

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
am Zentrum für Nervenheilkunde
Direktor: Professor Dr. Dr. Johannes Thome

**Multizentrische Stabilität
der Diffusionstensor Bildgebung**
- Eine europäische Phantomstudie -

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock



vorgelegt von
Sigrid Reuter,
aus Kiel

Betreuer: Professor Dr. med. Stefan J. Teipel

Dekan: Professor Dr. med. Emil Reisinger

1. Gutachter: Professor Dr. med. Stefan J. Teipel, Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin, Universität Rostock und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
2. Gutachter: Professor Dr. med. Karlheinz Hauenstein, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universität Rostock
3. Gutachter: Professor Dr. med. Martin Lotze, Forschungsabteilung am Institut für diagnostische Radiologie und Neuroradiologie, Universität Greifswald

Datum der Einreichung: 05.03.2013

Datum der Verteidigung: 12.03.2014

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Zerebrale Konnektivität	1
1.1.1 Anatomische und histologische Grundlagen	1
1.1.2 Formen zerebraler Konnektivität	4
1.1.3 Krankheitsspezifische Veränderungen der weißen Substanz am Beispiel der Alzheimer-Krankheit.....	5
1.2 Die Magnetresonanz-Tomographie.....	14
1.2.1 Signalerzeugung	14
1.2.2 Bilderzeugung	16
1.2.3 Bildkontrast	17
1.2.4 Echoplanar Imaging (EPI)	18
1.2.5 Parallele Akquisitionsmethoden	18
1.3 Diffusionsgewichtete MRT	20
1.4 Diffusionstensor Bildgebung	23
1.4.1 DTI-abhängige Parameter.....	24
1.4.2 Visualisierungsmethoden	25
1.4.3 Limitierungen der DTI und Ausblick	26
1.4.4 Artefakte der MRT und DTI	27
1.5 Bedeutung der DTI für die Erforschung neuropsychiatrischer Krankheitsbilder	29
1.5.1 Aktuelle Studienlage zur Validität multizentrischer DTI-Daten	30
1.6 Hypothesen und Fragestellung	33
2 Material und Methoden	35
2.1 Phantom und Probanden	35
2.1.1 Das Phantom	35
2.1.2 Patienten und Probanden	35
2.2 Datenerhebung	36
2.2.1 Phantommessungen	37
2.2.2 Multizentrische Hirnmessungen	41
2.2.3 Monozentrische Messungen an Patienten und Kontrollen	42
2.3 Datenverarbeitung	44
2.3.1 Phantomdaten.....	44
2.3.2 Multizentrische Hirndaten.....	45

2.3.3	Monozentrische Daten	52
2.4	Statistik	53
2.4.1	Phantomdaten.....	53
2.4.2	Hirndaten	53
2.4.3	Effektstärken-Abschätzung	54
3	Ergebnisse.....	56
3.1	Multizentrische Daten.....	56
3.1.1	Phantommessungen	56
3.1.2	Hirnschans	57
3.2	Monozentrische Daten und Effektstärkenabschätzung	63
4	Diskussion	66
5	Zusammenfassung	76
6	Literaturverzeichnis	80
7	Verzeichnis der verwendeten Abbildungen	97
8	Verzeichnis der verwendeten Tabellen	98
9	Anhang.....	99
9.1	Thesen	99
9.2	Veröffentlichungen aus der Dissertation	101
9.3	Danksagung.....	102
9.4	Selbstständigkeitserklärung	103
9.5	Lebenslauf	103

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AA	Alzheimer's Association
A β (-42)	Amyloid- β (-42)
ADC	Scheinbarer Diffusionskoeffizient, engl.: Apparent Diffusion Coefficient
APP	Amyloid Vorläuferprotein, engl.: Amyloid Precursor Protein
ARDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; inzwischen in die Alzheimer's Association integriert
B	Stärke des Magnet-Gradientenfeldes
B ₀	Magnetfeldstärke
b ₀	Messung ohne Magnetgradienten, b=0
BET	Brain Extracting Tool
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CDR	Klinische Demenz Skala, engl.: Clinical Dementia Rating Scale
CT	Computertomographie
V _k	Variationskoeffizient
D	Diffusionstensor
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (Programm integriert in SPM8)
DBA	Deformationsbasierte Analyse
DSM-IV	Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, Diagnosehandbuch der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft
DTI	Diffusionstensor Bildgebung, engl.: Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung, engl.: Diffusion Weighted Imaging
EPI	Echoplanare Bildgebung, engl.: Echo Planar Imaging
engl.	Englisch
FA	Fraktionelle Anisotropie
FDT	FMRIB's Diffusion Toolbox; Programm der FSL zur Auswertung von DTI-Daten
FMRIB	Oxford Center for Functional MRI of the Brain
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FNIRT	FMRIB's Nonlinear Registration Tool
FOV	Field of View
FSL	FMRIB's Software Bibliothek, engl.: Library

GE	General Electric; MRT-Hersteller
GRAPPA	Generalized Partially Parallel Acquisition; Software für PAT
HF	Hochfrequenz
LKS	Leichte kognitive Störung
M	Männlich
MD	Mittlere Diffusivität
MMST	Mini Mental Status Test
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRI	Magnetic Resonance Imaging, engl. für MRT
MR(T)	Magnetresonanz(-tomographie)
M_z	Längsmagnetisierung
NIA	National Institute on Aging
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAT	Parallele Akquisitionstechnik, engl.: Parallel Acquisition Techniques
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RA	Relative Anisotropie
ROI	Region of Interest, Region des Interesses
SENSE	SENSitivity Encoded MRI; Software für PAT
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis, engl.: Signal-to-Noise-Ratio
SPM8	Statistical Parametric Mapping, Version 8 (Programmsammlung aus dem Wellcome Trust Center for Neuroimaging)
T	Tesla
TBSS	Tract Based Spatial Statistics (Programm der FSL)
TE	Echozeit
TR	Relaxationszeit
VR	Volumenverhältnis, engl.: Volume Ratio
W	Weiblich
ZNS	Zentrales Nervensystem
Λ	Eigenwert des Diffusionstensors
M	Mittelwert
Σ	Standardabweichung

1 Einleitung

1.1 Zerebrale Konnektivität

1.1.1 Anatomische und histologische Grundlagen

Zum zentralen Nervensystem (ZNS) werden das Gehirn und das Rückenmark gezählt. Sie sind von den Gehirnhäuten umschlossen und von Liquor cerebrospinalis umgeben, der sich auch in den vier Ventrikeln des Gehirns findet.

Das Gehirn wird durch das Tentorium cerebelli, ein Septum der harten Hirnhaut, in das supratentorielle Hirn, bestehend aus Großhirn (Telencephalon, Cerebrum) und Zwischenhirn (Diencephalon), sowie das infratentorielle Hirn, bestehend aus Mittelhirn (Mesencephalon), Brücke (Pons), Kleinhirn (Cerebellum) und Medulla oblongata, geteilt. Jede Hemisphäre des Großhirns gliedert sich in vier Lappen: Den Lobus frontalis, Lobus parietalis, Lobus occipitalis und Lobus temporalis. Zudem gibt es zwei Regionen, die keinem Lappen mit Sicherheit zugeordnet werden können: Den Gyrus cinguli und die Inselregion (Trepel 2012) (siehe Abbildung 1.1).

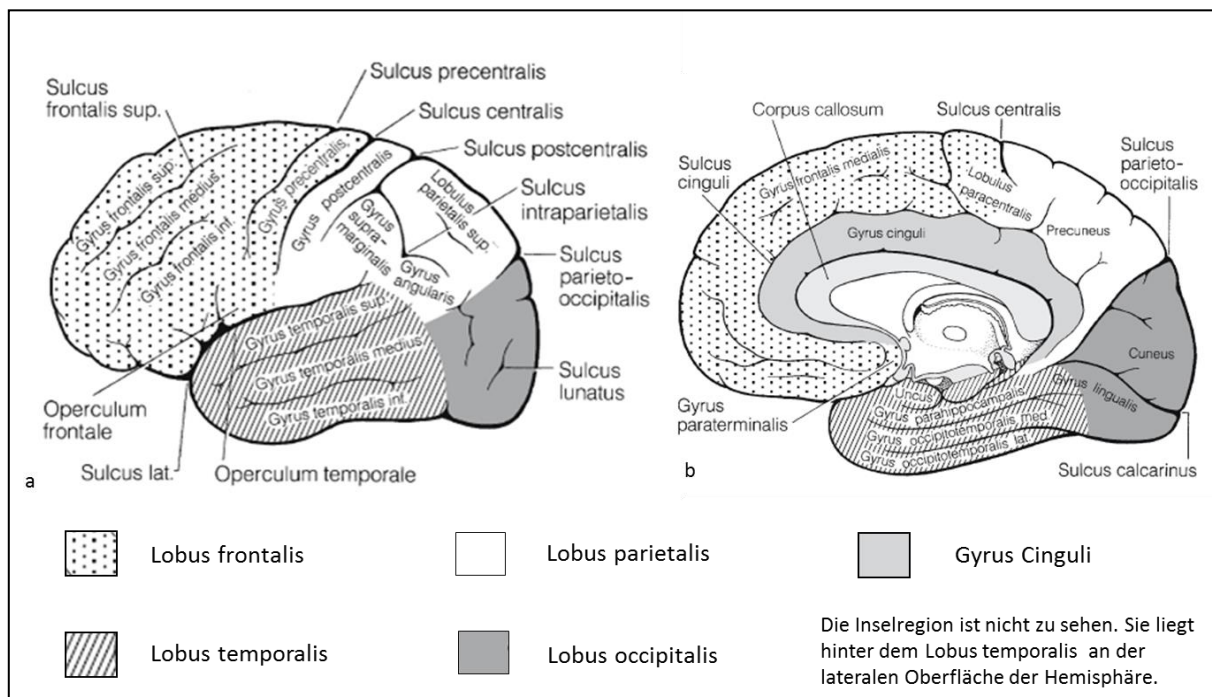


Abbildung 1.1: Das supratentorielle Gehirn von lateral (a) und medial (b)
 (modifiziert nach Schiebler, 2005 mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages)

Neben diesen groben Gliederungen lassen sich Hirn und Rückenmark zusätzlich in graue und weiße Substanz unterteilen. Diese zunächst makroskopische Teilung sagt auch etwas über die zugrundeliegende Histologie aus (Lüllmann-Rauch 2003). Während sich in der grauen Substanz vorwiegend die Körper der Nervenzellen (Neurone) mit den Kernen befinden, enthält die weiße Substanz die Ausläufer der Nervenzellen (Axone). Die Axone sind von Myelinscheiden umgeben, welche im ZNS von Oligodendrozyten gebildet werden (Lüllmann-Rauch 2003). Das sehr lipidhaltige Myelin dient der elektrischen Isolierung der Axone und führt damit, aufgrund bestimmter elektrophysiologischer Vorgänge, zu einer schnelleren Reizweiterleitung (Trepel 2012). Im Gehirn bildet die graue Substanz die gesamte Hirnrinde (Cortex) sowie einige Inseln in der im Inneren liegenden weißen Substanz, wie zum Beispiel die Basalganglien und die Thalamuskern.

Die Axone und die sie umgebenden Myelinscheiden bilden in der weißen Substanz Faserbündel, so genannte Trakte (Tractus) und Faszikel (Fasciculi). Innerhalb eines solchen Faserbündels verlaufen die Axone in dieselbe Richtung und sind eng gepackt. In der weißen Substanz des Großhirns werden drei Arten von Faserbahnen unterschieden (Schiebler 2005):

Projektionsfasern verbinden das Großhirn mit subkortikalen Kernen, Hirnstamm und Rückenmark. Sie führen vor allem motorische und sensible Faserbahnen (Likitjaroen 2012). Dazu gehören zum Beispiel die Pyramidenbahn und der Tractus corticonuclearis, die durch die Capsula interna ziehen und Informationen vom motorischen Rindenzentrum, dem Gyrus praecentralis, führen. Ebenso gehören in diese Gruppe die Hör- und Sehstrahlung und die thalamocorticalen Projektionsfasern, wie die Radiatio thalamica posterior, die sensorische Informationen vom Thalamus an den Gyrus postcentralis leitet. (Kahle und Frotscher 2009)

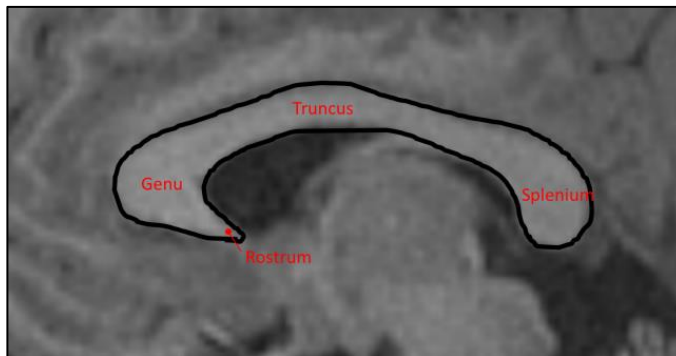


Abbildung 1.2:
Corpus callosum

Die Kommissurenfasern verbinden identische Rindenareale beider Hemisphären, jedoch nicht die Sehrinden, miteinander. Sie kreuzen an drei Stellen zur Gegenseite: Im Corpus callosum, in der Commissura anterior und in der Commissura posterior (Kahle und Frotscher 2009). Das Corpus callosum führt die meisten Fasern und wird von anterior nach posterior in Rostrum, Genu, Truncus und Splenium eingeteilt (Schünke, Schulte und Schumacher 2006).

Assoziationsfasern verbinden verschiedene Kortexareale einer Hemisphäre miteinander (siehe Abbildung 1.3). Zu den langen Assoziationsfaserbahnen gehören der Fasciculus longitudinalis superior, der zwischen Lobus frontalis und occipitalis mit Faserabgängen zu den Lobi parietalis und temporalis verläuft, der Fasciculus longitudinalis inferior, der den Lobus occipitalis mit dem Lobus temporalis verbindet, der Fasciculus uncinatus, der zwischen Lobus frontalis und Lobus temporalis verläuft, sowie das Cingulum, welches im Mark des Gyrus cinguli vom Lobus frontalis bogenförmig über den Balken zum Lobus temporalis verläuft. (Schiebler 2005)

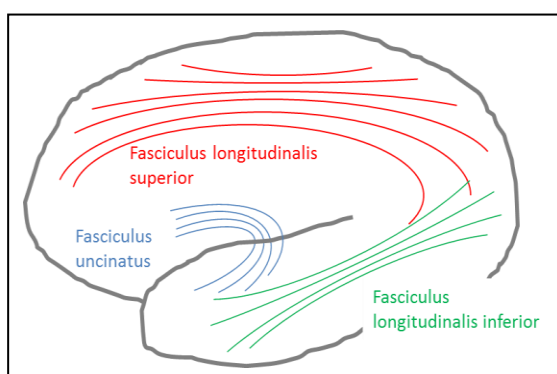


Abbildung 1.3:
Assoziationsfaserbahnen

1.1.2 Formen zerebraler Konnektivität

Zerebrale Konnektivität beschreibt den strukturellen und funktionellen Aufbau von Netzwerken unterschiedlicher Neuronenpopulationen (Bäumer et al. 2007). Diese Netzwerke ermöglichen die Zusammenarbeit unterschiedlicher Hirnregionen und damit die integrative Leistung des Gehirns (Stephan und Fink 2007).

Es werden drei Formen kortikaler Konnektivität unterschieden:

Die strukturelle Konnektivität ist das makroskopisch oder mikroskopisch erkennbare, anatomische Korrelat, das einer Verbindung verschiedener Zentren zugrunde liegt. Dazu gehören die in Kapitel 1.1.1 beschriebenen Assoziations- und Kommissurenbahnen (Bäumer et al. 2007). Der Verlauf von Faserbahnen lässt sich makroskopisch mithilfe von Abfaserungspräparaten an toten Hirnen darstellen (Türe et al. 2000, Klingler 1935). Die in-vivo Darstellung von Faserbahnen erfolgte bis zur Entwicklung der Diffusionstensor Bildgebung vor allem mittels invasiver Tracermethoden, die aus ethischen Gründen am Menschen nicht anwendbar sind (Parvizi et al. 2006, Morris, Petrides und Pandya 1999, Mufson, Brady und Kordower 1990). Die DTI ermöglicht erstmals In-vivo-Untersuchungen der strukturellen Konnektivität und ihrer Veränderungen im Rahmen von Krankheiten am lebenden Menschen.

Die funktionelle Konnektivität ist definiert als der zeitliche Zusammenhang der neurophysiologischen Aktivität räumlich getrennter Nervenzellgruppen, die bei bestimmten sensomotorischen, perzeptiven oder kognitiven Aufgaben ausgelöst wird (Bäumer et al. 2007, Friston et al. 1993b). Dieser Zusammenhang kann mathematisch eindeutig und modellunabhängig in einer Formel ausgedrückt werden (Stephan und Fink 2007). Dabei werden jedoch nur Aktivitätsmuster beschrieben, ohne zu klären auf welcher strukturellen Grundlage diese entstehen. Signifikante Korrelationen von Aktivitäten bestimmter Areale weisen auf einen direkten oder indirekten strukturellen Zusammenhang hin. Zur Erfassung der funktionellen Konnektivität eignen sich Methoden, wie die funktionelle MRT, die Aktivitätsparameter, wie Durchblutung oder Stoffwechselaktivität, erfassen.

Effektive Konnektivität beschreibt den Einfluss eines neuronalen Systems auf ein anderes (Friston, Frith und Frackowiak 1993a). Um die effektive Konnektivität zu beschreiben sind mathematische Kausalitätsmodelle notwendig, denen die funktionelle und strukturelle Verbundenheit der Areale zugrunde liegt (Stephan und Fink 2007).

Ein gut erforschtes Beispiel für die zerebrale Konnektivität ist der Papez-Neuronenkreis. Bereits 1937 beschrieb und deutete Papez die Konnektivität von Arealen des limbischen Systems, nämlich des im medialen Temporallappen gelegenen Hippocampus, der Corpora mammilaria, des anterioren Thalamus-Kernes und des Gyrus cinguli (siehe Abbildung 1.4) (Trepel 2012, Papez 1937).

Während Papez davon ausging, dass der Neuronenkreis insbesondere für die Verarbeitung emotionaler Reize zuständig ist, weiß man heute, dass er wesentlich für die Bildung des deklarativen Gedächtnisses (Tatsachen und Ereignisse) von Bedeutung ist (Brandt und Markowitsch 2006). Zur Überführung von Informationen vom Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis wird anstelle des Gyrus cinguli vermehrt der Gyrus parahippocampalis in den Neuronenkreis eingebunden (Trepel 2012).

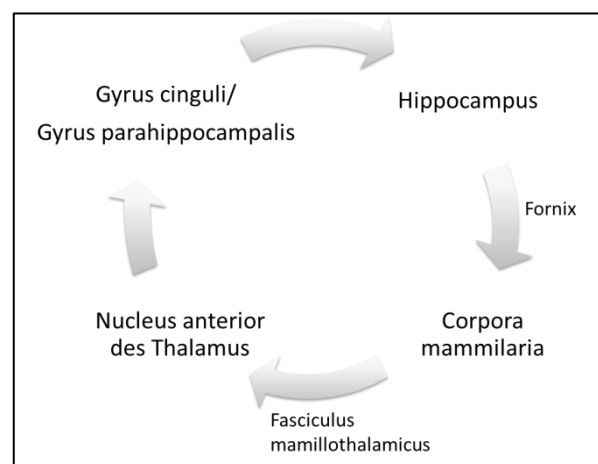


Abbildung 1.4: Papez-Neuronenkreis

1.1.3 *Krankheitsspezifische Veränderungen der weißen Substanz am Beispiel der Alzheimer-Krankheit*

Chronische Krankheiten, die mit einem Nervenzellverlust einhergehen und langsam progredient sind, werden unter dem Überbegriff „Neurodegenerative Erkrankungen“

zusammen gefasst. Sie führen zu kognitiver Beeinträchtigung, starker physischer oder psychischer Behinderung und letztendlich zum Tod der Erkrankten. Eine Besonderheit dieser Krankheitsgruppe ist der schleichende Beginn meist im höheren Lebensalter, der in vielen Fällen eine Diagnose erst bei fortgeschrittener Symptomatik ermöglicht. Dadurch wird die Anwendung und Entwicklung protektiver oder krankheitsverzögernder Therapien erschwert (DeKosky und Marek 2003, Hardy und Gwinn-Hardy 1998). Der Nervenzellverlust beginnt mit bestimmten biochemischen Veränderungen, die schon in präsymptomatischen Stadien nachweisbar sind (Hardy und Gwinn-Hardy 1998). Beim Morbus Parkinson kommt es beispielsweise erst zu motorischen Störungen, wenn es zu einem Verlust von über 70% der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra gekommen ist (Pakkenberg et al. 1991, McGeer, McGeer und Suzuki 1977). Auch Patienten, die das autosomal dominante Huntington-Gen in sich tragen, zeigen schon Jahre vor den ersten Krankheitssymptomen pathologische MRT-Bilder des Gehirns (Di Paola et al. 2012, Mazziotta et al. 1987).

Den größten Anteil der neurodegenerativen Erkrankungen stellt jedoch die Alzheimer-Krankheit (Jellinger 2005). Die aus ihr entstehende Alzheimer-Demenz nimmt einen Anteil von 65-72% an allen Demenzen ein (Bickel 2000). Bei der Alzheimer-Krankheit zeigt sich, wie bei den meisten anderen neurodegenerativen Erkrankungen, ein Anstieg von Prävalenz und Inzidenz in Abhängigkeit vom Alter. Während bei den 65- bis 69-Jährigen von einer Prävalenz von etwa 0,8% ausgegangen werden kann, steigt diese auf etwa 24,0% bei den 90- bis 94-Jährigen (Hy und Keller 2000, Lobo et al. 2000). Vor dem Hintergrund der alternden Bevölkerung und der Tatsache, dass die Kosten der Alzheimer-Krankheit mit dem Schweregrad der Erkrankung ansteigen (Hallauer et al. 2000), gewinnt die Therapie in frühen Krankheitsstadien eine zunehmende sozioökonomische Bedeutung.

Neuropathologie der Alzheimer-Krankheit

Der Erstbeschreiber, Alois Alzheimer (1864-1915), beobachtete Anfang des 20. Jahrhunderts in den Gehirnen seiner Patienten Ablagerungen, die er als Neurofibrillen und senile Plaques bezeichnete und in Zusammenhang mit der dementiellen Symptomatik der Patienten brachte (Alzheimer 1911, Alzheimer 1906).

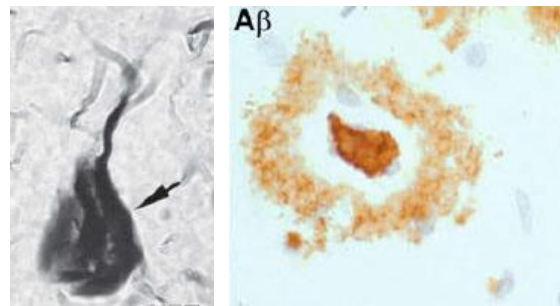


Abbildung 1.5: Alzheimer-spezifische neuropathologische Veränderungen;
links – Neurofibrillen, rechts – Amyloid-Plaques;
aus Thal et al. 2012 mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages

Grundlage der Neurofibrillen ist ein pathologisches Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau, das durch Hyperphosphorylierung entsteht. Physiologisch kommt Tau im Axon vor und ist dort am axonalen Transport beteiligt. Durch eine pathologische Hyperphosphorylierung kommt es zur Bildung von helikalen Filamenten, deren Aggregation zu neurofibrillären Bündeln oder Neurofibrillen führt (Padberg, Fuchsberger und Unger 2003). Die Ablagerung dieser Aggregate in Soma und Dendriten der Neurone des ZNS führt nach einem jahrelangen Degenerationsprozess zum Zelltod (Thal et al. 2012). Die Anzahl der neurofibrillären Bündel und der damit einhergehende Neuronenverlust korrelieren mit Dauer und Schweregrad der Alzheimer-Demenz (Gómez-Isla et al. 1997). Nicht nur bei der Alzheimer-Krankheit kommt es zur Bildung von Neurofibrillen. Zu den so genannten Tauopathien gehören beispielsweise auch die kortikobasale Degeneration und die progressive supranukleäre Blickparese, wobei sich krankheitsspezifische Ablagerungsmuster bilden (Hardy und Gwinn-Hardy 1998).

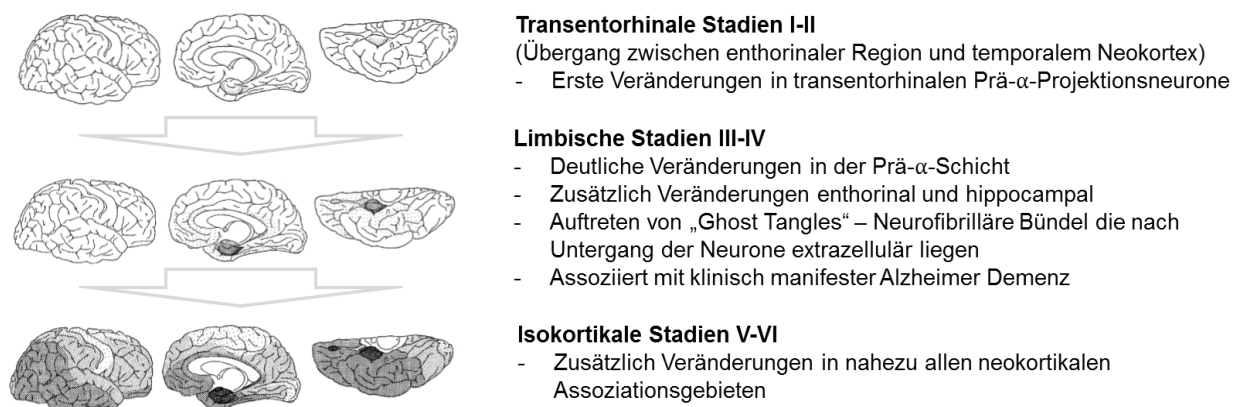


Abbildung 1.6: Histopathologische Stadien der Alzheimer-Demenz
Hirne von lateral, median und caudal;
modifiziert nach Braak et al 1991 mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages

Braak und Braak untersuchten die Verteilung und Dichte der neurofibrillären Bündel in Gehirnen von Alzheimer-Patienten. Anhand dieser Beobachtungen teilten sie die Krankheitsentwicklung in sechs histopathologische Stadien ein (siehe Abbildung 1.6) (Braak und Braak 1991). Demnach beginnen die Ablagerungen im entorhinalen Kortex und im Verlauf im Hippocampus und parahippocampal. Erst später ist der Isokortex mitbetroffen.

Als Hauptkomponente der senilen Plaques konnten Anfang der achtziger Jahre extrazelluläre Ablagerungen von Amyloid- β (A β) identifiziert werden (Glenner und Wong 1984). Sie kommen außer bei der Alzheimer-Demenz auch bei Patienten mit Trisomie 21 und mit hereditärer zerebraler Amyloidose vor. Zudem finden sie sich in geringerem Ausmaß auch im Rahmen des normalen Alterns (Hock und Nitsch 2000). Amyloid- β entsteht bei der pathologischen proteolytischen Spaltung des physiologisch vorkommenden Amyloid-Vorläuferproteins (Amyloid Precursor Protein, APP) vermehrt durch die β - und die γ -Sekretase anstelle der physiologischen Spaltung durch die α -Sekretase. (Hardy und Selkoe 2002).

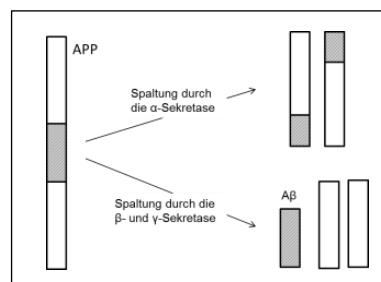


Abbildung 1.7: Proteolytische Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP)

Das entstehende Amyloid- β aggregiert und bildet zusammen mit anderen Bestandteilen wie Apolipoprotein E, Präsenilin und Ubiquitin die senilen Plaques (Thal et al. 2012). Es kommt zur Schädigung insbesondere der Neuriten, welche degenerieren und sich gelegentlich in so genannten neuritischen Plaques wiederfinden (Förstl et al., 2011). Braak und Braak beobachteten, dass sich die Plaques anfangs vor allem frontal, temporal und okzipital finden lassen. Bereits relativ früh im Verlauf der Alzheimer-Krankheit ist jedoch der gesamte Isokortex mit Ausnahme der primären motorischen und sensiblen Areale von Amyloidablagerungen betroffen (Braak und Braak 1991).

