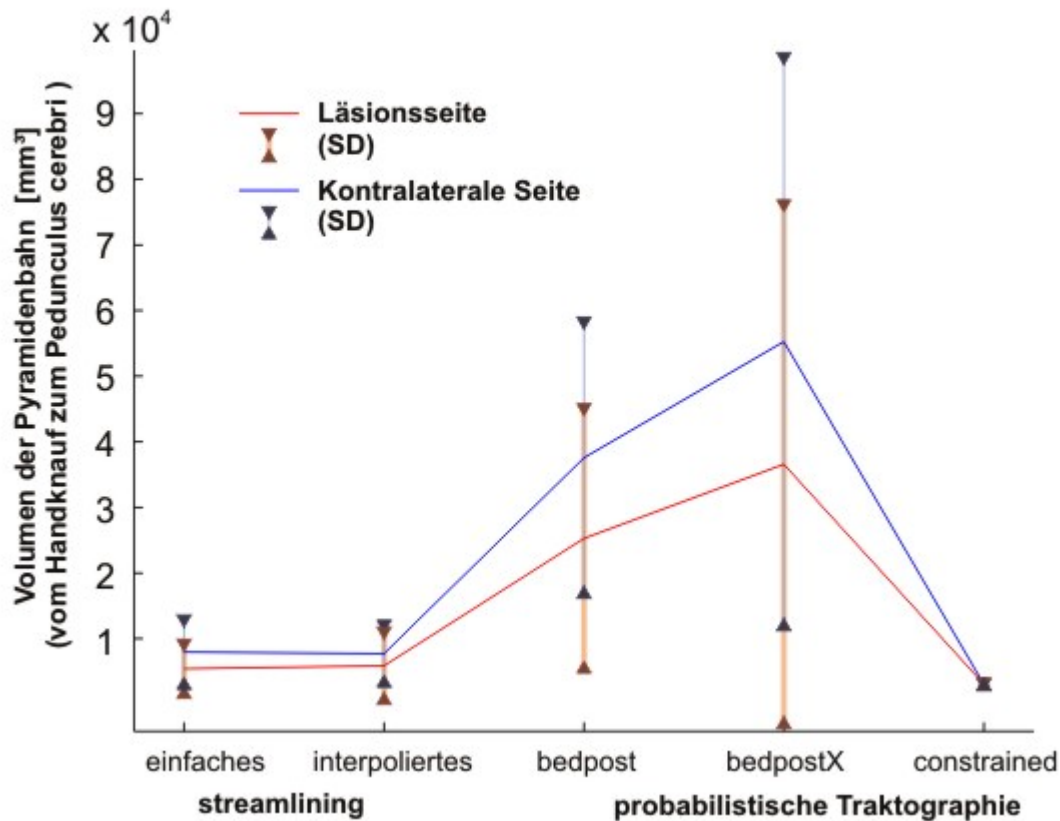


Abb. 4: Traktvolumina für erfolgreiche Traktographien auf ipsi- und kontralateraler Seite; die probabilistischen Traktographien ohne constrained überdimensionieren das Traktvolumen und überinterpretieren die Reduktion der Volumina der Läsionsseite im Verhältnis zur Gegenseite ($p=0,63$ t-test).

Die örtliche Kreuzkorrelation des binärisierten Constrained Modells mit dem interpolierten streamlining war hoch ($xcorr=0,67 \pm 0,11$; 0,41- 0,94; $p=0,00$)

Im Durchschnitt verringerten die Läsionen die FA des ipsilateralen Traktes, wohingegen sich das radiale Diffusionsvermögen (D_r) erhöhte. Genauer gesagt reduzierte sich die FA in 70 % der Fälle im Vergleich zur kontralateralen Seite. Die

D_r variierte jedoch nur in 44 % der Fälle. Die parallele Diffusität (DII) zeigte sich im Vergleich zur Gegenseite noch weniger verändert.

3.2 Samples zum Target

Für die Pyramidenbahn bestätigen die Daten: je mehr Seed-Voxel mit dem Ziel verbunden sind desto größer ist die Anzahl der Samples, die die Strecke vom Seed zum Target erreichen.

