Aus dem Zentrum für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Hosten)
Abteilung für Funktionelle Bildgebung
(Leitung: Prof. Dr. med. Martin Lotze)

Der Einfluss von Parameterkombinationen auf die Diffusionstensor-basierte Traktographie bei Schlaganfallpatienten mit chronischen Läsionen und gesunden Probanden

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizinwissenschaften
(Dr. rer. med.)
der Universitätsmedizin
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2014

vorgelegt von:
Dipl. Ing. (FH) Martin Domin
geb. am 10.07.1978
in Greifswald

Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Martin Lotze (Greifswald)
2. Gutachter:	Prof. Dr. med. Stefan Teipel (Rostock)
Tag der Disputation:	07.07.2014
Ort, Raum:	Greifswald, Seminarraum der Neurologie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 1

ZUSAMMENFASSUNG 2

1 EINLEITUNG 3

2 MATERIAL UND METHODEN 6

2.1 Grundlagen der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie 6

2.2 Diffusion Tensor Imaging 9

2.3 Visualisierung und Traktographie 11

2.4 Probanden 14

2.5 Datenerhebung 14

2.6 Vorverarbeitung der Daten 14

2.7 Kombinationen der Parameterschwellenwerte 16

2.8 Java®DTI 16

2.8.1 Technische Informationen 17

2.8.2 Nutzererlebnis (User experience) 20

2.9 ROI-Analyse in Java®DTI 21

2.10 Statistik 22

3 ERGEBNISSE 24

3.1 Fraktionale Anisotropie 24

3.2 Einfluss der Parameter 24

3.2.1 Gruppe der Patienten 24

3.2.2 Gruppe der gesunden Probanden 25

3.2.3 Effektgrößen 25

4 DISKUSSION **27**

5 SCHLUSSFOLGERUNG **33**

LITERATURVERZEICHNIS **34**

PUBLIKATION **39**

Comparison of parameter threshold combinations for diffusion tensor tractography in chronic stroke patients and healthy subjects **39**

Abstract 40

Background 41

Results 42

Discussion 45

Conclusions 48

Methods 48

Competing interests 52

Authors' contributions 52

Acknowledgements 52

References 52

DANKSAGUNG **54**

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG **55**

Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
CPU	Central processing unit
D	Diffusionstensormatrix
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine – ein Bilddatenformat
DTI	Diffusion tensor imaging
DTT	Diffusion tensor tractography
FA	Fraktionale Anisotropie
FACT	Fiber assignment by continuous tracking
FOV	Field-of-View
FSL	FMRIB Software Library
GPU	Graphics processing unit
HF	Hochfrequenz
MDDW	Multi Directional Diffusion Weighting
MRT	Magnetresonanztomographie
NIfTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative – ein Bilddatenformat
ODF	Orientation distribution function
ROI	Region-of-Interest
TE	Time of echo, Echozeit
TR	Time of repetition, Repetitionszeit

Zusammenfassung

Obwohl es einen hohen Bedarf an der quantitativen Evaluation von Daten aus der Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) in der klinischen Forschung gibt, ist die methodische Anwendung Gegenstand beständiger Diskussion. Neben der fraktionalen Anisotropie (FA) findet der quantitative Vergleich zwischen den Hemisphären des menschlichen Gehirnes mit Hilfe der durch die Diffusionstensor-Traktographie (DTT) rekonstruierten Fasertrakte häufige Verwendung. Jedoch werden die für die Traktographie benötigten Parameter FA, die minimale Fasertraktlänge (LÄNGE) und der Winkel zwischen zwei aufeinanderfolgenden Traktographieschritten (WINKEL) inkonsistent verwendet.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 18 Kombinationen dieser Parameterschwellenwerte dahingehend getestet, inwiefern die jeweiligen Schwellenwerte das Traktographieergebnis beeinflussen. Hierzu wurde die Zahl der rekonstruierten Fasertrakte im hinteren Knie der Capsula Interna in beiden Hemisphären für die entsprechende Kombination ermittelt, um möglicherweise empfehlenswerte Schwellenwerte zu finden.

In 14 Patienten im chronischen Zustand nach Schlaganfall mit unilateralen Läsionen im Pyramidaltrakt auf Höhe der Capsula Interna und wesentlichen motorischen Defiziten zeigte eine repeated-measures ANOVA eine signifikante Interaktion zwischen den Effekten von FA und WINKEL im Bezug auf den Lateralisationsindex LI der rekonstruierten Fasertrakte, $F(2{,}9;\ 37{,}67) = 3{,}01$, $p = 0{,}044$. Post-hoc t-Statistiken zeigten, dass diese Interaktion nahezu ausschließlich durch die FA angetrieben wurde und dass mit ansteigendem FA-Schwellenwert die Signifikanzen der enthaltenen Haupteffekte anstiegen. In 22 rechts-händigen, gesunden Probanden konnte keine signifikanten Interaktionen oder Haupteffekte gefunden werden.

Die Kombinationen aus den Parameterschwellenwerten mit dem höchsten FA-Wert zeigten die höchste statistische Signifikanz. WINKEL und LÄNGE beeinflussten das Ergebnis nur bei einer sehr liberalen Einstellung, mit ausgesprochen kurzer Länge und großem Winkel. Zusammenfassend sollte die Diffusionstensor-Traktographie mit entsprechender Umsicht eingesetzt werden, da die Ergebnisse sehr stark von den eingestellten Parametern abhängig sind.

1 Einleitung

Die radiologische Bildgebung und Diagnostik ist ein wesentlicher Bestandteil der modernen Medizin. Vor allem die technologischen Fortschritte in der Neuroradiologie und Neuroforschung haben in den letzten Jahren dazu beigetragen, unser Wissen über das menschliche Gehirn und das Zentralnervensystem maßgeblich zu erweitern. Mit dem Aufkommen der Magnetresonanztomographie (MRT) Mitte der 1980er Jahre und ihrer breiten Verwendung in der medizinischen Diagnostik war der Grundstein gelegt, um die Struktur und später die Funktion des Zentralnervensystems im lebenden Menschen bzw. Tier untersuchen und erforschen zu können, ohne einerseits potentiell schädigende Röntgenstrahlung verwenden zu müssen und andererseits nicht ausschließlich auf *ex vivo* Untersuchungen der Organe beziehungsweise des Gehirnes angewiesen zu sein. Da die in der klinischen Magnetresonanztomographie verwendeten Magnet- und Hochfrequenzfelder und ihr Wirken auf lebendes Gewebe nach heutigem Wissensstand als unschädlich anzusehen sind, hat sich diese Methodik als Mittel der Wahl erwiesen, um hochwertige Forschung und Bildgebung im neurologischen Bereich unter Beachtung ethischer Standards auch an gesunden Probanden durchführen zu können.

In dieser Arbeit lag der Fokus auf einer verhältnismäßig jungen Technik zur strukturellen Bildgebung des menschlichen Gehirnes, der sogenannten Diffusionstensor-Bildgebung (*engl.*: diffusion tensor imaging; DTI). Durch eine spezielle Art der Anwendung der Magnet- und Hochfrequenzfelder in dem Magnetresonanztomographen ist es möglich, die Diffusion von Wasser im menschlichen Gewebe zu messen und darzustellen. Durch Rückschlüsse auf die Richtung und die Stärke der Diffusion ist eine indirekte Rekonstruktion beispielsweise von Nervenfaserbündeln möglich.

Klinisch gesehen gibt es einen hohen Bedarf bezüglich der quantitativen Auswertung der DTI. Vor allem in der Neurologie stellt sich oft die Frage hinsichtlich der strukturellen Integrität der weißen Substanz im Gehirn sowie dem quantitativen Vergleich betroffener und nicht-betroffener Hemisphären nach einem Schlaganfall und dem Vergleich einer Patientengruppe mit einer Gruppe gesunder Probanden. Ein quantitativer Vergleich könnte eine ideale Methode sein, um strukturelle Schäden in der weißen Substanz individuell oder in Gruppen beschreiben und identifizieren zu können, so zum Beispiel bei Amyotropher Lateralsklerose, Multipler Sklerose oder

traumatischen Hirnverletzungen. Über die methodische Anwendung der quantitativen DTI gibt es jedoch kontroverse Meinungen.

Um zu dieser Debatte beizutragen, behandelt diese Arbeit die systematische Untersuchung der Anwendung der Diffusionstensor-Bildgebung. Wie bereits erwähnt, basiert diese auf der Diffusion von Wasser in Nervenfasern, die aufgrund ihrer sehr dichten räumlichen Lage zueinander und ihrer axonalen Membranen die freie Diffusion des Wassers behindern und anisotrop, also gerichtet, werden lassen (Beaulieu, 2002). Das Verhältnis von isotroper (ungerichteter) und anisotroper Diffusion in der weißen Substanz im menschlichen Gehirn kann durch die sogenannte fraktionale Anisotropie (FA) ausgedrückt werden, die mittels des Diffusionstensors berechnet werden kann (Basser et al., 1994). Dies ist ein skalarer Wert im Wertebereich null (vollkommen isotrop) und eins (vollkommen anisotrop). Die FA für den Pyramidentrakt nach einem subkortikalen Schlaganfall zeigt starke Assoziationen mit klinischen Daten wie zum Beispiel Bewertungsskalen motorischer Fähigkeiten (Nelles et al., 2008; Lindenberg et al., 2010; Lotze et al., 2012) oder bei demyelinisierenden Krankheiten (Onu et al., 2012). Weiterhin kann die fraktionale Anisotropie dazu verwendet werden, um geringfügige Unterschiede zwischen den dominanten und nicht-dominanten Hemisphären bei gesunden Probanden quantitativ zu charakterisieren, wie (Park et al., 2004) für das vordere Knie der Capsula Interna zeigen konnte. Diese Unterschiede sind aber Gegenstand kontroverser Diskussion und schwierig nachzuweisen (Reich et al., 2006).