Durch die neuronale Degeneration kommt es zum Verlust der Synapsen- und Neuronenfunktion (Förstl, Kurz und Hartmann 2011). Besonders früh sind einerseits die Verknüpfungen des Hippocampus mit den ihn umgebenden Strukturen sowie andererseits die Verknüpfungen des frontobasal in der Substantia innominata gelegenen Nucleus basalis Meynert betroffen (Geula 1998). So kommt es zu einer Atrophie sowohl des Hippocampus (Teipel et al. 2008, Laakso et al. 2000), dessen wesentliche Rolle bei der Gedächtnisbildung bereits in Kapitel 1.1.2 beschrieben wurde, als auch des Nucleus basalis Meynert (Cullen und Halliday 1998, Vogels et al. 1990, Teipel et al. 2005). Von diesem Kern geht der Hauptteil der in den Neokortex, die Amygdala und den Hippocampus projizierenden, cholinergen Neurone aus (Whitehouse et al. 1982). Im weiteren Krankheitsverlauf tritt dann eine Atrophie des Neokortex hinzu. Mithilfe der Hippocampus-Volumetrie mittels MRT lassen sich bei Alzheimer-Patienten Atrophieraten von etwa 4% pro Jahr nachweisen (Jack et al. 1998). Es konnte gezeigt werden, dass eine verminderte cholinerge Versorgung des Kortex, beispielsweise durch Zerstörung des Nucleus basalis Meynert oder anticholinerge Medikation, zu Einschränkungen der Gedächtnisfunktionen führt und das cholinerge Defizit mit der funktionellen Beeinträchtigung durch die Alzheimer-Krankheit korreliert (Atri et al. 2004, Muir et al. 1993, Bierer et al. 1995).

Hier setzt daher eine der heute verfügbaren symptomatischen Therapien an. Durch die Gabe von Cholinesterasehemmern wird die Verfügbarkeit von Acetylcholin erhöht (Egert, Wagenpfeil und Förstl 2007), wodurch kognitive und neuropsychiatrische Störungen deutlich abnehmen (Wobrock et al. 2003). Außerdem scheinen diese Medikamente den Krankheitsverlauf bei frühem Therapiebeginn günstig zu beeinflussen (Winblad et al. 2006). Ein weiterer pharmakotherapeutischer Ansatzpunkt ist der Glutamatstoffwechsel. Es wird davon ausgegangen, dass Glutamat durch eine Überstimulation von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) -Rezeptoren neurotoxisch wirkt (Benkert und Hippus 2011). Memantin blockiert den NMDA-Rezeptor und verbessert dadurch die Symptomatik der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz (Areosa, Sherriff und McShane 2006).

Symptomatik und Krankheitsverlauf

Das Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) der American Psychiatric Association definiert eine Alzheimer-Demenz als schleichend beginnende, langsam progrediente, erworbene Gedächtnisstörung mit zusätzlicher Entwicklung einer Aphasie, Apraxie, Agnosie oder Störung der Exekutivfunktionen. Der Zustand muss seit mindestens sechs Monaten bestehen und eine Einschränkung im Alltagsleben nach sich ziehen. Zugrundeliegende Faktoren, wie ein Delir oder andere zentralnervöse, degenerative oder systemische Erkrankungen, sind auszuschließen (American-Psychiatric-Association 1994). Tritt nur eine Gedächtnisstörung ohne Einschränkung im Alltagsleben auf, so wird von einer leichten kognitiven Störung (LKS) gesprochen (Zaudig und Förstl 2011). Patienten mit dieser Diagnose haben ein erhöhtes Risiko an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken.

Bei der Alzheimer-Demenz ist zunächst insbesondere das Kurzzeitgedächtnis und das Arbeitsgedächtnis betroffen. In diesem Stadium kommen neurodegenerative Veränderungen vor allem im Bereich des Hippocampus vor (Reid et al. 1996). Mit zunehmender Atrophie des medialen Temporallappens und neokortikaler Assoziationsfelder leidet auch das Altgedächtnis (Jahn, Lautenbacher und Gauggel 2010), so dass im Stadium der schweren Demenz auch frühe Gedächtnisinhalte nicht mehr abrufbar sind. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf treten neben Gedächtnisstörungen zunehmend auch andere neuropsychologische Defizite in den Vordergrund. Dazu gehören Störungen der Sprache, der Aufmerksamkeit und der Raumverarbeitung sowie Störung von Exekutivfunktionen, wie Planen und Erkennen von Zusammenhängen (Jahn et al. 2010). Später treten „höhere Werkzeugstörungen“ wie Apraxie, Aphasie und Agnosie auf, so dass Bedürfnisse nicht mehr artikuliert werden können (Hampel et al. 2003). Zudem kommt es bei der Alzheimer-Demenz häufig zu psychopathologischen Veränderungen, wie affektiven Störungen mit aggressivem Verhalten und Unruhe (Wobrock et al. 2003). Abendliche Unruhe zeigt eine Störung der zirkadianen Rhythmik. Oft sind die Patienten später harn- und stuhlinkontinent und vollständig pflegebedürftig (Förstl et al. 2011). Etwa acht Jahre nach der Diagnosestellung sterben die Patienten meist an Sekundärkrankheiten, wie Pneumonien, Myokardinfarkt oder Sepsis (Hock 1998).

Diagnostik

Um die Diagnose einer Alzheimer-Demenz stellen zu können, bedarf es einer guten Eigen- und Fremdanamnese und des Ausschlusses internistischer, neurologischer und psychiatrischer alternativer Demenzursachen. Neuropsychologische Testungen decken einzelne kognitive Defizite auf und quantifizieren deren Muster.

Ein häufig angewendetes Screening-Verfahren zur Erfassung kognitiver Fähigkeiten ist der Mini Mental Status Test (MMST) (Folstein, Folstein und McHugh 1975). Im MMST können maximal 30 Punkte erreicht werden. 24 Punkte und weniger sprechen für das Bestehen einer Demenz. Zur Verbesserung von Sensitivität und Spezifität werden oft mehrere Tests in Testbatterien zusammengefasst. So hat die CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) klinische, neuropsychologische und radiologische Batterien entwickelt (Davis et al. 1992, Morris et al. 1989). Insbesondere die klinische und die neuropsychologische Batterie werden häufig in Studien zur Einschätzung des Schweregrades und zur Verlaufskontrolle genutzt und sind speziell auf die Alzheimer-Demenz ausgerichtet (Gearing et al. 1995, Fillenbaum et al. 2008). Teil der klinischen Testbatterie ist die Clinical Dementia Rating (CDR) -Skala zur Einschätzung des Schweregrads einer Alzheimer-Demenz (Hughes et al. 1982). Sie unterscheidet fünf Stufen der Demenz: unbeeinträchtigt (0), fraglich (0,5), leicht (1), mittelschwer (2) und schwer (3) und beruht auf einem Fragebogen zu den sechs Bereichen Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteilsvermögen und Problemlösung, Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies sowie Körperpflege. Die neuropsychologische CERAD-Testbatterie enthält neben dem MMST weitere Tests, die insbesondere die bei der Alzheimer-Demenz typischerweise gestörten kognitiven Leistungen Gedächtnis, Sprache, Orientierung und konstruktive Praxis testen (Satzger et al. 2001).

In der Forschung werden häufig die NINCDS-ARDA Kriterien zur Diagnose der Alzheimer-Demenz angewendet (McKhann et al. 1984). Diese Kriterien wurden vom „National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ (NINCDS) und der „Alzheimer's Disease and Related Disorders Association“ (ADRDA) 1984 entworfen und 2011 unter Aufsicht des National Institute on Aging (NIA) und der Alzheimer Assoziation (AA) bearbeitet (Jack et al 2011). Die neuen

NIA/AA-Kriterien teilen die Alzheimer-Krankheit in 3 Stadien ein: 1) die asymptomatische, präklinische Phase, 2) die symptomatische Phase vor der Demenz, das heißt die durch die Alzheimer-Krankheit bedingte leichte kognitive Störung und 3) die Alzheimer-Demenz (Jack et al 2011). Neben klinischen und neuropsychologischen Parametern werden in den neuen Diagnosekriterien auch neue Biomarker in die Diagnostik einbezogen. Die sichere Diagnose einer Alzheimer-Krankheit ist weiterhin erst durch den Nachweis histopathologischer Veränderungen postmortal zu stellen.

Insbesondere in Stadium 1 und 2 kommt eine wesentliche Bedeutung der Analyse von A β -42, einer an Position 42 gespaltenen Unterform des β -Amyloids sowie Tau im Liquor zu (Sperling et al 2011, Boban et al. 2010, Blennow und Hampel 2003). Zunächst sinkt der A β -42-Gehalt des Liquors, was auf eine vermehrte Akkumulation im ZNS hinweist. Im weiteren Verlauf steigen Gesamt-Tau und phosphoryliertem Tau als Hinweis auf einen neurodegenerativen Prozess an (Jack et al 2011).

Weiterhin gilt als Nachweis der Neurodegeneration die in der MRT sichtbare Atrophie, insbesondere des medialen Temporallappens, deren Ausprägung mit dem Verfall der Gedächtnisfunktion korreliert (Scheltens et al. 1992). Zunächst ist der entorhinale Kortex, dann Hippocampus, Amygdala und Parahippocampus, von der Atrophie betroffen (Johnson et al. 2012). Durch volumetrische Untersuchungen des Hippocampus mithilfe des MRT gelingt sogar schon im Stadium der LKS eine Detektion von Patienten die später eine Alzheimer-Demenz entwickeln mit etwa 80-prozentiger Sicherheit (Wang et al. 2006, Jack et al. 1999). Die Hippocampus-Volumetrie ist damit der am besten etablierte strukturelle Biomarker, insbesondere für die frühe Diagnose der Alzheimer-Demenz (Teipel et al. 2008). Die Bildgebung mittels funktioneller MRT (fMRT) und Positions-Emissions-Tomographie (PET) mit Fluordesoxyglucose wird aktuell vor allem in der Forschung angewendet. Sie bietet die Möglichkeit, Glukosestoffwechsel und Durchblutungsgrad in unterschiedlichen Hirnarealen zu untersuchen und in Zusammenhang mit den funktionellen Einschränkungen zu bringen. So zeigt sich in der fMRT beispielsweise eine verminderte Ruheaktivität des posterioren Cingulums und des Hippocampus bei Alzheimer-Patienten (Zhou et al. 2008, Greicius et al. 2004). Des Weiteren ist es möglich mittels PET Amyloid-Anreicherungen im Gehirn nachzuweisen (Nordberg

2008). Auch diese Untersuchungen sind in die neuen Diagnosekriterien der präklinischen und präsymptomatischen Alzheimer-Krankheit eingeflossen (Sperling et al 2011).

Die Diagnose einer leichten kognitiven Störung kann gestellt werden, wenn von dem Patienten bemerkte kognitive Defizite, die nicht den Alltag beeinträchtigen, in mindestens einer der folgenden Domänen auftreten: Gedächtnisfunktionen, insbesondere des Neugedächtnisses, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Sprache, visuell-räumliche Fähigkeiten. Hinweisend auf eine der LKS zugrunde liegende Alzheimer-Erkrankung sind die oben genannten Biomarker (Albert et al 2011). Zur Diagnose einer Alzheimer-Demenz ist, neben dem Nachweis von kognitiven Störungen in mindestens zwei Domänen, eine Einschränkung des sozialen und beruflichen Lebens durch die Störungen notwendig. Die Diagnosesicherheit der Alzheimer-Demenz wird in die wahrscheinliche und die mögliche Alzheimer-Demenz eingeteilt sowie in die wahrscheinliche oder mögliche Alzheimer-Demenz mit pathophysiologischem Nachweis von Veränderungen in Liquor oder Bildgebung. (McKhann et al 2011).

1.2 Die Magnetresonanz-Tomographie

Die Magnetresonanztomographie, auch Kernspintomographie, ist ein modernes Verfahren der Schnittbildgebung. Im Vergleich zur CT zeichnet sie sich durch einen sehr hohen Weichteilkontrast und den Verzicht auf Röntgenstrahlung zur Bilderzeugung aus. Diese Eigenschaften machen die MRT mittlerweile unentbehrlich für die Beurteilung des ZNS.

1.2.1 Signalerzeugung

Für die MRT-Bildgebung wird die Häufigkeit von Wasserstoff im menschlichen Körper ausgenutzt. Wasserstoffatome kommen in fast allen Molekülen vor, aus denen der menschliche Körper besteht. Der Wassergehalt des Körpers beträgt 50-75% (Persson 2005). Durch den Kernspin der Wasserstoffatome entstehen, wie erstmals von Stern und Gerlach beschrieben, kleine Magnetfelder (Stern und Gerlach 1924, Stern und Gerlach 1922). Wird nun ein äußeres Magnetfeld angelegt, so richten sich diese kleinen Magnete entlang der Achse des Magnetfeldes aus. Definitionsgemäß handelt es sich hierbei um die z-Achse, die parallel zur Körperachse läuft. Durch die Ausrichtung kommt es zu einer Längsmagnetisierung (M_z), die proportional zur Stärke des Magnetfeldes ist und deren Stärke ausschlaggebend für das MR-Signal ist. Für die Bildgebung ist es wichtig, dass dieses konstante Magnetfeld sehr homogen ist. Daher wird Homogenität des Feldes zusätzlich durch Korrekturspulen verbessert. Die Justierung der Korrekturspulen wird als „Shimmen“ bezeichnet.

Durch das angelegte Magnetfeld beginnen die Protonen wie Kreisel um die z-Achse zu präzedieren. Die Frequenz der Präzessionsbewegung wird Larmorfrequenz (ω_0) genannt. Sie ist proportional zur Magnetfeldstärke (B_0) und spezifisch für jeden Kern, also auch für Wasserstoff.

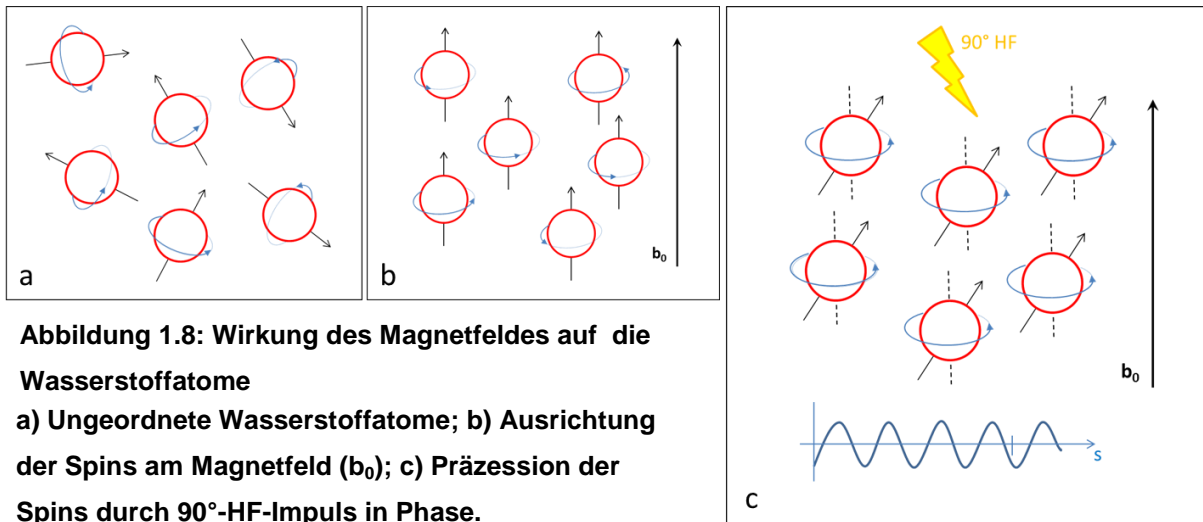


Abbildung 1.8: Wirkung des Magnetfeldes auf die Wasserstoffatome
a) Ungeordnete Wasserstoffatome; b) Ausrichtung der Spins am Magnetfeld (b_0); c) Präzession der Spins durch 90° -HF-Impuls in Phase.

Zur Erzeugung eines MR-Signals wird mithilfe einer Spule rechtwinklig zur z-Achse ein Impuls der Larmorfrequenz gegeben (90° -Hochfrequenz (HF)-Impuls). Dieser bringt die Protonen in Phase und klappt sie in die xy-Ebene. Dadurch entsteht zusätzlich zur Längsmagnetisierung in z-Richtung eine Quermagnetisierung in der xy-Ebene. Die nun phasenkohärent schwingenden Protonen erzeugen in einer Empfangsspule einen messbaren Strom – das erste Signal.

Ist der HF-Impuls beendet, klappen die Protonen langsam wieder in Richtung der z-Achse; die Längsmagnetisierung wird wieder aufgebaut (longitudinale Relaxation). Die dafür benötigte Zeit T_1 hängt von der Stärke des Magnetfeldes und dem Gewebe ab. Sie beträgt zwischen 0,5 und fünf Sekunden.

Gleichzeitig wird die Quermagnetisierung in der Zeit T_2 wieder abgebaut. Sie beträgt ca. 100-300ms. Zusätzlich führen Spin-Spin-Wechselwirkungen zu einer Dephasierung der Spins und damit zu einem Abfall des ersten Signals in der Zeit T_2^* , die bedeutend kürzer ist als T_2 .

Eine Zeit τ nach dem 90° -HF-Impuls wird ein 180° -Impuls gegeben. Es kommt zu einer Re-Fokussierung der Spins und damit einem Ausgleich der Spin-Spin-Wechselwirkungen. Das führt nach 2τ zu einem messbaren Echo des ersten Signals, dem Spinecho. Die Zeit 2τ wird deshalb Echozeit (TE) genannt.

Da das erste Signal gleich nach dem 90°-HF-Impuls abfällt, lässt es sich schlecht messen. Daher werden für die Bildgebung bevorzugt die Spinechos genutzt. Diese Sequenzen heißen Spinecho-Sequenzen.

Die Zeit zwischen zwei 90°-Hochfrequenzimpulsen heißt Repetitionszeit (TR). Innerhalb einer TR können so lange 180°-Impulse gegeben werden, bis es zum vollständigen Abbau der Querrelaxation gekommen ist. Die hintereinandergeschalteten 180°-Impulse, werden Echozug genannt. Durch dieses Verfahren kann die Messzeit deutlich verkürzt werden. (Weishaupt, Köchli und Marincek 2009, Hendrix 2003).

1.2.2 *Bilderzeugung*

Die Schichtwahl erfolgt mithilfe eines Gradienten-Magnetfeldes in z-Richtung. Hierbei handelt es sich um Magnetfelder, die entlang einer Achse zunehmen. Proportional zur Veränderung des Magnetfeldes ändert sich auch die Larmorfrequenz. Nur Schichten, deren Larmorfrequenzen in dem Frequenzgemisch des 90°-HF-Impulses enthalten sind, werden angeregt. Die Bandbreite der Frequenzen des Anregungsimpulses entscheidet über die Schichtdicke. Je größer der Magnetfeldgradient ist, desto besser ist die Auflösung.

Die Ortskodierung in x- und z-Richtung wird durch Gradientenfelder realisiert. Die Auflösung in x-Richtung erfolgt mithilfe eines Frequenzkodiergradienten. Nach Anregung der Schicht wird dieser Gradient angelegt. Dadurch präzedieren die Protonen nun in x-Richtung unterschiedlich schnell und führen damit zu unterschiedlichen Frequenzen in dem empfangenen Signal. In y-Richtung erfolgt die Auflösung phasenkodiert. Es wird ein kurzer Phasenkodiergradient angelegt, der zu einer Phasenverschiebung der Spins führt.

Durch Fourier-Transformationen mehrerer repetitiver Messungen werden die in einem Signal vorhandenen Frequenzen und Phasen bestimmt und mithilfe von Computern zu Bildinformationen verarbeitet.

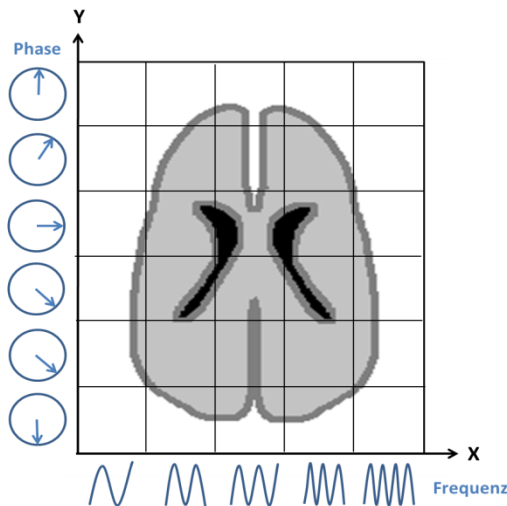


Abbildung 1.10: Phasen- und Frequenzkodierung

1.2.3 Bildkontrast

Für den Bildkontrast in der MRT wird zum Einen die unterschiedliche Protonendichte der Gewebe genutzt; zum Anderen nutzt man das unterschiedliche Verhalten der Protonen hinsichtlich Längs- und Querrelaxation, das von dem chemischen und physikalischen Umfeld abhängt (Stanisz et al. 2005).

Normales Weichteilgewebe unterscheidet sich vor allem in dem Verhalten der Längsrelaxation. Deshalb sind für anatomische Darstellungen T1-gewichtete Messungen besonders geeignet. Für diese Messungen wird die TR sehr kurz gewählt, so dass die longitudinale Relaxation nicht vollständig abgeschlossen wird. Um den Einfluss der Querrelaxation gering zu halten, wird, wie bei den Protonendichte-Messungen, eine kurze TE gewählt.

Bei der T2-gewichteten Messung hängt der Bildkontrast dagegen besonders von der Querrelaxation ab. Die TE muss dafür lang gewählt werden. Auch die TR wird für diese Messungen sinnvollerweise lang gewählt. Bei zu langer Echozeit ist jedoch die Querrelaxation in manchen Geweben so weit fortgeschritten, dass das Signal aus diesen Regionen im Rauschen untergeht. Die T2 von Wasser ist besonders lang. Daher sind T2 gewichtete Messungen besonders geeignet um wasserhaltige Strukturen wie Liquor, Zysten und Ödeme abzugrenzen (Reiser und Born 2006c).

Die maximale Magnetisierbarkeit eines Gewebes in Längsrichtung ist proportional zur Protonendichte. Für den Protonendichte-Kontrast muss eine lange TR gewählt werden, damit die Längsrelaxation möglichst abgeschlossen wird. Die TE muss kurz gewählt werden, um den Einfluss der Querrelaxation gering zu halten.

Wichtung	TR	TE
T1	400-800ms	<30ms
T2	>2000ms	70-150ms
PD	>2500ms	<30ms

Tabelle 1.1: Repetitions- und Echozeiten unterschiedlicher Wichtungen

1.2.4 *Echoplanar Imaging (EPI)*

EPI-Sequenzen sind in der MR-Bildgebung weitverbreitet, wenn Bewegungs- und Pulsationsartefakte vermieden werden sollen. Gerade für die Diffusionsbildgebung handelt es sich um eine Gratwanderung, die Effekte durch makroskopische Bewegungen auszuschalten und gleichzeitig die Sensibilität für Molekülbewegungen zu erhöhen. EPI ist ein Einzelschuss-Verfahren (Single Shot): Für die Messung eines ganzen Bildes wird nur ein einziger Anregungsimpuls (90°-HF-Impuls) benötigt. Auf diese Weise können Bilder in nur 50 bis 100ms aufgenommen werden (Hendrix 2003) und damit die Bewegungen eingefroren werden. Außer in der DTI findet diese Methode beispielsweise auch in der funktionellen Neurobildgebung (fMRT) Anwendung. Nachteil der EPI-Sequenzen sind die verminderte Auflösung in Phasenkodierrichtung und die erhöhte Anfälligkeit für Artefakte die zu einer Phasenverschiebung führen. Dazu zählen besonders Inhomogenitäten des Hauptfeldes sowie lokale Effekte durch Suszeptibilität und Grenzflächenartefakte (siehe Absatz 1.4.4). (Bammer 2003)

1.2.5 *Parallele Akquisitionsmethoden*

Parallele Akquisitionsmethoden können die Bildaufnahme beschleunigen, ohne die Auflösung zu verschlechtern. Prinzip ist die parallele Aufnahme der Daten mit mehreren Empfangsspulen. So können Bilddaten, die normalerweise nacheinander in einzelnen zeitaufwendigen Phasenkodierschritten akquiriert werden, gleichzeitig

aufgenommen werden. Der dadurch erreichte Beschleunigungsfaktor, der PAT (Parallel Acquisition Technique) –Faktor, liegt zwischen zwei und vier.

Das Field of View (FOV) ist der Ausschnitt der gemessenen Schicht, der dargestellt werden soll. Eine Verringerung der Abtastrate in Phasenkodierrichtung, führt in diese Richtung entweder, bei Beibehalten des FOV, zu einer geringeren Auflösung oder, wie bei parallelen Akquisitionstechniken, zu einer Verringerung des FOV unter Beibehalten der Auflösung (siehe Abbildung 1.11).

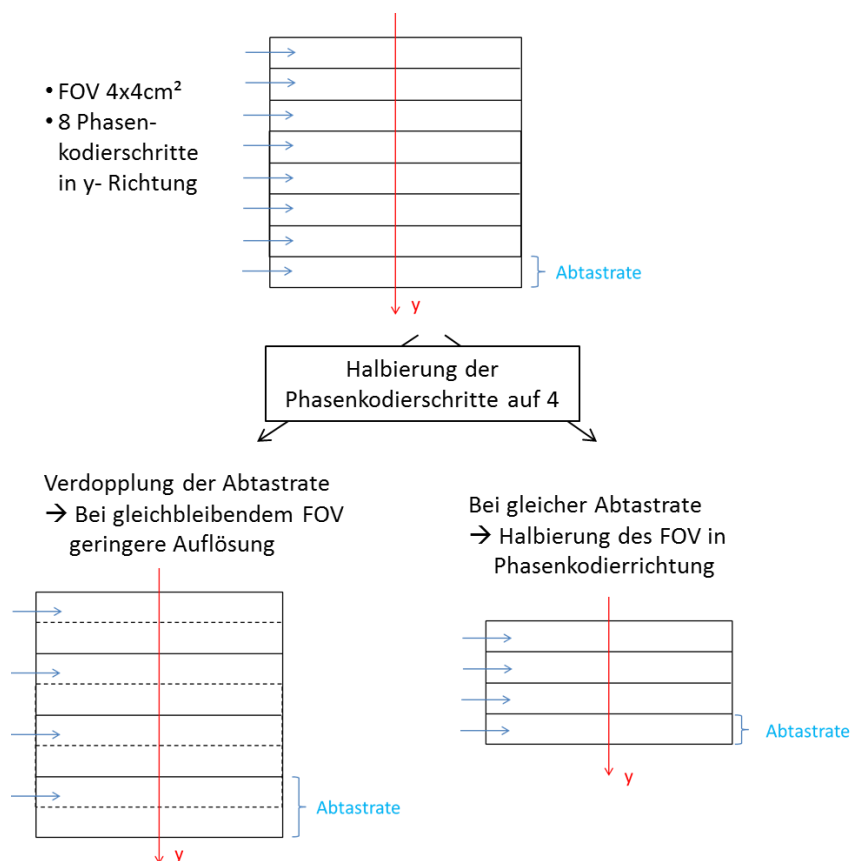


Abbildung 1.11: Zusammenhang von FOV, Auflösung und Abtastrate

Bei der Messung von Objekten, die größer sind als das FOV, kommt es durch Verwendung paralleler Akquisitionstechniken zu Einfaltungsartefakten. Um diese Artefakte zu vermeiden werden unterschiedliche Rekonstruktionsprogramme angewendet. Sie bedienen sich entweder der Daten vor der Fourier-Transformation, oder der Daten aus unterschiedlichen Spulenelementen. Zu den ersteren gehört beispielsweise die GRAPPA (GeneRalized Auto-calibrating Partially Parallel Acquisition, Griswold et al. 2002), zu den letzteren beispielsweise die SENSE (SENSitivity Encoded MRI, Pruessmann et al. 1999). (Stahl et al. 2003)

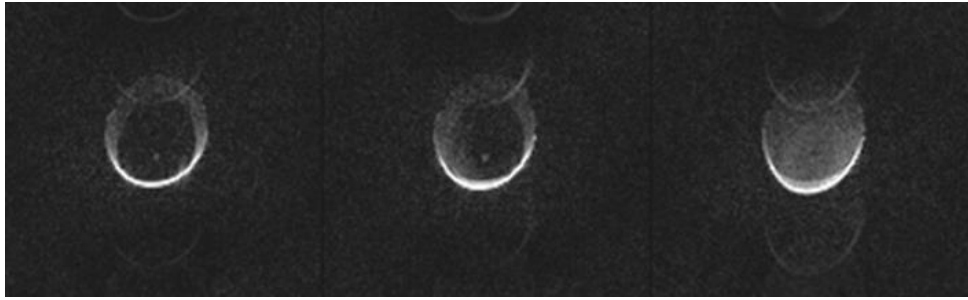


Abbildung 1.12: Faltungen am Phantom unter Verwendung paralleler Akquisitionstechniken

Parallele Akquisitionsmethoden werden gerade in der DTI häufig gemeinsam mit EPI-Sequenzen angewendet. Die Kombination führt zu einer verbesserten Qualität der EPI-Bilder, die vor allem durch eine geringe räumlichen Auflösung und Verzerrungen durch Magnetfeld-Inhomogenitäten eingeschränkt wird. (Bammer et al. 2002).

1.3 Diffusionsgewichtete MRT

Mitte der 60er Jahre gelang es Tanner und Stejskal erstmals Diffusion mittels NMR (Nuclear Magnetic Resonance) darzustellen (Tanner und Stejskal 1965), aus der später die Magnet Resonanz Tomographie entstand. Den Einstieg in die klinische Bildgebung schaffte die diffusionsgewichtete MRT mit der zuerst von Moseley et al. im Katzengehirn dargestellten Abschwächung des ADC (Scheinbarer Diffusionskoeffizient, Apparent Diffusion Coefficient) in ischämischen Hirnarealen, die schon nachweisbar sind, bevor es in der konventionellen MRT zur Infarktdemarkierung kommt (Moseley et al. 1990b). Um der schon Ende der 80er Jahre nachgewiesenen Richtungsabhängigkeit der Diffusion in Rückenmark und weißer Substanz (Moseley et al. 1990a, Chenevert, Brunberg und Pipe 1990) Rechnung zu tragen, führte Basser zu Beginn der 90er Jahre den Diffusionstensor ein. Er ermöglicht eine Aussage zu Betrag und Richtung der Diffusion in jedem Voxel (Basser, Mattiello und LeBihan 1994). Auch heute noch ist die diffusionsgewichtete MRT die einzige Methode, mit der es möglich ist, Diffusion in-vivo und non-invasiv darzustellen. Es können hiermit sowohl oberflächliche als auch tiefliegende Strukturen mit guter Auflösung dargestellt werden.