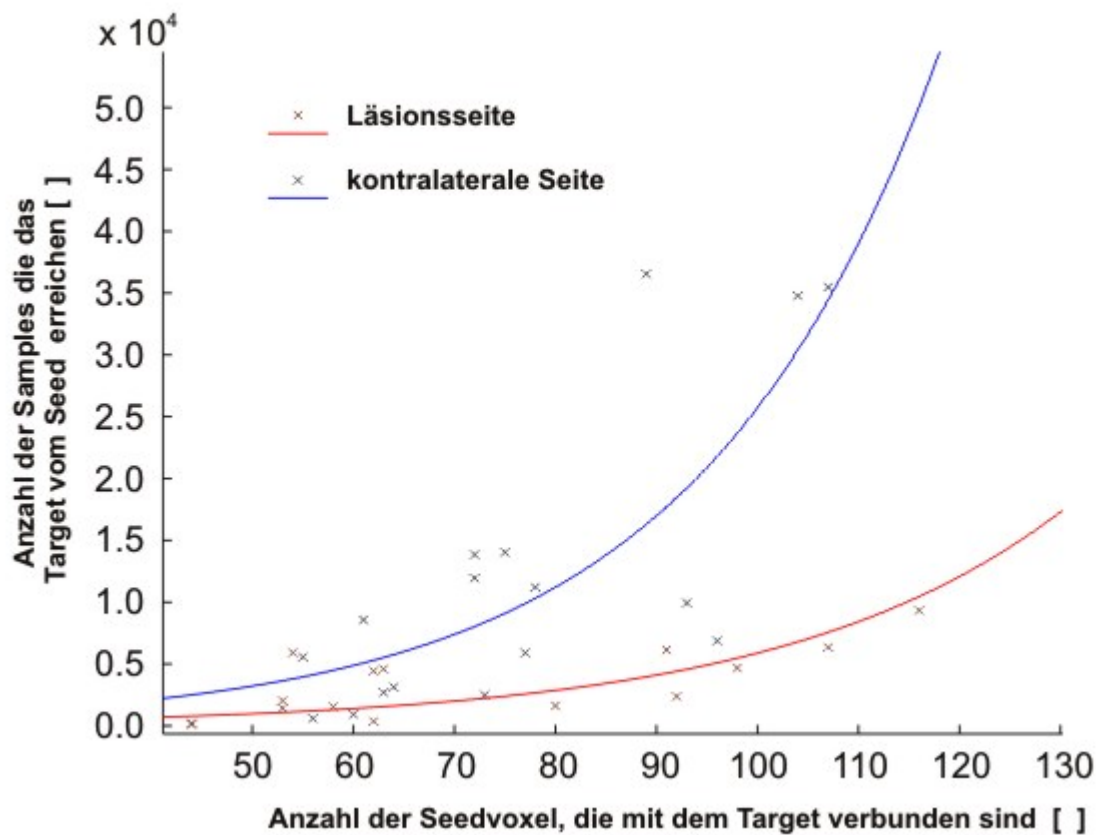


Abb.5: Samples zum Target: Je mehr Seed Voxel mit dem Target verbunden sind (x-Achse), desto mehr Samples können es erreichen (y-Achse), einfache exponentielle Anpassung, $R \geq 0,84$, $p=0,00$;

Läsionen in Nähe zur Pyramidenbahn reduzieren signifikant die Anzahl der Samples, die das Target im Vergleich zur kontralateralen Seite erreichen. Dies gilt sogar, wenn eine ähnlich große Anzahl von Seedvoxel mit dem Target verbunden sind. Dies zeigt sich umso eindeutiger je höher die Verbindungsrate ist ($p=0,00$, ANCOVA).

3.3 Motorfunktion

Es zeigte sich: je kleiner die Anzahl der Samples ist, die das Ziel vom Seed im Vergleich zur kontralateralen Seite erreichen, umso ausgeprägter war sich die Parese.

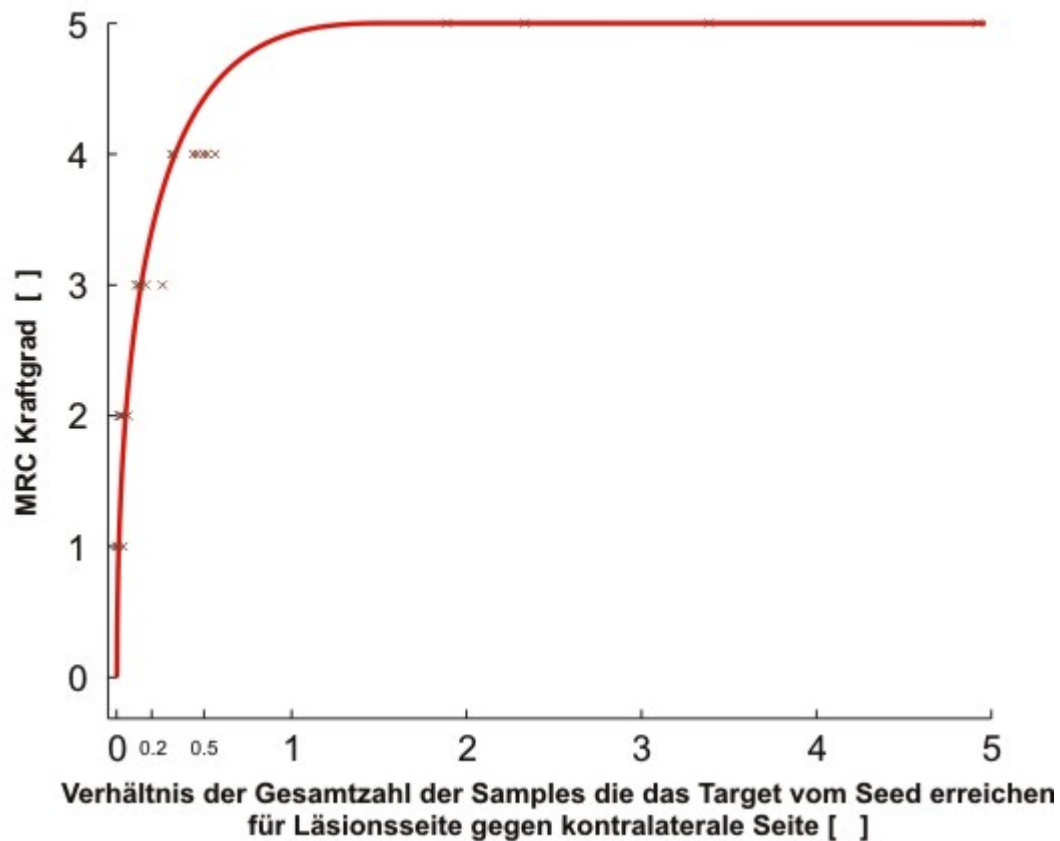


Abb. 6.: Motorfunktion: Rate der Reduktion der Samples, die den pedunculus cerebri erreichen, im Verhältnis zur gesunden Gegenseite (x-Achse), im Vergleich zur Reduktion der Motorfunktion im MRC Graden (y-Achse); Kendall's $\tau = 0,88$, $p=0,00$;

3.4 FA-Reduktion

Die FA Reduktion auf Läsionsebene verglichen mit der Gegenseite wie in Tabelle 1 dargestellt zeigte eine ähnliche Assoziation wie die Reduktion der in Absatz 3.3 beschriebenen Motorfunktion. Sie zeigte sich jedoch weniger signifikant (Kendall's $\tau = 0,5$; $p=0,02$).