Im Gegensatz zur fraktionalen Anisotropie rekonstruiert die sogenannte Diffusionstensor-Traktographie (*engl.*: diffusion tensor tractography; DTT) die Struktur der weißen Substanz. Derselbe Diffusionstensor, der aus den diffusionsgewichteten MRT-Daten berechnet wird, enthält nicht nur den Betrag der Diffusion des Wassers, sondern auch die Richtung. Aufgrund dieser quantifizierbaren Ausrichtung ist die Rekonstruktion von großen Fasertrakten der weißen Substanz im Gehirn möglich. DTT wird in verschiedenen Bereichen eingesetzt, so zum Beispiel in der Planung in der Neurochirurgie und intraoperativen Updates (Gonzalez-Darder et al., 2010; D'Andrea et al., 2012; Ohue et al., 2012; Vassal et al., 2013), im Studium neuro-anatomischer Konnektivität (Nowinski et al., 2012; Bray et al., 2013; Tymofiyeva et al., 2013) sowie in der Unterscheidung und Einteilung kortikaler als auch subkortikaler Strukturen (Behrens et al., 2003; Draganski et al., 2008; Bach et al., 2011). Arbeiten, welche die Validität der Diffusionstensor-Traktographie untersuchten, fanden gute visuelle und

volumetrische Ähnlichkeiten von DTT-rekonstruierten Fasertrakten mit der Histologie und klassischer Dissektion von menschlichen und tierischen Gehirnen (Dauguet et al., 2006; Lawes et al., 2008; Gyengesi et al., 2013). Auch wenn diese Studien zeigen, dass DTT genutzt werden kann, um strukturelle Unterschiede in der weißen Substanz im menschlichen Gehirn untersuchen zu können, ist große Sorgfalt und Vorsicht vonnöten, wenn das Diffusionstensor-Modell als Grundlage für die Traktographie genutzt wird. Zwischen den vielen Modellen, die das Diffusionsprofil an einer beliebigen Stelle in den gemessenen Daten als Surrogat für die lokale Struktur der weißen Substanz verwenden, ist das Diffusionstensor-Modell der schwächste Ansatz. Die Nachteile dieses Modelles wie zum Beispiel das Unvermögen, sich kreuzende oder sich berührende Faserbündel aufzulösen und genau zu rekonstruieren, werden an anderer Stelle genauer erklärt (Jbabdi et al., 2011; Le Bihan et al., 2012). Trotz der teils schwerwiegenden Nachteile findet die Diffusionstensor-Traktographie eine sehr häufige Verwendung wegen ihrer im Vergleich zu anderen Ansätzen geringeren Komplexität und ihrer hohen Verfügbarkeit an den meisten modernen MRT-Geräten bzw. in wissenschaftlich orientierten Softwarepaketen, die eine Auswertung von diffusionsgewichteten MRT-Daten erlauben. Daher wurde in dieser Arbeit systematisch untersucht, in welcher Weise die hauptsächlichen Parameter das Traktographieergebnis beeinflussen. Als wesentliche Parameter wurden die fraktionale Anisotropie (FA), der Winkel zwischen zwei aufeinanderfolgenden Traktographieschritten (WINKEL) und die minimale Länge (LÄNGE), die ein rekonstruiertes Faserbündel haben muss, identifiziert. Das Ziel dieser Arbeit war es, eine Parameterkombination zu finden, die den größten Effekt bei möglichen inter-hemisphäriellen Unterschieden im hinteren Knie der Capsula Interna hervorrufen. Zusätzlich wurden die inter-hemisphärischen Unterschiede bezüglich der FA-Werte in derselben Struktur berechnet. Zwei Gruppen wurden für diese Vergleiche verwendet. Ein starker inter-hemisphärieller Effekt wurde bei einer Gruppe von 14 Patienten erwartet, die aufgrund eines subkortikalen Schlaganfalles von relevanten unilateralen motorischen Behinderungen der Hand betroffen waren und im Durchschnitt 82 Wochen nach Ereignis eine diffusionsgewichtete MRT-Messung erhielten. Für die zweite Gruppe, bestehend aus 22 rechtshändigen gesunden Probanden, wurde ein geringer bis nicht detektierbarer Effekt erwartet, der sich, wenn auffindbar, in höheren Werten bezüglich der FA und DTT in der dominanten Hemisphäre im Vergleich zur nicht-dominanten Hemisphäre äußern würde.

2 Material und Methoden

2.1 Grundlagen der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie

Als bildgebendes Verfahren in der diagnostischen Radiologie beruht die Magnetresonanztomographie in den allermeisten Anwendungsfällen auf der Messung der Energiezustände von Wasserstoffatomen (^{1}H). Diese bestehen aus einem einzelnen positiv geladenen Proton, welches um seine eigene Achse rotiert und damit einen sogenannten Spin, einen Eigendrehimpuls, besitzt. Rotierende Teilchen erzeugen durch ihr magnetisches Dipolmoment ähnlich einem Stabmagneten ein elektromagnetisches Feld. Wird ein Kern mit diesen Eigenschaften in ein statisches Magnetfeld $\vec{B}_0$ gebracht, bedeutet eine eventuelle parallele Ausrichtung des magnetischen Dipolmoments zu $\vec{B}_0$, dass sich der Kern auf seinem niedrigsten Energieniveau befindet. Auf alle Kerne mit anderen Ausrichtungen bezüglich $\vec{B}_0$ wirkt ein Drehmoment, das die Richtungen der magnetischen Momente in die Richtung des statischen Magnetfeldes zu drehen versucht. Aufgrund der Eigendrehimpulse des Kernes und der Drehimpulserhaltung resultiert daraus eine Rotation – eine Präzessionsbewegung um die Richtung des Magnetfeldes. Bei normalen Temperaturen sorgt die thermische Energie der Kerne dafür, dass die magnetischen Dipolmomente nahezu vollständig zufällig ausgerichtet sind. Entsprechend der sogenannten Boltzmann-Verteilung gibt es aber einen sehr kleinen Überschuss von Atomkernen, deren Dipolmomente parallel zu $\vec{B}_0$ ausgerichtet sind. Dieser geringe Überschuss, der proportional abhängig von der Stärke des statischen Magnetfeldes $\vec{B}_0$ ist, bewirkt die sogenannte Nettomagnetisierung $\vec{M}$ (Longitudinalmagnetisierung) in Richtung des äußeren statischen Magnetfeldes $\vec{B}_0$. Die Präzessionsbewegung der Kerne erfolgt mit der Larmorfrequenz ω, die durch die Larmor-Gleichung definiert wird:

$$\omega = \gamma \times \vec{B}_0 \qquad [1]$$

ω – Larmorfrequenz (Hz)
γ – gyromagnetisches Verhältnis (Hz/T)
$\vec{B}_0$ – Magnetfeldstärke (in Tesla, T)

Wie in der Formel angegeben, hängt die Larmorfrequenz von der Stärke des statischen Magnetfeldes und vom betrachteten Kern ab. Für die im Allgemeinen untersuchten Protonen ist die Larmorfrequenz ca. 42,58 MHz bei einer Feldstärke von 1 Tesla.

Der sehr geringe Überschuss der zu $\vec{B}_0$ parallel ausgerichteten Kerne ist für das zu messende Signal im Magnetresonanzexperiment verantwortlich. Dieses Signal kann aber nicht gemessen werden, solange die Dipolmomente bezüglich $\vec{B}_0$ ausgerichtet sind. Durch ein hochfrequentes elektromagnetisches Zusatzfeld (90°-Puls), das senkrecht, also in der Transversalebene (x'-y'-Ebene) zu $\vec{B}_0$ (z'-Achse) schwingt und dessen Frequenz mit der Larmorfrequenz in Resonanz ist, wird die Nettomagnetisierung von der Achse des statischen Magnetfeldes weggeneigt. Es entsteht eine Transversalmagnetisierung, die bei richtiger Einwirkungsdauer des Zusatzfeldes gerade so stark sein kann wie die ursprüngliche Longitudinalmagnetisierung. Die Transversalmagnetisierung, die wie beschrieben durch die rotierenden Dipolmomente gebildet wird, induziert in einer Messspule eine Wechselspannung, deren Frequenz die Larmorfrequenz ist und die Amplitude die Stärke der Transversalmagnetisierung angibt. Das gemessene Signal ist zwei wesentlichen Effekten unterworfen, der sogenannten Spin-Gitter-Relaxation (longitudinale Relaxationszeit T1) und der Spin-Spin-Relaxation (transversale Relaxationszeit T2). Die longitudinale Relaxationszeit T1 beschreibt die Zeit, die das durch den 90°-Puls angeregte Spin-System benötigt, um zu 63% seines Gleichgewichtes zurückzukehren. Benachbarte Atome, die ihrerseits im thermischen Gleichgewicht mit der weiteren Umgebung (Gitter) stehen, erzeugen fluktuierende Störfelder, die auf die magnetischen Momente der einzelnen Kerne einwirken. In exponentieller Weise richtet sich nun die Magnetisierung wieder entlang von $\vec{B}_0$ aus, die Energie geht von den Kernen über die Atome in das Gitter. Die transversale Relaxationszeit T2 beschreibt die Zeit eines zusätzlichen Zerfalls der Nettomagnetisierung in der x'-y'-Ebene. Nach der Anregung des Systems durch den 90°-Puls präzessieren die Spins der Kerne *in Phase* um die Ausrichtung des statischen Magnetfeldes $\vec{B}_0$. Durch kleinste Abweichungen in $\vec{B}_0$ sowie durch oszillierende Felder, die lokal von benachbarten magnetischen Momenten induziert werden, zerfällt die Nettomagnetisierung in der x'-y'-Ebene schneller als entlang der z'-Achse. Da die Relaxationszeiten T1 und T2 abgesehen von den technischen Parametern vorrangig durch die Spinmobilität und vorhandene Makromoleküle, paramagnetische Ionen oder

andere äußere Einflüsse abhängen, lassen sich durch eine geschickte Abfolge von Pulsen und statischen Gradientenfeldern, die zusammengefasst die sogenannten Sequenzen darstellen, diverse Gewebetypen durch das gemessene Signal differenzieren (Rinck, 2003).