Diffusion ist ein physikalischer Prozess, der zu einer gleichmäßigen Verteilung von Teilchen führt. Sie ist eine thermodynamisch bedingte, stochastische Bewegung aller Atome und Moleküle. In freier Flüssigkeit ist sie isotrop, das heißt sie erfolgt zufällig und gleichmäßig in alle Raumrichtungen. In ihrer Stärke wird sie durch den Diffusionskoeffizienten D beschrieben.

Da in biologischem Gewebe, wegen der vorhandenen diffusionslimitierenden Strukturen, nicht von freier Diffusion ausgegangen werden kann, bezeichnet man den im Gewebe mit Hilfe von diffusionsgewichteter MRT gemessenen, skalaren Diffusionskoeffizient als scheinbaren (englisch: apparent) Diffusionskoeffizient (ADC).

Die Unfreiheit der Diffusion heißt Anisotropie. Ihre Ausprägung hängt unter anderem von der Gewebestruktur ab und wird durch Zellmembranen und Organellen bedingt. In Nervenbahnen verläuft die Hauptrichtung der Diffusion entlang der Axone (Beaulieu und Allen 1994). Zur Darstellung der gerichteten Diffusion bedient man sich des Diffusionsellipsoids. Anhand dieses Modells lässt sich der wahrscheinlichste Aufenthaltsort eines diffundierenden Moleküls nach einer gewissen Zeit visualisieren. (Le Bihan et al. 2001). In isotropen Medien wäre das Diffusionsellipsoid eine Kugel.

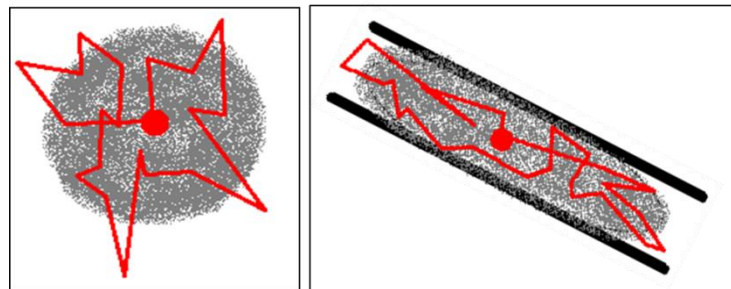


Abbildung 1.13: Isotrope (links) und anisotrope Diffusion (rechts)

Im anisotropen Medium kann die Diffusion nicht hinreichend durch den ADC beschrieben werden, da er keine Angabe zur Richtung der Diffusion macht. Deshalb führte Bassler Anfang der 90er Jahre den Formalismus des Diffusionstensors \underline{D} ein (Basser et al. 1994):

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

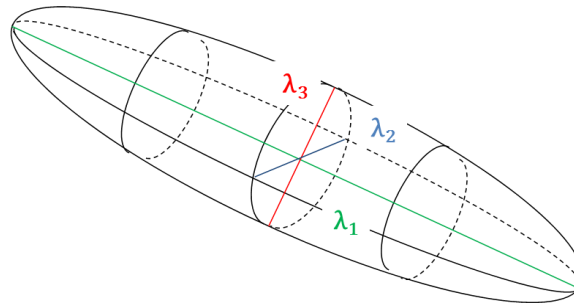


Abbildung 1.14: Das Diffusionsellipsoid

Diese 3x3-Matrix enthält sowohl Informationen zum Betrag als auch zur Richtung der Diffusion im dreidimensionalen Raum. Die Eigenwerte des Tensors entsprechen den skalaren Werten der Diffusion in den Hauptdiffusionsrichtungen, die durch die Eigenvektoren beschrieben werden. Eigenvektoren und Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 des Tensors können das Diffusionsellipsoid beschreiben. (Basser und Jones 2002)

Die Diffusionsgewichtete MRT ist die einfachste Möglichkeit mithilfe der MRT Diffusion darzustellen. Technisch liegen den diffusionsgewichteten Messungen (Diffusion Weighted Imaging, DWI) Magnetfeld-Gradienten zugrunde. Diese Gradientenfelder werden kurzzeitig nach der Anregung durch den 90°-HF-Impuls angelegt. Durch die unterschiedlich hohe Larmorfrequenz entlang des Gradienten geraten die Spins außer Phase. Kurz danach wird ein dem Diffusionsgradienten um 180° entgegengesetztes Gradientenfeld angelegt. Dadurch schwingen die meisten Spins nun wieder phasenkohärent. Die Protonen jedoch, die in der Zwischenzeit entlang des Gradientenfeldes diffundiert sind, geraten nicht wieder in Phase. Dadurch kommt es zu einer Signal-Abschwächung, die sich im Bild als Hypointensität zeigt.

Die Stärke der Diffusionswichtung einer Messung hängt vom b-Wert ab. Dieser beschreibt die Stärke und die Steigung des Diffusionsgradienten. Meist beträgt der b-Wert etwa 1000 s/mm². Er ist abhängig von der TE. Beide beeinflussen die Stärke der Signalabschwächung durch die Diffusion und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise-Ratio, SNR). (Cercignani et al. 2003)

Die Diffusionsbildgebung erfordert schnelle Messverfahren, da die kleinen Molekularbewegungen ansonsten durch makroskopische Bewegungen überlagert werden würden. Deswegen werden für Diffusionssequenzen die schnellste Bildgebungstechnik – Echoplanar Imaging (EPI) – und gleichzeitig parallele Akquisitionsmethoden angewendet (siehe Kapitel 1.2.4 und 1.2.5).

Der ADC, als skalarer Diffusionsparameter, kann bereits anhand eines einzigen Gradientenfeldes ermittelt werden. Dann ist jedoch zu beachten, dass der Betrag der ADC von der Richtung des Gradienten im Verhältnis zur Diffusion abhängt. Fände die Diffusion im 90°-Winkel zum Gradientenfeld statt, so ergäbe sich ein ADC von 0 m²/s. (Moseley et al. 1990b) Um diesen Fehler zu vermeiden, werden in der Regel die Werte aus drei orthogonalen Gradientenfeldern gemittelt. Der ADC kann, ebenso wie die diffusionsgewichtete MRT und die DTI-abhängigen Parameter MD und Trace, zur Diagnostik ischämischer Hirnareale genutzt werden (Sorensen et al. 1996, Dardzinski et al. 1993, Chien et al. 1992).

1.4 Diffusionstensor Bildgebung

Analog zur DWI werden auch für die anspruchsvollere DTI (Diffusionstensor Bildgebung, engl.: Diffusion Tensor Imaging) die Informationen über die Diffusion mithilfe von Gradientenfeldern gewonnen. Da die 3x3-Matrix jedoch sechs Freiheitsgrade besitzt, sind zur Bestimmung des Diffusionstensors Informationen über aus mindestens sechs nicht-planaren und nicht-linearen Raumrichtungen erforderlich. Zudem ist ein Bild ohne Diffusionswichtung, das b₀-Bild, zur Referenz notwendig. Anhand dieser Informationen kann auf Grundlage der Steijskal-Tanner-Gleichung der Diffusionstensor für jedes Voxel berechnet werden (Basser und Jones 2002). Die Genauigkeit der Berechnung des Tensors steigt allerdings mit der Anzahl der Gradientenrichtungen, weshalb heutzutage in der Regel mindestens zwölf Gradientenfelder genutzt werden. (Le Bihan et al. 2001)

1.4.1 DTI-abhängige Parameter

Hat man den vollständigen Diffusionstensor \underline{D} ermittelt, so kann man mit Mitteln der Algebra verschiedene Eigenschaften der Diffusion untersuchen.

Die mittlere Diffusivität (MD) und die Spur des Tensors (englisch: Trace) beschreiben, wie der ADC, die durchschnittliche Stärke der Diffusion ohne Aussage zur Richtungsabhängigkeit. Sie sind skalare Größen und damit von der Hauptrichtung der Diffusion oder der Orientierung des Körpers im Magnetfeld unabhängig. Die MD ist das arithmetische Mittel der Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 des Tensors, die die drei Achsen des Diffusionsellipsoids beschreiben. Bei der Spur des Tensors handelt es sich um die Summe der Eigenwerte. (Le Bihan et al. 2001).

$$MD = \text{Spur}(D) / 3 = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$

Es gilt: $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$

λ_1 ist der Betrag der Hauptdiffusionsrichtung.

Trace- und MD-Karten werden in der Klinik zur frühen Diagnostik von Hirnischämien eingesetzt (Hervé et al. 2005, van Gelderen et al. 1994).

Der wesentliche Vorteil des Diffusionstensors, im Vergleich zur DWI, ist jedoch, dass er zusätzliche Informationen über die Anisotropie enthält. Verschiedene Parameter stehen zur Verfügung, um die Anisotropie zu quantifizieren: Die Relative Anisotropie (RA), das Volumenverhältnis (Volume Ratio, VR) und die Fraktionelle Anisotropie (FA). Die RA beschreibt das Verhältnis von anisotropen zu isotropen Komponenten des Tensors, die VR das Verhältnis der Volumina des Diffusionsellipsoids und einer Kugel, deren Radius D der Betrag des Tensors ist. Bei der Fraktionellen Anisotropie handelt es sich um das Verhältnis der anisotropen Komponente des Tensors zu dem Gesamttensor (Stahl et al. 2003). Sie ist auch für kleine Anisotropiewerte besonders sensibel (Bammer 2003). Im Folgenden soll besonders auf die FA eingegangen werden.

Es gilt:

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

mit $\lambda = MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$

Die FA kann Werte zwischen null und eins annehmen. Je größer der Wert ist, desto ausgeprägter ist die Anisotropie im Gewebe. Liegt freie Diffusion vor, so nimmt die FA den Wert null an (Le Bihan et al. 2001).

1.4.2 Visualisierungsmethoden

Die einfachste Möglichkeit, unterschiedliche FA- oder MD-Werte abzubilden, ist es, den Werten unterschiedliche Grauwerte zuzuordnen und diese auf eine Karte des Gehirns zu projizieren. In den FA-Karten heben sich dabei die Hauptfasertrakte wegen der höheren FA-Werte deutlich von der Umgebung ab. Für die Darstellung der Hauptdiffusionsrichtungen bietet sich die Farbkarte an. Hierbei wird jeder Raumrichtung eine andere Farbe zugeordnet. In Abbildung 1.15 steht beispielsweise rot für die Rechts-Links-Achse, blau für die caudo-rostrale und grün für die anterior-posteriore Achse. Um sowohl die Richtung als auch den Betrag des Diffusionstensors zu veranschaulichen, kann man den Voxel-spezifischen Vektor oder das Diffusionsellipsoid graphisch darstellen.

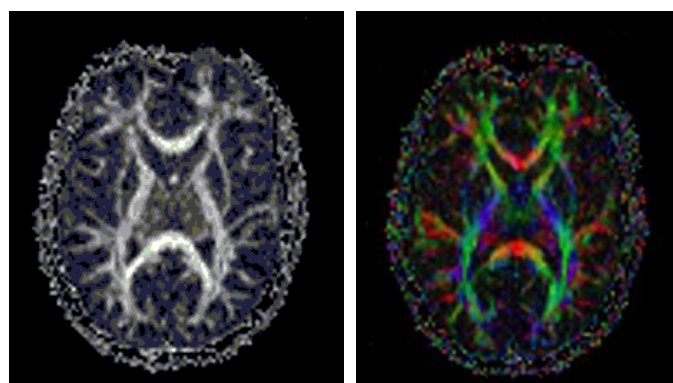


Abbildung 1.15: FA-Karte (links) und Farbkarte (rechts)

Die anschaulichste Methode zur dreidimensionalen Darstellung der Diffusion ist das Fibertracking. Hierbei werden mithilfe spezieller Programme die

Hauptdiffusionsrichtungen automatisch verfolgt und verknüpft. Die so entstehenden Bilder geben einen Überblick über die Architektur des dargestellten Gewebes. Aufgrund der vielen zugrunde liegenden automatisierten Berechnungen sollte man jedoch bei dieser Visualisierungsmethode immer kritisch bedenken, dass ausschließlich die Verkettung von Hauptdiffusionsrichtungen dargestellt wird und diese nicht zwangsweise den tatsächlichen Verlauf der Fasertrakte darstellt.

1.4.3 *Limitierungen der DTI und Ausblick*

Hohe FA-Werte können vor allem im Zentrum großer Fasertrakte, zum Beispiel des Corpus callosum, gemessen werden. An den Rändern, wo das Gewebe weniger homogen ist, oder im Bereich von Faserkreuzungen und -auffächerungen nimmt die FA ab (Lee et al. 2009, Marengo et al. 2006, Mori und van Zijl 2002). Das liegt daran, dass die Berechnung des Diffusionstensors an ein Voxel gebunden ist und sich an diesen Stellen die Faserrichtungen innerhalb eines Voxels mischen. Die limitierte Anzahl an anwendbaren Diffusionsgradienten und Freiheitsgraden beschränkt eine genauere Darstellung der Diffusion in einem Voxel (Hagmann et al. 2006, Mori und van Zijl 2002). Bisher werden Auflösungen von bis zu $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ erreicht. Einzelne Axone haben jedoch höchstens einen Durchmesser von $15 \text{ }\mu\text{m}$ (Lüllmann-Rauch 2003). Die wichtigste Einschränkung der DTI ist daher die Auflösung.

Diffusion Spectrum Imaging (DSI), eine MRT-basierte Methode, die 2000 erstmals von Wedeen et al. beschrieben wurde, ist der DTI hinsichtlich der Auflösung komplexer Gewebearchitektur überlegen. Der Methode liegen aufwendige physikalische und mathematische Berechnungen zugrunde (Wedeen et al. 2008, Wedeen et al. 2005). Hauptnachteil dieser Methode ist die zeitaufwändige Akquisition der Bilddaten, die eine Anwendung in der Praxis erst in jüngster Zeit möglich machte.

Ein Versuch die besten Eigenschaften von DTI und DSI zu kombinieren, stellt die q-Ball Bildgebung dar. Mit ihrer Hilfe können auch unterschiedliche Diffusionsrichtungen in einem Voxel angezeigt werden und die Akquisitionszeiten werden von den meisten Patienten toleriert. In einer 35-minütigen Messung können Faserbahnen, die bis zu 12° divergieren, aufgelöst werden. Nachteil ist ein Fehlen

leicht vergleichbarer objektiver Parameter entsprechend der FA für die DTI. Daher ist die q-Ball Bildgebung besonders als Ergänzung der DTI zu sehen, die zur Klärung der Ursache einer FA-Veränderung beiträgt. (Hagmann et al. 2006, Tuch et al. 2003)

1.4.4 Artefakte der MRT und DTI

Durch die komplizierten Vorgänge der Signalerzeugung und Bildberechnung sind viele verschiedene Artefakte möglich. Grundsätzliche Artefakte der MRT sind:

- Bewegungsartefakte sowie Fluss- oder Pulsationsartefakte durch große Blutgefäße oder Liquor
- Artefakte durch Magnetfeldinhomogenitäten, sogenannte „Suszeptibilitätsartefakte“
- Wirbelstromartefakte, sogenannte „eddy currents“
- Einfaltungen
- Grenzflächenartefakte

Bewegungsartefakte spielen in der DTI eine bedeutende Rolle. In den typischen angewendeten Messzeiten von 50 bis 100ms diffundiert ein Wassermolekül im Gehirn zwischen 10 und 20µm (Le Bihan et al. 2001). Diese kleinen Molekülbewegungen werden leicht von Körperbewegungen (z.B. Kopfbewegungen, Herzschlag und Atmung) überdeckt. Um die Bewegungsartefakte gering zu halten, werden schnelle EPI-Sequenzen für die Messungen verwendet (Turner und Le Bihan 1990).

Die EPI-Sequenzen erhöhen aber andererseits die Wahrscheinlichkeit für Suszeptibilitätsartefakte. Diese Artefakte finden sich im Kopfbereich besonders häufig an Grenzflächen zwischen Knochen oder Luft und Weichteilgewebe, beispielsweise an der Schädelbasis oder frontal (Stahl et al. 2007). Sie kommen durch die unterschiedliche Magnetisierbarkeit der Gewebe zustande und führen zu Signalverlusten und geometrischen Verzerrungen. Suszeptibilitätsartefakte hängen von der Feldstärke ab und nehmen bei höheren Feldstärken zu. (Scheef, Landsberg und Boecker 2007)

Wirbelstromartefakte, Eddy Currents, entstehen besonders beim schnellen An- und Abschalten starker Gradientenfelder. Deshalb kommen auch sie gerade in der DTI häufig vor und werden durch EPI-Sequenzen zusätzlich verstärkt. Wirbelstromartefakte verursachen Signalabfälle am Bildrand und Verzerrungen. Reduzieren lassen sie sich durch präzise Abfolge der Gradientenpulse (Alexander, Tsuruda und Parker 1997) und nachträgliche, computertechnische Bearbeitung (Bastin 1999, Haselgrove und Moore 1996).

Grenzflächenartefakte kommen hauptsächlich an Grenzen zwischen Fett und Wasser vor. Für die Bildgebung macht man es sich zunutze, dass die Präzessionsfrequenz der Protonen auch von der molekularen Umgebung abhängt. An Grenzflächen kann es deshalb jedoch zu Signalverschiebungen in Frequenzkodierichtung kommen. Somit kommen hier an verschiedenen Orten dieselben Frequenzen vor und das Signal kann daher nicht mehr eindeutig einem Ort zugeordnet werden. Es kommt zu Signalauslöschungen und –überlappungen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, diese Artefakte zu vermindern; beispielsweise können Phasen- und Frequenzkodierichtung getauscht werden.

Um die zuletzt genannten Artefakte trotz Anwendung von EPI-Sequenzen zu vermindern, werden parallele Akquisitionstechniken (PAT) eingesetzt. Diese führen jedoch zu Einfaltungen in Phasenkodierichtung, wenn das FOV kleiner ist, als das zu messende Objekt. Nach der Messung müssen die Bilder daher unter Anwendung von GRAPPA oder SENSE rekonstruiert werden (siehe Abschnitt 1.2.5). Normalerweise reduzieren PAT das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise-Ratio, SNR). In Kombination mit EPI-Sequenzen kann es jedoch sogar zu einer Verbesserung der SNR kommen (Stahl et al. 2007, Stahl et al. 2003). Außerdem wird die SNR durch hohe b-Werte sowie Mittelungen mehrerer Messungen erhöht.

1.5 Bedeutung der DTI für die Erforschung neuropsychiatrischer Krankheitsbilder

Die Diffusionstensor Bildgebung (Diffusion Tensor Imaging, DTI), als Fortentwicklung der MR-Bildgebung, ermöglicht die Darstellung von Verlauf und Integrität cerebraler Faserbahnen. Dafür wird das besondere Diffusionsverhalten der weißen Substanz ausgenutzt.

Nach Ermittlung des Diffusionstensors ist unter anderem die Berechnung der Fraktionellen Anisotropie (FA) für jedes einzelne Voxel möglich. Dieser Parameter ist besonders sensitiv für mikrostrukturelle Störungen der Integrität zentraler Faserbahnen (Alexander et al. 2007, Le Bihan 2003, Beaulieu 2002). Insbesondere im Zentrum homogener Faserbahn kommt es durch den Untergang von Nervenzellen zu einem Abfall der FA. So entstehen krankheitsspezifische Muster der FA-Veränderungen, welche diagnostisch genutzt werden können (Kochunov et al. 2007).

Anhand der Hauptrichtung des Tensors kann darüber hinaus mithilfe geeigneter Computerprogramme der Verlauf von Faserbahnen rekonstruiert werden (Le Bihan 2003, Beaulieu 2002). Dadurch ist die DTI die einzige praktikable Methode zur non-invasiven, in-vivo durchführbaren Darstellung von Faserbahnen (Le Bihan 2003). Sie wird zusammen mit der funktionellen MRT (fMRT) in der Erforschung der strukturellen und funktionellen Konnektivität des menschlichen Gehirns angewandt. (Stephan und Fink 2007, Le Bihan et al. 2001)

Mithilfe der DTI wurden auch schon in sehr frühen, symptomlosen Stadien einiger Krankheiten Veränderungen nachgewiesen. Diese Eigenschaften macht die DTI zunehmend zu einer vielversprechende Methode in der Erforschung und Diagnostik neuropsychiatrischer Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Morbus Alzheimer (Teipel et al. 2007, Stahl et al. 2007, Medina et al. 2006), der Multiple Sklerose (Roosendaal et al. 2009, Hasan et al. 2005) und der Schizophrenie (Fitzsimmons et al. 2009, Kanaan et al. 2005). Aber auch im Rahmen des normalen Alterns konnten Veränderungen der FA in der weißen Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden (Teipel et al. 2010, Pfefferbaum et al. 2000).

Gerade die neurodegenerativen Erkrankungen haben häufig einen sehr langen präklinischen Verlauf (DeKosky und Marek 2003). Die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnostik ist daher mit der Hoffnung auf prophylaktische Behandlungen verbunden (Hampel et al. 2007). Als Beispiel sei hier die Leichte Kognitive Störung (LKS), als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz, genannt (Jellinger 2005). Das Erkrankungsrisiko ist bei Vorliegen einer LKS etwa 20-fach erhöht. Die kognitiven Einschränkungen im Sinne einer LKS treten schon 10 bis 15 Jahre vor Diagnose einer Alzheimer-Demenz auf (Förstl et al. 2011). Für die LKS konnten in verschiedenen klinischen Studien Alzheimer-typische FA-Veränderungen der weißen Substanz im posterioren Cingulum, im Corpus callosum sowie im Temporal- und Parietallappen nachgewiesen werden (Stahl et al. 2007, Fellgiebel et al. 2005, Medina et al. 2006).

1.5.1 *Aktuelle Studienlage zur Validität multizentrischer DTI-Daten*

Inzwischen gibt es viele Studien, die einen diagnostischen Nutzen der DTI für die verschiedensten neuropsychiatrischen Krankheitsbildern vermuten lassen. Dennoch handelt es sich bisher um eine Methode, die fast ausschließlich in der Forschung verwendet wird. Für eine bessere Anwendbarkeit mangelt es bisher an Studien zur Stabilität der Daten, die sowohl durch die technischen Bedingungen bei der Akquise als auch durch die zur weiteren Bearbeitung der Rohdaten verwendete Software beeinflusst wird (Sundgren et al. 2004). Multizentrische Studien sind insbesondere für die Erforschung von Krankheiten mit geringer Prävalenz interessant, bei denen ausreichend große Patientenzahlen nur durch die Einbindung mehrerer Zentren zu erreichen sind.

Die Anzahl der Studien, die die Reliabilität DTI-abhängiger Parameter im multizentrischen Ansatz untersucht haben, ist noch gering. In den bisher durchgeführten Studien sind maximal drei verschiedene Scanner für die Messungen verwendet worden. Nur eine Arbeitsgruppe nutzte darüber hinaus ein physikalisches Phantom für ihre Messungen (Zhu et al. 2011). Zur Validierung von Daten sind Phantome besonders geeignet, da, im Gegensatz zum echten Gehirn, beim Phantom die zugrunde liegende Bauweise genau bekannt ist. Indem das Phantom aktiv verändert wird, kann zudem der Einfluss verschiedener Umweltfaktoren auf die

Messungen untersucht werden (Collins et al. 1998). Beispielsweise kann der Einfluss der Temperatur auf die Diffusion durch Erwärmen oder Abkühlen des Phantomes auf einen genau bestimmbaren Wert ermittelt werden. Anders herum ist die Verwendung eines Phantoms zur Messung der Reliabilität von Daten sinnvoll, da dadurch die Variabilität durch physiologische Schwankungen, beispielsweise von Körpertemperatur, Wasser- oder Elektrolythaushalt, vermieden werden kann. Obwohl die Stärke der DTI gerade in der Darstellung anisotroper Diffusion liegt, verwendeten Zhu et al ein isotropes Phantom. Eine Übersicht über die bisher erfolgten multizentrischen DTI-Studien gibt Tabelle 1.1.2.

Unter den Bedingungen der bisherigen Studien konnte eine gute, jedoch im Vergleich zu den Messungen an einem einzigen MRT geringere Stabilität DTI-abhängiger Parameter gezeigt werden. In dieser Arbeit werden erstmals Daten von mehr als 3 verschiedenen MRTs sowohl anhand einer gesunden Probandin als auch anhand eines anisotropen DTI-spezifischen Phantoms verglichen. Gerade die Verwendung von Scannern unterschiedlicher Eigenschaften und Hersteller scheint sinnvoll hinsichtlich der Anwendungssituation in Studien oder im klinischen Alltag.

	Anzahl der MRTs, Feldstärke Hersteller	Akquisition		Probanden	Auswertungs- methode	Ergebnisse	
		Raumrichtungen/ Mittelungen Voxelgröße (mm ³)				Vk über das gesamte Hirn	Besonderheiten
Cercignani, 2003	2 x 1,5T Siemens + Philips	6/ 10 oder 8/ 8 1,95x1,95x5,0		8	Histogramm- basiert	7,7%	
Pfefferbaum, 2003	2 x 1,5T GE	6/ 6 -		10	ROI-basiert und voxelbasiert	1,5-2,2%	
Vollmar, 2010	2 x 3,0T GE	32/ 1 2,4x2,4x2,4		9	TBSS, 3 non- lineare, 1 lineare Coregistrierungs- methode, ROI-basiert	1,5% (Durchschnitt der verschiedenen Methoden)	
Zhu, 2011	3 x 1,5T GE	30/ 3 1,88x1,88x2,5		1	TBSS, ROI- basiert	Vk nicht berichtet. $\sigma = 1-20\%$	Zudem Verwendung eines isotropen Phantoms $\sigma = 3,9-4,7\%$

Tabelle 1.1.2: Aktuelle Studien zur multizentrischen Variabilität von FA-Werten.

1.6 Hypothesen und Fragestellung

Der Arbeit liegen die folgenden Hypothesen zugrunde:

DTI-basierte Daten zeigen eine Variabilität, die im multizentrischen Studiendesign zunimmt. Diese Variabilität ist unter anderem abhängig von den Eigenschaften der verwendeten Scanner. Außerdem haben die verwendeten Auswertungsmethoden einen Einfluss auf die Variation der Messwerte. Für multizentrische Studien sind aufgrund der erhöhten Variabilität größere Stichproben notwendig. Nur so können Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen mit derselben Effektstärke dargestellt werden.

Ziel dieser Arbeit war es, die Stabilität von DTI in der multizentrischen Anwendungssituation zu überprüfen. In der Anwendung an verschiedenen Zentren ist mit unterschiedlichen Herstellern, unterschiedlichen Feldstärken und unterschiedlicher Software zu rechnen. Ein weiteres Ziel war es zu prüfen, wie stark sich die Auswertungsmethode auf die Variabilität der Messwerte auswirkt. Anhand einer Effektstärkenschatzung wurde der Einfluss der Variabilität auf das Design einer multizentrischen Studie deutlich gemacht.

Folgende Fragestellungen wurden hierzu formuliert:

1. Welche Sequenz ist für die multizentrische Anwendung am Phantom am besten geeignet?
2. Welche Sequenz ist für die multizentrische Anwendung am Gehirn am besten geeignet?
3. Welche Probleme treten bei der Anwendung der ausgewählten Sequenz am Phantom auf?
4. Welche Probleme treten bei der Anwendung der ausgewählten Sequenz am menschlichen Gehirn auf?
5. Welche Auswertungsmethode ist für die Anwendung auf die Phantomdaten am besten geeignet?
6. Welche Auswertungsmethode ist für die Anwendung auf die Hirndaten am besten geeignet?

7. Wie wirken sich die im Falle der Hirndaten gewählten Auswertungsmethoden auf die Stabilität der FA aus?
8. Wie wirkt sich die Anzahl an teilnehmenden Zentren auf die Stabilität der FA am Phantom und im gesunden Gehirn aus?
9. Wie stark ist der Einfluss durch Scanner unterschiedlicher Hersteller mit verschiedener Hard- und Software auf die Stabilität der Phantomdaten?
10. Wie stark ist der Einfluss durch Scanner unterschiedlicher Hersteller mit verschiedener Hard- und Software auf die Stabilität der Hirndaten?
11. Wie wirkt sich die ermittelte Variabilität auf die Effektstärke der Ergebnisse einer zuvor monozentrisch durchgeführten Studie mit Alzheimer-Patienten aus?
12. Wie muss sich der Stichprobenumfang ändern, wenn im multizentrischen Studiendesign dieselbe Effektstärke erreicht werden soll?
13. Welche Verbesserungsmöglichkeiten gibt es für zukünftig durchgeführte multizentrische Studien?