3.5 Fallbeispiel

Bei dem zum Aufnahmezeitpunkt 80-jährigen Patienten kam es ca. vier Wochen vor stationärer Aufnahme zu progredienten Gedächtnisstörungen sowie Orientierungsschwierigkeiten, zunehmenden Wesensveränderungen und einer beinbetonten Hemisymptomatik links mit progredienter Feinmotorikstörung in der linken Hand. Der Patient hatte zusätzlich in den vorausgehenden Wochen eine zunehmende Sehstörung mit Dunst- und Schleiersehen entwickelt. Kopfschmerzen, Übelkeit oder Schwindel wurden verneint. In einer auswärtigen, neuroradiologischen Diagnostik bestand der Verdacht auf einen höhergradigen, hirneigenen Tumor rechts zentral. Zur weiterführenden Diagnostik und Therapie wurde der Patient in die neurochirurgische Abteilung aufgenommen.

In der klinischen Untersuchung zeigte sich der Patient wach, orientiert, insgesamt leicht verlangsamt, kooperativ. Das Gangbild mit Fallneigung nach links. Linksseitige, beinbetonte Hemisymptomatik, Kraftgrad 4/5. Keine weiteren manifesten Paresen feststellbar. Feinmotorikstörung der linken Hand. Muskeleigenreflexe links betont lebhaft auslösbar. Diffuse Hemihypästhesie der linken Körperhälfte mit Betonung der oberen Extremität distal. Hirnnervenstatus: Verdacht auf Hemianopsie nach links. Pupillen isocor und isoreaktiv. Hypakusis rechts. Restlicher Hirnnervenstatus regelrecht. Keine vegetative Symptomatik, Stehversuch nach Romberg diskret unsicher mit Fallneigung nach hinten. Seiltänzer- und Blindgang nicht durchführbar.

In der am 04.07.2005 durchgeführten MRT Untersuchung wurde eine rechts zentral infiltrierende Raumforderung, vereinbar mit einem intraaxialen, hirneigenem Tumor beschrieben. Die DTI Aufarbeitung ist in Abb. 7 dargestellt.

Nach präoperativer Vorbereitung des internistisch vorbelasteten Patienten erfolgte am 11.07.2005 die subtotale Tumorresektion über eine osteoplastische, rechts parietale Trepanation unter Neuronavigation.

Intraoperativ ergaben sich Hinweise auf kleinere Ischämiegebiete im Bereich des rechten Hirnkortex. Es erfolgte eine subtotale operative Entlastung des höhergradigen, hirneigenen Tumors ohne unmittelbar postoperative Zunahme der neurologischen Symptome.

In der histologischen Begutachtung bestätigt sich der intraoperative Verdacht eines glioblastoma multiforme WHO°IV.

Bei insgesamt kompliziertem postoperativem Verlauf erfolgte bei infauster Prognose im Anschluss die Verlegung in eine auf palliative Therapie spezialisierte Klinik.