Um die Diffusion von Wassermolekülen im menschlichen Gewebe, im Besonderen in der weißen Substanz des Zentralnervensystems, *in vivo* darzustellen, ist als besonderer Sequenztyp eine diffusionsgewichtete Sequenz notwendig. Stejskal und Tanner stellten in ihrer wegweisenden Arbeit „Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient“ (Stejskal et al., 1965) dar, welche Abfolge von Pulsen und Gradienten verwendet werden müsste, um die Diffusion der Protonen in einem Magnetresonanzexperiment messen zu können. Folgendes Diagramm (Abb. 1) zeigt eine vereinfachte Darstellung der diffusionssensitiven MRT-Sequenz:

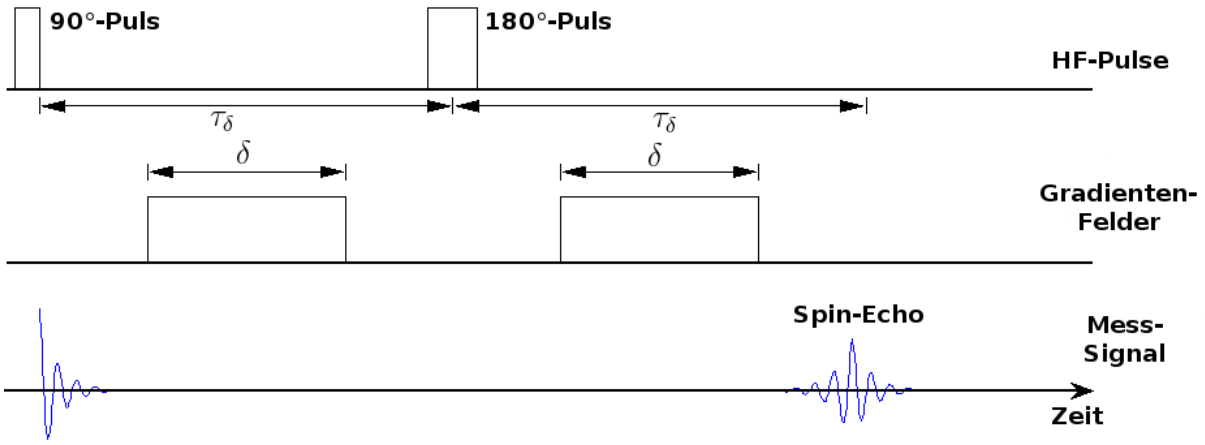

Abb. 1: Schema der Stejskal-Tanner-Sequenz. Eine Diffusionsbewegung entlang der Gradientenfelder wird als Abschwächung des Spin-Echos gemessen (Thomas Schultz, Wikimedia Commons)

Wie bereits beschrieben, regt der 90°-HF-Puls das Spinsystem an und dreht die Nettomagnetisierung in die x'-y'-Ebene. Nach kurzer Zeit beginnen nun die Spins zu dephasieren. Im normalen Spinecho-Experiment würde nun ein 180°-HF-Puls folgen, um die magnetischen Momente um 180° auszulenken. Das hätte wiederum zur Folge, dass ebenfalls die Dephasierung der Spins umgekehrt würde. Als Analogon könnte man sich an dieser Stelle Läufer unterschiedlicher Leistungsfähigkeit in einem Stadion vorstellen, die an der Startlinie auf ihr Signal warten. Erfolgt dieses (90°-HF-Puls), laufen sie unterschiedlich schnell los. Nach einer Zeit τ erfolgt ein zweites Signal (180°-HF-Puls), bei dem die Läufer umkehren und zurücklaufen müssen. Da die schnellsten Läufer nun hinten liegen, werden alle Läufer nach einer weiteren Zeit τ wieder gleichauf sein. Die

magnetischen Momente der Spins sind zu diesem Zeitpunkt *rephasiert* und das Spin-Echo entsteht. Um die Diffusion von Wasser zu messen, ist es notwendig, die Spins zu Beginn des Experimentes zu *markieren*, sie mit „Informationen“ zu besetzen, um später eine Unterscheidung von diffundiertem und nicht-diffundiertem Wasser treffen zu können. Diese Markierung wird mit zwei Gradienten erreicht, die in Abb. 1 in der Zeile „Gradientenfelder“ dargestellt sind. Nach dem 90°-HF-Puls wird der erste Gradient geschaltet, der eine zusätzliche, definierte Dephasierung der Spins hervorruft. Nach dem 180°-HF-Puls wird der zweite Gradient geschaltet, der die Dephasierung des ersten Gradienten durch eine exakt gleich definierte Rephasierung der Spins wieder aufhebt. In Abwesenheit von Diffusion haben diese beiden Gradienten keinen Einfluss auf das Signal. Bei vorliegender Diffusion dagegen gerät ein Teil der Kerne durch den zweiten Gradienten nicht wieder in Phase, das sind insbesondere jene, die sich während des Experimentes in Richtung des Gradientenfeldes bewegt haben. Das Signal wird also durch die Diffusionsbewegung abgeschwächt.

2.2 Diffusion Tensor Imaging

Aus den theoretischen Vorarbeiten leiteten Stejskal und Tanner die folgende Gleichung ab, welche die Signalabschwächung in Abhängigkeit von den Messparametern und dem sogenannten Diffusions-Tensor beschreibt:

$$S = S_0 * e^{-bg^T Dg} \qquad [2]$$

S - Signalintensität unter Wirkung eines Gradienten in Richtung g

S_0 - Signalintensität ohne Gradienten

g - Gradientenrichtungsvektor mit $g = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}$

g^T - transponierter Vektor g

b - Zusammenfassung der Messparameter

D - Diffusions-Tensor – eine symmetrische 3x3-Matrix

Der Gradientenrichtungsvektor g und der Parameter b werden vor der Messung festgelegt, S bzw. S_0 sind nach der Messung bekannt. Um den Einfluss der Diffusionsbewegung abschätzen zu können, ist ein Vergleichsbild notwendig, das ohne diffusionswichtende Gradienten gemessen wird. Da der Diffusions-Tensor D (eine 3x3-Matrix) die einzige Unbekannte in dieser Gleichung darstellt und aufgrund seiner Symmetrie sechs Freiheitsgrade besitzt, sind neben der ungewichteten mindestens

sechs diffusionsgewichtete Messungen notwendig, um den Diffusionstensor mittels eines linearen Gleichungssystems schätzen zu können. Aus [2] folgt durch Logarithmieren und Umstellen

$$-\frac{\ln(S/S_0)}{b} = \vec{g}_n^T D \vec{g}_n \qquad [3]$$

und aus

$$\vec{g}_n^T D \vec{g}_n = \begin{pmatrix} x_n & y_n & z_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_n \\ y_n \\ z_n \end{pmatrix} \qquad [4]$$

$$= x_n^2 D_{xx} + 2x_n y_n D_{xy} + 2x_n z_n D_{xz} + y_n^2 D_{yy} + 2y_n z_n D_{yz} + z_n^2 D_{zz}$$

wird mit

$$a_n = -\frac{\ln(S_n/S_0)}{b} \qquad [5]$$

in Matrixschreibweise

$$\begin{pmatrix} a_1 \\ \vdots \\ a_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} {x_1}^2 & 2x_1y_1 & 2x_1z_1 & {y_1}^2 & 2y_1z_1 & {z_1}^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ {x_n}^2 & 2x_ny_n & 2x_nz_n & {y_n}^2 & 2y_nz_n & {z_n}^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_{xx} \\ D_{xy} \\ D_{xz} \\ D_{yy} \\ D_{yz} \\ D_{zz} \end{pmatrix} \qquad [6]$$

n – Während der Messung verwendeter diffusionswichtender Gradient

In [6] sind nach einer erfolgreichen diffusionsgewichteten Messung bis auf die D_{ij} alle Anteile des Gleichungssystems bekannt und dieses kann mit herkömmlichen Algorithmen gelöst bzw. geschätzt werden. Diese Schätzung erfolgt beispielsweise mit der Methode der kleinsten Quadrate (method of least squares).

Rauschen oder Messartefakte beeinflussen die Ergebnisse der Schätzung in ihrer Genauigkeit, weshalb das diffusionsgewichtete Experiment zwecks Mittelung der Daten wiederholt wird und/oder nicht nur sechs Gradientenvektoren verwendet werden. Nach derzeitigem wissenschaftlichen Stand ist eine valide Schätzung des Diffusionstensors ab einer Anzahl von 30 Gradientenvektoren anzunehmen (Jones, 2004).

Um die Richtung und Stärke der Diffusion in einem Messpunkt aus dem Diffusionstensor zu gewinnen, wird dieser mittels der Lösung des sogenannten *Eigenwertproblems* (siehe auch *Diagonalisierung*) in seine drei Eigenvektoren (v_1, v_2, v_3) und einem jeweils zugehörigen Eigenwert (λ_1, λ_2, λ_3) zerlegt. Die Eigenwerte stellen sozusagen die Stärke der Diffusion in der Richtung ihres Eigenvektors dar. Der Eigenvektor v_1 mit dem

größten Eigenwert λ_1 stellt die Hauptrichtung der Diffusion in dem Messpunkt dar, alle Eigenvektoren sind orthogonal zueinander ausgerichtet (Haupteigenvektor, engl.: principal eigenvector, PEV).

2.3 Visualisierung und Traktographie

Da die diffusionsgewichteten Daten von höherer Dimensionalität sind und nicht einfach wie herkömmliche Graustufenbilder der MRT-Bildgebung dargestellt werden können, bedarf es einiger besonderer Techniken bezüglich der Visualisierung.