2 Material und Methoden

2.1 Phantom und Probanden

2.1.1 Das Phantom

Das Phantom wurde vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ, Heidelberg) hergestellt. Es enthält einen Ring aus Polyamidfasern. Diese werden bei der Herstellung durch NaCl-Lösung mit einer Konzentration von 83g/l gezogen und dann nass auf einen Acrylglaskern gewickelt. Der so entstandene Ring ist in ein homogenes Medium aus Agarose-Gel gebettet. Entlang des Faserrings findet eine Diffusion mit konstanter Anisotropie statt. (Laun, Huff und Stieltjes 2009)



Abbildung 2.1: Phantom

2.1.2 Patienten und Probanden

Für die multizentrischen Messungen wurde eine junge, gesunde Probandin ausgewählt (im Folgenden immer als Probandin bezeichnet). An ihrem Kopf wurde in 16 verschiedenen Scannern an 12 verschiedenen, europäischen Zentren MRT-Messungen durchgeführt. Die Probandin ist Rechtshänderin und war zum Studienzeitpunkt 24 Jahre alt. Sie verfügte über eine 13-jährige Schulbildung und ein 3-jähriges Universitätsstudium.

Zusätzlich wurden an einem MRT (monozentrisch) an 26 rechtshändigen Patienten mit klinisch wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz und an 12 etwa gleichalten, gesunden Rechtshändern Messungen durchgeführt.

Tabelle 2.1 gibt einen Überblick über Geschlecht, Alter, Bildungsjahre und CDR- sowie MMST-Werte der Alzheimer-Patienten und der gesunden Kontrollen. Anhand der an diesen Patienten im monozentrischen Studiendesign gewonnenen Daten konnten die Effektstärken für multizentrische Variabilität abgeschätzt werden.

Die Anzahl der Bildungsjahre wurde folgendermaßen berechnet:

Schulbildungsjahre	+	Ausbildungsjahre
(Mindestanzahl der Jahre, die für den erreichten Schulabschluss benötigt werden)		(bei mehreren Ausbildungen zählt nur die am höchsten qualifizierende)

In den folgenden Abschnitten werden die monozentrisch untersuchten Personen als Patienten und Kontrollen bezeichnet.

	w/m	Alter	Bildungs- jahre	CDR	MMST
Alzheimer- Patienten	16/10	75,3 ($\sigma = 7,7$)	9,8 ($\sigma = 1,6$)	≥ 1	22,4 ($\sigma = 3,0$)
Gesunde Kontrollen	4/8	66,8 ($\sigma = 7,6$)	12,8 ($\sigma = 3,5$)	0	29,2 ($\sigma = 0,7$)

Tabelle 2.1: Patienten und Probanden der monozentrischen Studie

Alle Patienten und Kontrollen sowie die Probandin wurden aufgeklärt und gaben ihr freiwilliges Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, wie es in der Deklaration von Helsinki gefordert wird. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt.

2.2 Datenerhebung

Die multizentrischen Messungen wurden an 16 Scannern mit unterschiedlichen Eigenschaften durchgeführt (siehe Tabelle 2.2). Die Daten aus Zentrum II konnten wegen technischer Probleme nicht bearbeitet werden und werden daher in den folgenden Tabellen nicht mehr aufgeführt.

Die monozentrischen Messungen an Patienten und Kontrollen wurden in Zentrum X an einem Magnetom Trio (3T, Siemens, Erlangen, Germany) durchgeführt.

2.2.1 *Phantommessungen*

Für das Phantom gab das DTI-Protokoll für alle Geräte 30 Gradientenrichtungen, eine Auflösung von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ und einen Parallel Imaging Faktor von 2 vor. Diese Kriterien konnten nicht an allen Zentren erfüllt werden. Tabelle 2.3 zeigt die Einstellungen jedes einzelnen Gerätes, mit denen die Messungen am Phantom letztendlich durchgeführt wurden. Für die Messungen wurden die am jeweiligen Ort vorhandenen Kopfspulen verwendet. Eine Stunde vor den Messungen wurde das Phantom in den MRT-Raum gebracht, so dass es die dort herrschende Temperatur annehmen konnte. Für die Messungen wurde es so im Zentrum der vor Ort vorhandenen Kopfspule gelagert, dass der Faserring immer im Isozentrum des Magnetfeldes zu liegen kam. Um die Spulenladung zu vergrößern wurde neben dem Phantom eine flüssigkeitsgefüllte Plastikflasche in die Spule gelegt. Um Artefakte durch messbedingte Vibrationen zu minimieren, wurde darauf geachtet, dass Phantom und Flasche sich nicht direkt berühren und dass das Phantom ausreichend fixiert war. Vor dem Scan wurde ein automatischer Shim auf der höchsten Stufe durchgeführt, um die Homogenität des Magnetfeldes zu verbessern. In einigen Fällen wurde zusätzlich ein manueller Shim durchgeführt, wenn durch den automatischen Shim keine ausreichende Homogenität erreicht werden konnte.

Um beurteilen zu können, wie stark die Messwerte von der Positionierung des Phantoms in der Kopfspule abhängen, wurden weitere Messungen mit denselben Einstellungen an demselben MRT-Scanner (Magnetom Verio, 3T, Siemens, Erlangen) im Zentrum XI durchgeführt. Hierbei wurde nur die Position des Phantoms zwischen den einzelnen Messungen variiert. Insgesamt wurden in 5 verschiedenen Positionen gemessen: Im Zentrum sowie jeweils 2 cm oberhalb, unterhalb, davor und dahinter (siehe Abbildung 2.2).

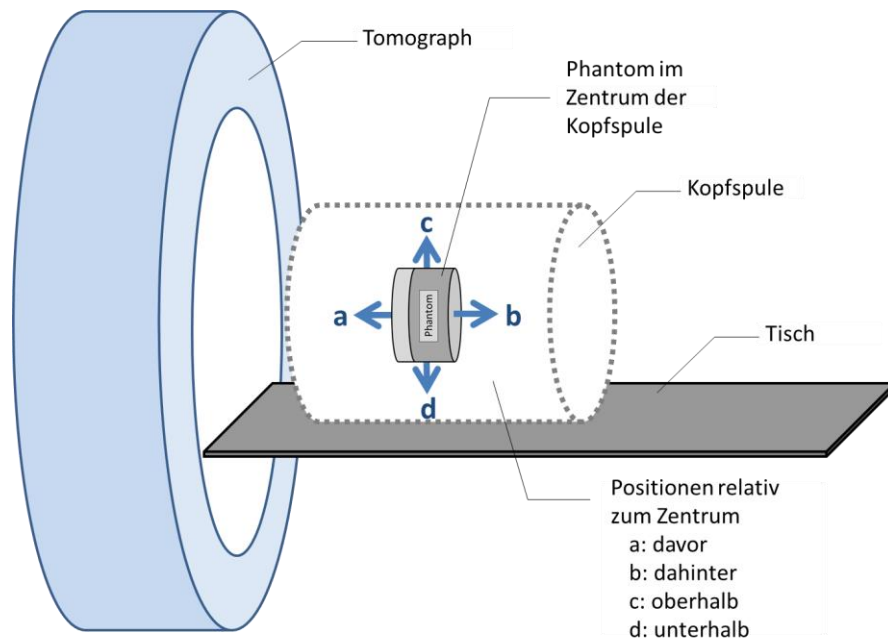


Abbildung 2.2: Positionierung des Phantoms in der Kopfspule

Zentrum	Scanner	Hersteller	Software- Version	Kanäle der Kopfspule	Feldstärke (Tesla)
I	Avanto	Siemens	syngo MR B15	12	1,5
I	Signa HDxt	GE	15M3	8	3,0
I	Sonata	Siemens	syngo MR 2004A	8	1,5
II	Achieva	Philips	3.1.1.	8	3,0
III	Trio	Siemens	syngo MR vb15a	12	3,0
III	Verio	Siemens	syngo MR vb15b	12	3,0
IV	Trio	Siemens	syngo MR 2004A	8	3,0
V	Trio	Siemens	syngo MR vb15a	8	3,0
VI	Avanto	Siemens	syngo MR B15	12	1,5
VI	Trio	Siemens	syngo MR B15	32	3,0
VII	Avanto	Siemens	syngo MR B15	8	1,5
VIII	Trio	Siemens	syngo MR B15	32	3,0
IX	Trio	Siemens	syngo MR B15	12	3,0
X	Verio	Siemens	syngo MR B15V	12	3,0
XI	Avanto	Siemens	syngo MR B15	12	1,5
XI	Verio	Siemens	syngo MR B17	32	3,0
XII	Avanto	Siemens	syngo MR B15	12	1,5

Tabelle 2.2: Eigenschaften der Scanner

Zentrum	Scanner	Feldstärke				b-Wert (s/mm ²)	Voxelgröße	Gap	iPAT	
		(Tesla)	TR	TE	Gradienten				Faktor	Mittelungen
I	Avanto	1.5	3000	100	30	0; 1000	2x2x2	20	2	3
I	Signa HDxt	3.0	3000	90.4	30	0; 1000	2x2x2.4	0	2	3
I	Sonata	1.5	3000	100	30	0; 1000	2x2x2	20	2	3
III	Magnetom Trio	3.0	3000	100	30	0; 1000	2x2x2.4	20	2	3
III	Verio	3.0	3000	103	30	0; 1000	2x2x2.4	20	2	3
V	Magnetom Trio	3.0	3000	100	30	0; 1000	1.95x1.95x2.4	20	2	3
VI	Avanto	1.5	3000	100	30	0; 1000	1.95x1.95x2.4	20	1	3
VI	Magnetom Trio	3.0	3000	100	30	0; 1000	1.95x1.95x2.4	20	2	3
VII	Avanto	1.5	5800	100	12	0; 1000	2.02x2.02x2.4	20	2	3
VIII	Sonata	1.5	3000	100	6	0; 1000	1.95x1.95x2.4	20	2	1
VIII	Magnetom Trio	3.0	3000	100	30	0; 1000	2x2x2.4	20	2	3
IX	Magnetom Trio	3.0	3000	100	30	0; 1000	1.95x1.95x2.4	20	2	3
X	Verio	3.0	3000	104	30	0; 1000	1.95x1.95x2.4	20	2	3
XI	Avanto	1.5	3000	100	30	0; 1000	1.95x1.95x2.4	20	2	3
XI	Verio	3.0	3000	100	30	0; 1000	0.98x0.98x2.4	20	2	3
XII	Avanto	1.5	3000	100	12	0; 1000	1.95x1.95x2.4	20	2	3

Tabelle 2.3: Einstellungen der Scanner für die DTI Phantommessungen – graumarkiert sind ausgeschlossene Scans (siehe Kapitel 3.1.1)

2.2.2 Multizentrische Hirnmessungen

An allen 16 Scannern wurde an der Probandin sowohl eine DTI-Sequenz als auch ein T1-gewichteter Scan durchgeführt.

Das Protokoll für die DTI-Messungen gab für alle Geräte eine Auflösung von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ und einen Parallel Imaging (PAT) -Faktor von 2 vor. Für die 1,5T-Geräte waren 30 und für die 3T-Geräte 12 Gradientenrichtungen vorgegeben (siehe Tabelle 2.4). Als Mindestanzahl an Gradienten wurden jedoch 12 Richtungen festgelegt, um zu starke Schwankungen zu vermeiden. Scanner mit weniger Gradientenrichtungen wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

	1,5 T	3 T
EPI		
TR	5100 ms	9300 ms
TE	85 ms	102 ms
Gradienten (min. 12)	30	12
b-Wert	0; 1000 s/mm ²	0; 1000 s/mm ²
FOV	230 mm	256 mm
Voxelgröße	$2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$	$2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$
PAT Faktor	2 mit GRAPPA	2 mit GRAPPA
Mittelungen	3	4

Tabelle 2.4: Protokoll für die DTI-Messungen

Der T1-gewichtete Scan diente bei der Auswertung als anatomische Referenz für die Segmentierung von grauer und weißer Substanz. Es wurde als T1-Sequenz eine Turbo-Spinecho Sequenz, die MPRAGE (Magnetization Prepared RAPid Gradient Echo; Mugler und Brookeman 1990) gewählt. Diese Sequenz zeichnet sich durch eine gute Auflösung und guten Bildkontrast aus (Stehling, Nitz und Holzknacht 1995) und wird häufig in der Neurologie verwendet. Die durch das Protokoll vorgegebenen Einstellungen zeigt Tabelle 2.5.

	1,5T	3 T
MPRAGE		
TR	11,6ms	14 ms
TE	4,9 ms	7.61 ms
FOV	260 mm	260 mm
Voxelgröße	1x1x1mm ³	1x1x1mm ³
Flip Winkel	12°	20°

Tabelle 2.5: Protokoll für den anatomischen T1-Referenzscan

Auch bei diesen Messungen konnte das Protokoll nicht in allen Fällen eingehalten werden. Tabelle 2.8 führt die entsprechenden Einstellungen für jedes Zentrum auf.

2.2.3 Monozentrische Messungen an Patienten und Kontrollen

Die Messungen an Patienten und Kontrollen wurden in Zentrum X an dem dortigen Magnetom Trio durchgeführt. Hier wurden ebenso ein T1-gewichteter Referenzscan und eine DTI-Messung durchgeführt. Die Einstellungen können Tabelle 2.6 und Tabelle 2.7 entnommen werden.

EPI	
TR	9300 ms
TE	102 ms
Gradienten	12
b-Wert	0; 1000 s/mm ²
FOV	256 mm
Voxelgröße	2x2x2 mm ³
PAT Faktor	2 mit GRAPPA
Mittelungen	4

Tabelle 2.6: Einstellungen des monozentrischen DTI-Scans

MPRAGE	
TR	14 ms
TE	7.61 ms
FOV	250 mm
Voxelgröße	0,8x0,8x0,8 mm ³
Flip Winkel	20°

Tabelle 2.7: Einstellungen des monozentrischen T1-Referenzscans

Zentrum	Scanner	Feldstärke			b-Wert					
		(Tesla)	TR	TE	Gradienten	(s/mm ²)	Voxelgröße	Gap	iPAT Faktor	Mittelungen
I	Avanto	1.5	5900	85	30	0; 1000	2x2.x2	20	2	3
I	Signa HDXT	3.0	13000	87.5	12	0; 1000	2x2x2.4	0	2	3
I	Sonata	1.5	6000	85	30	0; 1000	2x2x2	20	2	3
III	Magnetom Trio	3.0	9300	102	12	0; 1000	2x2x2.4	20	2	4
III	Verio	3.0	12600	112	12	0; 1000	2x2x2.4	20	2	4
IV	Magnetom Trio	3.0	9300	102	12	0; 1000	2x2x2.4	20	2	4
V	Magnetom Trio	3.0	9300	102	12	0; 1000	2x2x2.4	20	2	4
VI	Avanto	1.5	9700	102	12	0; 1000	2x2x2.4	20	2	4
VI	Magnetom Trio	3.0	9700	102	12	0; 1000	2x2x2.4	20	2	4
VII	Avanto	1.5	6500	95	12	0; 1000	1.88x1.88x2.5	0	2	8
VIII	Sonata	1.5	5400	88	6	0; 1000	1.8x1.8x2.4	20	2	1
VIII	Magnetom Trio	3.0	9300	102	12	0; 1000	2x2x2	20	2	4
IX	Magnetom Trio	3.0	9300	102	12	0; 1000	2x2x2.4	20	2	4
X	Verio	3.0	9300	102	12	0; 1000	2x2x2.4	20	2	4
XI	Avanto	1.5	5100	85	30	0; 1000	2.02x2.02x2.4	20	2	3
XI	Verio	3.0	9300	102	12	0; 1000	1x1x2.4	20	2	4
XII	Avanto	1.5	7000	85	12	0; 1000	2.02x2.02x2.4	20	2	3

Tabelle 2.8: Einstellungen der Scanner für die DTI-Kopfmessungen

– graumarkiert sind Scans, deren Ergebnisse nicht in die Auswertung eingeflossen sind.

2.3 Datenverarbeitung

2.3.1 Phantomdaten

Vor der genaueren Analyse der Daten erfolgte eine visuelle Einteilung der Scans nach einem dreistufigen Qualitätssystem. Die Einteilung wurde durch dieselbe Person durchgeführt. Qualitätsstufe 1 entsprach hierbei einer sehr guten Qualität. Stufe 2 stand für eine leicht eingeschränkte Qualität und Stufe 3 für eine schlechte Qualität. Zur Beurteilung wurden offensichtliche Verzerrungen, Signalinhomogenitäten und Artefakte, wie zum Beispiel durch Faltung und Suszeptibilität, herangezogen. Nur Scans, die mit „Stufe 1“ beurteilt wurden, wurden in die weiteren Berechnungen einbezogen.

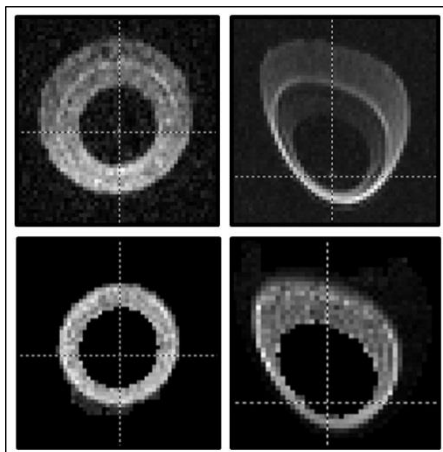


Abbildung 2.3: b0-Bilder (oben) und FA-Karten (unten) von einem mit „1“ bewerteten Scan (links) und einem anderen mit „3“ bewerteten (rechts).

Die eigentliche Datenanalyse wurde mit DTI-Studio Version 2.4.01 durchgeführt (Laboratory of Brain Anatomical MRI“ und “Center for Imaging Science“ der John-Hopkins-University, Baltimore, USA; erhältlich über www.mristudio.org). Mit diesem Programm wurden FA-Karten von dem Faserring erstellt. In vier Regionen (Region/s of Interest = ROIs) wurden die Werte der fraktionellen Anisotropie gemessen (siehe Abbildung 2.4). Die ROIs waren rund mit einem konstanten Durchmesser von 3 Pixeln und wurden immer an der gleichen Stelle oben, unten, links und rechts platziert.

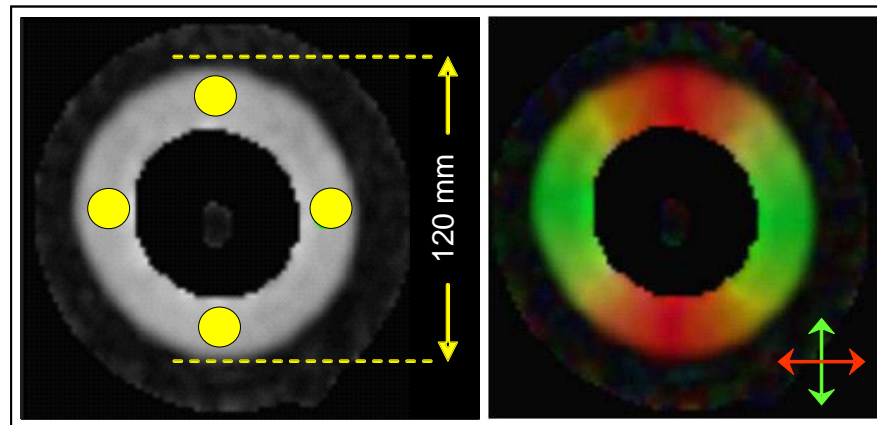


Abbildung 2.4: FA-Karte mit ROIs; die Farbkarte zeigt die Diffusionsrichtungen

2.3.2 Multizentrische Hirndaten

Wie den Phantomdaten ging auch der Prozessierung der multizentrischen Hirndaten eine visuelle Analyse der Datenqualität voraus. Dafür teilte dieselbe Person alle Scans in dasselbe dreistufige System ein. Qualitätsstufe 1 bedeutete wieder, dass der Scan sehr gute Qualität hatte. Stufe 2 stand für eine leicht eingeschränkte Qualität und Stufe 3 für schlechte Qualität. Zur Beurteilung wurden offensichtliche Verzerrungen, Signalinhomogenitäten und Artefakte, wie zum Beispiel durch Bewegung oder Faltung, herangezogen.

Nur Scans, die mit der Stufe 1 bewertet wurden, wurden in die weitere Auswertung einbezogen.

Erstellen von FA-Karten aus den DTI-Rohdatensätzen

Jeder DTI-Rohdatensatz besteht aus vielen einzelnen Datensätzen, deren Anzahl sich folgendermaßen berechnet:

$$\left(\begin{array}{|c|} \hline \text{Anzahl der} \\ \text{Gradienten-} \\ \text{richtungen} \\ \hline \end{array} + \begin{array}{|c|} \hline \text{Anzahl der} \\ \text{b0-Bilder} \\ \text{(meist eins)} \\ \hline \end{array} \right) \times \begin{array}{|c|} \hline \text{Anzahl der} \\ \text{Mittelungen} \\ \hline \end{array}$$

Beispielsweise besteht der Rohdatensatz bei 12 verwendeten Gradientenrichtungen, einem b0-Bild und vier Mittelungen, wie im Fall des in dieser Studie verwendeten 3T-Protokolls, aus 52 einzelnen Datensätzen: $(12 + 1) \times 4 = 52$.

Die Zusammenführung dieser einzelnen Datensätze erfolgte mit Software Statistic Parametric Mapping (SPM, Version 8, Wellcome Trust Center for Neuroimaging) unter Matlab (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) und FSL-merge aus der FSL (FMRIB's Software Library): Es erfolgte die Mittelung der Datensätze sowie eine Verknüpfung der einzelnen Gradientenrichtungen und des b0-Bildes hintereinander in einem einzigen 4-dimensionalen Datensatz.

Nachdem die Zusammenführung stattgefunden hat, wurde das Programm FDT-eddycorrect (FMRIB's Diffusion Toolbox aus der FSL) auf die Daten angewendet. Mithilfe dieses Programms können Wirbelstromartefakte vermindert werden. Nach dieser Korrektur wurde in den Datensätzen das Hirn von Nicht-Hirn-Gewebe, beispielsweise Knochen, getrennt. Dafür wurde mithilfe des BET (Brain Extraction Tool) aus der FSL für jeden Datensatz anhand der anatomischen Informationen im b0-Bild eine binäre Maske erstellt (Smith 2002). Dabei handelt es sich um eine Datei, in der alle zu erhaltenden Bildpunkte den Wert 1 bekommen, während allen zu verwerfenden Bildpunkten der Wert 0 zugeschrieben wird. Durch Multiplikation der mit dem BET erstellten Maske mit dem ursprünglichen Datensatz werden die mit 0 multiplizierten Informationen verworfen.

Für jedes Voxel aus dem nun entstandenen, maskierten Datensatz errechnet das Programm DTIfit aus der FDT einen Diffusionstensor und erstellt aus den im Tensor enthaltenen Informationen die FA-Karten für jeden Datensatz. Die FA-Karten liegen nach diesem Schritt im nifti-Format vor.

Um regionale Veränderungen der Faserintegrität zu analysieren, gibt es verschiedene Programme mit unterschiedlichen Ansätzen. Die Entscheidung fiel auf die Anwendung und den Vergleich einer TBSS-basierten und einer deformationsbasierten Analyse, weil die Auswertungen der meisten DTI-Studien auf diesen beiden Verfahren beruhen.

Beide Verfahren werden nun im Einzelnen beschrieben:

Tract Based Spatial Statistics (TBSS)

Das Programm TBSS v1.2 wurde von Smith et al. 2006 entwickelt und gehört auch zur FSL 4.1 Software. Es ermöglicht die Transformation der FA-Karten in einen Standardraum, ohne dass es zu Verzerrungen oder Veränderungen der Faserbahnrichtungen kommt.

Für die Anwendung von TBSS war es zunächst notwendig, die FA-Karten vom nifti-Format in das Analyseformat zu konvertieren. Dann erfolgte die Koregistrierung der FA-Karten auf ein Template durch nonlineare Transformation. Für die Transformation wurde FNIRT (FMRIB's Nonlinear Image Registration Tool) aus der FSL verwendet (Andersson, Jenkinson und Smith 2007a, Andersson, Jenkinson und Smith 2007b). Zur voxelweisen Analyse kommen hier Free-Form-Deformationen und B-Splines zum Einsatz (Rueckert et al. 1999). Als Template wurde das FMRIB58_FA-Standard-Template genutzt, welches in der FSL impliziert ist. Dieses Template ist in diesem Fall gut geeignet, da keine großen Differenzen zwischen den Hirnanatomien der Probandin und der in das Template eingegangenen Studienpopulation (gesunde, männliche und weibliche Probanden zwischen 20 und 50 Jahren) zu erwarten waren. Durch Registrierung der einzelnen FA-Karten auf das Standard-Template entstand ein 4D-Datensatz, welcher im nächsten Schritt mittels affiner Transformation in den 1x1x1mm³-MNI152-Standardraum gebracht wurde. Im Gegensatz zur deformationsbasierten Analyse sind für die Transformation bei Anwendung von TBSS keine Informationen aus anatomischen Referenzscans notwendig. Die Transformation in den Standardraum bietet Vorteile bei der Auswertung der Ergebnisse, beispielsweise die Möglichkeit Atlanten der weißen Substanz zu verwenden, die sich auch in diesem Standardraum befinden. Im nächsten Schritt entstand durch Mittelung der einzelnen FA-Karten im Standardraum eine FA-Mittelwert-Karte.

Die Mittelwertkarte wird nun verwendet, um ein Fasertrakt-Skelett zu erstellen, welches in allen FA-Karten, die zur Erstellung der Mittelwertkarte verwendet wurden, möglichst zentral in den Fasertrakten liegen soll. Um das Zentrums der Fasertrakte aufzufinden, macht sich das Programm zunutze, dass dort die FA-Werte in der Regel

am höchsten sind, weil die Homogenität der Fasertrakte im Zentrum am wenigsten durch ein- und ausstrahlende Fasern gestört wird. Zur Erstellung des Skeletts werden die Voxel mit den höchsten FA-Werten miteinander verknüpft. Um diese höchsten FA-Werte aufzufinden analysiert das Programm in Clustern von 3x3x3 Voxeln die gesamte FA-Karte. Diese Methode funktioniert gut bei mittelgroßen bis großen Fasertrakten. Bei kleinen Fasertrakten führen Partialvolumeneffekte, aufgrund der geringen Fasertraktbreite, zu Artefakten. Daher wird ein FA-Schwellenwert verwendet, der hier bei 0,2 gewählt wurde.

Nun werden alle einzelnen FA-Karten auf das so gewonnene Faserbahn-Skelett projiziert. Dabei wird orthogonal zu dem Skelett wieder nach FA-Maxima gesucht. Dadurch können Ungenauigkeiten bei der Registrierung ausgeglichen werden.

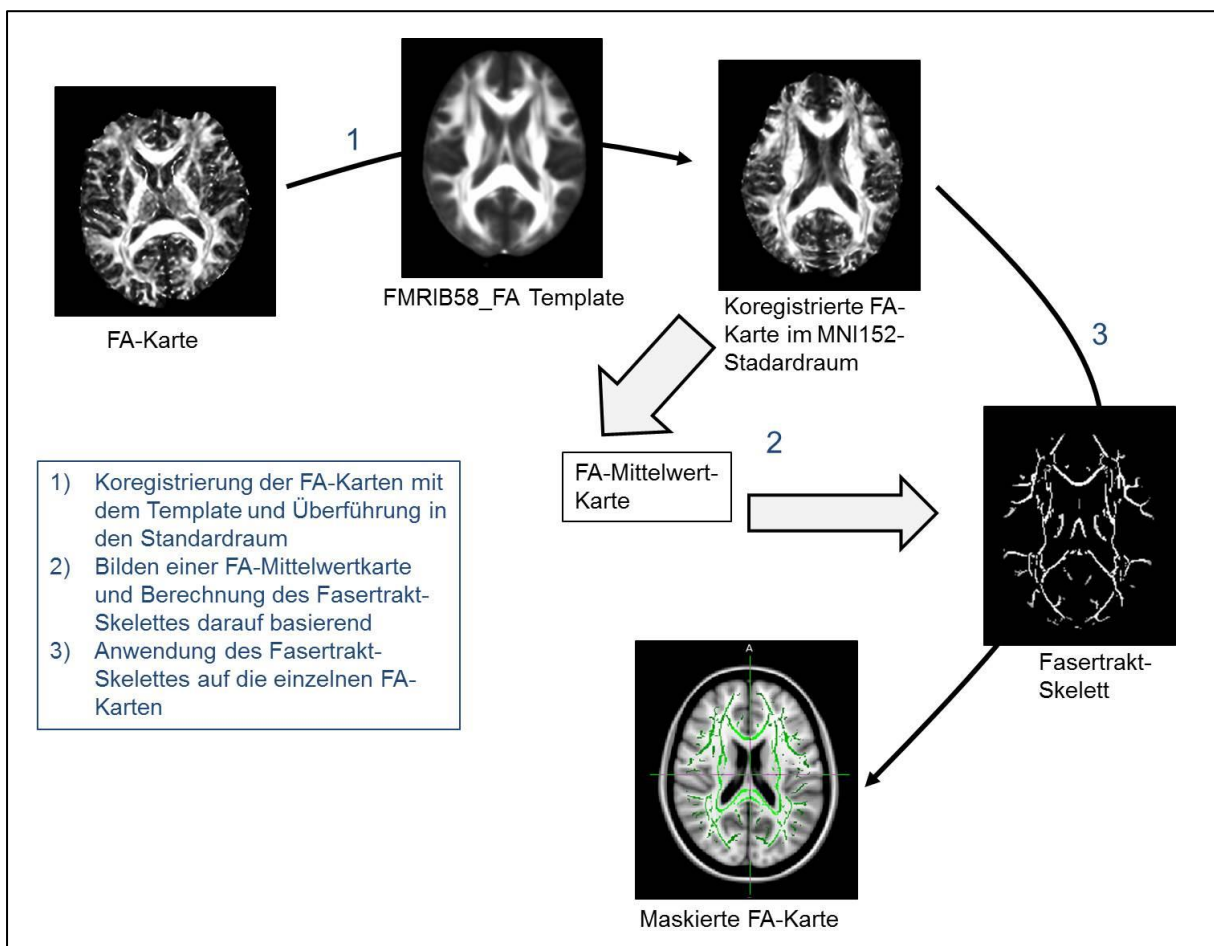


Abbildung 2.5: Schematischer Überblick zur TBSS

Die entstandenen, maskierten FA-Karten wurden einerseits einer voxelbasierten Analyse über alle Scanner zugeführt; andererseits erfolgte eine ROI-basierte

Analyse. Um die ROIs zu definieren, wurde der fasertraktbasierte Atlas of Human White Matter Anatomy der John Hopkins University (Wakana et al. 2004) genutzt, der in der FSL Software implementiert ist. Unter Zuhilfenahme eines selbstgeschriebenen Matlab-Programms wurden dieser Atlas und die FA-Karten, die sich im selben Standardraum befanden, übereinander gelegt und FA-Werte folgender Fasertrakte extrahiert:

Corpus callosum (Genu, Truncus und Splenium; jeweils einzeln),
 Fornix,
 Cingulum beidseits,
 Hippocampus beidseits,
 Fasciculus uncinatus beidseits,
 Fasciculus longitudinalis superior beidseits,
 Stratum sagittale beidseits und
 Radiatio thalamica posterior beidseits.