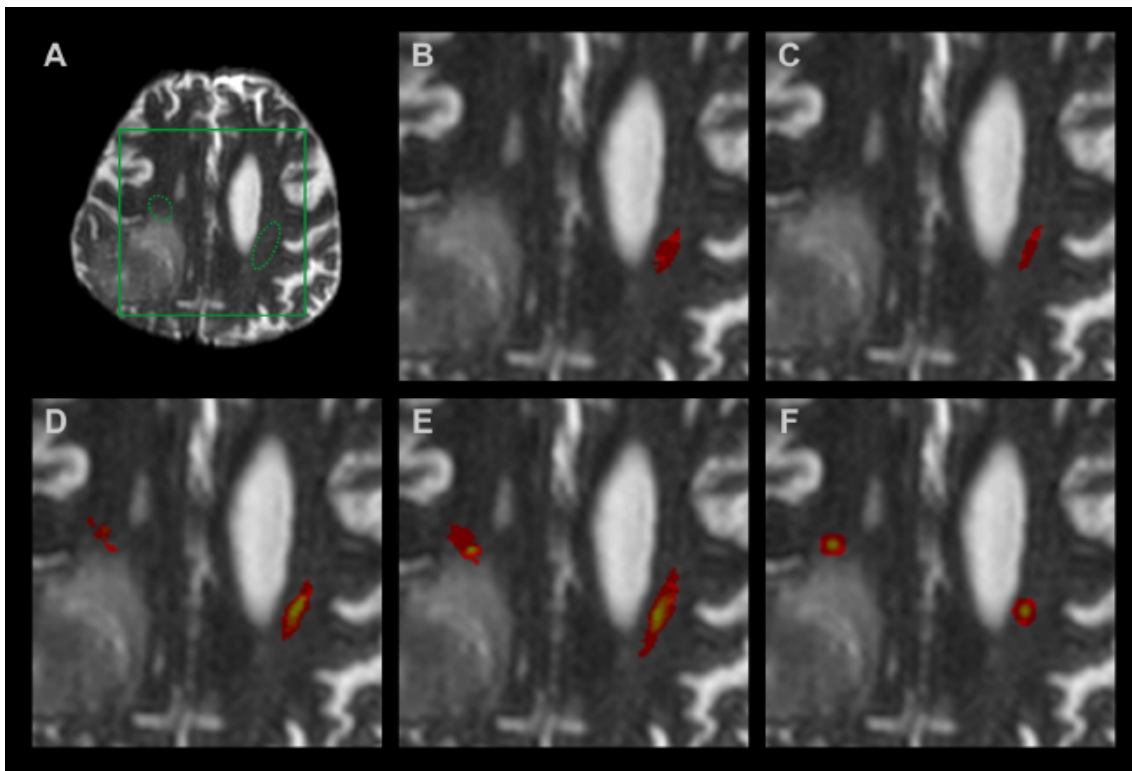


Abb.7: Fallbeispiel eines retrorolandisch gelegenen Glioblastoms mit perifokalem Ödem auf einem nicht diffusionsgewichteten T2-EPI; (A) vergrößerte Region, in dem die Pyramidenbahn grün gestrichelt verläuft; (B-F) Ergebnisse der fünf unterschiedlichen Tracking-Algorithmen: einfaches (B) und interpoliertes streamlining (C), probabilistische Traktographie ohne (D) und mit crossing fibers Modellierung (E) und nach constrained Modell.

Man beachte die weitestgehend gute örtliche Übereinstimmung der drei probabilistischen Methoden mit jedoch falsch negativem Ergebnis der beiden Streamlining-Algorithmen auf der Läsionsseite.

4. Diskussion

Die meisten der bisher zu Traktographie als chirurgische Zielfindungsmaßnahme veröffentlichten Studien sind im Prinzip Machbarkeitsstudien, die eine Verwendung der Methode unterstützen. Die meisten betrachten dabei die Pyramidenbahn (ungefähr 85% aus 50 neurochirurgischen Artikeln). Weniger als ein Drittel haben zusätzlich oder ausschließlich andere Faserverbindungen untersucht. Darunter im Besonderen den fasciculus arcuatus und die Sehstrahlung in ungefähr 25% der Studien.

Die falsch negative Rate von 30 % - 33 % der deterministischen Traktographie in der Läsionshemisphäre liegt in dem in der Literatur berichteten Bereich von 20-100% (Berman, 2004; Mikuni et al., 2007; Yamada et al., 2007). Leider widmen sich wenige Studien dem Problem von Fehltraktographien. Eine klinische Studie zum Vergleich verschiedener Algorithmen ist nicht bekannt.

Lediglich zwei Tensoren pro Voxel zu Grunde zu legen und anschließend mittels Streamline durch beide zu traktographieren, schützt nicht vor falsch negativen Ergebnissen. Solch ein dual-tensor-streamlining führt in bis zu 20 % der Fälle zu falsch negativen Traktographien, im Vergleich zu 70 % in einem single-tensor Modell vom Handknäuf zum Pedunkel der Kontra-Läsionsseite (Yamada et al., 2007). Diese Methode birgt das Risiko, Verbindungsfasern in Ausmaß und Verlauf falsch einzuschätzen. Dieser Fehler kann durch Anwendung der ARD reduziert werden (Behrens et al., 2007; Hosey, 2005).

Probabilistische Traktographie eliminiert nicht falsch negative Ergebnisse, reduziert sie jedoch unter den oben genannten aversiven FA und Diffusivitätsbedingungen, mit denen intraaxiale Läsionen einhergehen.

Klinisches Wissen über die verbliebene Traktintegrität ist für gute Traktographieergebnisse essentiell. Es ermöglicht die Umwandlung der

Traktographieergebnisse in Wahrscheinlichkeitswerte innerhalb eines Bayschen Modells. Nur so ist eine Traktographie nach dem constrained Modell möglich.

Normalerweise werden inkomplette Trakte oder reduzierte Traktlumina als direkter oder indirekter Hinweis für Traktinfiltration oder -destruktion angesehen. Es ist jedoch bekannt, dass eine deterministische Traktographie dazu neigt, die wahre Größe einer anatomischen Faserverbindung zu unterschätzen. Eine elektrische Stimulation (ESM) kann hierbei im speziellen Fall eine nervale Antwort in einem Abstand von 0,5 bis 1 cm von der berechneten Verlauf des Traktes auslösen (Berman, 2007; Kamada, 2007; Kinoshita, 2005; Mikuni, 2007b). Eine Fehlinterpretation kann auf unter 5 % gesenkt werden, wenn für den streamlining Algorithmus der FA Grenzwert entsprechend verringert wird (Bello, 2008). Dieses visuelle Interpolieren dehnt den bereits gefundenen Trakt jedoch nur innerhalb des umschriebenen deterministischen Verlaufs aus.

Die Wahl des Abbruch-FA Wertes bleibt umstritten (Akai, 2005; Bello, 2008; Stadlbauer et al., 2007). Man kommt weiterhin nicht umhin, patientenspezifische Anpassungen der Grenzwerte vorzunehmen, um eine Korrespondenz mit ESM Werten herzustellen. Dies führt zu Zirkulärschlüssen und somit zu unzureichenden Ergebnissen. Gelegentlich kann sich intraoperativ zeigen, dass Bereiche, die auf die Stimulation reagieren, nicht am Rande sondern schon innerhalb eines präoperativ visualisierten Traktes liegen (Bello, 2008). Eine operative Manipulation ginge mit entsprechenden Defiziten einher. Da das geometrische Zentrum des Traktes in dieser Hinsicht nicht sonderlich aussagekräftig ist (Okada et al., 2006), sollten ESM Abstände gegen die Außengrenzen der gefundenen Trakte evaluiert werden. Mit diesen kann dann der FA Grenzwert entsprechend angepasst werden, um zu zeigen, dass eine Faserverbindung einen Tumor penetriert (Akai, 2005; Bello, 2008; Stadlbauer et al., 2007).