Zum einen wird, um der klassischen Schnittbilddarstellung gerecht zu werden, die Diffusion mit Hilfe von sogenannten Indizes dargestellt. Üblicherweise verwendet man hier die mittlere Diffusivität und die fraktionale Anisotropie. Die mittlere Diffusivität stellt einfach den Mittelwert der drei Eigenwerte dar [7]. Die fraktionale Anisotropie ist die Standardabweichung der Eigenwerte dividiert durch den Mittelwert der Eigenwertquadrate [8]. Sie ist ein Maß für die Gerichtetheit der Diffusion.

$$\bar{\lambda} := \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3} \qquad [7]$$

$$FA := \sqrt{\frac{3\left(\left(\lambda_1 - \bar{\lambda}\right)^2 + \left(\lambda_2 - \bar{\lambda}\right)^2 + \left(\lambda_3 - \bar{\lambda}\right)^2\right)}{2(\lambda_1^2 + \lambda_3^2 + \lambda_3^2)}} \qquad [8]$$

Die fraktionale Anisotropie besitzt einen Wertebereich von 0 bis 1, wobei 0 absolut isotrope (ungerichtete) und 1 absolut anisotrope (gerichtete) Diffusion bedeuten. Als eine weitere wichtige Möglichkeit der Schnittbilddarstellung wäre das Haupteigenvektorbild zu nennen, genauer gesagt die farbliche Kodierung der x-, y- und z-Komponenten des Haupteigenvektors v_1. Dem Wert x wird dabei die Farbe Rot, dem Wert y die Farbe Grün und dem Wert z die Farbe Blau zugeordnet (Pajevic et al., 1999). In Abb. 2 sind diese Index-Bilder dargestellt, zuzüglich des ungewichteten $\vec{B}_0$-Bildes, welches das S_0-Signal in der Stejskal&Tanner-Gleichung darstellt.

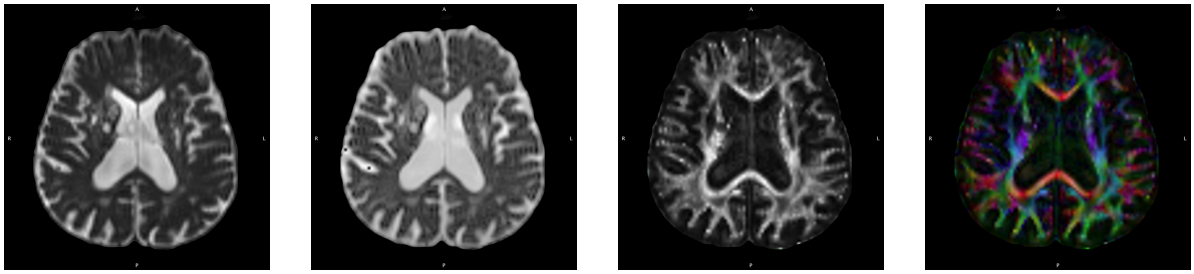

Abb. 2: Ungewichtet ($\vec{B}_0$-Bild), Mittlere Diffusivität (MD), Fraktionale Anisotropie (FA), Haupteigenvektorbild; (von links nach rechts)

Eine gänzlich andere Form der Visualisierung der Tensordaten stellt die sogenannte Traktographie dar. Während die vorgestellten Indexbilder eine zweidimensionale Beurteilung der Diffusion in einem Schnittbild erlauben, wird mit der Traktographie der Verlauf größerer Nervenbündel indirekt, nicht-invasiv und *in vivo* rekonstruiert. Nachdem jeder Tensor des gemessenen Datensatzes in seine Eigenvektoren und Eigenwerte zerlegt wurde, besitzt jeder Messpunkt einen Haupteigenvektor, der für die Traktographie verwendet wird. So verfolgt beispielsweise der sogenannte FACT-Algorithmus (fiber assignment by continuous tracking) (Mori et al., 1999) ausgehend von einem Saatpunkt die Haupteigenvektoren von einem Messpunkt zum nächsten, bis Abbruchkriterien das *Tracking* beenden. Ein stetiger Verlauf ist entstanden und damit ein Nervenfaserbündel (engl.: fiber tract) rekonstruiert worden. Die Abbruchkriterien bestehen bei der Verwendung von FACT aus einer minimalen Länge der rekonstruierten Faser, dem Winkel zwischen zwei aufeinanderfolgenden Traktographieschritten und der fraktionalen Anisotropie.

In Abb. 3 wird die Funktionsweise von FACT dargestellt. Während im linken Bild der einfachste vorstellbare Ansatz, das Aneinanderreihen der Haupteigenvektoren, zu einem diskreten Pfad im Vektorfeld führt, erweitert FACT (im rechten Bild) das Verfahren um die Vorgabe, dass abhängig vom Schnittpunkt des Vektors an einer Voxelgrenze das nächste Voxel ausgewählt wird. Durch diese kontinuierlichen Schnittpunkte werden die korrekten Voxel ausgewählt und die Faser kann rekonstruiert werden. Diese Faser kann mithilfe von Visualisierungsverfahren aus der 3D-Computergrafik beliebig aufwendig angezeigt werden. Abb. 4 zeigt eine solche Darstellung, in der die Farbkodierung der rekonstruierten Fasertrakte vergleichbar mit dem Haupteigenvektorbild in Abb. 2 berechnet wurde. Diese Farbkodierung stellt eine zusätzliche, sofort zu überblickende Information bezüglich der Ausrichtung der Fasern im Raum dar und verbessert wesentlich die Wahrnehmung durch das menschliche Auge.

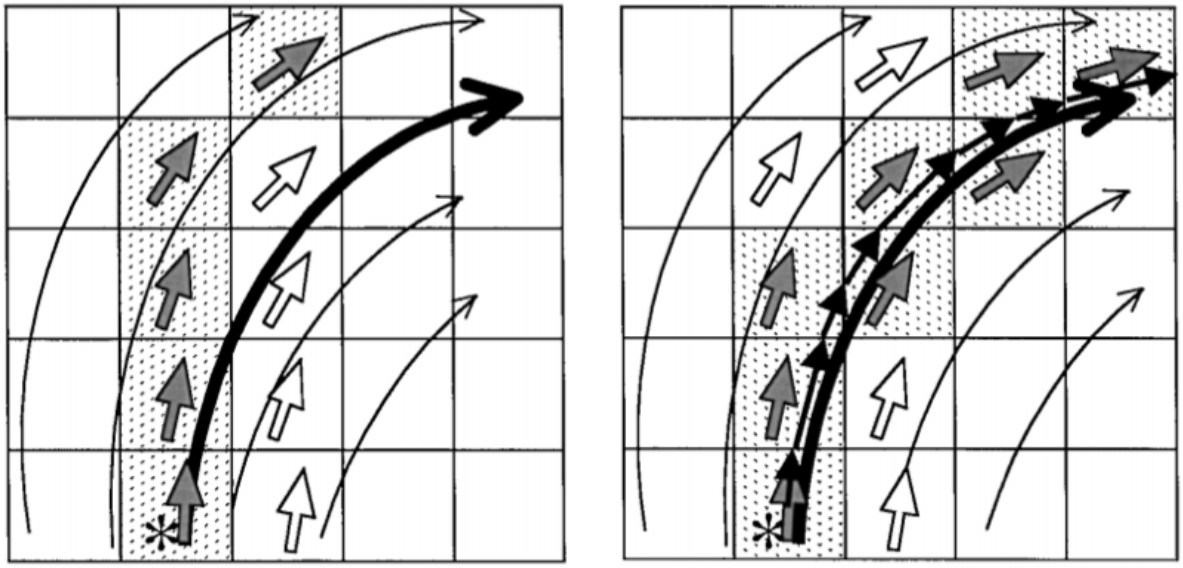

Abb. 3: Traktographie. Linke Abbildung zeigt das diskrete Verfolgen der Haupteigenvektoren, in der rechten Abbildung wird das „fiber assignment by continuous tracking“ (FACT) dargestellt. Man beachte die schraffierten Flächen, die den jeweiligen Verlauf der rekonstruierten Faser kennzeichnen. (Mori et al., 1999)