Es wurde die Analyse dieser Fasertrakte gewählt, da hier schon in vorangegangenen Studien Veränderungen der FA-Werte bei Alzheimer-Patienten und teilweise sogar bei Patienten mit leichter kognitiver Störung im Vergleich mit gleichaltrigen Gesunden gefunden werden konnten (siehe Tabelle 2.9).

		Alzheimer-Demenz	Leichte Kognitive Störung
Corpus callosum	- Genu	Likitjaroen et al. 2011 Teipel et al. 2010	Bai et al. 2009
	- Truncus	Likitjaroen et al. 2011	
	- Splenium	Likitjaroen et al. 2011 Stahl et al. 2007	Cho et al. 2008 Zhang et al. 2007
Fornix		Mielke et al. 2009	Mielke et al. 2009
Cingulum		Likitjaroen et al. 2011 Teipel et al. 2010 Mielke et al. 2009 Zhang et al. 2007	Mielke et al. 2009 Fellgiebel et al. 2005 Zhang et al. 2007

Hippocampus	Fellgiebel et al. 2004	Cho et al. 2008 Müller et al. 2007
Fasciculus uncinatus	Kiuchi et al. 2009 Yasmin et al. 2008	Fujie et al. 2008
Fasciculus longitudinalis superior	B.Parente et al. 2008	Bai et al. 2009 Cho et al. 2008 B.Parente et al. 2008
Stratum sagittale	Qiu et al. 2010	
Radiatio thalamica posterior	Qiu et al. 2010	

Tabelle 2.9: Nachweise AD-typischer FA-Veränderungen der gewählten ROIs

Deformationsbasierte Analyse

Die in dieser Studie verwendete, deformationsbasierte Analyse beruht auf der deformationsbasierten Morphometrie (DBM). Dieses Verfahren wurde zur automatisierten Analyse anatomischer Veränderungen der grauen Substanz, wie zum Beispiel Atrophien, entwickelt und heutzutage in vielen Studien angewendet. Es kann aber auch für die Untersuchung diffusionsgewichteter MR-Daten angewandt werden.

Im Gegensatz zur TBSS ist bei der deformationsbasierten Analyse ein zusätzlicher anatomischer Referenzscan notwendig. Anhand dieser Scans wird die Segmentierung von weißer und grauer Substanz vorgenommen. Außerdem werden sie zur Transformation der FA-Karten in den Standardraum genutzt. Die dabei entstehenden Deformationsfelder enthalten alle Informationen zum Unterschied zwischen den transformierten Hirnen.

Im ersten Schritt wurden mithilfe von SPM8 durch affine Koregistrierung mit 12 Parametern die FA-Karten an den anatomischen Referenzscans ausgerichtet. Anhand der Referenzscans wurden dann die graue und die weiße Substanz mithilfe eines Segmentierungsprogramms (Ashburner und Friston 2005) getrennt. Für die so entstandenen, anatomischen Karten der grauen und weißen Substanz wurde dann die Transformation in einen Standardraum berechnet. Die Transformationsdaten

wurden in so genannten Deformationsfeldern gespeichert. Für diesen und weitere Schritte wurde DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) aus SPM8 verwandt (Ashburner 2007). Diese hochauflösende Transformation der Gehirne auf ein Standardhirn führt dazu, dass anatomische Unterschiede zwischen den Hirnen völlig verschwinden. Die Information darüber ist jedoch in den Deformationsfeldern enthalten. Deshalb handelt es sich um eine deformationsbasierte Methode.

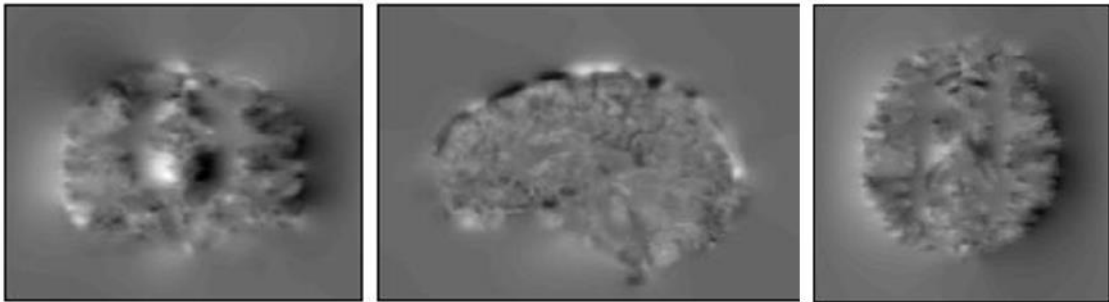


Abbildung 2.6: Deformationsfelder

Die Deformationsfelder wurden nun auf die segmentierten Scans und die zu Beginn koregistrierten FA-Karten angewandt, so dass sich nun alle Bilder in einem Standardraum befanden. Danach wurden alle Bilder auf eine einheitliche Voxelgröße von $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ mm}^3$ gebracht. Die Karte der weißen Substanz im Standardraum wurde binarisiert, so dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% alle zu erhaltenden Voxel wirklich weißer Substanz entsprachen. Die so erhaltene binäre Maske wurde mit den einzelnen FA-Karten multipliziert.

Alternativ zu diesem letzten Schritt wurde die Fasertraktmaske, die im Rahmen der TBSS-Auswertung aus denselben Datensätzen entstanden ist, zur Maskierung der FA-Karten verwendet. Dadurch wurde die Vergleichbarkeit beider Verfahren erhöht.

So entstanden FA-Karten der weißen Substanz, welche nun der voxelweisen Analyse zugeführt werden konnten.

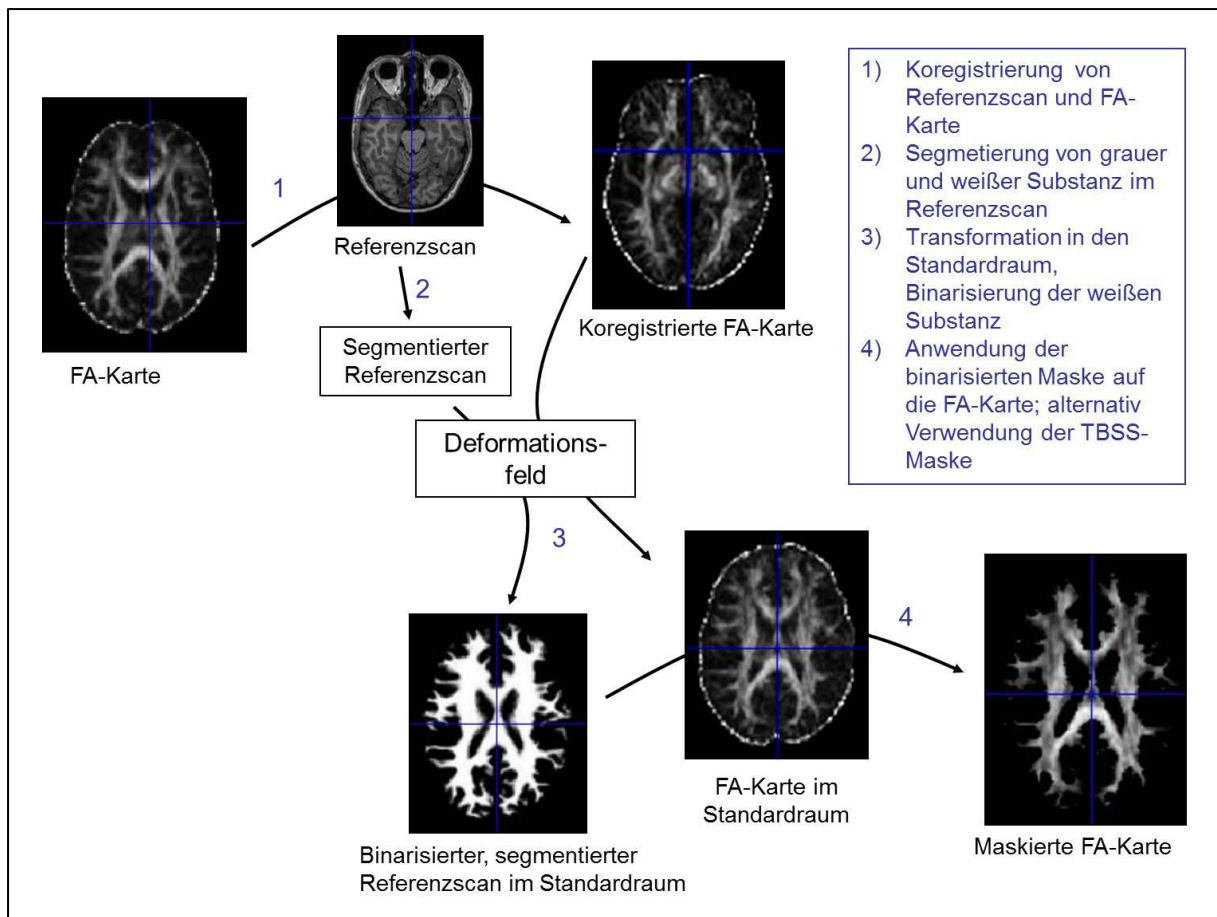


Abbildung 2.7: Synopsis der deformationsbasierten Analyse

2.3.3 Monozentrische Daten

Auch aus den monozentrischen Daten wurden FA-Karten mithilfe von TBSS erstellt und dieselben ROIs nach demselben Verfahren für die weitere Auswertung extrahiert. Das genaue Vorgehen wurde in Abschnitt 2.3.2 für die multizentrischen Hirndaten erklärt.

2.4 Statistik

2.4.1 Phantomdaten

Innerhalb einer ROI wurden die Standardabweichung (σ), minimaler und maximaler FA-Wert sowie Mittelwert (μ) und Median aus allen Messungen berechnet. Hieraus kann der Variationskoeffizient (Vk) nach folgender Formel berechnet werden:

$$Vk = \frac{\sigma}{\mu}$$

Zunächst wurden die Werte nur für die multizentrisch erhobenen Daten und unabhängig davon für die monozentrischen, positionsabhängigen Messungen bestimmt.

Zudem wurde untersucht, wie sehr die Variation der Ergebnisse von den Eigenschaften und Einstellungen der Scanner abhing. Dafür wurde der Variationskoeffizient für die drei Messungen mit den gleichen Scannern und Einstellungen (Siemens Avanto, 1,5T, 30 Gradientenrichtungen) nochmal getrennt bestimmt. Um zu überprüfen, ob der Effekt nur auf die Reduktion der Anzahl der Scanner zurückzuführen war oder ob er tatsächlich durch die Verwendung der gleichen Scanner zustande kam, wurden zusätzlich die Variationskoeffizienten der übrigen 56 Dreierkombinationen, die sich aus acht Scannern bilden ließen, errechnet und die Ergebnisse verglichen.

2.4.2 Hirndaten

Mithilfe von TBSS und der DBA gewonnenen, auf die Faserbahnen beschränkten FA-Karten wurden – getrennt voneinander – Voxel für Voxel ausgewertet. Mit Hilfe von selbstgeschriebenen Matlab-Programmen wurden für alle Voxel Standardabweichung (σ) und Variationskoeffizient (Vk) nach der in 2.4.1 genannten Formel berechnet.

Für die 16 definierten ROIs aus TBSS wurden regionsspezifische Variationskoeffizienten und Standardabweichungen errechnet, indem Standardabweichungen und Variationskoeffizienten aller Voxel einer ROI gemittelt wurden. Ebenso wurden auch für die monozentrischen Daten Standardabweichungen und Variationskoeffizienten für die einzelnen ROIs berechnet.

Eine vorausgegangene Studie von Cercignani et al. zur Variabilität der FA verglich die Werte von nur zwei Scannern unterschiedlicher Hersteller miteinander (Cercignani et al. 2003). Um die Variabilität der Messungen dieser Studie besser mit den Ergebnissen von Cercignani et al. vergleichen zu können, wurde zusätzlich eine paarweise Analyse der TBSS-basierten Daten durchgeführt. Für insgesamt 91 mögliche Paare aus den 14 Scannern wurde die Variabilität der Messwerte bestimmt. Zum Einen wurden dabei die Werte der gesamten maskierten weißen Substanz verglichen, zum Anderen wurde die paarweise Variabilität für drei ROIs bestimmt, nämlich für das Splenium, das Corpus callosum und für den rechten und den linken Fasciculus uncinatus.

Vergleichsweise wurden außerdem die Variationskoeffizienten der Dichten der grauen und der weißen Substanz errechnet. Als Grundlage dienten die segmentierten anatomischen Karten der grauen und weißen Substanz, die im Rahmen der DBA entstanden sind.

Auch bei den Hirndaten wurde untersucht, wie sehr die Variation der Ergebnisse von den Eigenschaften und Einstellungen der Scanner abhing. Daher wurde aus den sechs Messungen mit den gleichen Scannern und Einstellungen (Magnetom Trio, Siemens, 3T, 12 Gradientenrichtungen) der Variationskoeffizient getrennt bestimmt und mit den Ergebnissen über alle Scanner verglichen.

2.4.3 Effektstärken-Abschätzung

Die Effektstärke „Cohen's d“ (Cohen 1977) gibt die Größe eines statistischen Effektes beim Vergleich zweier Gruppen an. Anhand der zu erwartenden Effektstärke können die Stichprobenumfänge abgeschätzt werden, die für ein signifikantes

Ergebnis notwendig sind. In diesem Fall wurden die unterschiedlichen FA-Werte in verschiedenen Regionen des Hirns von Alzheimer-Patienten (x) und Kontrollen (y) analysiert. Zunächst wurde die Effektstärke für die monozentrischen Daten (d_m) nach folgender Formel berechnet:

$$d_m = \frac{(x - y)}{\sigma_{mxy}}$$

$(x - y)$ entspricht der Differenz der mittleren FA in einer Region zwischen Patienten und Kontrollen, σ_{mxy} der gemeinsamen Standardabweichung der FA-Werte von Patienten und Kontrollen.

Um nun die Effektstärke bei multizentrischer Variabilität (d_c) abschätzen zu können, wurde die Standardabweichung der FA-Werte aus der multizentrischen Studie mit der gesunden Probandin (σ_c) im Nenner addiert:

$$d_c = \frac{(x - y)}{\sigma_{mxy} + \sigma_c}$$

Hierbei wurde angenommen, dass die FA-Variabilität zwischen den verschiedenen Hirnen und die Variabilität zwischen den verschiedenen Zentren unabhängig voneinander sind. Diese Annahme kann im Rahmen der Studie nicht geprüft werden. Da es sich um ein additives Modell handelt, ist aufgrund dieser Annahme dennoch eine konservative Schätzung der zu erwartenden Veränderungen der Effektstärke in multizentrischen Studien möglich.

3 Ergebnisse

3.1 Multizentrische Daten

3.1.1 Phantommessungen

Acht der 16 Phantommessungen wurden mit der Qualitäts-Stufe 2 oder schlechter bewertet und sind deshalb aus weiteren Berechnungen ausgeschlossen worden. In allen Fällen war eine Abweichung von der runden Form des Phantoms für die Bewertung ausschlaggebend. Diese Formabweichungen sind höchstwahrscheinlich durch Magnetfeldinhomogenitäten bedingt, die nicht durch manuellen Shim ausgeglichen werden konnten. In Tabelle 2.3 auf Seite 40 sind die ausgeschlossenen Datensätze kenntlich gemacht worden. Die ROI-Analyse der übrigen acht Scans ergab einen mittleren phantomspezifischen FA-Wert von 0,6. Der Variationskoeffizient variierte bei einem Mittelwert von 6.9% über alle ROIs zwischen 5,2% in der linken ROI und 9,8% in der oberen ROI.

Die positionsabhängigen Messungen ergaben einen Variationskoeffizienten von 3,6% über alle vier ROIs und fünf Positionen (im Zentrum sowie oberhalb, unterhalb, davor und dahinter).

Für die drei Scanner mit den gleichen Einstellungen ergab sich ein mittlerer Variationskoeffizient von 5,2% bei einem Minimalwert von 2,4% und einem Maximalwert von 13%. Im Vergleich dazu lag der mittlere Variationskoeffizient der übrigen 56 Dreierkombinationen bei 6,1%.

Zentrum	Scanner	ROI (3x3)				Mittelwert
		Oben	Unten	Links	Rechts	
I	Avanto	0,500	0,610	0,600	0,580	0,573
I	Signa HDXT	0,540	0,660	0,660	0,630	0,623
V	Magnetom Trio	0,500	0,630	0,630	0,650	0,603
VI	Avanto	0,490	0,550	0,560	0,530	0,533

VII	Avanto	0,530	0,580	0,650	0,630	0,598
VIII	Tim Trio	0,650	0,650	0,640	0,620	0,640
	Magnetom					
XI	Avanto	0,560	0,620	0,630	0,630	0,610
	Magnetom					
XII	Avanto	0,580	0,650	0,650	0,610	0,623
Variationskoeffizient		0,098	0,061	0,052	0,063	0,056
Mittelwert						0,600

Tabelle 3.1: Ergebnisse der Phantommessungen

3.1.2 Hirnscans

Zwei von 16 Scans mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da das Field of View nicht das gesamte Gehirn umfasste. Die übrigen 14 Scanner zeigten eine durchgehend gute Qualität. Sie wurden alle mit der Qualitätsstufe 1 bewertet. Nur diese 14 Scans wurden für die weitere Analyse genutzt.

Tract Based Spatial Statistics (TBSS)

Der mittlere Variationskoeffizient betrug 14,4%, der Median 12,3%. Dabei war eine Variation von 2,6% bis 95,75% zu verzeichnen. Die Verteilung der Variationskoeffizienten bei Auswertung mit TBSS ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

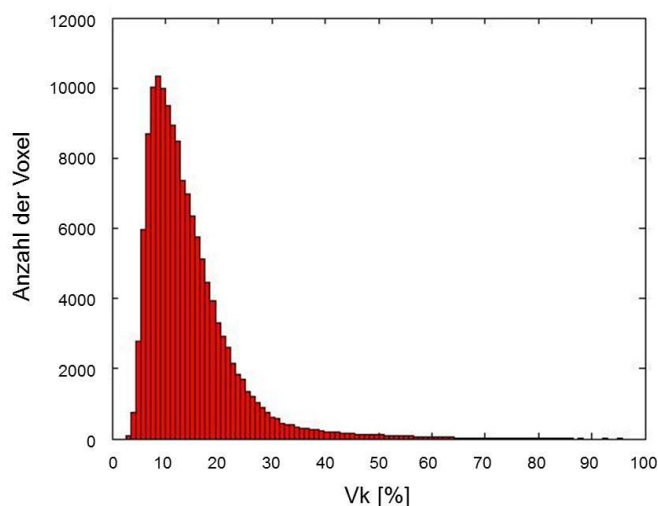


Abbildung 3.1: Verteilung der Variationskoeffizienten bei Analyse mit TBSS

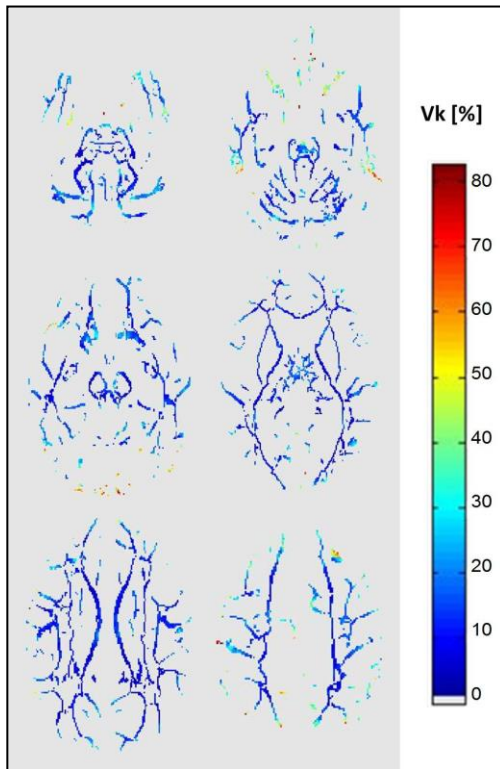


Abbildung 3.2: V_k-Karten des Gehirns bei Analyse durch TBSS

Die Analyse von 16 ausgewählten Fasertrakten zeigte eine negative Korrelation von -0.55 zwischen V_k und FA. Es konnte gezeigt werden, dass die Variation in Fasertrakten mit hohem Organisationsgrad, zum Beispiel im Corpus callosum, niedrig war. Umgekehrt war die Variation in Fasertrakten mit geringem Organisationsgrad, zum Beispiel dem Fasciculus longitudinalis superior, höher. Tabelle 3.2 zeigt die mittleren FA-Werte in den einzelnen Regionen. Abbildung 3.3 stellt graphisch die Korrelation zwischen V_k- und FA-Werten der Regionen dar.

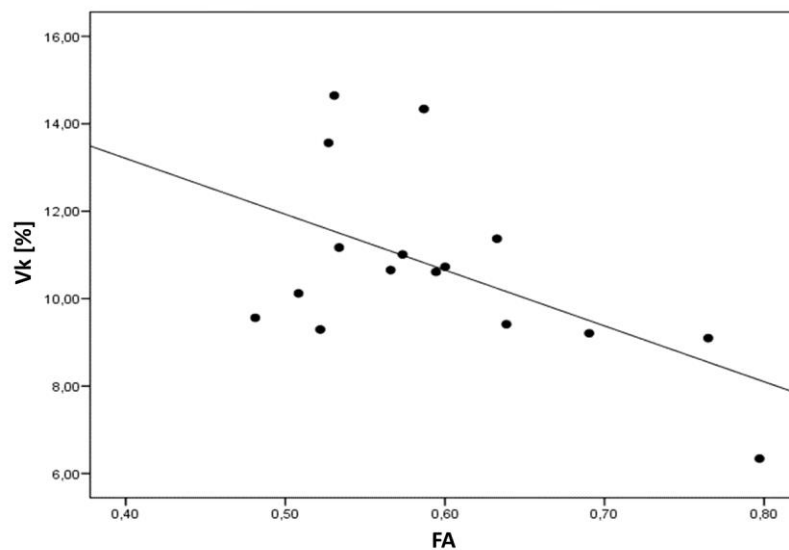


Abbildung 3.3: Korrelation von Variationskoeffizienten und FA-Werten

Region	FA
Corpus callosum – Splenium	0,80
Corpus callosum – Genu	0,76
Corpus callosum – Truncus	0,69
Radiatio thalamica posterior – rechts	0,64
Radiatio thalamica posterior – links	0,63
Cingulum – rechts	0,60
Cingulum – links	0,59
Fornix	0,59
Stratum sagittale – rechts	0,57
Stratum sagittale – links	0,57
Fasciculus uncinatus – rechts	0,53
Hippocampus – links	0,53
Hippocampus – rechts	0,53
Fasciculus longitudinalis superior	0,52
Fasciculus longitudinalis superior	0,51
Fasciculus uncinatus links	0,48

Tabelle 3.2: Gemittelte FA-Werte in einzelnen Regionen

Die zusätzlich durchgeführte paarweise Analyse der TBSS-Daten zeigt folgende Ergebnisse:

Die FA-Werte der maskierten weißen Substanz zeigten im paarweisen Vergleich einen mittleren Variationskoeffizienten von 11,3%. Dabei zeigte sich eine Streuung der Variationskoeffizienten der einzelnen Paare von 8,3% bis 16,0%.

Die Variationskoeffizienten der gemittelten FA-Werte in den ROIs variierten im Splenium des Corpus callosum zwischen 0,16% und 11,9% (Mittelwert 3,4%), im rechten Fasciculus uncinatus zwischen 0,11% und 21,8% (Mittelwert 6,7%) und im linken Fasciculus uncinatus zwischen 0,01% und 15,0% (Mittelwert 5,2%).

Die paarweise Übereinstimmung der FA-Karten (91 Paare bei 14 Messungen) ergab eine Korrelation von 87% mit einer Standardabweichung von 2,5%. Die Korrelationskoeffizienten streuten zwischen 79% und 93%. Im Mittel war in 142,236 Voxeln die FA größer als null.

Deformationsbasierte Analyse (DBA)

Die Analyse der gesamten weißen Substanz ergab einen Mittelwert der Variationskoeffizienten der FA von 29,5% (Median 26,9%). Die Variationskoeffizienten variierten zwischen 3,2% und 159,8% (Abbildung 3.4 und Abbildung 3.5).

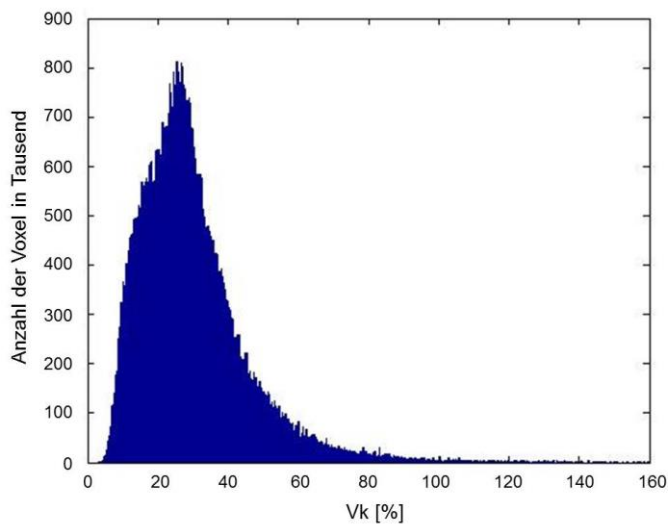


Abbildung 3.4: Verteilung der Variationskoeffizienten der FA bei DBA

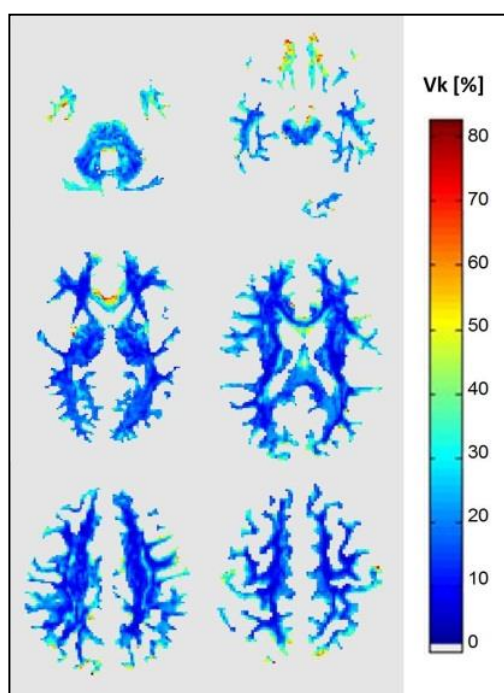


Abbildung 3.5: Vk-Karten der FA bei DBA der gesamten weißen Substanz

Die paarweise Übereinstimmung der FA-Karten (91 Paare bei 14 Messungen) ergab eine Korrelation von 66% mit einer Standardabweichung von 20%. Die Korrelationskoeffizienten streuten zwischen 17% und 86%. Im Mittel lag die FA in 133,270 Voxeln über null.

Nachdem die FA-Karten mithilfe der Maske aus TBSS auf die größeren Fasertrakte reduziert wurden, ergab sich ein mittlerer Variationskoeffizient von 21,2%. Dieser liegt zwar immer noch über dem Variationskoeffizient, den die reine TBSS-basierte Analyse ergab, aber unter dem der deformationsbasierten Auswertung mit Einschluss der gesamten weißen Substanz.

Zum Vergleich wurden zusätzlich Variationskoeffizienten für die Dichte der grauen und der weißen Substanz berechnet. Als Grundlage dienten die segmentierten, anatomischen Karten, die während der DBA entstanden sind. Abbildung 3.6 zeigt die Variationskoeffizienten der Dichte der grauen Substanz. Der Mittelwert lag bei 8,4% (Median 6,2%). Die Werte variierten zwischen 0,01% und 97,6%. In der grauen Substanz des Hippocampus betrug der Variationskoeffizient 7,6%. In dieser Region manifestierten sich in mehreren Studien besonders signifikante Veränderungen der Dichte der grauen Substanz bei Alzheimer-Patienten (Kawachi et al. 2006, Frisoni et al. 2002). Die Variationskoeffizienten der weißen Substanz zeigt Abbildung 3.7. Der mittlere Variationskoeffizient der weißen Substanz betrug 7,4% (Median 5,0%). Die Werte schwanken zwischen 0,1% und 88,5%.