Weiterhin sollten abrupte Richtungsänderungen in Traktverläufen als Ursache für Fehltrackings in Betracht gezogen werden. Da eine direkte histopathologische Validierung nur postmortal und somit selten verfügbar ist, gibt es keinen

Goldstandard, um echte Faservolumina mit visualisierten Trakten zu vergleichen. Eine Grundwahrscheinlichkeit kann üblicherweise nicht hergestellt werden.

Obwohl die probabilistische Traktographie weniger anfällig für falsch negative Ergebnisse ist als die Deterministische (siehe Tabelle 1), geht die erhöhte Sensitivität der Algorithmen auf Kosten der Spezifität. Dies zeigt sich in signifikant erhöhten bilateralen Traktvolumina und in einem übermäßigen Unterschied der Traktvolumina von Läsions- und kontralateraler Seite (Abb. 4). Die unconstrained Traktographie der Pyramidenbahn zeigt eine signifikante, durch die Läsion verursachte Volumenminderung des Traktes. Im constrained modellierten Fall hingegen kann dies durch die Daten nicht gezeigt werden. Hier wird die Robustheit des Constrained Modells unter den aversiven klinischen Bedingungen einer intraaxialen Läsion deutlich. Eine erhöhte Anzahl von Fehltraktographien zeigte sich nicht. Dieser Ansatz sollte weiter, z.B. gegen die geodätische Traktographie (Parker, 2002; S. Jbabdi, 2008), evaluiert werden.

So könnte sich die optimale Methode zur präoperativen Traktographie finden, die klinisches a priori Wissen mit einem geringen Risiko für falsch negative Ergebnisse verbindet.

Bisher hatten (Stadlbauer et al., 2007) und (Ozanne et al., 2007) für Patienten mit sensomotorischen Defiziten signifikant geringere FA Werte in der Pyramidenbahn bzw. Rückenmark für Patienten mit sensomotorischen Defiziten beschrieben. Zumindest auf Höhe des Hirnstamms kann dies von dem Ausmaß der Infiltration des Umgebungsgewebes der Läsion abhängen (Lui, 2007).

Um die Vorteile der probabilistischen Traktographie nutzen zu können, müssen die Diffusionsdaten mit einer Mindestanzahl von nicht koplanar ausgerichteten Diffusionsgradienten gewonnen werden. Dennoch fehlt manchen Veröffentlichungen die Spezifizierung des Scanners und der verwendeten Puls-

Sequenz (Niizuma, 2006). Eine deterministische Traktographie kann theoretisch mit der Minimalanforderung von sechs Gradienten durchgeführt werden. Bei einer geringen Anzahl von Gradienten zeigt sich jedoch eine starke Abhängigkeit der Orientierungswahrscheinlichkeit an der Hauptvektororientierung. Verständlicherweise profitieren crossing fibers Modelle ebenfalls von einer größeren Anzahl von Gradientenrichtungen.

Da eine Datenakquisition mit einer Vielzahl von Gradienten jedoch zeitaufwendig ist, sollte andererseits die Gradientenzahl nicht zu hoch gewählt werden, um die Patientencompliance zu erhalten und die Daten nicht durch exzessive Kopfbewegungen bei verlängerter Untersuchungszeit zu kontaminieren.

Erhöhte Feldstärken können die Ergebnisse verfeinern und somit verbessern (Okada et al., 2006). Hoch angulierte Probengewinnung und Analyseverfahren wie das *q-ball imaging* oder das *diffusion spectrum imaging* können dabei helfen, komplexe Diffusionsbedingungen zu interpretieren, sind jedoch auch bei Verwendung von *hybrid diffusion encoding* (Wu, 2007) oder *residual bootstrap analysis* Strategien (Berman, 2008) vergleichsweise zeitaufwändig. Sie wurden bisher noch nicht systematisch unter klinischen Bedingungen untersucht.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass sich die deterministischen Traktographieverfahren zur präoperativen Orientierung bei neurochirurgischen Eingriffen eignen. Eine nicht zu unterschätzende Anzahl von falsch negativen Ergebnissen ist jedoch zu berücksichtigen. In zweifelhaften Fällen sollte eine Darstellung mittels probabilistischen Algorithmen, am besten mittels Constrained Modell durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DW-MRT) ist ein fester Bestandteil der radiologischen Diagnostik des Zentralnervensystems (ZNS), und zwar nicht nur bei Schlaganfällen sondern zunehmend auch bei Hirntumoren, Schädelhirntraumata, demyelinisierenden, degenerativen sowie entzündlichen Erkrankungen. Diese Pathologien gehen in der Regel mit einer Veränderung der lokalen Diffusionsbedingungen einher, die eine reguläre Diffusionsbildgebung beeinträchtigen.

Durch die Bestimmung der Diffusionsparameter lassen sich mit Hilfe verschiedener mathematischer Verfahren Faserverbindungen visualisieren. Wie sich diese unterschiedlichen Methoden in Regionen mit aversiven Diffusionsbedingungen verhalten, konnte mit der Arbeit erstmals systematisch gezeigt werden.

Hierzu wurden 29 Patientenuntersuchungen ausgewertet. Als Einschlusskriterium galt eine unilaterale, diffusionsrelevante Läsion mit Bezug zur Pyramidenbahn. Ausschlusskriterium war eine vollständige Hemiparese als Zeichen einer vollständigen Zerstörung der relevanten Leitungsbahn.

Im Einzelnen handelte es sich bei den untersuchten Läsionen um drei höhergradige Astrozytome (WHO Grad III-IV), drei niedriggradige Astrozytome, acht Glioblastome, zwei Karzinometastasen, zwei arteriovenöse Malformationen und je eine entzündliche Parasitose, ein Oligodendrogliom, eine Gliomatose und ein Kavernom.