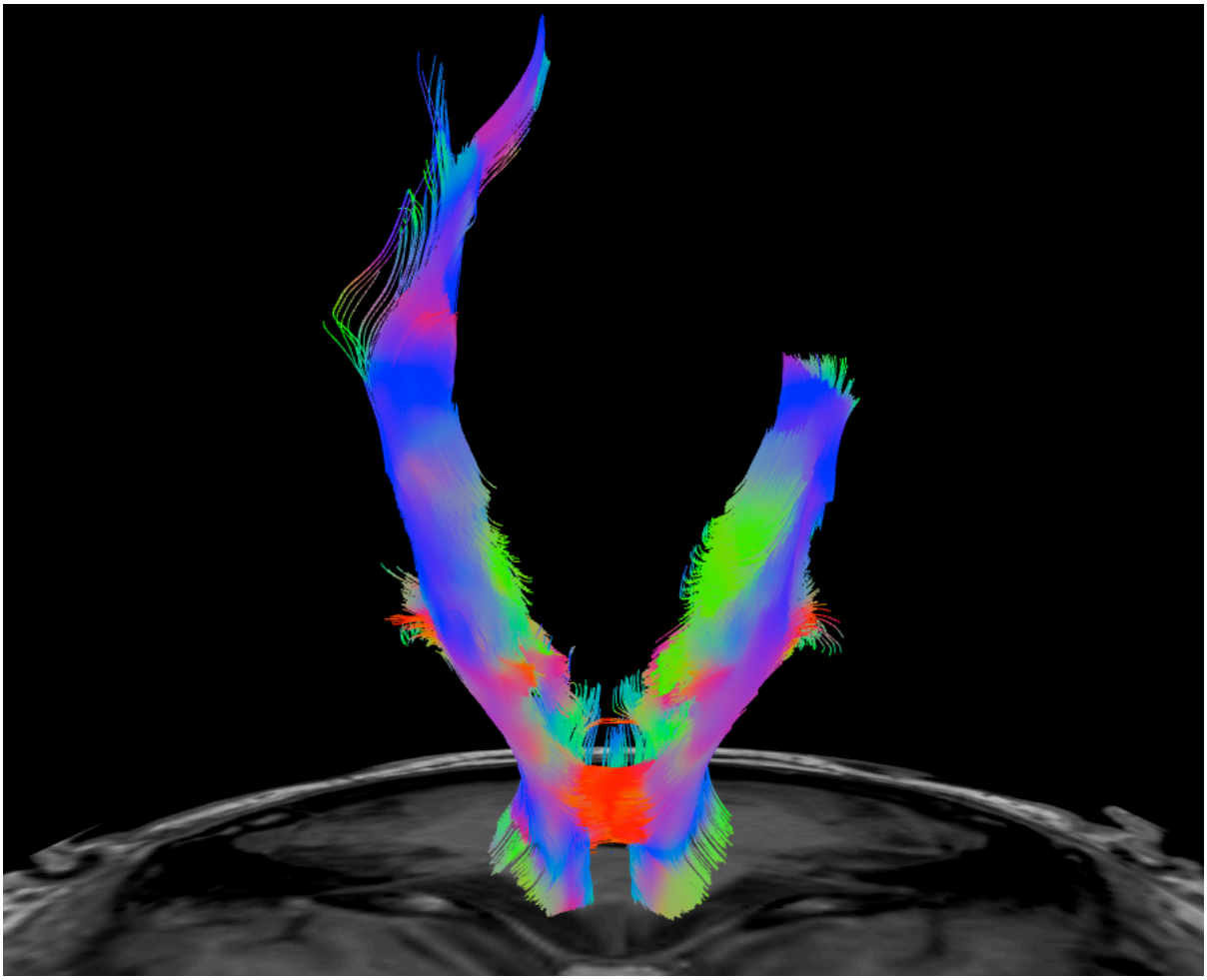

Abb. 4: Fiber Tracking. Das Bild stellt einen Teil des pyramidalen Bahnensystems bei einem Patienten im chronischen Stadium nach Schlaganfall mit einer Schädigung im Bereich der Capsula Interna dar.

2.4 Probanden

14 Patienten (mittleres Alter: 62 Jahre; SD: 12,3 Jahre; Altersbereich: 45-81 Jahre; 3 Frauen und 11 Männer) mit unilateralen Läsionen in der Capsula Interna (mittleres Läsionsalter: 82,1 Wochen; SD: 28,3 Wochen; Läsionsaltersbereich: 42,5-134,1 Wochen), verifiziert in hochaufgelösten T1-gewichteten Datensätzen, wurden in diese Vergleichsarbeit eingeschlossen. Im Allgemeinen zeigten die Patienten eine moderate Behinderung der Griffstärke in der paretischen Hand (betroffene Hand: 31,7 ± 8,5 kg; nicht-betroffene Hand: 34,7 ± 9,4 kg; $t_{13} = 2{,}13$; $p = 0.028$; one-tailed). Zusätzlich wurden 22 gesunde rechtshändige Probanden untersucht (mittleres Alter: 48,3 Jahre; SD: 21,6 Jahre; Altersbereich: 25-78 Jahre; 17 Frauen und 5 Männer), um eventuelle Unterschiede in der quantitativen Beurteilung des Pyramidaltraktes zwischen den Hemisphären festzustellen.

2.5 Datenerhebung

Die diffusionsgewichtete Messung wurde in einem 3 Tesla MRT-Scanner (Verio, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer 32-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Als Sequenz für die DTI-Messung wurde die Siemens MDDW (Multi Directional Diffusion Weighting) Sequenz mit folgenden Parametern verwendet: Matrix 128x128 nativ; FOV: 230mm; Voxelgröße: 1,8mm^3 isotrop; kein Abstand zwischen den Schichtbildern; Anzahl der Schichtbilder: 80; Anzahl der Mittelungen: 1; Anzahl der diffusionswichtenden Gradienten: 64; b=1000s/mm^2; TR: 15300ms; TE: 107ms; gesamte Messzeit: 16min. Zusätzlich wurde ein anatomischer, T1-gewichteter Datensatz erstellt: Matrixgröße: 256x256; Voxelgröße: 1mm^3 isotrop; Anzahl der Schichtbilder: 176; TR: 2900ms; TE: 2,52ms.

2.6 Vorverarbeitung der Daten

Die Rohdaten, die nach der Messung am MRT-Scanner entstanden, wurden mit der Software *dcm2nii* (MRIcron) vom nativen DICOM-Format in das sogenannte NIFTI-Format umgewandelt, um die Daten mit den Programmen des FSL-Softwarepaketes (Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK) vorverarbeiten zu können. Diese Vorverarbeitung begann mithilfe von *eddy_correct*, einem Programm, welches Abweichungen durch subjekt-induzierte Bewegungen sowie sogenannte eddy-currents-Artefakte korrigiert. Wirbelströme (engl.: eddy currents) erzeugen lokale Magnetfeldverzerrungen und

äußern sich als räumliche Verzerrungen in den Bildern. Der nächste Schritt bestand darin, die Bilddaten von allen Anteilen zu befreien, die nicht das Gehirn darstellen (skull stripping), was durch das Programm *bet* (brain extraction tool) erreicht wurde. Ein skull stripping wird beispielsweise durchgeführt, um bei der Bildregistrierung von zwei verschiedenen Datensätzen das automatische Finden einer bestmöglichen räumlichen Übereinstimmung zu erleichtern. Da im nächsten Schritt der Vorverarbeitung mit den Programmen *flirt* und *fnirt* eine möglichst genaue Bildregistrierung einerseits der DTI-Daten mit dem T1-Datensatz und andererseits des T1-Datensatzes mit dem sogenannten MNI-Normgehirn erreicht werden sollte, stellt das skull stripping einen wesentlichen Zwischenschritt dar. *Flirt* (FMRIB's Linear Image Registration Tool) wurde verwendet, um, wie der Name bereits vermuten lässt, eine lineare (affine) Bildregistrierung zwischen den DTI-Daten und dem T1-Datensatz durchzuführen. Das Programm *fnirt* (FMRIB's Nonlinear Registration Tool) wurde verwendet, um eine nicht-lineare Bildregistrierung zwischen dem T1-Datensatz und dem MNI-Normgehirn (Montreal Neurological Institute, Montreal, Kanada) zu berechnen, eine nicht-lineare Verformung der Bilddaten mit dem Ziel der Normalisierung des Datensatzes (MNI space). Aus dieser Kette der Bildregistrierungen wurde eine zusammengefasste Transformationsvorschrift berechnet, die, wenn angewendet, die DTI-Daten direkt normalisieren würde. Diese Transformation der DTI-Daten war jedoch nicht erwünscht, da Transformationen, vor allem jene nicht-linearer Natur, komplexe und damit schwer nachvollziehbare Änderungen der Daten bedeuten. Das Programm *invwarp* wurde daher verwendet, um die zusammengefasste Transformationsvorschrift zu invertieren. Diese Inverse wurde benutzt, um einen Atlasdatensatz, die JHU-Whitematter-Labels im MNI-Raum, die ein Teil des FSL-Paketes sind, für jeden Patienten beziehungsweise Probanden zu denormalisieren, also in das individuelle Koordinatensystem des jeweiligen Subjektes zu transformieren. Dies hatte den Vorteil, dass die ursprünglichen DTI-Daten, abgesehen von der Korrektur mit *eddy_correct*, keinen weiteren Veränderungen unterworfen wurden. Der Atlasdatensatz enthält alle wesentlichen Strukturen der weißen Substanz im menschlichen Gehirn, unter anderem auch das hier interessierende hintere Knie der Capsula Interna. Der letzte Schritt betraf die Gradientenvektoren, die bekanntlich beschreiben, aus welcher Richtung die Gradienten im MRT-Scanner auf die zu messende Person einwirken. Das Subjekt und die Gradienten sind Komponenten im selben Koordinatensystem. Diese Komponenten müssen relativ zueinander immer in

identischer Beziehung sein. Rotationen, wie sie beispielsweise durch die Bewegungskorrektur berechnet und dann auf die DTI-Daten angewendet werden, verändern diese relative Beziehung von Subjekt und Gradientenvektoren zueinander. Eine Korrektur wurde angewendet, die durch die Transformation aller Vektoren mit den Rotationsanteilen der durchgeführten Bildregistrierungen erfolgte.

2.7 Kombinationen der Parameterschwellenwerte

Eine Übersicht einer Auswahl diverser Publikationen, welche die Diffusionstensor-Traktographie verwendeten, zeigte, dass die Parameter FA, WINKEL und LÄNGE in einem ausgedehnten Wertebereich angewendet wurden (Reich et al., 2006; Wakana et al., 2007; Nelles et al., 2008; Radlinska et al., 2010; Sullivan et al., 2010; Balci et al., 2012; Borich et al., 2012). Für die FA konnte ein Bereich zwischen 0,13 bis 0,2 identifiziert werden, für WINKEL wurden Werte zwischen 27° bis 41° gefunden und für LÄNGE der Wert 37,5mm (Sullivan et al., 2010). Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden folgende Parameterschwellenwerte festgelegt, welche die gefundenen Wertebereiche komplett abdeckten und teilweise erweiterten:

- FA: 0,1 | 0,2 | 0,3
- WINKEL: 20° | 30° | 45°
- LÄNGE: 25mm | 50mm

Diese acht Werte ergaben damit insgesamt 18 Parameterschwellenwert-Kombinationen (Tab. 1).

Kombination	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
FA	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0.3
WINKEL (°)	20	20	20	30	30	30	45	45	45	20	20	20	30	30	30	45	45	45
LÄNGE (mm)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	50	50	50	50	50	50	50	50	50

Tab. 1: Die mit DTT getesteten Parameterschwellenwert-Kombinationen

2.8 Java®DTI

Im Zuge dieser Arbeit wurde die Software Java®DTI entwickelt, um die vorher beschriebenen Schritte der Tensorberechnung, Darstellung der Indexbilder, Visualisierung der rekonstruierten Nervenfaserbündel und quantitative Auswertung

effizient durchführen zu können. Ein wesentliches Ziel der Entwicklung war es, die einzelnen Schritte der Verarbeitung der diffusionsgewichteten Datensätze so transparent wie möglich zu gestalten, um den Fokus des Benutzers weitestgehend auf die eigentliche Aufgabe, die Auswertung dieser Datensätze, zu lenken und nicht auf die technischen Probleme und Entscheidungen, die bei einer, wie in diesem Fall außerdem komplexen, Datenverarbeitung zwangsläufig entstehen.