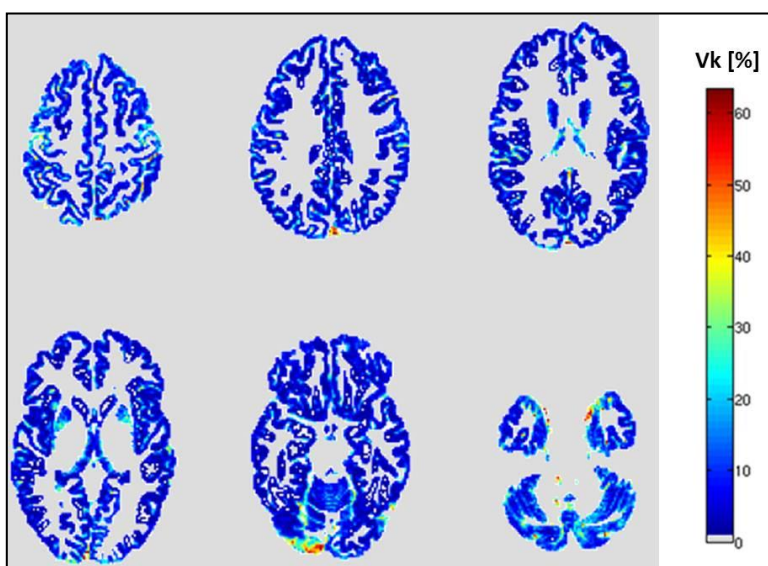


Abbildung 3.6: Vk-Karten der Dichte der grauen Substanz

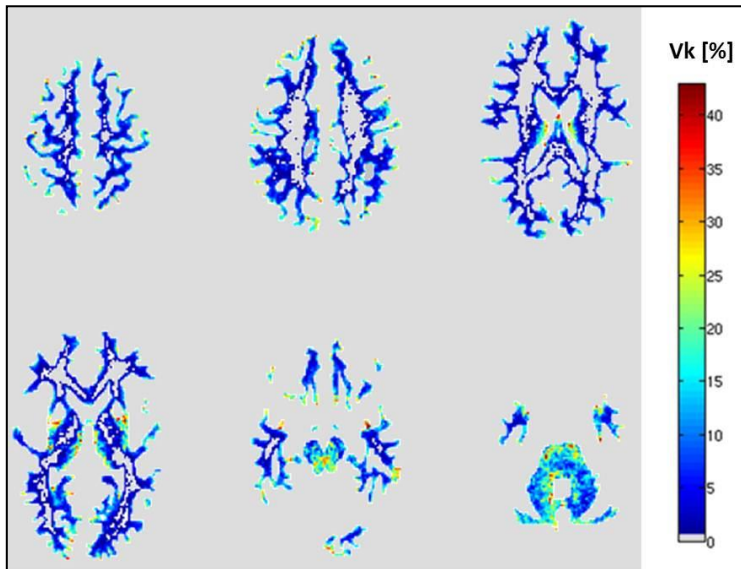


Abbildung 3.7: V_k-Karten der Dichte der weißen Substanz

	V _k Mittelwert	V _k Median	Streuung des V _k
TBSS Analyse	14,4%	12,3%	2,6% - 95,8%
DBA der weißen Substanz	29,5%	26,9%	3,2% - 159,8%
DBA, Fasertrakt-Maske aus TBSS	21,2%	20,2%	3,2% - 159,8%
DBA, Dichte der grauen Substanz	8,4%	6,2%	0,01% - 97,6%
DBA, Dichte der weißen Substanz	7,4%	5,0%	0,1% - 88,5%

Tabelle 3.3: Auswertung der Hirndaten mit verschiedenen Ansätzen

Vergleich mit Werten von Scannern mit den gleichen Eigenschaften und Einstellungen

Von den 14 Messungen wurden sechs an einem Magnetom Trio von Siemens mit den gleichen Einstellungen durchgeführt. Der mittlere Variationskoeffizient der Messungen, die nur an diesen Scannern gemacht wurde, betrug bei Auswertung mit TBSS 12,3% (Median 10,2%). Im Vergleich dazu betrug er 14,4% (Median 12,3%) bei einer Rechnung unter Einbezug aller Scanner.

Für die deformationsbasierte Analyse ergab sich für die sechs gleichen Scanner ein mittlerer Variationskoeffizient von 30,1% (Median 29,1%). Unter Einbezug aller Scanner betrug er für die DBA 29,5% (Median 26,9%).

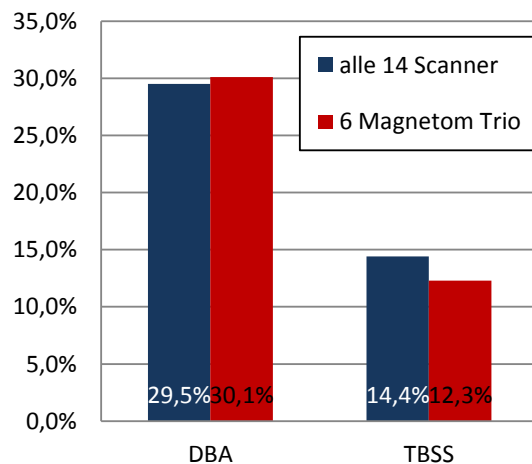


Abbildung 3.8: Differenz der Variationskoeffizienten durch Verwendung von sechs gleichen Scannern mit den gleichen Einstellungen

3.2 Monozentrische Daten und Effektstärkenabschätzung

Zunächst wurden für die monozentrischen Daten die Effektstärke der FA-Werte-Veränderung bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu Kontrollen berechnet. Cohen's d ergab hierbei für das Corpus callosum im Genu 0,61, im Truncus 0,62 und im Splenium 0,91. Die höchste Effektstärke zeigte sich im Fornix mit einem Cohen's d von 1,30.

Durch Addieren der Standardabweichung der multizentrischen Daten im Nenner verringerte sich die Effektstärke erwartungsgemäß. Eine graphische Darstellung der Effektstärkenunterschiede bietet Abbildung 3.9. Die einzelnen Werte für alle 16

ausgewerteten Regionen sind in Tabelle 3.4 dargestellt. Das Verhältnis der monozentrischen zur multizentrischen Standardabweichung reicht von 70% bis zu 120%.

Die Größe der Effektstärke lässt eine Schätzung der – für ein signifikantes Ergebnis notwendigen – Stichproben zu. Für den Nachweis einer signifikanten Veränderung der FA-Werte im Fornix zwischen Alzheimer-Patienten und Kontrollen mit einer Power von 90% und einem Signifikanzniveau von 5% werden im monozentrischen Ansatz 14 Personen pro Gruppe benötigt. Im multizentrischen Ansatz steigt diese Zahl auf 39 Personen pro Gruppe an.

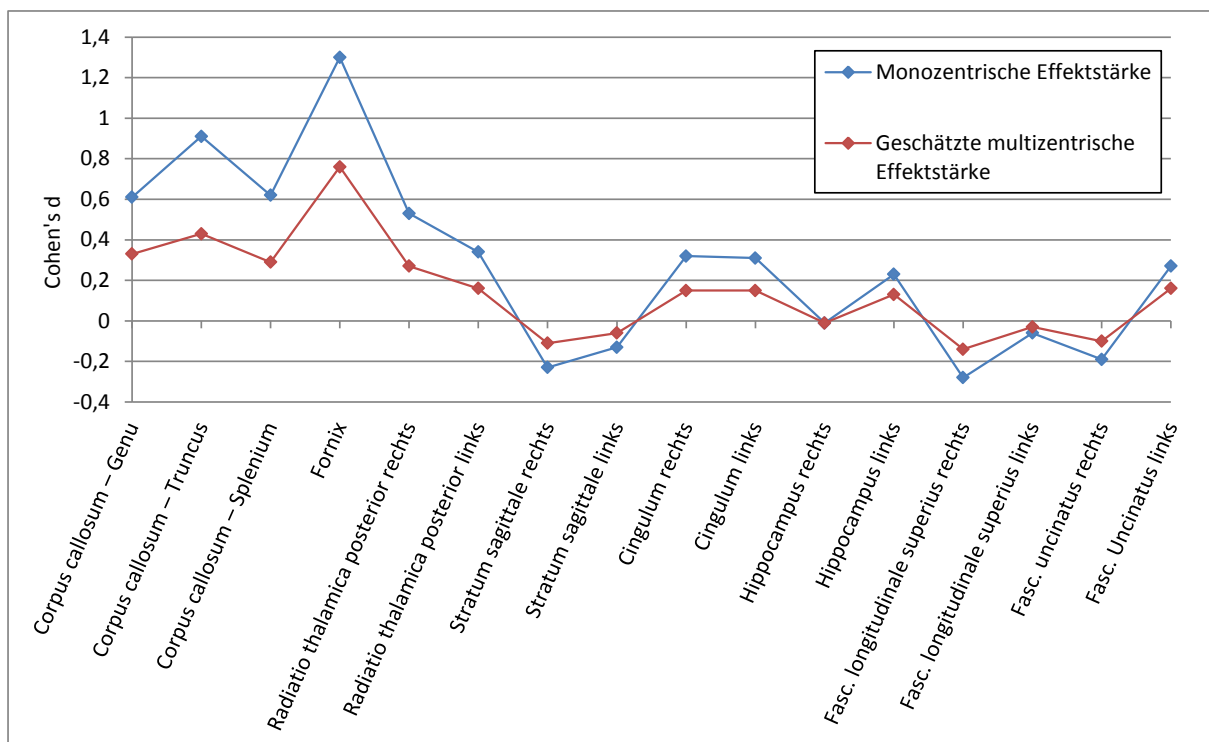


Abbildung 3.9: Graphische Darstellung der Effektstärkenunterschiede

Region	Monozentrische Effektstärke	Geschätzte multizentrische Effektstärke
Corpus callosum – Genu	0,61	0,33
Corpus callosum – Truncus	0,91	0,43
Corpus callosum – Splenium	0,62	0,29
Fornix	1,3	0,76
Radiatio thalamica posterior rechts	0,53	0,27
Radiatio thalamica posterior links	0,34	0,16
Stratum sagittale rechts	-0,23	-0,11
Stratum sagittale links	-0,13	-0,06
Cingulum rechts	0,32	0,15
Cingulum links	0,31	0,15
Hippocampus rechts	-0,01	-0,01
Hippocampus links	0,23	0,13
Fasc. longitudinalis superius rechts	-0,28	-0,14
Fasc. longitudinalis superius links	-0,06	-0,03
Fasc. uncinatus rechts	-0,19	-0,1
Fasc. Uncinatus links	0,27	0,16

Tabelle 3.4: Monozentrische und multizentrische Effektstärken als Cohen's d

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurde erstmals die multizentrische Stabilität DTI-abhängiger Parameter an mehr als drei MRT-Scannern untersucht. An einem physikalischen Phantom sowie einem gesunden menschlichen Hirn wurden an 12 verschiedenen radiologischen Expertenzentren in Europa an insgesamt 16 unterschiedlichen Kernspin-Tomographen Messungen durchgeführt. Es handelte es sich um Geräte unterschiedlicher Hersteller mit Feldstärken von 1,5 und 3 Tesla. Für die Messungen gab es ein vorgegebenes Protokoll, welches aufgrund von Software- und Hardwareunterschieden nur von wenigen Zentren vollständig eingehalten werden konnte. Andere Studien zeigten eine bessere Reproduzierbarkeit für MD- als für FA-Werte (Müller et al. 2006, Heim et al. 2004, Cercignani et al. 2003). Effektstärken und Stichprobenschätzungen sollten laut Müller et al. auf der Basis des am wenigsten reliablen Parameters durchgeführt werden (Müller et al. 2006). Die Entscheidung zur Untersuchung der Reliabilität insbesondere der FA erfolgte, weil für alle anderen Parameter aufgrund der vorhergehenden Studien von einer höheren Reliabilität ausgegangen werden kann. Zudem trägt die FA der besonderen Eigenschaft der DTI Rechnung, die Richtungsabhängigkeit der Diffusion zu erfassen. In klinischen Studien steht die FA darüber hinaus als sensitivster Parameter der Faserbahnintegrität im Mittelpunkt des Interesses (Alexander et al. 2007). In diversen Studien konnten bereits krankheitsspezifische FA-Veränderungen zum Teil schon in frühen Stadien nachgewiesen werden (Teipel et al. 2008, Stahl et al. 2007, Fellgiebel et al. 2005).

Phantomdaten

Die Akquisition der Phantomdaten stellte sich als schwerer heraus als erwartet. Nur die Hälfte der Scans erreichte eine ausreichende Qualität, um in die weitere Auswertung aufgenommen zu werden. In allen Fällen konnten die Qualitätseinbußen auf einen inadäquaten Shim und daraus folgende Magnetfeldinhomogenitäten zurückgeführt werden. Für die acht Messungen mit ausreichender Qualität ergab sich eine Variabilität der FA-Werte zwischen 5% und 9% bei einem Mittelwert von 6,9%. Das Phantom wurde ursprünglich für den monozentrischen Gebrauch an einem 1,5T Scanner hergestellt (Laun et al. 2009). Unveröffentlichte, kürzlich durchgeführte Studien an dem Phantom haben Hinweise darauf gegeben, dass die hohe

Salzkonzentration des den Faserkern umgebenden Agarosegels das Signal aus dem Inneren abschirme. Dieser Effekt zeige sich ausgeprägter bei hohen Feldstärken. Auch in dieser Studie zeigten die Phantom-Messungen an den 3T-Scannern besonders ausgeprägte Artefakte. Vor einer erneuten Anwendung des Phantoms in einer Studie mit höheren Feldstärken als 1,5T sollte dieses Problem gelöst werden. Die im Rahmen dieser Studie durchgeführte Messreihe zur Lagerung des Phantoms zeigte zudem eine positionsabhängige Variabilität von 3,6%. Ein größeres Phantom würde die Lagerung im Zentrum der Spule erleichtern. Zudem wäre die zusätzliche Verwendung einer wassergefüllten Plastikflasche zur Vergrößerung der Spulenladung nicht mehr notwendig. Möglicherweise könnte dadurch eine höhere Magnetfeldhomogenität erreicht werden.

Drei Scanner konnten das Messprotokoll für die Phantommessungen vollständig einhalten und erbrachten Messungen mit ausreichend guter Qualität. Die an diesen Scannern mit den gleichen Einstellungen ermittelten FA-Werte zeigten einen reduzierten Variationskoeffizient von 5,2%. Im Vergleich dazu lag der Variationskoeffizient für alle anderen möglichen Dreierkombinationen von Scannern mit unterschiedlichen Einstellungen bei 6,1%. Durch ausschließliche Verwendung von Scannern des gleichen Typs mit den gleichen Einstellungen konnte die Variabilität also nur mäßig reduziert werden. Die durch Hard- und Softwareunterschiede an verschiedenen Zentren zustande kommende Variabilität scheint einen relativ geringen Einfluss auf die Gesamtvariabilität zu haben. Diese Schlussfolgerung wird durch den Vergleich mit einer Studie von Zhu et al gestützt. In dieser Studie wurde die Intra- und Inter-Scanner-Reliabilität von DTI-Daten mithilfe eines isotropen physikalischen Phantoms ermittelt. Die Standardabweichungen der FA-Werte zwischen den Scannern lagen hier für das Phantom zwischen 3,9% und 4,7%. Dabei wurden nur drei Scanner desselben Herstellers mit den gleichen Hardware- und Software-Einstellungen verwendet (Zhu et al. 2011). Die im Rahmen dieser Studie an acht unterschiedlichen Scannern ermittelten Standardabweichungen lagen in demselben Rahmen, nämlich zwischen 3,3% und 5,3%. Der Vergleich der Werte von Scannern mit unterschiedlicher Hard- und Software entspricht am ehesten der multizentrischen Anwendungssituation.

Hirnskans

Für die Hirnskans zeigte sich insgesamt eine hohe Qualität der akquirierten Daten. Zwei Scans wurden wegen unvollständiger Datensätze ausgeschlossen. Ein dritter Scan konnte nicht in die Auswertung aufgenommen werden, weil die Mindestanzahl an Gradientenrichtungen nicht erfüllt werden konnte. In keinem Fall war die Datenqualität Grund zum Ausschluss. Wie bereits weiter oben diskutiert liegt der Grund für die vergleichsweise schlechte Qualität der Phantommessungen vermutlich in dem hohen Salzgehalt des Agarosegels, der das Signal aus dem Kern abschirmt.

Die meisten der bisher durchgeführten Studien zur Variabilität von DTI-abhängigen Parametern verglichen die Werte von höchstens drei Scannern. Pfefferbaum et al. führten, als eine der ersten, eine Studie zur Variabilität von DTI-abhängigen Parametern durch. Für diese Studie wurden zehn gesunde Probanden an zwei aufeinander folgenden Tagen jeweils an zwei Scannern desselben Herstellers untersucht. Der voxelbasierte Vergleich der Werte der gesamten supratentoriellen weißen Substanz zeigte Variationskoeffizienten von 1,5% bis 2,2% für die Inter-Scanner-Variabilität. Die Messwerte korrelierten stärker innerhalb der Messungen an einem MRT als zwischen den Scannern (Pfefferbaum, Adalsteinsson und Sullivan 2003). Verglichen mit diesen Werten zeigten die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten FA-Werte eine bedeutend höhere Variabilität zwischen 14,4% (Analyse mit TBSS) und 29,3% (DBA). Neben der Tatsache, dass hier die FA-Karten von 14 statt nur zwei Scannern miteinander verglichen wurden, führte möglicherweise auch die Einbeziehung infratentorieller Strukturen in die Analyse zu einem deutlichen Anstieg des Variationskoeffizienten. Marengo et al. konnten zeigen, dass stärkere Bewegungsartefakte vor allem durch Blut- und Liquorpulsation im infratentoriellen Bereich zu einer ausgeprägten Variabilität führen (Marengo et al. 2006).

Eine andere, ähnlich konzipierte Studie führten Cercignani et al. durch. Sie verglichen die Messungen von acht gesunden Hirnen an zwei Scannern unterschiedlicher Hersteller (Siemens und Philips) miteinander. In der Histogrammbasierten Auswertung der FA-Karten der Messungen an beiden Scannern zeigte sich eine mittlerer Variationskoeffizienten von 7,7% (Cercignani et al. 2003).

Für die Daten dieser Arbeit ergab der Vergleich aller 91 möglichen Paare aus 14 Scannern bei Analyse mit TBSS einen Variationskoeffizienten von 11,3%. Das Ansteigen der Reliabilität bei Verwendung von nur zwei Scannern stärkt die Vermutung, dass die Anzahl der verwendeten Scanner wesentlich zur Variabilität beiträgt.

Um den Einfluss unterschiedlicher Hard- und Software auf die Variabilität auch für die Kopfmessungen genauer zu erfassen, wurden die Daten von sechs Magnetom Trios (3T, Siemens) verglichen, die an unterschiedlichen Zentren, jedoch mit den gleichen Einstellungen (TR 9300-9700ms; TE 102ms; b-Wert 1000s/mm²) erfasst wurden. Die Analyse ergab keine signifikante Reduktion der Variationskoeffizienten (Abbildung 3.8).

Dieser geringe Effekt kann durch die beiden folgenden Aussagen teilweise erklärt werden: 1) Es ist bekannt, dass der b-Wert und die TE wesentlichen Einfluss auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis haben. Diese beiden für die Variabilität wichtigen Parameter konnten von fast allen Zentren eingehalten werden. 2) Dagegen zeigte eine Studie von Landman et al., dass der Einfluss unterschiedlicher Gradienten-Schemata auf die Variabilität im Vergleich zur Intra-Scanner-Variabilität gering ist. Die Autoren schlussfolgern, dass Messungen mit unterschiedlichen, gut-ausgeglichenen Gradienten-Schemata ohne weiteres vergleichbar sind (Landman et al. 2007). Das Ergebnis stützt die bereits bei der Analyse der Phantomdaten gewonnene Erkenntnis, dass Hard- und Softwareunterschiede nur einen geringen Beitrag zur Gesamtvariabilität leisten.

Die Ergebnisse von Zhu et al unterstützen diese Interpretation ebenfalls. Wie zuvor erwähnt, lagen die Standardabweichungen der Phantommessungen in der Studie von Zhu et al. im gleichen Bereich wie in dieser Arbeit. Dasselbe gilt für die Messungen an gesunden Hirnen: In dieser Arbeit streuten die Standardabweichungen über alle 14 Scanner bei TBSS-basierter Analyse zwischen 1,2% und 30%. In der Studie von Zhu et al. variierten sie für nur drei Scanner, die zudem von demselben Hersteller waren und die gleichen Hard- und Software-Einstellungen aufwiesen, von 1% bis 20% (Zhu et al. 2011). Der Variationskoeffizient

ist allerdings besser geeignet um die Variabilität der Messwerte zu quantifizieren als die Standardabweichung, da er unterschiedliche Basiswerte der FA berücksichtigt.

In der klinischen Forschung liegt der Fokus häufig auf bestimmten Fasertrakten und Regionen im Gehirn. Deshalb wurde eine Analyse der Variabilität für verschiedene ROIs durchgeführt. Im Vergleich der einzelnen Voxel zeigten sich Variationskoeffizienten von 6% für das Splenium des Corpus callosum, 11% für den rechten und 9% für den linken Fasciculus uncinatus. Beim Vergleich der innerhalb der Regionen gemittelten FA-Werte miteinander fielen die Variationskoeffizienten im Splenium auf 4%, im rechten Fasciculus uncinatus auf 8,1% und im linken auf 6,1%. Die Messgenauigkeit stieg also für die gemittelten FA-Werte einer Region erwartungsgemäß an. Vollmar et al haben die Reproduzierbarkeit von FA-Werten an zwei 3T-Scannern untersucht. Für die drei untersuchten Regionen – posteriores Corpus callosum, Fasciculus uncinatus und eine Region in der weißen Substanz des Frontallappens – konnte derselbe Effekt nachgewiesen werden. Beim voxelbasierten Vergleich zeigte sich eine größere Messunsicherheit als beim Vergleich von FA-Mittelwerten der Regionen (Vollmar et al. 2010). Für einen Mittelwert ist prinzipiell eine größere Stabilität zu erwarten.

Durch die ROI-basierte Analyse konnte nachgewiesen werden, dass hohe FA-Werte mit niedrigen Variationskoeffizienten korrelieren und umgekehrt. Diese hohen FA-Werte wurden vor allem in gut organisierten Fasertrakten, wie dem Corpus callosum, gefunden, während geringer organisierte Fasertrakte, wie der Fasciculus longitudinalis superior, niedrigere FA-Werte aufwiesen. Auch Marengo et al. fanden in Ihrer Arbeit schon regionale Unterschiede in der Stabilität der DTI-abhängigen Parameter, die mit der ungleichmäßigen Verteilung von Artefakten über das Gehirn korrelierten (Marengo et al. 2006). In Abbildung 3.2 und Abbildung 3.5 kann man die Verteilung der Vk-Werte erkennen. Frontobasal finden sich vor allem Verzerrungen durch Suszeptibilitätsartefakte. Dort lassen sich auch deutlich höhere Variationskoeffizienten nachweisen. Auch in der von Pfefferbaum et al. durchgeführten Studie zeigte sich in der Schichtprofil-Analyse eine größere Variabilität in frontalen als in okzipitalen Schichten (Pfefferbaum et al. 2003). Es wurden bereits unterschiedliche Ansätze beschrieben, um die Suszeptibilitätsartefakte in EPI-Sequenzen zu reduzieren. Eine beschriebene

Möglichkeit wäre die Verwendung von Gradientenfeld-Karten (Cusack, Brett und Osswald 2003). Diese Methode erfordert gesonderte Aufnahmen. Anderson et al beschrieben einen weiteren Ansatz zur Reduktion von Suszeptibilitätsartefakten, der ohne eine gesonderte Messung auskommt (Andersson, Skare und Ashburner 2003). In der Nähe der Ventrikel spielen Grenzflächenartefakte zwischen Fett und Wasser, Partialvolumeneffekte und Bewegungsartefakte durch Blut- und Liquorpulsationen eine verstärkte Rolle. Blutpulsationen führen zu ausgeprägten Effekten auf DTI-Ergebnisse (Landman et al. 2007, Jones und Pierpaoli 2005). Das gilt besonders für infratentoriell gelegene Strukturen (Vollmar et al. 2010). Diese Artefakte können durch Cardiac Gating vermindert werden. Hierbei wird die Datenakquisition auf die Diastole beschränkt (Vollmar et al. 2010, Jones und Pierpaoli 2005). Es sollte also, gerade wenn der Fokus der Studie in infratentoriellen Regionen liegt, ein Cardiac Gating erwogen werden (Chung et al. 2010). Die Auswirkung der Verwendung von Gradientenfeld-Karten oder Cardiac Gating auf die multizentrische Reliabilität zu untersuchen, könnte Inhalt zukünftiger interessanter Studien sein.

Dass die Variabilität von Messwerten nicht gleichmäßig über das gesamte Gehirn verteilt ist, hat wesentlichen Einfluss auf die Interpretation DTI-abhängiger Parameter. Da hoch organisierte Fasertrakte eine geringe Variabilität der Messwerte vorzeigen, stellen sich hier Gruppenunterschiede deutlicher dar, als in weniger organisierten Fasertrakten mit höherer Variabilität der Messwerte. Deshalb ist es wahrscheinlicher, dass Gruppenunterschiede in organisierten Fasertrakten überhaupt gefunden werden. Ebenso starke Pathologien in anderen Regionen werden dagegen, aufgrund der geringer ausgeprägten Gruppenunterschiede, möglicherweise nicht erkannt. Bei der Durchführung und Auswertung von klinischen Multicenter-Studien ist diese Tatsache zu bedenken. Abhängig davon in welcher Region das Hauptinteresse liegt, muss die Stichprobengröße dann unterschiedlich gewählt werden.

Einfluss der Auswertungsmethode

Aufgrund der aufwendigen Prozessierung der DTI-Daten nach der Akquisition liegt es nahe, dass die verwendeten Auswertungsmethoden einen zusätzlichen Einfluss auf die Variabilität der Daten haben. Es wurden daher zwei auf DTI-Daten anwendbare Methoden miteinander verglichen. Tract Based Spatial Statistics (TBSS) sucht

orthogonal zu einer vorgegebenen Fasertraktkarte nach den höchsten FA-Werten und ermittelt auf diese Weise eine Fasertraktmaske. Für diese Methode sind keine anatomischen Referenzscans notwendig (Smith et al. 2006). Im Vergleich dazu werden für die Deformationsbasierte Analyse (DBA) mithilfe von SPM anatomische Referenzscans benötigt. Diese werden mit den DTI-Karten koregistriert und die über die anatomischen Karten erworbenen Deformationskarten werden genutzt, um die DTI-Karten in einen Standardraum zu bringen. Zudem wird anhand der anatomischen Scans eine Maske für die weiße Substanz errechnet. Die auf diesen beiden Wegen erworbenen Werte wurden miteinander verglichen. Es zeigte sich eine deutlich geringere Variabilität für die TBSS-basierte Analyse im Vergleich zur DBA. Der Mittelwert der voxelweisen Variationskoeffizienten ergab für die TBSS 14,4%, während er für die DBA 29,5% ergab. Eine Ursache für die geringere Variabilität von TBSS-Daten liegt wahrscheinlich in der Methode selbst, da bei diesem Verfahren nur die Voxel mit hohen FA-Werten in die Karte eingeschlossen und Regionen mit potentiell hoher Variabilität und geringen FA-Werten von vornherein ausgeschlossen werden.

Vergleichsweise erfolgte eine zusätzliche Auswertung, bei der die mittels DBA koregistrierten Karten mit der studienspezifischen TBSS-Fasertrakt-Maske eingeschränkt wurde. Dieses Vorgehen führte zu einem relativ geringen Abfall des Variationskoeffizienten von 29,5% auf 21,2%. Grundsätzlich war eine Reduktion der Variabilität zu erwarten, da wie oben beschrieben weiter peripher gelegene Regionen durch die engere TBSS-Maske nicht in die Auswertungen eingeflossen sind. Es ist zu bedenken, dass die auf der TBSS-Analyse basierende Maske, obwohl sie auf demselben Rohdatensatz basiert und mit den DBA-Karten koregistriert wurde, nicht ohne Vorbehalte auf die DBA-Karten anwendbar ist. Voxel am Rande großer Fasertrakte, wo das zugrunde liegende Gewebe weniger homogen ist, zeigen eine geringere FA als Voxel im Zentrum desselben Fasertraktes. So kann eine geringe Verschiebung der Maske in Relation zur FA-Karte schon einen bedeutenden Einfluss auf die Werte haben. Zudem kann der vergleichsweise geringe Abfall des Variationskoeffizienten unter Verwendung der TBSS-Maske dadurch zustande kommen, dass im Vergleich zur DBA-Karte weniger Voxel ausgewertet wurden und damit der durchschnittliche Variationskoeffizient stärker von Ausreißern beeinflusst wurde.