Untersucht wurden zwei deterministische (einfaches und interpoliertes streamlining) und drei probabilistische Methoden (ohne crossing fibers; mit Berechnung von zwei Fasern pro Voxel und constrained/bayesian).

Läsionen jeglicher Art verursachten signifikant mehr Fehlschläge bei deterministischer als bei probabilistischer Traktographie. In neun Untersuchungen bei einfacher und in acht Untersuchungen bei interpolierter Traktographie zeigten sich falsch negative Ergebnisse.

Probabilistisches Traktographieren eliminiert nicht falsch negative Ergebnisse, reduziert sie jedoch unter den oben genannten aversiven Difussivitätsbedingungen mit denen intraaxiale Läsionen einhergehen.

Klinisches Wissen über die verbliebene Traktintegrität ermöglicht die Umwandlung der Traktographieergebnisse in Wahrscheinlichkeitswerte innerhalb eines Bayschen Modells. Außerdem ist nur unter Miteinbeziehung klinischer Informationen eine Traktographie nach dem constrained Modell möglich.

Obwohl die probabilistische Traktographie weniger anfällig für falsch negative Ergebnisse ist als die deterministische, geht die erhöhte Sensitivität der Algorithmen auf Kosten der Spezifität. Dies zeigt sich in signifikant erhöhten bilateralen Traktvolumina und einem übermäßigen Unterschied der Traktvolumina von Läsionsseite zu kontralateraler Seite. Die probabilistisch, unconstrained durchgeführte Traktographie der Pyramidenbahn zeigte eine signifikant, durch die Läsion verursachte Volumenminderung des Traktes, während dies im constrained modellierten Fall durch die Daten nicht gezeigt werden konnte. Dies zeigt die Robustheit des Constrained Modells unter den aversiven klinischen Bedingungen einer intraaxialen Läsion ohne den Nachteil von erhöhten Fehltraktographien.

Es kann konstatiert werden, dass sich die deterministischen Traktographieverfahren zur präoperativen Orientierung vor neurochirurgischen Eingriffen eignen. Jedoch ist eine nicht zu unterschätzende Anzahl von falsch negativen Ergebnissen zu berücksichtigen. In zweifelhaften Fällen sollte zusätzlich eine Darstellung mittels probabilistischen Algorithmen, am besten mittels Constrained Modell durchgeführt werden.

6. Referenzen

- Akai H., Mori H., Aoki S., Masutani Y., Kawahara N., Shibahara J., et al. Diffusion tensor tractography of gliomatosis cerebri: fiber tracking through the tumor. *J Comput Assist Tomogr.* 2005; 29: 127-9.
- Bartsch A., Homola G., Biller A., Solymosi L., Bendszus M. Diagnostic functional MRI: Illustrated clinical applications and decision-making. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2006; 23: 921-932.
- Basser PJ., Mattiello J., LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 1994; 66: 259-267.
- Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435-55.
- Behrens TEJ., Berg HJ., Jbabdi S., Rushworth MFS., Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage* 2007; 34: 144-155.
- Behrens TEJ., Woolrich M., Jenkinson M., Johansen-Berg H., Nunes RG., Clare S., et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med.* 2003; 50: 1077-1088.
- Bello L., Gambini A., Castellano A., Carrabba G., Acerbi F., Fava E., Giussani C., Cadioli M., Blasi V., Casarotti A., Papagno C., Gupta A. K., Gaini S., Scotti G., Falini A. . Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *NeuroImage* 2008; 39: 369-82.
- Berman JI., Berger M. S., Chung S. W., Nagarajan S. S., Henry R. G. . Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using

intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. *J Neurosurg* 2007; 107: 488-94.

Berman JI BM., Mukherjee P., Henry RG. Diffusion-tensor imaging–guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. . *J Neurosurg* 2004; 101: 66–72.

Berman JI., Chung, S., Mukherjee P., Hess C. P., Han E. T., Henry R. G. . Probabilistic streamline q-ball tractography using the residual bootstrap. *NeuroImage* 2008; 39: 215-22.

Dong Q., Welsh RC., Chenevert TL., Carlos RC., Maly-Sundgren P., Gomez-Hassan DM., et al. Clinical applications of diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 19: 6-18.

Einstein A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik* 1905; 322: 549-560.

Field Aaron S., Yu-Chien Wu, Khader M. Hasan, Witwer Brian, Badie Behnam. Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumor. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2004; 20: 555-562.

Holodny AI., Ollenschleger MD., Liu W-C., Schulder M., Kalnin AJ. Identification of the Corticospinal Tracts Achieved Using Blood-oxygen-level-dependent and Diffusion Functional MR Imaging in Patients with Brain Tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 83-88.

Hosey T., Williams G., Ansorge R. Inference of multiple fiber orientations in high angular resolution diffusion imaging. *Magn Reson Med* 2005; 54: 1480-9.