2.8.1 Technische Informationen

Die Verarbeitung großer, multidimensionaler Datenmengen wie sie beispielsweise nach einer diffusionsgewichteten MRT-Messung entstehen, erfordert einige technische Maßnahmen, um den Anforderungen gerecht zu werden.

Im Abschnitt **2.5** wurden die am MRT-Scanner eingestellten Messparameter dokumentiert. Um einen kleinen Eindruck bezüglich der Anforderungen an Speicher und CPU eines Rechners zu bekommen, wird hier mit einer einfachen Rechnung die Größenordnung des Problems der Datenverarbeitung dargestellt. Gemessen wurden in der angegebenen Sequenz $128 * 128 * 80 = \mathbf{1310720}$ Voxel für ein Volumen, welches den kompletten Kopf enthält. Für die Diffusionstensorbildgebung musste dieser Kopf mit Hilfe der diffusionswichtenden Gradienten zusätzlich 64-mal gemessen werden. Mit Gleichung [6] entstehen dadurch 1,3 Millionen überbestimmte Gleichungssysteme mit jeweils 64 Gleichungen, die wie beschrieben mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate gelöst werden müssen, um die Komponenten der Diffusionstensoren zu bestimmen. Es ist davon auszugehen, dass der Umfang der Datensätze mit der Weiterentwicklung der MRT-Systeme ansteigen wird und damit die Ansprüche an die datenverarbeitenden Systeme. Durch die sogenannte 64bit-Unterstützung ist es Java®DTI möglich, nahezu beliebig große Datensätze einzulesen und zu verarbeiten. Die 64bit-Unterstützung ist ein technisches Synonym dafür, dass Programme, die für ein 64bit-fähiges Betriebssystem entwickelt wurden, große Arbeitsspeichermengen anfordern und für ihre Zwecke verwenden können. Während die 32bit-fähigen Vorgängersysteme jedem Programm einen Arbeitsspeicher von ca. 4 Gibibyte (2^{32} Byte ≈ 4 Milliarden Byte) zur Verfügung stellen konnten, besteht in einem 64bit-fähigen Betriebssystem nach heutigen Maßstäben nur eine Begrenzung in der physikalisch verbauten Speichermenge, da mit 2^{64} Byte (≈ 16 Exbibyte ≈ 16 Milliarden Gibibyte) auf absehbare Zeit jede verbaubare Hauptspeichermenge adressiert werden kann. Kurz

gefasst bedeutet diese 64bit-Unterstützung durch Java®DTI eine hohe Zukunftssicherheit.

Um die bereits erwähnte hohe Zahl der Berechnungsschritte effizient abarbeiten zu können, wurden die meisten rechenintensiven Funktionen parallelisiert. Das bedeutet, dass auf einem Rechner, der nicht nur über einen CPU-Kern verfügt, sondern zum Beispiel über vier oder acht, die Berechnung der Funktionen auf die einzelnen Kerne verteilt und die Berechnungszeit entsprechend nahezu geviertelt beziehungsweise geachtelt werden kann, um auch bei zeitlich intensiven Berechnungsprozessen schnell ein Feedback an den Anwender zurückgeben zu können und den „Fluss“ der Auswertung nicht wesentlich zu stören.

Ein weiterer wesentlicher Punkt bestand darin, die Visualisierung sowohl hinsichtlich ihrer sichtbaren als auch ihrer technischen Qualität zu optimieren. Die Darstellung derart komplexer Daten sollte einerseits für den Anwender optisch ansprechend sein und andererseits die erwünschte optische Qualität durch ihren rechentechnischen Aufwand nicht zu sehr den Arbeitsfluss stören. Die heutige Computergrafik bietet hinreichende Möglichkeiten, um auch die realistischsten Visualisierungen zu erzeugen. Für die hier gezeigte Anwendung ist aber ein Kompromiss zwischen Darstellungsqualität und der für den Anwender gefühlten Geschwindigkeit zu finden, da möglichst realistische oder extrem hochqualitative Darstellungen entsprechende Rechenleistung benötigen.

Moderne Grafikhardware bietet die Möglichkeit, mit einer speziellen Programmiersprache die GPU (Graphics Processing Unit) direkt zu programmieren und Rechenaufgaben, die vormals die CPU des Rechners übernehmen musste, auszulagern. Hier wären beispielsweise Schattierungsmethoden in einer 3D-Szene zu nennen, die bei gleicher Darstellungsgeschwindigkeit mit wesentlich höherer Qualität durch die GPU berechnet werden können als durch die CPU. In **Abb. 5** wird ein Vergleich von drei wesentlichen Schattierungsmodellen (Shading model) der Computergrafik dargestellt. Schattierungsmodelle simulieren die Oberflächeneigenschaften von Objekten in einer 3D-Szene und berechnen beispielsweise, wie sich künstliche Materialeigenschaften oder verschiedene Lichtquellen bzw. Beleuchtungsarten auf die eigentliche Darstellung auf dem Computermonitor auswirken. Das sogenannte Flat-Shading bietet hierbei die höchste Performance, aber wie in **Abb. 5** vor allem in der Vergrößerung erkennbar die schlechteste visuelle Qualität. Die Schattierung nach Gouraud vermeidet bereits die

Darstellungsartefakte, die Sichtbarkeit einzelner Kompartimente (Triangles) des 3D-Modells, kann aber nicht an jeder Stelle überzeugend die Beleuchtung simulieren. Das Phong-Shading als dritte Variante, besitzt die größte Darstellungsqualität, da die Simulation der Oberflächeneigenschaften hier explizit für jedes dazustellende Pixel berechnet wird. Der dafür notwendige Berechnungsaufwand fällt durch die Möglichkeit der direkten GPU-Programmierung moderner Grafikhardware nicht mehr wesentlich ins Gewicht, so dass auch Darstellungen mit sehr hoher Qualität in Echtzeit berechnet werden können.

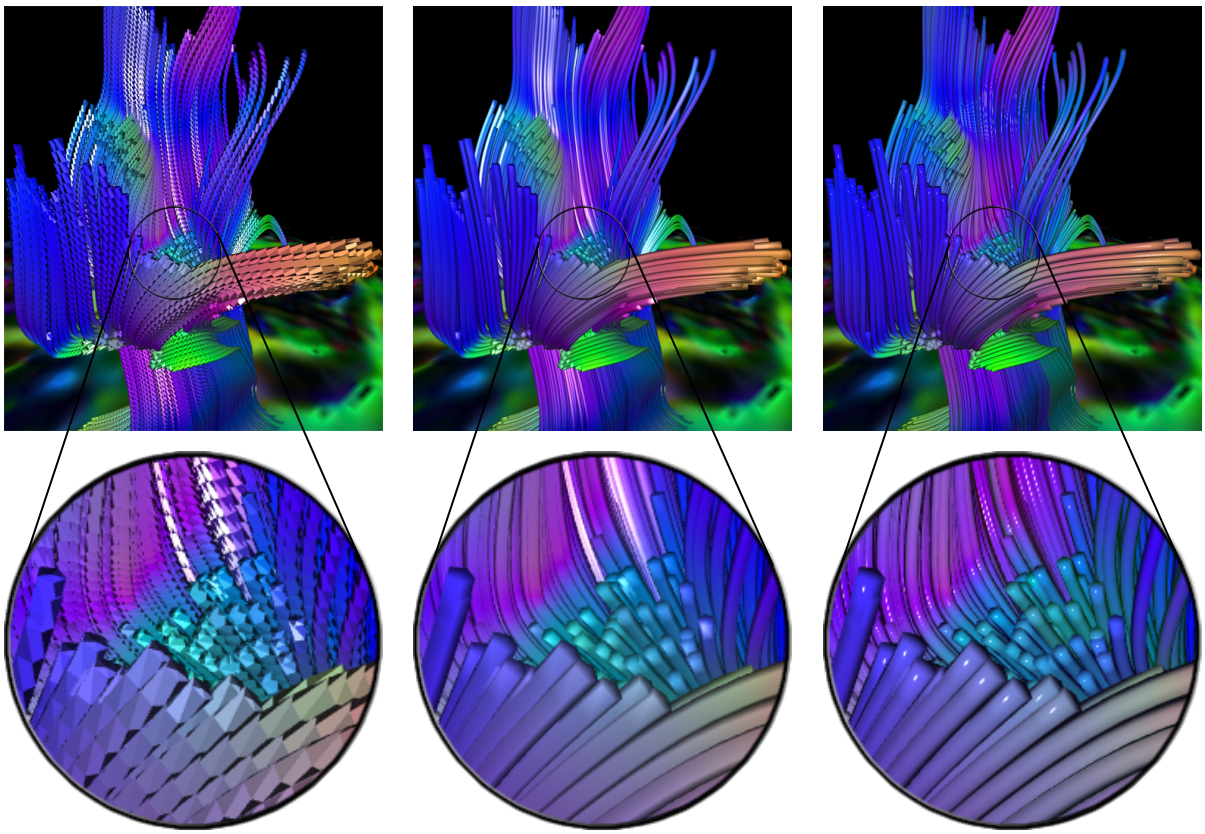

Abb. 5: Vergleich drei verschiedener Schattierungsmodelle der Computergrafik (Flat-Shading, Gouraud-Shading, Phong-Shading; von links nach rechts).