Für die TBSS-basierten Daten zeigt sich also eine deutlich höhere Reliabilität als für die DBA Daten. Es konnte bereits in einigen Studien die Sensitivität der TBSS für die Detektion der Integrität der Fasertrakte gezeigt werden (Teipel et al. 2010, Ciccarelli et al. 2009, Stricker et al. 2009). Trotz dieser Studien sollten die Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Aufgrund der Tatsache, dass TBSS sich an den Voxeln mit der höchsten FA orientiert, ergeben sich bei der Auswertung der FA-Karten durchschnittlich höhere FA-Werte als bei einer Auswertung mit der DBA. Beim Vergleich der ROI-basierten Auswertung der TBSS- und DBA-Daten zeigten sich höhere FA-Werte für die TBSS-Daten. Dadurch besteht die Gefahr, dass bei Verwendung dieser Methode die Faserbahnintegrität möglicherweise überschätzt wird. DBA könnte sich bei ausreichender Stichprobengröße sensitiver gegenüber kleineren Veränderungen in der FA zeigen. Studien, die diese Theorie unterlegen und die Sensitivität von TBSS und DBA vergleichen, sind bisher nicht durchgeführt worden und wären für die Zukunft von großem Interesse.

Effektstärkenschätzung

Häufig sind für klinische Studien spezielle Patientenpopulationen notwendig, die in der notwendigen Anzahl kaum an nur einem einzigen Zentrum zu finden sind. In solchen Fällen sind multizentrische Studien unumgänglich. Um den Einfluss der multizentrischen Variabilität auf die Planung einer klinischen multizentrischen Studie zu verdeutlichen, wurden die Daten einer zuvor durchgeführten, monozentrischen Studie genutzt. Im Rahmen dieser Studie wurden unter anderem die FA-Werte in 16 ROIs zwischen Alzheimer-Patienten und gesunden, gleichaltrigen Probanden verglichen. Besonders im linken anterioren Cingulum und im Corpus callosum kam es im Verlauf bei den Patienten zu einem signifikanten Abfall der FA (Likitjaroen et al. 2011). Der Gruppenunterschied lag hier in derselben Größenordnung wie die im Rahmen dieser Arbeit ermittelte multizentrische Variabilität. Zur Schätzung der multizentrischen Effektstärke anhand der Daten dieser Studie, wurde im Nenner des Cohen's d die ermittelte multizentrische Inter-Scanner-Variabilität zur Variabilität der monozentrischen Daten addiert. Dieser Ansatz wurde bisher nirgendwo beschrieben und geht davon aus, dass Scanner-Variabilität und Gruppeneffekt unabhängig voneinander sind. Er lässt nur eine vorsichtige Schätzung der multizentrischen Effektstärke zu. Sollten Scanner-Variabilität und Gruppeneffekt voneinander abhängig sein, würde das den Nenner verkleinern und damit zu höheren

Effektstärken führen als in dieser Schätzung. Abbildung 3.9 zeigt den Abfall der Effektstärke durch Addition der multizentrischen Variabilität in den einzelnen Regionen. Um in multizentrischen Studien dieselben Effektstärken wie im monozentrischen Ansatz zu erreichen, sind aufgrund der erhöhten Variabilität deutlich größere Teilnehmerzahlen notwendig.

Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit zur multizentrischen Stabilität der fraktionellen Anisotropie, als repräsentativer DTI-abhängiger Parameter, konnte gezeigt werden, dass die Variabilität durch die Verwendung mehrerer, unterschiedlicher Scanner deutlich ansteigt. Dieses konnte sowohl für Messungen an einem physikalischen Phantom als auch an einem gesunden menschlichen Hirn nachgewiesen werden. Effektstärkenschatzungen für multizentrische Studien können daher nicht auf der Grundlage von Studien angestellt werden, die die Variabilität an nur zwei oder drei Scannern ermittelt haben.

Durch Einschränkung auf die gleichen Scanner mit den gleichen Hard- und Software-Einstellungen konnte nur für die Phantommessungen ein geringgradiges Absinken der Variationskoeffizienten nachgewiesen werden. Für die Hirnmessungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Es lässt sich daraus schlussfolgern, dass unterschiedliche Hard- und Software auf die multizentrische Gesamtvariabilität nur einen relativ geringen Einfluss hat. Dieses Ergebnis korreliert mit den Ergebnissen anderer Studien zur DTI-Stabilität, die zeigen konnten, dass insbesondere die Intra-Scanner-Variabilität die Gesamtvariabilität bestimmt.

Die Studie hat zudem gezeigt, dass die verwendete Auswertungsmethode einen wesentlichen Einfluss auf die Variabilität der Messwerte hat. Im Vergleich wies die deformationsbasierte Analyse etwa doppelt so hohe Variationskoeffizienten auf wie die TBSS-basierte Analyse. Der wesentliche Grund für diesen gravierenden Unterschied liegt wahrscheinlich in der Methode selbst. TBSS sucht nach den höchsten FA-Werten und schafft auf diese Weise eine Fasertraktmaske. Die TBSS-basierte Analyse birgt aufgrund dieses Vorgehens möglicherweise die Gefahr, dass geringe Änderungen der FA in einer bestimmten Region verloren gehen.

Es konnte gezeigt werden, dass die hohen FA-Werte in der Regel in hochorganisierten Regionen liegen und mit niedrigen Variationskoeffizienten korrelieren. Die Korrelation zwischen Organisation eines Fasertraktes und Variabilität sowie die ungleichmäßige Verteilung von Artefakten über das Gehirn führen dazu, dass ausgeprägte regionale Unterschiede des Variationskoeffizienten im Gehirn auftreten. Daher treten Gruppenunterschiede in höher organisierten Regionen mit niedrigen Variationskoeffizienten deutlicher hervor als in niedriger organisierten Regionen. Dies muss bedacht werden, wenn klinische Multicenter-Studien geplant und interpretiert werden.

Neben der Analyse der gesamten weißen Substanz wurde auch eine Region-of-Interest-basierte Analyse durchgeführt. Hier zeigte sich eine niedrigere Variabilität als in der Analyse der gesamten weißen Substanz. Dieses gilt insbesondere, wenn mit den FA-Mittelwerten einer bestimmten Region gerechnet wird.

Die Ergebnisse stellen die zunehmende Bedeutung von Phantomstudien, beziehungsweise Studien an gesunden Hirnen, für die Suche nach Fehlerquellen in der DTI heraus. Die Ergebnisse solcher Studien können als Grundlage für multizentrische Effektstärkenschätzungen und Bestimmungen von Stichprobenumfängen genutzt werden. Die Zukunft der DTI liegt in zentrenübergreifenden Studien zu unterschiedlichsten neuropsychiatrischen Krankheitsbildern. Im Rahmen der European DTI Study in Dementia (EDSD) wurde bereits eine multizentrische Studie zur automatisierten Traktographie an Alzheimer-Patienten durchgeführt, die trotz der hohen Variabilität dank ausreichend großer Stichprobengrößen signifikante Ergebnisse erzielen konnte (Fischer et al. 2012). Zurzeit wird eine zentrenübergreifende Studie zum Thema „Automatisierte Erkennung von Morbus Alzheimer mittels DTI“ durchgeführt. Die Planung beider Studien beruhte unter anderem auf den Ergebnissen dieser Arbeit.

5 Zusammenfassung

In vielen Studien konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass die Diffusionstensor Bildgebung (DTI) als Teil der Magnetresonanz (MR)-Bildgebung zur Erforschung und Diagnostik verschiedener neuropsychiatrischer Krankheitsbilder geeignet ist. Gerade für die Früherkennung der Alzheimer-Krankheit, als häufigster neurodegenerativer Erkrankung, ist die DTI eine hoffnungsvolle neue Methode, deren Nutzen bereits in mehreren Studien belegt wurde. Zur breiteren Anwendbarkeit der DTI sind Studien zur Stabilität der Daten unumgänglich. Werden mehrere Zentren in eine Studie eingebunden, so ist mit unterschiedlichen Herstellern, unterschiedlichen Feldstärken und unterschiedlicher Software der Kernspintomographen zu rechnen. Bisher gibt es keine Studie, die sich mit der Stabilität an mehr als drei Scannern beschäftigt hat. Ziel dieser Arbeit war es, die Stabilität von DTI in der multizentrischen Anwendungssituation zu überprüfen. Darüber hinaus wurde untersucht, wie stark sich die Auswertungsmethode auf die Variabilität der Messwerte auswirkt. Anhand einer Effektstärkenschätzung wurde der Einfluss der ermittelten Variabilität auf das Design einer multizentrischen klinischen Studie zur Alzheimer-Demenz deutlich gemacht.

Es wurden Messungen an 16 Kernspintomographen in 12 radiologischen Zentren Europas mithilfe eines physikalischen Phantoms und einer gesunden Probandin durchgeführt. Für die Auswertung der Hirndaten wurden drei verschiedene Auswertungsmethoden angewendet und der Einfluss auf die Stabilität der Ergebnisse miteinander verglichen: Eine Analyse mithilfe von Tract Based Spatial Statistics (TBSS), eine deformationsbasierte Analyse (DBA) sowie eine Region-of-Interest (ROI)-basierte Analyse. Zur Einschätzung der Integrität von Faserbahnen eignet sich besonders die Fraktionellen Anisotropie (FA), so dass sich die Arbeit auf die Analyse dieses Parameters beschränkte. Um die Relevanz multizentrischer Variabilität für die Planung weiterer Studien zu veranschaulichen, wurde anhand der Ergebnisse einer monozentrisch durchgeführten Fall-Kontroll-Studie mit Alzheimer-Patienten eine Effektstärkenschätzung durchgeführt.

Die Messungen an dem physikalischen Phantom waren durch ausgeprägt Artefakte deutlich erschwert. Insgesamt betrug der Variationskoeffizient bei Einschluss aller

qualitativ ausreichenden Messungen 6,9%. Durch die Beschränkung auf Dreiergruppen oder auf Scanner des gleichen Typs mit den gleichen Einstellungen gelang nur eine geringfügige Reduktion des Variationskoeffizienten. Die Hirndaten zeichneten sich im Vergleich mit den Phantomdaten insgesamt durch eine deutlich bessere Qualität aus. Hier zeigte die Verwendung von TBSS eine wesentlich geringere Variabilität im Vergleich mit der DBA. Bei der Region-of-Interest-basierten Analyse konnten insgesamt niedrigere Variationskoeffizienten erreicht werden als bei der Voxel-weisen Analyse der gesamten weißen Substanz. Höhere FA-Werte traten besonders in gut organisierten Fasertrakten, wie zum Beispiel dem Corpus callosum, auf und korrelierten mit niedrigen Variationskoeffizienten. Die Effektstärkenschatzung zeigte, dass bei multizentrischer Verwendung deutlich größere Stichprobengrößen notwendig sind, um signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Zusammenfassend ließ sich in dieser Studie ein deutlicher Anstieg der Variabilität der FA durch Verwendung mehrerer Scanner verzeichnen. Hard- und Softwareunterschiede haben einen relativ geringen Anteil an der Gesamtvariabilität. Dieses Ergebnis deckt sich mit vorangegangenen kleineren Studien. Im Vergleich wies die DBA etwa doppelt so hohe Variationskoeffizienten auf wie die TBSS-basierte Analyse. Es ergaben sich zudem Hinweise darauf, dass die DBA besser zur Erfassung geringfügiger Unterschiede der Faserbahnintegrität geeignet ist. Fasertrakte mit einem hohen Organisationsgrad zeigten geringere Variationskoeffizienten als niedrig organisierte Fasertrakte. Zudem ist die Variabilität, aufgrund der nicht gleichmäßig verteilten Artefakte, in Abhängigkeit von der Lokalisation der ROI, unterschiedlich. Um in multizentrischen Studien signifikante Ergebnisse erzielen zu können, ist eine Anpassung der Stichprobengröße notwendig. Dabei sollte nicht nur die Anzahl der unterschiedlichen Scanner sondern auch die Lokalisation der untersuchten Regionen beachtet werden. Diese Studie unterstreicht die Notwendigkeit von Reliabilitätsstudien an gesunden Gehirnen oder Phantomen vor der Durchführung klinischer, multizentrischer Studien für die Suche nach möglichen Fehlerquellen und zur Optimierung der Methode.

Abstract

During the last years, Diffusion Tensor Imaging (DTI) was found to be a new and promising method to detect white matter damage in many neuropsychological disorders. Regarding Alzheimer's disease, there are many studies that prove the importance of DTI for the detection of the disease in early stages. However, studies investigating the stability of DTI measures across more than three scanners are still lacking. The aim of this study was to assess multicenter stability of DTI measures acquisitions on 16 Magnet Resonance Imaging (MRI)-Scanners in 12 radiological expert centers using a physical phantom and a healthy human volunteer's brain as reference. Furthermore we investigated different methods of data processing: We determined the variability of Fractional Anisotropy (FA) using automated tract based spatial statistics (TBSS) and deformation based analyses (DBA) as well as manually placed regions of interest (ROI). To underline the importance of reliability studies, we applied the results of multicenter variability on the effect size estimation of a clinical DTI study investigating Alzheimer's Dementia in a monocenter setting.

Regarding the phantom data, many artifacts complicated the analyses. The coefficient of variation including only scans with sufficient data quality was still 6.9%. By including only scanners of the same vendor using the same scan parameters, there was only a slight improvement of the variability. Regarding the brain data, a high quality of the scans was found. The variability of the data was almost twice as high using DBA instead of TBSS-based analysis. Using ROI-based analysis, the coefficients of variation were smaller than when we analyzed the whole brain white matter. We found that highly organized fiber tracts, e.g. the corpus callosum, showed smaller coefficients of variation than less organized fiber tracts. The effect size estimation confirmed the expectation that multicenter studies require larger sample sizes.

In summary, this study proves that a higher number of scanners correlate with a higher variability of DTI derived data. Differences in hardware and software have only a slight influence regarding the overall variability. Using TBSS for data processing, the variability of parameters is smaller than using DBA. DBA might on the other hand be more sensitive to slight changes in FA. Based on the results of this work, sample

sizes should be adopted to the number of used scanners as well as to the investigated fiber tract to access significant results in multicenter studies. We recommend this, because the variability was depending on the degree of organization of fiber tracts and might also be influenced by the distribution of artifacts. This study proves the high importance of reliability studies prior to planning multicenter studies.

6 Literaturverzeichnis

- Albert S. A., S. T. DeKosky, D. Dickson, B. Dubois, H. H. Feldman, N. C. Fox, A. Gamst, D. M. Holtzman, W. J. Jagust, R. C. Petersen, P. J. Snyder, M. C. Carrillo, B. Thies, C. H. Phelps (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 270-9.
- Alexander, A. L., J. E. Lee, M. Lazar & A. S. Field (2007) Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics*, 4, 316-329.
- Alexander, A. L., J. S. Tsuruda & D. L. Parker (1997) Elimination of eddy current artifacts in diffusion-weighted echo-planar images: the use of bipolar gradients. *Magn Reson Med*, 38, 1016-21.
- Alzheimer, A. (1906) Über einen eigenartigen schweren Krankheitsprozess der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt*, 25.
- (1911) über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 4, 356-385.
- American-Psychiatric-Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM IV. Washington, DC.
- Andersson, J., M. Jenkinson & S. Smith. (2007a) Non-linear optimisation. FMRIB Center, Oxford, United Kingdom: *FMRIB Technical Report*.
- . (2007b) Non-linear Registration, aka Spatial Normalisation. FMRIB Center, Oxford, United Kingdom: *FMRIB Technical Report*.
- Andersson, J. L. R., S. Skare & J. Ashburner (2003) How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, 20, 870-888.
- Areosa, S. A., F. Sherriff & R. McShane (2006) Memantine for Dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Ashburner, J. (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38, 95-113.

- Ashburner, J. & K. Friston (2005) Unified segmentation. *Neuroimage*, 26, 839-51.
- Atri, A., S. Sherman, K. A. Norman, B. A. Kirchoff, M. M. Nicolas, M. D. Greicius, S. C. Cramer, H. C. Breiter, M. E. Hasselmo & C. E. Stern (2004) Blockade of central cholinergic receptors impairs new learning and increases proactive interference in a word paired-associate memory task. *Behav Neurosci*, 118, 223-36.
- B.Parente, D., E. L. Gasparetto, L. C. H. d. Cruz, R. C. Domingues, A. C. Baptista, A. C. P. Carvalho & R. C. Domingues (2008) Potential Role of Diffusion Tensor MRI in the Differential Diagnosis of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *American Journal of Roentgenology*, 190, 1369-1374.
- Bai, F., Z. Zhang, D. R. Watson, H. Yu, Y. Shi, Y. Yuan, Y. Qian & J. Jia (2009) Abnormal integrity of association fiber tracts in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, 278, 102-106.
- Bammer, R. (2003) Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European journal of radiology*, 45, 169-184.
- Bammer, R., M. Auer, S. L. Keeling, M. Augustin, L. A. Stables, R. W. Prokesch, R. Stollberger, M. E. Moseley & F. Fazekas (2002) Diffusion tensor imaging using single-shot SENSE-EPI. *Magn Reson Med*, 48, 128-36.
- Basser, P. & D. Jones (2002) Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed*, 15, 456-67.
- Basser, P., J. Mattiello & D. LeBihan (1994) MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, 66, 259-67.
- Bastin, M. E. (1999) Correction of eddy current-induced artefacts in diffusion tensor imaging using iterative cross-correlation. *Magn Reson Imaging*, 17, 1011-24.
- Beaulieu, C. (2002) The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*, 15, 435-55.
- Beaulieu, C. & P. Allen (1994) Water diffusion in the giant axon of the squid: implications for diffusion-weighted MRI of the nervous system. *Magn Reson Med*, 32, 579-83.
- Benkert, O. & H. Hippus (2011) Antidementiva. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, 407-443. Springer Berlin Heidelberg.

- Bickel, H. (2000) Demenzsyndrom und Alzheimer-Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland. *Gesundheitswesen*, 62, 211,218.
- Bierer, L. M., V. Haroutunian, S. Gabriel, P. J. Knott, L. S. Carlin, D. P. Purohit, D. P. Perl, J. Schmeidler, P. Kanof & K. L. Davis (1995) Neurochemical Correlates of Dementia Severity in Alzheimer's Disease: Relative Importance of the Cholinergic Deficits. *Journal of Neurochemistry*, 64, 749-760.
- Blennow, K. & H. Hampel (2003) CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2, 605-13.
- Boban, M., H. Šarac, N. Mimica, M. Mladinov, C. Süßmair, N. Ackl, B. Bader, M. Huzak, A. Danek, P. Hof & G. Šimić (2010) CSF tau proteins in differential diagnosis of dementia. *Translational Neuroscience*, 1, 43-48.
- Braak, H. & E. Braak (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82, 239-259.
- Brandt, M. & H. Markowitsch (2006) Lernen und Gedächtnis aus neurowissenschaftlicher Perspektive. *Neurodidaktik*, ed. U. Herrmann, 60-77. Weinheim, Deutschland: Beltz-Verlag
- Bäumer, T., A. Münchau, H. R. Siebner & U. Ziemann (2007) *Zerebrale Konnektivität. Das TMS-Buch*, 191-201. Springer Berlin Heidelberg.
- Cercignani, M., R. Bammer, M. Sormani, F. Fazekas & M. Filippi (2003) Inter-sequence and inter-imaging unit variability of diffusion tensor MR imaging histogram-derived metrics of the brain in healthy volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24, 638-43.
- Chenevert, T., J. Brunberg & J. Pipe (1990) Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*, 177, 401-5.
- Chien, D., K. Kwong, D. Gress, F. Buonanno, R. Buxton & B. Rosen (1992) MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *AJNR Am J Neuroradiol*, 13, 1097-102; discussion 1103-5.
- Cho, H., D. W. Yang, Y. M. Shon, B. S. Kim, Y. I. Kim, Y. B. Choi, K. S. Lee, Y. S. Shim, B. Yoon, W. Kim & K. J. Ahn (2008) Abnormal integrity of corticocortical tracts in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *J Korean Med Sci*, 23, 477-83.

- Chung, S., B. Courcot, M. Sdika, K. Moffat, C. Rae & R. G. Henry (2010) Bootstrap quantification of cardiac pulsation artifact in DTI. *Neuroimage*, 49, 631-40.
- Ciccarelli, O., T. E. Behrens, H. Johansen-Berg, K. Talbot, R. W. Orrell, R. S. Howard, R. G. Nunes, D. H. Miller, P. M. Matthews, A. J. Thompson & S. M. Smith (2009) Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tract-based spatial statistics. *Hum Brain Mapp*, 30, 615-24.
- Cohen, J. (1977) Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Academic Press.
- Collins, D. L., A. P. Zijdenbos, V. Kollokian, J. G. Sled, N. J. Kabani, C. J. Holmes & A. C. Evans (1998) Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans Med Imaging*, 17, 463-8.
- Cullen, K. M. & G. M. Halliday (1998) Neurofibrillary degeneration and cell loss in the nucleus basalis in comparison to cortical Alzheimer pathology. *Neurobiol Aging*, 19, 297-306.
- Cusack, R., M. Brett & K. Osswald (2003) An evaluation of the use of magnetic field maps to undistort echo-planar images. *Neuroimage*, 18, 127-42.
- Dardzinski, B., C. Sotak, M. Fisher, Y. Hasegawa, L. Li & K. Minematsu (1993) Apparent diffusion coefficient mapping of experimental focal cerebral ischemia using diffusion-weighted echo-planar imaging. *Magn Reson Med*, 30, 318-25.
- Davis, P. C., L. Gray, M. Albert, W. Wilkinson, J. Hughes, A. Heyman, M. Gado, A. J. Kumar, S. Destian & C. Lee (1992) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part III. Reliability of a standardized MRI evaluation of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42, 1676-80.
- DeKosky, S. T. & K. Marek (2003) Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*, 302, 830-4.
- Di Paola, M., E. Luders, A. Cherubini, C. Sanchez-Castaneda, P. M. Thompson, A. W. Toga, C. Caltagirone, S. Orobello, F. Elifani, F. Squitieri & U. Sabatini (2012) Multimodal MRI Analysis of the Corpus Callosum Reveals White Matter Differences in Presymptomatic and Early Huntington's Disease. *Cerebral Cortex*.
- Egert, S., S. Wagenpfeil & H. Förstl (2007) Cholinesterase-Inhibitoren und Alzheimer-Demenz: Metaanalyse zu Wirksamkeitsnachweis, Ursprung und

- Ergebnisverzerrung in publizierten Studien. *Dtsch med Wochenschr*, 132, 1207,1213.
- Fellgiebel, A., M. Mazanek, P. R. Dellani, M. J. Müller, A. Scheurich, A. Tropine, L. G. Schmidt & P. Stoeter (2005) Veränderungen von Diffusivität und Anisotropie im posterioren Cingulum bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI). *Clinical Neuroradiology*, 15, 117-122.
- Fellgiebel, A., P. Wille, M. J. Müller, G. Winterer, A. Scheurich, G. Vucurevic, L. G. Schmidt & P. Stoeter (2004) Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 18, 101-8.
- Fillenbaum, G. G., G. van Belle, J. C. Morris, R. C. Mohs, S. S. Mirra, P. C. Davis, P. N. Tariot, J. M. Silverman, C. M. Clark, K. A. Welsh-Bohmer & A. Heyman (2008) Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement*, 4, 96-109.
- Fischer, F. U., A. Scheurich, M. Wegrzyn, I. Schermuly, A. L. Bokde, S. Klöppel, P. J. Pouwels, S. Teipel, I. Yakushev & A. Fellgiebel (2012) Automated tractography of the cingulate bundle in Alzheimer's disease: A multicenter DTI study. *J. Magn. Reson. Imaging*, 36: 84–91.
- Fitzsimmons, J., M. Kubicki, K. Smith, G. Bushell, R. S. J. Estepar, C. F. Westin, P. G. Nestor, M. A. Niznikiewicz, R. Kikinis, R. W. McCarley & M. E. Shenton (2009) Diffusion tractography of the fornix in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 107, 39-46.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein & P. R. McHugh (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- Frisoni, G., C. Testa, A. Zorzan, F. Sabattoli, A. Beltramello, H. Soininen & M. Laakso (2002) Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73, 657-64.
- Friston, K., C. Frith & R. Frackowiak (1993a) Time-dependent changes in effective connectivity measured with PET. *Human Brain Mapping*, 1, 69-79.
- Friston, K. J., C. D. Frith, P. F. Liddle & R. S. Frackowiak (1993b) Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*, 13, 5-14.

- Fujie, S., C. Namiki, H. Nishi, M. Yamada, J. Miyata, D. Sakata, N. Sawamoto, H. Fukuyama, T. Hayashi & T. Murai (2008) The role of the uncinatus fasciculus in memory and emotional recognition in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 26, 432-9.
- Förstl, H., A. Kurz & T. Hartmann (2011) Alzheimer-Demenz. *Demenzen in Theorie und Praxis*, 47-72. Springer Berlin Heidelberg.
- Gearing, M., S. S. Mirra, J. C. Hedreen, S. M. Sumi, L. A. Hansen & A. Heyman (1995) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part X. Neuropathology Confirmation of the Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurology*, 45, 461-466.
- Geula, C. (1998) Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease: hippocampus and cortical cholinergic innervation. *Neurology*, 51, S18-29; discussion S65-7.
- Glenner, G. G. & C. W. Wong (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 120, 885-90.
- Greicius, M. D., G. Srivastava, A. L. Reiss & V. Menon (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 4637-42.
- Griswold, M. A., P. M. Jakob, R. M. Heidemann, M. Nittka, V. Jellus, J. Wang, B. Kiefer & A. Haase (2002) Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med*, 47, 1202-10.
- Gómez-Isla, T., R. Hollister, H. West, S. Mui, J. H. Growdon, R. C. Petersen, J. E. Parisi & B. T. Hyman (1997) Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 41, 17-24.
- Hagmann, P., L. Jonasson, P. Maeder, J. P. Thiran, V. J. Wedeen & R. Meuli (2006) Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*, 26 Suppl 1, S205-23.
- Hallauer, J., M. Schons, A. Smala & K. Berger (2000) Untersuchung von Krankheitskosten bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement*, 5, 73-79.

- Hampel, H., K. Bürger, T. Fuchsberger, H.-J. Möller, G. Laux & H.-P. Kapfhammer. 2003. Demenz. *Psychiatrie und Psychotherapie*, 882-940. Springer Berlin Heidelberg.
- Hampel, H. & S. Teipel (2003) Diagnose. *Alzheimer Demenz - Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien*, eds. G. Lämmle, H. Hampel, F. Padberg & H.-J. Möller, 99-234. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Hampel, H., S. J. Teipel & K. Bürger (2007) Neurobiologische Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit. *Der Nervenarzt*, 78, 1310-1318.
- Hardy, J. & K. Gwinn-Hardy (1998) Genetic Classification of Primary Neurodegenerative Disease. *Science*, 282, 1075-1079.
- Hardy, J. & D. J. Selkoe (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297, 353-6.
- Hasan, K. M., R. K. Gupta, R. M. Santos, J. S. Wolinsky & P. A. Narayana (2005) Diffusion tensor fractional anisotropy of the normal-appearing seven segments of the corpus callosum in healthy adults and relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 21, 735-743.
- Haselgrove, J. C. & J. R. Moore (1996) Correction for distortion of echo-planar images used to calculate the apparent diffusion coefficient. *Magn Reson Med*, 36, 960-4.
- Heim, S., K. Hahn, P. G. Sämann, L. Fahrmeir & D. P. Auer (2004) Assessing DTI data quality using bootstrap analysis. *Magn Reson Med*, 52, 582-9.
- Hendrix, A. (2003) *Magnete, Spins und Resonanzen*. Erlangen: Siemens.
- Hervé, D., N. Molko, S. Pappata, F. Buffon, D. LeBihan, M.-G. Bousser & H. Chabriat (2005) Longitudinal thalamic diffusion changes after middle cerebral artery infarcts. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76, 200-205.
- Hock, C. (1998) Biological Markers of Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, 19, 149-151.
- Hock, C. & R. Nitsch (2000) Die Alzheimer-Demenz. *Praxis*, 89, 529-40.

- Hughes, C. P., L. Berg, W. L. Danziger, L. A. Coben & R. L. Martin (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140, 566-72.
- Hy, L. & D. Keller (2000) Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. *Neurology*, 55, 198-204.
- Jack, C. R., R. C. Petersen, Y. C. Xu, P. C. O'Brien, G. E. Smith, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos & E. Kokmen (1998) Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 51, 993-9.
- Jack, C. R., M. S. Albert, D. S. Knopman, G. M. McKhann, R. A. Sperling, M. C. Carrillo, B. Thies & C. H. Phelps (2011) Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 257-62.
- Jack, C. R., R. C. Petersen, Y. C. Xu, P. C. O'Brien, G. E. Smith, R. J. Ivnik, B. F. Boeve, S. C. Waring, E. G. Tangalos & E. Kokmen (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52, 1397-403.
- Jahn, T., S. Lautenbacher & S. Gauggel (2010) Neuropsychologie der Demenz. *Neuropsychologie psychischer Störungen*, 347-381. Springer Berlin Heidelberg.
- Jellinger, K. (2005) Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) - eine Übersicht. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 6, 9-18.
- Johnson, K. A., N. C. Fox, R. A. Sperling & W. E. Klunk (2012) Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2.
- Jones, D. & C. Pierpaoli (2005) Contribution of cardiac pulsation to variability in tractography results. In *International Society on Magnetic Resonance in Medicine, 13th anual meeting*, 225. Miami, Florida.
- Kahle, W. & M. Frotscher (2009) Nervensystem und Sinnesorgane. *Taschenatlas Anatomie in 3 Bänden*, Band 3. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Kanaan, R. A. A., J.-S. Kim, W. E. Kaufmann, G. D. Pearlson, G. J. Barker & P. K. McGuire (2005) Diffusion Tensor Imaging in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 58, 921-929.