- Iwasaki S., Nakagawa H., Fukusumi A., Kichikawa K., Kitamura K., Otsuji H., et al. Identification of pre- and postcentral gyri on CT and MR images on the basis of the medullary pattern of cerebral white matter. *Radiology* 1991; 179: 207-213.
- Jbabdi S., Bellec P., Toro R., Daunizeau J., Péligrini-Issac M., Benali H. Accurate Anisotropic Fast Marching for Diffusion-Based Geodesic Tractography. *International Journal of Biomedical Imaging* 2008; 2008: 320195.
- Jbabdi S., Woolrich M. W., Andersson J. L., Behrens, T. E. . A Bayesian framework for global tractography. *NeuroImage* 2007; 37: 116-129.
- Jones D.K., MAH, Simmons A.. Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 1999; 42: 515-525.
- Kamada K., Todo T., Masutani Y., Aoki S., Ino K., Morita A., Saito N. . Visualization of the frontotemporal language fibers by tractography combined with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. . *J Neurosurg* 2007; 106: 90-8.
- Kido DK., LeMay M., Levinson AW., Benson WE. Computed tomographic localization of the precentral gyrus. *Radiology* 1980; 135: 373-377.
- Kinoshita M., Yamada K., Hashimoto N., Kato A., Izumoto S., Baba T., Maruno M., Nishimura T., Yoshimine T. . Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. *NeuroImage* 2005; 25: 424-9.
- Kleist K. *Kriegsverletzungen des Gehirns in ihrer Bedeutung für die Hirnlokalisation und Hirnpathologie.* Barth, Leipzig, 1934.

- Kretschmann H-J. WW. Dreidimensionale Computertomographik neurofunktioneller Systeme. Grundlagen für die neurologisch-topische Diagnostik und die kranielle Bilddiagnostik: Stuttgart: Thieme, 1996.
- Lang J. JH-P, Schröder F. Kopf - Übergeordnete Systeme. Erster Band Teil 1 A Praktische Anatomie 1985.
- Le Bihan D., van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. NMR Biomed. 2002; 15: 431-434.
- Lui YW., Law M., Chacko-Mathew J., Babb J. S., Tuvia K., Allen J. C., Zagzag D., Johnson G. . Brainstem corticospinal tract diffusion tensor imaging in patients with primary posterior fossa neoplasms stratified by tumor type: a study of association with motor weakness and outcome. Neurosurgery 2007; 61: 1199-207.
- Merhof D. SG., Stadlbauer A. , Greinera G. , Nimsky C. . Correction of susceptibility artifacts in diffusion tensor data using non-linear registration Medical Image Analysis 2007; 11: 588-603.
- Mikuni N., Okada T., Enatsu R., Miki Y., Urayama S-I., Takahashi JA., et al. Clinical significance of preoperative fibre-tracking to preserve the affected pyramidal tracts during resection of brain tumours in patients with preoperative motor weakness. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 716-721.
- Mikuni N., Okada T., Enatsu R., Miki Y., Hanakawa T., Urayama S., Kikuta K., Takahashi J. A., Nozaki K., Fukuyama H., Hashimoto N. . Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors. J Neurosurg 2007b; 106: 593-8.
- Monakow Cv. Gehirnpathologie. Vol 2te Auflage: Hölder: Wien, 1905.

- Mori S., Wakana S., Nagee-Poetscher L., Zijl P. C. M. van. MRI Atlas of Human White Matter: Elsevier, Amsterdam, 2005.
- Naidich TP. HP, Yousry TA., Yousry I. The motor cortex: anatomic substrates of function. *Neuroimaging Clin N Am.* 2001; 11: 171-93.
- Naidich TP., Valavanis AG., Kubik S. Anatomic Relationships along the Low-middle Convexity: Part I-Normal Specimens and Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery* 1995; 36: 517-532.
- Nieuwenhuys R., Voogd J., van Huijzen C. Das Zentralnervensystem des Menschen. Vol 4. Auflage, 2008.
- Niizuma K., Fujimura M., Kumabe T., Higano S., Tominaga T. Surgical treatment of paraventricular cavernous angioma: fibre tracking for visualizing the corticospinal tract and determining surgical approach. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 1028-32.
- Okada T., Mikuni N., Miki Y., Kikuta K-I., Urayama S-I., Hanakawa T., et al. Corticospinal Tract Localization: Integration of Diffusion-Tensor Tractography at 3-T MR Imaging with Intraoperative White Matter Stimulation Mapping--Preliminary Results. *Radiology* 2006; 240: 849-857.
- Ozanne A., Krings T., Facon D., Fillard P., Dumas JL., Alvarez H., et al. MR Diffusion Tensor Imaging and Fiber Tracking in Spinal Cord Arteriovenous Malformations: A Preliminary Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1271-1279.
- Parker G., et al. . Estimating distributed anatomical connectivity using fast marching methods and diffusion tensor imaging. . *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2002; 21: 505–512.

- Pierpaoli C., Jezzard P., Basser PJ., Barnett A., Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637-648.
- Provenzale JM., McGraw P., Mhatre P., Guo AC., Delong D. Peritumoral Brain Regions in Gliomas and Meningiomas: Investigation with Isotropic Diffusion-weighted MR Imaging and Diffusion-Tensor MR Imaging. *Radiology*. 2004; 232: 451-460.
- Schonberg T., Pianka P., Hendler T., Pasternak O., Assaf Y. . Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. *NeuroImage* 2006; 30: 1100-11.
- Smits M., Vernooij MW., Wielopolski PA., Vincent AJPE., Houston GC., van der Lugt A. Incorporating Functional MR Imaging into Diffusion Tensor Tractography in the Preoperative Assessment of the Corticospinal Tract in Patients with Brain Tumors. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1354-1361.
- Stadlbauer A., Nimsky C., Buslei R., Salomonowitz E., Hammen T., Buchfelder M., et al. Diffusion tensor imaging and optimized fiber tracking in glioma patients: Histopathologic evaluation of tumor-invaded white matter structures. *NeuroImage* 2007; 34: 949-956.
- Steinmetz H., Freund HJ., Variation of perisylvian and calcarine anatomic landmarks within stereotaxic proportional coordinates. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 1123-30.
- Stieltjes B., Kaufmann WE., van Zijl PCM., Fredericksen K., Pearlson GD., Solaiyappan M., et al. Diffusion Tensor Imaging and Axonal Tracking in the Human Brainstem. *NeuroImage* 2001; 14: 723-735.
- Wu YC., Alexander A. L. . Hybrid diffusion imaging. *NeuroImage* 2007; 36: 617-29.