Als ein letzter wichtiger Punkt wären die Voraussetzungen bzgl. der Betriebssysteme zu nennen, also der Plattformen, auf denen Java®DTI verwendet werden kann. Obwohl das Windows-Betriebssystem von Microsoft eine sehr weite Verbreitung besitzt, sind gerade im wissenschaftlichen Bereich und im Bereich des High-Performance-Computing Systeme wie Unix, Linux und Mac OS X ebenfalls weit verbreitet. Die Programmiersprache Java wurde daher für die Implementierung von Java®DTI gewählt,

da einmal damit entwickelte Software theoretisch und in den meisten praktischen Fällen auf nahezu allen wesentlich Plattformen sofort lauffähig ist.

2.8.2 Nutzererlebnis (User experience)

Entscheidend für eine effektive und effiziente Arbeitsweise war die Entwicklung einer in ihrem sichtbaren Funktionsumfang reduzierten Oberfläche, d.h. wenige Bedienelemente, die komplexe Funktionen schnell aktivieren und gleichzeitig in ihrer Reduktion viel Platz auf dem verwendeten Bildschirm lassen, um die eigentlichen Daten großflächig zu visualisieren. Alle wesentlichen Funktionen wurden mit Tastenkürzeln versehen, um auch computeraffineren Benutzern ein schnelleres Arbeiten und Auswerten mit dem Programm zu ermöglichen.

Im Abschnitt **2.6** wurde dargestellt, wie die Vorverarbeitung der diffusionsgewichteten Daten mit Hilfe der FSL Toolbox durchgeführt wurde. Da sich diese Vorverarbeitungs-*Pipeline* als sehr effektiv herausstellte und mit sogenannten *Bash-Skripten* auch für eine große Anzahl von Datensätzen eignete, wurde Java®DTI darauf ausgelegt, die Resultate dieser Pipeline direkt einlesen zu können. Dazu gehörte die Möglichkeit, neben dem DICOM-Format vor allem auch das NIFTI-Format in seinen diversen Formen zu unterstützen, die durch dcm2nii erstellten und für die Diffusionstensorberechnung notwendigen Gradientenvektordateien (bvec-Dateien) direkt einlesen zu können sowie das Laden der denormalisierten Atlasdaten. Java®DTI unterstützt dabei nicht nur binäre Masken (0 für nicht relevante Voxel = Hintergrund, 1 für die relevanten Voxel einer ROI oder anatomischen Struktur), sondern auch Multi-ROI- bzw. Multi-Struktur-Datensätze, die in einer NIFTI-Datei mehrere für den Anwender interessierende Strukturen enthalten. Ein integriertes Tool in Java®DTI ist in der Lage, diese Daten zu teilen und in für die Auswertung nutzbare Regions-of-Interests zu konvertieren. Zusätzlich können sogenannte XML-Dateien (e**X**tensible **M**arkup **L**anguage) geladen werden, Dateien, die Beschreibungen und Namen der geladenen ROIs enthalten, um auch während der Auswertung in Java®DTI und nach dem Speichern der Ergebnisse mit aussagekräftigen Namen zu arbeiten, die vordefiniert und damit auch standardisiert werden können. Zudem ist der Anwender damit nicht genötigt, sich bei jedem neuen Datensatz erneut mit der Namensgebung der ROIs beschäftigen zu müssen. Abgesehen von dem Laden von vorgefertigten ROIs in das Programm stellt dieses auch diverse Möglichkeiten bereit, schnell und unkompliziert Masken interessierender Strukturen manuell bzw.

semi-automatisch zu erstellen. Hierzu gehören das manuelle voxelweise Markieren relevanter Voxel mit einem Zeichenwerkzeug, das Ausfüllen umrandeter Strukturen und der sogenannte „Zauberstab“. Der Zauberstab ist in der Lage, Voxelintensitätswerte automatisch auszuwählen, die einerseits in einem bestimmten Intensitätsbereich liegen und andererseits räumlich miteinander verbunden sind. Wird z.B. durch den Anwender ein bestimmtes Voxel auf dem Bildschirm mit dem Graustufenwert 128 ausgewählt und ein Bereich von 32 vorher festgelegt, würde Java®DTI alle räumlich zusammenhängenden Voxel im Intensitätsbereich 96-160 auswählen. Dieser Vorgang kann nach Einstellung durch den Anwender sowohl in der Ebene (also dem aktiven Schichtbild) als auch in allen drei Dimensionen des geladenen Datensatzes passieren. Zusätzlich ist eine räumliche Manipulation der geladenen bzw. selbst erstellten ROIs durch Möglichkeiten zur Verschiebung entlang der und Rotation um die drei Achsen x, y und z für den Anwender verfügbar.

Nachdem der Anwender Datensatz und ROIs geladen bzw. erstellt hat, besteht die Möglichkeit, umfangreiche Informationen und rudimentäre deskriptive Statistiken zu erstellen und anzuzeigen. Die dargebotenen Informationen enthalten die wesentlichen, in der aktuellen Literatur favorisierten Indizes bezüglich der Diffusionstensorbildgebung, so z.B. die fraktionale Anisotropie, die mittlere (MD), die axiale (AD) und die radiale Diffusivität (RD). Die deskriptive Statistik enthält den Mittelwert des jeweiligen Indexes und die zugehörige Standardabweichung. Der Anwender kann diese Daten inklusive der ROI-Definition abspeichern und erhält je nach Einstellung kurze Tabellen mit den Mittelwerten oder ausführliche Tabellen mit Informationen über jedes Voxel der ROI. Die gespeicherten Tabellen liegen in einem Format vor, das von den meisten verfügbaren Tabellenkalkulationsprogrammen sofort eingelesen werden kann.

2.9 ROI-Analyse in Java®DTI

Nach der vorher beschriebenen Vorverarbeitung der Daten mit FSL wurden diese in Java®DTI geladen und die Berechnung der Diffusionstensoren wurde durchgeführt. Die im Vorverarbeitungsschritt erzeugten zugehörigen Atlasdaten wurden für jeden individuellen Datensatz geladen und die interessierenden Regionen (*engl.*: ROI - Region-of-Interest), nämlich das hintere Knie der Capsula Interna links- und rechtsseitig, ausgewählt (Abb. 6).

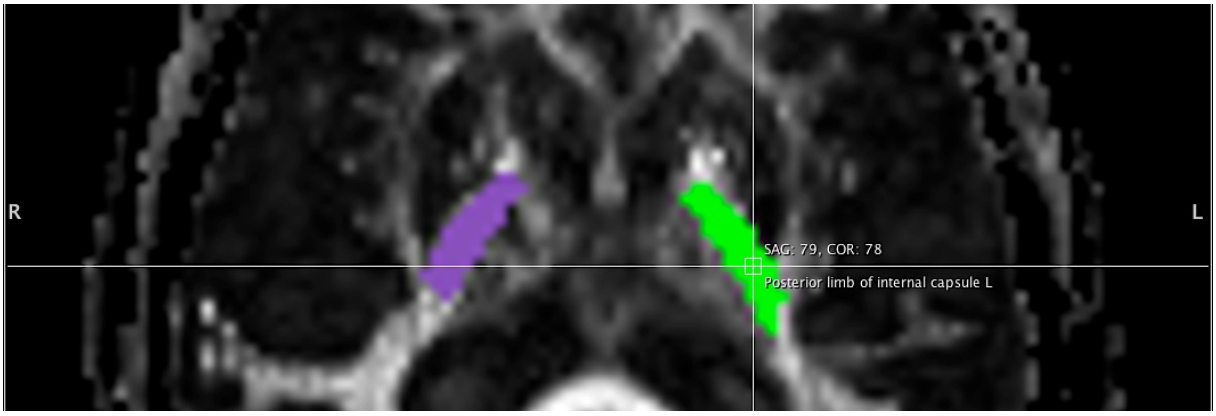

Abb. 6: Das Bild zeigt die denormalisierten ROIs des hinteren Knies der Capsula Interna rechts- bzw. linksseitig

Die ROIs bestanden im Grunde aus Voxel-Koordinaten, die jeweils den Punkt im DTI-Datensatz angeben, der als Ausgangspunkt (Saatpunkt, *engl.*: Seedpoint) für die Traktographie verwendet werden sollte. Da diese ROIs durch den automatisierten Prozess der Denormalisierung erzeugt wurden, konnte die Verzerrung (bias) durch den Anwender bei einer alternativen ROI-Erstellung, dem manuellen Zeichnen, minimiert werden. Die in Tab. 1 angegebenen Parameterschwellenwert-Kombinationen wurden unmittelbar in die dafür vorgesehenen Bedienelemente eingegeben und die Traktographie für diese ROIs durchgeführt (Abb. 7).

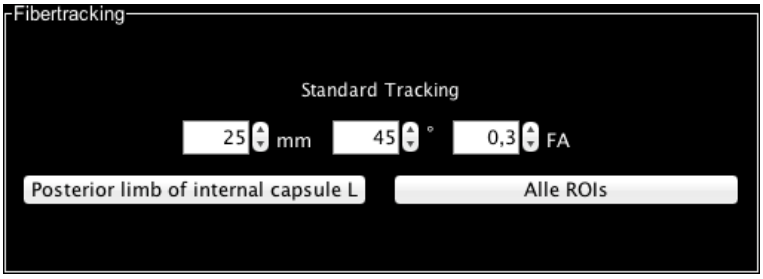

Abb. 7: Eingabefelder für die Traktographieparameter

Für jede ROI wurden die rekonstruierten Fasertrakte gezählt und die mittlere fraktionale Anisotropie berechnet.