- Kawachi, T., K. Ishii, S. Sakamoto, M. Sasaki, T. Mori, F. Yamashita, H. Matsuda & E. Mori (2006) Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33, 801-9.
- Kiuchi, K., M. Morikawa, T. Taoka, T. Nagashima, T. Yamauchi, M. Makinodan, K. Norimoto, K. Hashimoto, J. Kosaka, Y. Inoue, M. Inoue, K. Kichikawa & T. Kishimoto (2009) Abnormalities of the uncinate fasciculus and posterior cingulate fasciculus in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: A diffusion tensor tractography study. *Brain Research*, 1287, 184-191.
- Klingler, J. (1935) Erleichterung der makroskopischen Präparation des Gehirn durch den Gefrierprozess. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*, 3.
- Kochunov, P., P. M. Thompson, J. L. Lancaster, G. Bartzokis, S. Smith, T. Coyle, D. R. Royall, A. Laird & P. T. Fox (2007) Relationship between white matter fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: tract-based spatial statistics study of aging. *Neuroimage*, 35, 478-87.
- Laakso, M. P., M. Lehtovirta, K. Partanen, P. J. Riekkinen & H. Soininen (2000) Hippocampus in Alzheimer's disease: a 3-year follow-up MRI study. *Biol Psychiatry*, 47, 557-61.
- Landman, B. A., J. A. D. Farrell, C. K. Jones, S. A. Smith, J. L. Prince & S. Mori (2007) Effects of diffusion weighting schemes on the reproducibility of DTI-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5T. *NeuroImage*, 36, 1123-1138.
- Laun, F., S. Huff & B. Stieltjes (2009) On the effects of dephasing due to local gradients in diffusion tensor imaging experiments: relevance for diffusion tensor imaging fiber phantoms. *Magn Reson Imaging*, 27, 541-8.
- Le Bihan, D. (2003) Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews - Neuroscience*, 4, 469-80.
- Le Bihan, D., J. Mangin, C. Poupon, C. Clark, S. Pappata, N. Molko & H. Chabriat (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 13, 534-46.
- Lee, C., L. Danielian, D. Thomasson & E. Baker (2009) Normal regional fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient of the brain measured on a 3 T MR scanner. *Neuroradiology*, 51, 3-9.

- Likitjaroen, Y (2012) Diffusion Tensor Imaging Studies of Dementia and White Matter Related Diseases. Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Rostock: Universität Rostock.
- Likitjaroen, Y., T. Meindl, U. Friese, M. Wagner, K. Buerger, H. Hampel & S. J. Teipel (2011) Longitudinal changes of fractional anisotropy in Alzheimer's disease patients treated with galantamine: a 12-month randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.
- Lobo, A., L. Launer, L. Fratiglioni, K. Andersen, A. Di Carlo, M. Breteler, J. Copeland, J. Dartigues, C. Jagger, J. Martinez-Lage, H. Soininen & A. Hofman (2000) Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54, S4-9.
- Lüllmann-Rauch, R (2003) Nervengewebe. *Histologie*, 141-74. Thieme.
- Marengo, S., R. Rawlings, G. Rohde, A. Barnett, R. Honea, C. Pierpaoli & D. Weinberger (2006) Regional distribution of measurement error in diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res*, 147, 69-78.
- Mazziotta, J. C., M. E. Phelps, J. J. Pahl, S.-C. Huang, L. R. Baxter, W. H. Riege, J. M. Hoffman, D. E. Kuhl, A. B. Lanto, J. A. Wapenski & C. H. Markham (1987) Reduced Cerebral Glucose Metabolism in Asymptomatic Subjects at Risk for Huntington's Disease. *New England Journal of Medicine*, 316, 357-362.
- McGeer, P. L., E. G. McGeer & J. S. Suzuki (1977) Aging and extrapyramidal function. *Arch Neurol*, 34, 33-5.
- McKhann G. M., D. S. Knopman, H. Chertkow, B. T. Hyman, C. R. Jack, C. H. Kawas, W. E. Klunk, W. J. Koroshetz, J. J. Manly, R. Mayeux, R. C. Mohs, J. C. Morris, M. N. Rossor, P. Scheltens, M. C. Carrillo, B. Thies, S. Weintraub, C. H. Phelps (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 263-9.
- McKhann, G., D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price & E. Stadlan (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-44.
- Medina, D., L. DeToledo-Morrell, F. Urresta, J. D. Gabrieli, M. Moseley, D. Fleischman, D. A. Bennett, S. Leurgans, D. A. Turner & G. T. Stebbins (2006)

- White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging*, 27, 663-72.
- Mielke, M. M., N. A. Kozauer, K. C. G. Chan, M. George, J. Toroney, M. Zerrate, K. Bandeen-Roche, M. C. Wang, P. vanZijl, J. J. Pekar, S. Mori, C. G. Lyketsos & M. Albert (2009) Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 46, 47-55.
- Mori, S. & P. C. van Zijl (2002) Fiber tracking: principles and strategies – a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15, 468-80.
- Morris, J. C., A. Heyman, R. C. Mohs, J. P. Hughes, G. van Belle, G. Fillenbaum, E. D. Mellits & C. Clark (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39, 1159-65.
- Morris, R., M. Petrides & D. N. Pandya (1999) Architecture and connections of retrosplenial area 30 in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Eur J Neurosci*, 11, 2506-18.
- Moseley, M., Y. Cohen, J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, H. Asgari, M. Wendland, J. Tsuruda & D. Norman (1990a) Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*, 176, 439-45.
- Moseley, M., Y. Cohen, J. Mintorovitch, L. Chileuitt, H. Shimizu, J. Kucharczyk, M. Wendland & P. Weinstein (1990b) Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*, 14, 330-46.
- Mufson, E. J., D. R. Brady & J. H. Kordower (1990) Tracing neuronal connections in postmortem human hippocampal complex with the carbocyanine dye Dil. *Neurobiol Aging*, 11, 649-53.
- Mugler, J. P. & J. R. Brookeman (1990) Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magnetic Resonance in Medicine*, 15, 152-7.
- Muir, J. L., K. J. Page, D. J. Sirinathsinghji, T. W. Robbins & B. J. Everitt (1993) Excitotoxic lesions of basal forebrain cholinergic neurons: effects on learning, memory and attention. *Behav Brain Res*, 57, 123-31.

- Müller, M. J., D. Greverus, C. Weibrich, P. R. Dellani, A. Scheurich, P. Stoeter & A. Fellgiebel (2007) Diagnostic utility of hippocampal size and mean diffusivity in amnesic MCI. *Neurobiology of Aging*, 28, 398-403.
- Müller, M. J., M. Mazanek, C. Weibrich, P. R. Dellani, P. Stoeter & A. Fellgiebel (2006) Distribution Characteristics, Reproducibility, and Precision of Region of Interest-Based Hippocampal Diffusion Tensor Imaging Measures. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27, 440-446.
- Nordberg, A (2008) Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46, 1636-1641.
- Padberg, F., T. Fuchsberger & J. Unger (2003) Ätiologie und Pathogenese. *Alzheimer Demenz - Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien*, eds. H. Hampel, F. Padberg & H.-J. Möller, 50-72. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Pakkenberg, B., A. Møller, H. J. Gundersen, A. Mouritzen Dam & H. Pakkenberg (1991) The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54, 30-3.
- Papez, J. W. (1937) A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*, 38, 725-743.
- Parvizi, J., G. W. Van Hoesen, J. Buckwalter & A. Damasio (2006) Neural connections of the posteromedial cortex in the macaque. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 1563-8.
- Persson, P. (2005) Wasser und Elektrolythaushalt. *Physiologie des Menschen*, ed. Springer, 703-21. Schmidt, Lang, Thews.
- Pfefferbaum, A., E. Adalsteinsson & E. Sullivan (2003) Replicability of diffusion tensor imaging measurements of fractional anisotropy and trace in brain. *J Magn Reson Imaging*, 18, 427-33.
- Pfefferbaum, A., E. V. Sullivan, M. Hedehus, K. O. Lim, E. Adalsteinsson & M. Moseley (2000) Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44, 259-268.
- Pruessmann, K. P., M. Weiger, M. B. Scheidegger & P. Boesiger (1999) SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med*, 42, 952-62.

- Qiu, A., K. Oishi, M. I. Miller, C. G. Lyketsos, S. Mori & M. Albert (2010) Surface-Based Analysis on Shape and Fractional Anisotropy of White Matter Tracts in Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, 5, e9811.
- Reid, W., G. Broe, H. Creasey, D. Grayson, E. McCusker, H. Bennett, W. Longley & M. R. Sulway (1996) Age at Onset and Pattern of Neuropsychological Impairment in Mild Early-Stage Alzheimer Disease: A Study of a Community-Based Population. *Arch Neurol*, 53, 1056-1061.
- Reiser, M. & C. Born. (2006c) *Radiologie*. Stuttgart: Thieme.
- Roosendaal, S. D., J. J. G. Geurts, H. Vrenken, H. E. Hulst, K. S. Cover, J. A. Castelijns, P. J. W. Pouwels & F. Barkhof (2009) Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *NeuroImage*, 44, 1397-1403.
- Rueckert, D., L. Sonoda, C. Hayes, D. Hill, M. Leach & D. Hawkes (1999) Non-rigid registration using free-form deformations: Application to breast MR images. 18, 712-21.
- Satzger, W., H. Hampel, F. Padberg, K. Bürger, T. Nolde, G. Ingrassia & R. Engel (2001) [Practical application of the CERAD test battery as a neuropsychological dementia screening test]. *Nervenarzt*, 72, 196-203.
- Scheef, L., M. W. Landsberg & H. Boecker (2007) Methodische Aspekte der funktionellen Neurobildgebung im MRT-Hochfeldbereich: eine kritische Übersicht. *Fortschr Röntgenstr*, 179, 925,931.
- Scheltens, P., D. Leys, F. Barkhof, D. Huglo, H. C. Weinstein, P. Vermersch, M. Kuiper, M. Steinling, E. C. Wolters & J. Valk (1992) Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55, 967-972.
- Schiebler, T (2005) Nervensystem. *Anatomie*, 685-825. Berlin: Springer Lehrbuchverlag.
- Schünke, M., E. Schulte & U. Schumacher (2006) Kopf und Neuroanatomie. *Prometheus*, Band 3. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Smith, S. (2002) Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*, 17, 143-55.

- Smith, S., M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. Nichols, C. Mackay, K. Watkins, O. Ciccarelli, M. Cader, P. Matthews & T. Behrens (2006) Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31, 1487-505.
- Soldner, J (2010) Strukturellen und funktionelle Konnektivität im Frühstadium der Alzheimer Demenz - In-vivo Untersuchung mit Diffusions-Tensor-Bildgebung und funktioneller Magnetresonanztomographie. Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie. München: Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Sorensen, A., F. Buonanno, R. Gonzalez, L. Schwamm, M. Lev, F. Huang-Hellinger, T. Reese, R. Weisskoff, T. Davis, N. Suwanwela, U. Can, J. Moreira, W. Copen, R. Look, S. Finklestein, B. Rosen & W. Koroshetz (1996) Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*, 199, 391-401.
- Sperling, R. A., P. S. Aisen, L. A. Beckett, D. A. Bennett, S. Craft, A. M. Fagan, T. Iwatsubo, C. R. Jack CR, J. Kaye, T. J. Montine, D. C. Park, E. M. Reiman, C. C. Rowe, E. Siemers, Y. Stern, K. Yaffe, M. C. Carrillo, B. Thies, M. Morrison-Bogorad, M. V. Wagster, C. H. Phelps (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 280-92.
- Stahl, R., O. Dietrich, S. Teipel, H. Hampel, M. Reiser & S. Schoenberg (2003) Diffusion Tensor Imaging zur Erfassung axonaler Degeneration bei Morbus Alzheimer. *Der Radiologe*, 43, 566-75.
- Stahl, R., O. Dietrich, S. J. Teipel, H. Hampel, M. F. Reiser & S. O. Schoenberg (2007) White matter damage in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: assessment with diffusion-tensor MR imaging and parallel imaging techniques. *Radiology*, 243, 483-92.
- Stanisz, G. J., E. E. Odobina, J. Pun, M. Escaravage, S. J. Graham, M. J. Bronskill & R. M. Henkelman (2005) T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magn Reson Med*, 54, 507-12.
- Stehling, M., W. Nitz & N. Holzknecht (1995) Schnelle und ultraschnelle Magnetresonanztomographie - Grundprinzipien, Pulssequenzen und spezielle Eigenschaften. In *Der Radiologe*, 879-93. Heidelberg: Springer Verlag.

- Stephan, K. E. & G. R. Fink (2007) Lateralität und Konnektivität. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, 333-349. Springer Berlin Heidelberg.
- Stern, O. & W. Gerlach (1922) Der experimentelle Nachweis der Richtungsquantelung im Magnetfeld. *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei*, 9, 349-352.
- (1924) Über die Richtungsquantelung im Magnetfeld. *Annalen der Physik*, 379, 673-699.
- Stricker, N. H., B. C. Schweinsburg, L. Delano-Wood, C. E. Wierenga, K. J. Bangen, K. Y. Haaland, L. R. Frank, D. P. Salmon & M. W. Bondi (2009) Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis. *Neuroimage*, 45, 10-6.
- Sundgren, P. C., Q. Dong, D. Gómez-Hassan, S. K. Mukherji, P. Maly & R. Welsh (2004) Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology*, 46, 339-50.
- Tanner, J. & E. Stejskal (1965) Spin diffusion measurement: Spin echoes in the presence of time-dependent field gradient. *Journal of Chemical Physics*, 42, 288-92.
- Teipel, S., T. Meindl, L. Grinberg, H. Heinsen & H. Hampel (2008) Novel MRI techniques in the assessment of dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35 Suppl 1, S58-69.
- Teipel, S. J., W. H. Flatz, H. Heinsen, A. L. Bokde, S. O. Schoenberg, S. Stöckel, O. Dietrich, M. F. Reiser, H. J. Möller & H. Hampel (2005) Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. *Brain*, 128, 2626-44.
- Teipel, S. J., T. Meindl, M. Wagner, B. Stieltjes, S. Reuter, K. H. Hauenstein, M. Filippi, U. Ernemann, M. F. Reiser & H. Hampel (2010) Longitudinal changes in fiber tract integrity in healthy aging and mild cognitive impairment: a DTI follow-up study. *J Alzheimers Dis*, 22, 507-22.
- Teipel, S. J., R. Stahl, O. Dietrich, S. O. Schoenberg, R. Perneczky, A. L. Bokde, M. F. Reiser, H. J. Möller & H. Hampel (2007) Multivariate network analysis of fiber tract integrity in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 34, 985-95.
- Thal, D. R., G. Klöppel, H. H. Kreipe, W. Remmele, W. Paulus & J. M. Schröder (2012) Morbus Alzheimer und Altersveränderungen des Gehirns. *Pathologie*, 193-208. Springer Berlin Heidelberg.

- Trepel, M (2012) *Neuroanatomie*. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Tuch, D. S., T. G. Reese, M. R. Wiegell & V. J. Wedeen (2003) Diffusion MRI of complex neural architecture. *Neuron*, 40, 885-95.
- Turner, R. & D. Le Bihan (1990) Single-shot diffusion imaging at 2.0 tesla. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 86, 445-452.
- Türe, U., M. G. Yaşargil, A. H. Friedman & O. Al-Mefty (2000) Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. *Neurosurgery*, 47, 417-26; discussion 426-7.
- van Gelderen, P., M. H. de Vleeschouwer, D. DesPres, J. Pekar, P. C. van Zijl & C. T. Moonen (1994) Water diffusion and acute stroke. *Magn Reson Med*, 31, 154-63.
- Vogels, O. J., C. A. Broere, H. J. ter Laak, H. J. ten Donkelaar, R. Nieuwenhuys & B. P. Schulte (1990) Cell loss and shrinkage in the nucleus basalis Meynert complex in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 11, 3-13.
- Vollmar, C., J. O'Muircheartaigh, G. Barker, M. Symms, P. Thompson, V. Kumari, J. Duncan, M. Richardson & M. Koepp (2010) Identical, but not the same: intra-site and inter-site reproducibility of fractional anisotropy measures on two 3.0T scanners. *Neuroimage*, 51, 1384-94.
- Wakana, S., H. Jiang, L. Nagae-Poetscher, P. van Zijl & S. Mori (2004) Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*, 230, 77-87.
- Wang, P. N., J. F. Lirng, K. N. Lin, F. C. Chang & H. C. Liu (2006) Prediction of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a prospective study in Taiwan. *Neurobiol Aging*, 27, 1797-806.
- Wedeen, V. J., P. Hagmann, W. Y. Tseng, T. G. Reese & R. M. Weisskoff (2005) Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 54, 1377-86.
- Wedeen, V. J., R. P. Wang, J. D. Schmahmann, T. Benner, W. Y. Tseng, G. Dai, D. N. Pandya, P. Hagmann, H. D'Arceuil & A. J. de Crespigny (2008) Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers. *Neuroimage*, 41, 1267-77.
- Weishaupt, D., V. Köchli & B. Marincek (2009) *Wie funktioniert MRI?* : Springer.

- Whitehouse, P. J., D. L. Price, R. G. Struble, A. W. Clark, J. T. Coyle & M. R. Delon (1982) Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215, 1237-9.
- Winblad, B., A. Wimo, K. Engedal, H. Soininen, F. Verhey, G. Waldemar, A. L. Wetterholm, A. Haglund, R. Zhang & R. Schindler (2006) 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21, 353-63.
- Wobrock, T., P. Retz-Junginger, W. Retz, T. Supprian & M. Rösler (2003) Ausprägung, Stabilität und Muster kognitiver und nicht kognitiver Symptome bei Patienten mit Alzheimer-Demenz. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 71, 199,204.
- Yasmin, H., Y. Nakata, S. Aoki, O. Abe, N. Sato, K. Nemoto, K. Arima, N. Furuta, M. Uno, S. Hirai, Y. Masutani & K. Ohtomo (2008) Diffusion abnormalities of the uncinate fasciculus in Alzheimer's disease: diffusion tensor tract-specific analysis using a new method to measure the core of the tract. *Neuroradiology*, 50, 293-299.
- Zaudig, M. & H. Förstl (2011) »Leichte kognitive Beeinträchtigung« im Alter. *Demenzen in Theorie und Praxis*, 25-46. Springer Berlin Heidelberg.
- Zhang, Y., N. Schuff, G.-H. Jahng, W. Bayne, S. Mori, L. Schad, S. Mueller, A.-T. Du, J. H. Kramer, K. Yaffe, H. Chui, W. J. Jagust, B. L. Miller & M. W. Weiner (2007) Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*, 68, 13-19.
- Zhou, Y., J. H. Dougherty, K. F. Hubner, B. Bai, R. L. Cannon & R. K. Hutson (2008) Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, 4, 265-70.
- Zhu, T., R. Hu, X. Qiu, M. Taylor, Y. Tso, C. Yiannoutsos, B. Navia, S. Mori, S. Ekholm, G. Schifitto & J. Zhong (2011) Quantification of accuracy and precision of multi-center DTI measurements: A diffusion phantom and human brain study. *NeuroImage*, 56, 1398-1411.

7 Verzeichnis der verwendeten Abbildungen

Abbildung 1.1: Das supratentorielle Gehirn von lateral (a) und medial (b)	1
Abbildung 1.2: Corpus callosum	3
Abbildung 1.3: Assoziationsfaserbahnen.....	3
Abbildung 1.4: Papez-Neuronenkreis	5
Abbildung 1.5: Alzheimer-spezifische neuropathologische Veränderungen;	7
Abbildung 1.6: Histopathologische Stadien der Alzheimer-Demenz.....	7
Abbildung 1.7: Proteolytische Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP).....	8
Abbildung 1.8: Wirkung des Magnetfeldes auf die Wasserstoffatome.....	15
Abbildung 1.9: Wirkung des Magnetfeldes auf die Wasserstoffatome.....	15
Abbildung 1.10: Phasen- und Frequenzkodierung.....	17
Abbildung 1.11: Zusammenhang von FOV, Auflösung und Abtastrate.....	19
Abbildung 1.12: Faltungen am Phantom	20
Abbildung 1.13: Isotrope (links) und anisotrope Diffusion (rechts).....	21
Abbildung 1.14: Das Diffusionsellipsoid.....	22
Abbildung 1.15: FA-Karte (links) und Farbkarte (rechts)	25
Abbildung 2.1: Phantom	35
Abbildung 2.2: Positionierung des Phantoms in der Kopfspule	38
Abbildung 2.3: b ₀ -Bilder (oben) und FA-Karten (unten)	44
Abbildung 2.4: FA-Karte mit ROIs; die Farbkarte zeigt die Diffusionsrichtungen.....	45
Abbildung 2.5: Schematischer Überblick zur TBSS.....	48
Abbildung 2.6: Deformationsfelder	51
Abbildung 2.7: Synopsis der deformationsbasierten Analyse	52
Abbildung 3.1: Verteilung der Variationskoeffizienten bei Analyse mit TBSS.....	57
Abbildung 3.2: Vk-Karten des Gehirns bei Analyse durch TBSS.....	58
Abbildung 3.3: Korrelation von Variationskoeffizienten und FA-Werten	58
Abbildung 3.4: Verteilung der Variationskoeffizienten der FA bei DBA.....	60
Abbildung 3.5: Vk-Karten der FA bei DBA der gesamten weißen Substanz.....	60
Abbildung 3.6: Vk-Karten der Dichte der grauen Substanz	61
Abbildung 3.7: Vk-Karten der Dichte der weißen Substanz.....	62
Abbildung 3.8: Differenz der Variationskoeffizienten	63
Abbildung 3.9: Graphische Darstellung der Effektstärkenunterschiede.....	64

8 Verzeichnis der verwendeten Tabellen

Tabelle 1.1: Repetitions- und Echozeiten unterschiedlicher Wichtungen	18
Tabelle 1.2: Aktuelle Studien zur multizentrischen Variabilität von FA-Werten.....	32
Tabelle 2.1: Patienten und Probanden der monozentrischen Studie	36
Tabelle 2.2: Eigenschaften der Scanner	39
Tabelle 2.3: Einstellungen der Scanner für die DTI Phantommessungen	40
Tabelle 2.4: Protokoll für die DTI-Messungen.....	41
Tabelle 2.5: Protokoll für den anatomischen Referenzscan	42
Tabelle 2.6: Einstellungen des monozentrischen DTI-Scans.....	42
Tabelle 2.7: Einstellungen des monozentrischen T1-Referenzscans	42
Tabelle 2.8: Einstellungen der Scanner für die DTI-Kopfmessungen	43
Tabelle 2.9: Nachweise AD-typischer FA-Veränderungen der gewählten ROIs	50
Tabelle 3.1: Ergebnisse der Phantommessungen	57
Tabelle 3.2: Gemittelte FA-Werte in einzelnen Regionen.....	59
Tabelle 3.3: Auswertung der Hirndaten mit verschiedenen Ansätzen	62
Tabelle 3.4: Monozentrische und multizentrische Effektstärken als Cohen's D.....	65

9 Anhang

9.1 Thesen

Die Diffusionstensor Bildgebung (Diffusion Tensor Imaging, DTI), als Fortentwicklung der MR-Bildgebung, ermöglicht die Darstellung von Verlauf und Integrität zerebraler Faserbahnen.

Die Fraktionelle Anisotropie (FA) kann aus dem Diffusionstensor errechnet werden und ist ein sensibler Marker für Störungen der Faserbahnintegrität in verschiedenen neuropsychiatrischen Krankheiten.

Bereits in präklinischen Stadien der Alzheimer-Krankheit lassen sich typische FA-Veränderungen der weißen Substanz, insbesondere im posterioren Cingulum, im Corpus callosum sowie im Temporal- und Parietallappen, nachweisen.

Bisher wird die DTI fast ausschließlich in der Forschung angewandt, da die Studienlage zur Stabilität von DTI-Daten noch sehr gering ist.

In dieser Arbeit wurde geprüft, inwiefern die technischen Bedingungen bei der Akquise und die zur weiteren Bearbeitung der Rohdaten verwendete Software die Stabilität multizentrisch akquirierter Daten beeinflussen.

Es erfolgten Messungen an 16 Kernspintomographen mit unterschiedlichen Eigenschaften in 12 europäischen Zentren mithilfe eines anisotropen physikalischen Phantoms und einer gesunden Probandin.

Die Auswertung erfolgte mittels Tract Based Spatial Statistics (TBSS) und mittels Deformationsbasierter Analyse (DBA) sowohl Region-of-Interest-basiert als auch voxelbasiert.

Anhand der Daten aus einer monozentrischen Studie, die einen signifikanten Abfall der FA in verschiedenen Regionen bei Alzheimer-Patienten nachweisen konnte,

wurde der Einfluss der multizentrischen Variabilität der DTI-Daten auf die Effektstärke und die Planung Zentren-übergreifender Studien untersucht.

Erwartungsgemäß konnte ein Anstieg der Variabilität im multizentrischen Studiendesign für Phantom- und Kopf-Daten nachgewiesen werden.

Die Einschränkung auf gleiche Scanner mit der gleichen Software ergab keine wesentliche Reduktion der Variabilität. Dies führt zu der Annahme, dass Hard- und Softwareunterschiede nur einen geringen Einfluss auf die gesamte Inter-Scanner-Variabilität haben.

Es konnte ein wesentlicher Einfluss der Auswertungsmethode auf die Daten-Stabilität nachgewiesen werden. Die DBA wies etwa doppelt so hohe Variationskoeffizienten auf wie die TBSS-basierte Analyse.

Die Variabilität ist nicht gleichmäßig über das gesamte Gehirn verteilt. Die FA variiert geringer in hochorganisierten, großen Fasertrakten und stärker in weniger organisierten Fasertrakten.

Aufgrund der größeren Variabilität der Daten sind im multizentrischen Studiendesign deutlich größere Stichprobengrößen zum Erreichen derselben Effektstärke notwendig.

Auch die zu untersuchende Faserbahn und die verwendete Auswertungsmethode sind bei der Planung multizentrischer Studien zu beachten und beeinflussen maßgeblich die Variabilität.

Diese Studie unterstreicht die Notwendigkeit von Reliabilitätsstudien an gesunden Gehirnen oder Phantomen vor der Durchführung klinischer multizentrischer Studien für die Suche nach möglichen Fehlerquellen und zur Optimierung der Methode.

9.2 Veröffentlichungen aus der Dissertation

- Reuter S, Stieltjes B, Acosta-Cabronero J, Ernemann U, Fellgiebel A, Fillippi M, Frisoni G, Hentschel F, Jessen F, Klöppel S, Meindl T, Pouwels PJW, Hampel H, Teipel SJ
„Reliability of DTI – A European multicenter study”
Posterpräsentation auf dem Welt-Alzheimer-Kongress (International Conference on Alzheimers Disease) 2010, Hawaii, USA.
- Teipel SJ, Meindl T, Wagner M, Stieltjes B, Reuter S, Hauenstein KH, Fillippi M, Ernemann U, Reiser MF, Hampel H
„Longitudinal changes in fiber tract integrity in healthy aging and mild cognitive impairment: a DTI follow-up study”
Publiziert im „Journal of Alzheimers Disease“, 2010; 22(2):507-22.
- Teipel SJ, Reuter S, Stieltjes B, Acosta-Cabronero J, Ernemann U, Fellgiebel A, Fillippi M, Frisoni G, Hentschel F, Jessen F, Klöppel S, Meindl T, Pouwels PJW, Hauenstein KH, Hampel H
„Multicenter stability of diffusion tensor imaging measures: A European clinical and physical phantomstudy”
Publiziert in „Psychiatry Research: Neuroimaging“, 2011; 194(3),363-71.

9.3 Danksagung

Ganz herzlich danke ich meinem Doktorvater Professor Dr. Teipel dafür, dass er mir diese Arbeit ermöglicht hat und mir – auch über die Grenzen der Arbeit hinaus – stets als Berater und Betreuer zu Verfügung stand. Er hat somit mein Interesse an der Forschung und insbesondere an der Neurobildgebung geweckt und gefördert.

Dr. Bram Stieltjes und Dr. Frederik Laun aus Heidelberg danke ich für die Entwicklung und Bereitstellung des Phantoms für diese Studie. Des Weiteren bedanke ich mich bei den teilnehmenden europäischen Zentren für die freundliche und komplikationslose Zusammenarbeit. Aus den einzelnen Zentren sind Dr. Petra Pouwels aus Amsterdam, Professor Frank Jessen aus Bonn, Dr. Paul Nestor und Dr. Julio Acosta-Cabronero aus Cambridge, Professor Harald Hampel aus Frankfurt, Privatdozent Dr. Stefan Klöppel aus Freiburg, Professor Andreas Fellgiebel und Goran Vucurevic aus Mainz, Professor Massimo Filippi, Professor Giovanni Frisoni und Michela Pievani aus Mailand, Verona und Brescia, Professor Frank Hentschel aus Mannheim, Privatdozent Dr. Thomas Meindl aus von der Ludwig-Maximilians-Universität München, Professor Karlheinz Hauenstein, Dr. Anette Großmann und Alexandra Bauer aus Rostock sowie Professorin Ulrike Ernemann aus Tübingen hervorzuheben.

9.4 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Kiel, den 27. Februar 2013

Sigrid Reuter

9.5 Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes wird hier auf die Darstellung des Lebenslaufes verzichtet