- Yamada K., Kizu O., Kubota T., Ito H., Matsushima S., Oouchi H., et al. The pyramidal tract has a predictable course through the centrum semiovale: A diffusion-tensor based tractography study. *J Magn Reson Imaging* 2007a; 26: 519-24.
- Yamada K., Sakai K., Hoogenraad FGC., Holthuizen R., Akazawa K., Ito H., et al. Multitensor Tractography Enables Better Depiction of Motor Pathways: Initial Clinical Experience Using Diffusion-Weighted MR Imaging with Standard b-Value. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1668-1673.
- Yousry TA., Schmid UD., Alkadhi H., Schmidt D., Peraud A., Buettner A., et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*. 1997; 120: 141-157.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

a.	arteria
Abb.	Abbildung
ARD	<i>automatic relevance determination</i>
ADC	<i>apparent-diffusion-coefficient</i>
ANCOVA	<i>Analysis of covariance</i>
ant.	anterior
ASL	<i>arterial spin labeling</i>
BET	<i>brain extraction tool</i>
BOLD	<i>blood oxygenation level dependent</i>
DII	axiale oder parallele Diffusivität
Dr	Transverse oder radiäre Diffusivität
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i> / Diffusionstensor Bildgebung
DW-MRT	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EPI	<i>echo planar imaging</i>
ESM	<i>electrocortical stimulation mapping</i>
FA	Fraktionelle Anisotropie
FDT	<i>FMRIB's Diffusion Toolbox</i>
FLIRT	<i>FMRIB's Linear Image Registration Tool</i>
FMRIB	<i>Oxford Centre for Functional MRI of the Brain</i>
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FNR	Falsch negativ Rate
FSL	<i>FMRIB Software Library</i>
KS	kontralaterale Seite
LN	Läsions Niveau

M1	Motorkortex
MD	Mittleres Diffusionsvermögen / <i>mean diffusivity</i>
MGH	<i>Massachusetts General Hospital</i>
MRC	<i>British Medical Research Council</i>
PDD	<i>principal diffusion directions</i>
PDF	<i>probability density functions</i>
Ped	pedunculus cerebri
ROI	<i>Region of interest</i>
Tab.	Tabelle
TE	<i>echo time</i>
TR	<i>repetition time</i>
V	Voxel
VOL	Volumen
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentralnervensystems

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Ausschnitt einer Projektion von PDDs
Abb. 2	Vergleich der anatomischen gegen eine funktionelle ROI Platzierung im Falle der Pyramidenbahntraktographie
Abb. 3	Konnektivitätsdarstellung einer probabilistischen Traktographie
Abb. 4	Traktvolumina für erfolgreiche Traktographien auf ipsi- und kontralateraler Seite
Abb. 5	Samples zum Target
Abb. 6	Motorfunktion
Abb. 7	Fallbeispiel eines retrorolandisch gelegenen Glioblastoms mit perifokalem Ödem auf einem nicht diffusionsgewichteten T2-EPI

7.3 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1 Pyramidenbahntraktographien (n = 27) durchgeführt für
neurochirurgische präoperative Planung bei 20 Patienten
mit unterschiedlichen Läsionen

Danksagungen

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Andreas Bartsch für das Überlassen des Themas sowie die unermessliche Geduld bei der Genese dieser Arbeit bedanken.

Danke auch an Prof. László Solymosi für das Ermöglichen dieser Arbeit sowie an PD Dr. Bruno Pfuhlmann für die Übernahme des Koreferates.

Ein weiterer großer Dank gilt Saad Jbabdi, Tim Behrens und Stephen Smith vom FMRIB für die intensive Unterstützung und die freundliche Aufnahme während der Zeit in Oxford.

Vielen Dank an György Homola für die tatkräftige Hilfestellungen und Unterstützung bei Computerproblemen.

Die Arbeit wurde von der Vera und Volker Doppelfeld-Stiftung für Wissenschaft und Kultur unterstützt und gefördert.

Weiterhin möchte ich bei meiner Familie für die stetige moralische und finanzielle Unterstützung bedanken.

Und schließlich und endlich bei Franziska Eckardt, ohne die dies alles nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf von Matthias Rüber

Adresse: Gertigstrasse 25
22303 Hamburg
Geburtsdatum: 27.05.1978
Geburtsort: Heilbronn
Familienstand: ledig

Schulbildung

1989 – 1998 Robert-Mayer-Gymnasium, Heilbronn;

Wehrdienst

1998 – 1999 Gebirgssanitätsregiment 8, Kempten im Allgäu;

Hochschulbildung

10/2000 – 09/2002 Studium an der Martin Luther Universität, Halle/Saale;
Physikum 09/2002

10/2002 – 05/2007 Studium an der Julius Maximilians Universität, Würzburg
1. Staatsexamen (08 / 2003)
2. Staatsexamen (09 / 2005)
3. Staatsexamen (05 / 2007)

Praktisches Jahr

04/2006 – 08/2006 *Chirurgie:* Universitätsklinik Würzburg
08/2006 – 12/2006 *Innere Medizin:* Universitätsklinik Würzburg
12/2006 – 03/2007 *Neurologie:* Universitätsklinik Würzburg

Beruf

seit 12/2007 Assistenzarzt in der Weiterbildung
Abteilung für Chirurgie
Chefarzt Prof. Dr. M. Sailer
Bethesda Allgemeines Krankenhaus Bergedorf