2.10 Statistik

Aufgrund der individuellen Denormalisierung des Atlasdatensatzes entstanden für jeden Patienten bzw. Probanden variable ROI-Größen. Dies machte eine Normalisierung der gezählten Fasertrakte durch die ROI-Größe notwendig, indem die Anzahl der Fasertrakte durch die Anzahl der zu der zugehörigen ROI enthaltenen Voxel geteilt

wurde. Mit diesen Zahlen wurde ein sogenannter Lateralisationsindex (LI) berechnet, welcher anzeigt, wie sich die rekonstruierten Fasern auf die Hemisphären verteilen [9].

$$LI = \frac{FC_{naff} - FC_{aff}}{FC_{naff} + FC_{aff}} \quad [9]$$

FC_{naff} – Normalisierte Anzahl der rekonstruierten Fasertrakte der nicht-betroffenen bzw. dominanten (linken) Hemisphäre
FC_{aff} – Normalisierte Anzahl der rekonstruierten Fasertrakte der betroffenen bzw. nicht-dominanten (rechten) Hemisphäre

Der Lateralisationsindex besitzt einen Wertebereich zwischen -1 und 1, wobei LI>0 mehr rekonstruierte Fasertrakte in der nicht-betroffenen bzw. dominanten Hemisphäre, LI=0 keinen Unterschied zwischen den Hemisphären und LI<0 mehr rekonstruierte Fasertrakte in der betroffenen bzw. nicht-dominanten Hemisphäre anzeigt.
IBM SPSS Statistics in Version 21 wurde für die Berechnung der folgenden statistischen Tests verwendet.
Die mittleren FA-Werte der ROIs wurden genutzt, um gepaarte t-Tests sowohl für die Gruppe der Patienten bezüglich der Unterschiede zwischen der betroffenen und nicht-betroffenen Hemisphäre als auch für die Gruppe der gesunden Probanden bezüglich der Unterschiede zwischen der dominanten und nicht-dominanten Hemisphäre zu berechnen.
Weiterhin wurde eine univariate, mehrfaktorielle Varianzanalyse mit wiederholter Messung (engl.: repeated-measures ANOVA) durchgeführt. Als unabhängige Variablen bzw. Faktoren wurden FA, WINKEL und LÄNGE verwendet, die abhängige Zielvariable stellte der Lateralisationsindex dar. Im Falle der Verletzung Mauchlys Sphärizitäts-Kriteriums, eine Voraussetzung für die Validität des ANOVA-Tests, wurde die sogenannte Huynh-Feldt-Korrektur angewendet, um entsprechende Freiheitsgrade zu etablieren. Für signifikante Haupteffekte und Interaktionen wurden die sogenannten einfachen Haupteffekte berechnet, welche beispielsweise erklären können, welcher Faktor oder welche Ausprägung dieses Faktors eine Interaktion von Faktoren am stärksten beeinflusst.
Als letzter Schritt wurden gepaarte t-Tests berechnet, um festzustellen, welche der Parameterschwellenwert-Kombinationen den signifikantesten Unterschied zwischen den Hemisphären darstellen kann. Um die Kombination mit dem größten Effekt bezüglich der Unterschiede festzustellen, wurde die Effektgröße mit Hilfe von Cohens' d berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Fraktionale Anisotropie

Die Auswertung der inter-hemisphäriellen Unterschiede bezüglich der fraktionalen Anisotropie zeigte einen höheren mittleren FA-Wert (t (13) = -2,56; p= 0,024) für die nicht betroffene Hemisphäre in der Patientengruppe sowie einen höheren mittleren FA-Wert für dominante Hemisphäre in der Gruppe der gesunden Probanden (t (21) = 2,27; p = 0,034).

3.2 Einfluss der Parameter

3.2.1 Gruppe der Patienten

Die Ergebnisse der univariaten, mehrfaktoriellen Varianzanalyse mit wiederholter Messung für die Patientengruppe zeigten einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor FA (F (1,4; 18,1) = 11,58; p = 0,001) sowie eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren FA und WINKEL bezüglich des Lateralisationsindexes LI, F (2,9; 37,67) = 3,01; p = 0,044 (Abb. 8).

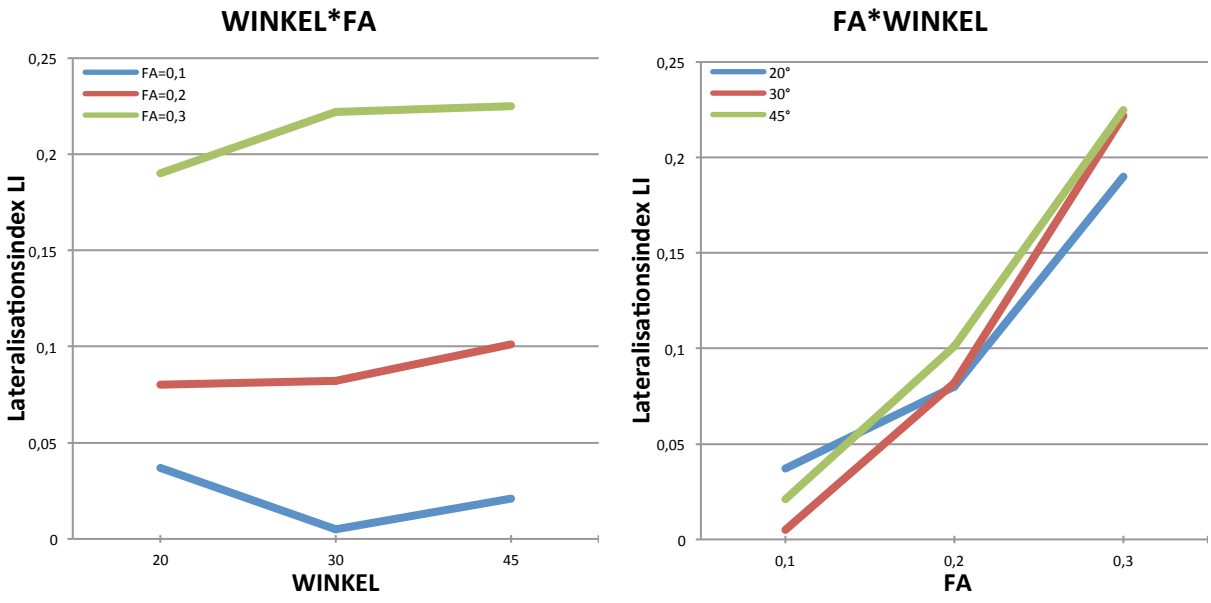

Abb. 8: Repeated-measures ANOVA: Interaktionsdiagramme für WINKEL*FA (a) und FA*WINKEL (b). Beide Diagramme illustrieren, dass der FA-Schwellenwert entscheidend für die Modulation des Lateralisationseffektes ist.

Die Post-Hoc-Analyse für den Haupteffekt FA zeigte, dass der LI für FA = 0,3 signifikant größer war als für FA = 0,2 (p < 0,008) oder für FA = 0,1 (p < 0,009).

Weitere Post-Hoc-Analysen wurden durchgeführt, um den Einfluss der Faktoren FA und WINKEL auf die signifikante Interaktion zwischen diesen beiden Faktoren zu bestimmen. Bei WINKEL = 30° zeigte sich, dass der Lateralisationsindex für FA = 0,3 signifikant größer war als für FA = 0,2 ($p < 0{,}009$) sowie für FA = 0,1 ($p < 0{,}007$). Bei einem eingestellten Winkel von 45° ergab der Post-Hoc-Test ein ähnliches Resultat, LI war wiederum für FA = 0,3 signifikant größer als für FA = 0,2 ($p < 0{,}009$) oder für FA = 0,1 ($p < 0{,}012$).

3.2.2 Gruppe der gesunden Probanden

Die univariate, mehrfaktorielle Varianzanalyse mit wiederholter Messung zeigte keine signifikanten Interaktionen oder Haupteffekte.

3.2.3 Effektgrößen

Gepaarte t-Tests wurden für die Patienten- und Probandengruppendaten berechnet, um diejenigen Parameterschwellenwerte zu identifizieren, welche die signifikantesten Unterschiede zwischen den Hemisphären zeigten. Obwohl die Gruppe der gesunden Probanden keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen in der ANOVA aufwies, wurden die t-Statistiken für diese Gruppe zu vergleichenden Darstellungszwecken berechnet. Die Ergebnisse der t-Tests sind in Tab. 2 zu sehen.

Weiterhin wurde Cohens' d verwendet, um die Effektgrößen zu berechnen (aufgetragen in Abb. 9). Ein d = 0,2 bedeutet hier einen kleinen statistischen Effekt, ein mittlerer Effekt wird mit d = 0,5 und ein großer Effekt durch d = 0,8 angezeigt. Für sowohl die Patienten- (d = 0,84) als auch die Probandengruppe (d = 0,5) zeigte sich, dass die selbe Parameterschwellenwertkombination (FA = 0,3, WINKEL = 45°, LÄNGE = 25mm) den größten Effekt auf den Lateralisationsindex, also den Unterschied zwischen den Hemisphären hatte.

LÄNGE	WINKEL	FA	Patientengruppe		Probandengruppe	
			t(13)	Cohens' d	t(21)	Cohens' d
25mm	20°	0,1	-1,16	0,31	-1,08	0,23
25mm	20°	0,2	-2,24	0,60	-1,41	0,30
25mm	20°	0,3	-3,03	0,81	-1,61	0,34
25mm	30°	0,1	0,05	0,01	-1,26	0,27
25mm	30°	0,2	-1,93	0,52	-1,81	0,39
25mm	30°	0,3	-2,92	0,78	-2,10	0,45
25mm	45°	0,1	-0,37	0,10	-0,80	0,17
25mm	45°	0,2	-2,36	0,63	-1,78	0,38
25mm	**45°**	**0,3**	**-3,14**	**0,84**	**-2,36**	**0,50**
50mm	20°	0,1	-1,35	0,36	-1,03	0,22
50mm	20°	0,2	-1,78	0,48	-1,00	0,21
50mm	20°	0,3	-2,33	0,62	-1,93	0,41
50mm	30°	0,1	-0,61	0,16	-0,91	0,19
50mm	30°	0,2	-1,70	0,45	-1,13	0,24
50mm	30°	0,3	-2,44	0,65	-1,72	0,37
50mm	45°	0,1	-1,01	0,27	-0,20	0,04
50mm	45°	0,2	-1,91	0,51	-1,05	0,22
50mm	45°	0,3	-2,47	0,66	-1,28	0,27

Tab. 2: t-Werte und Cohens' d der Parameterschwellenwertkombinationen für die Gruppen der Patienten und gesunden Probanden

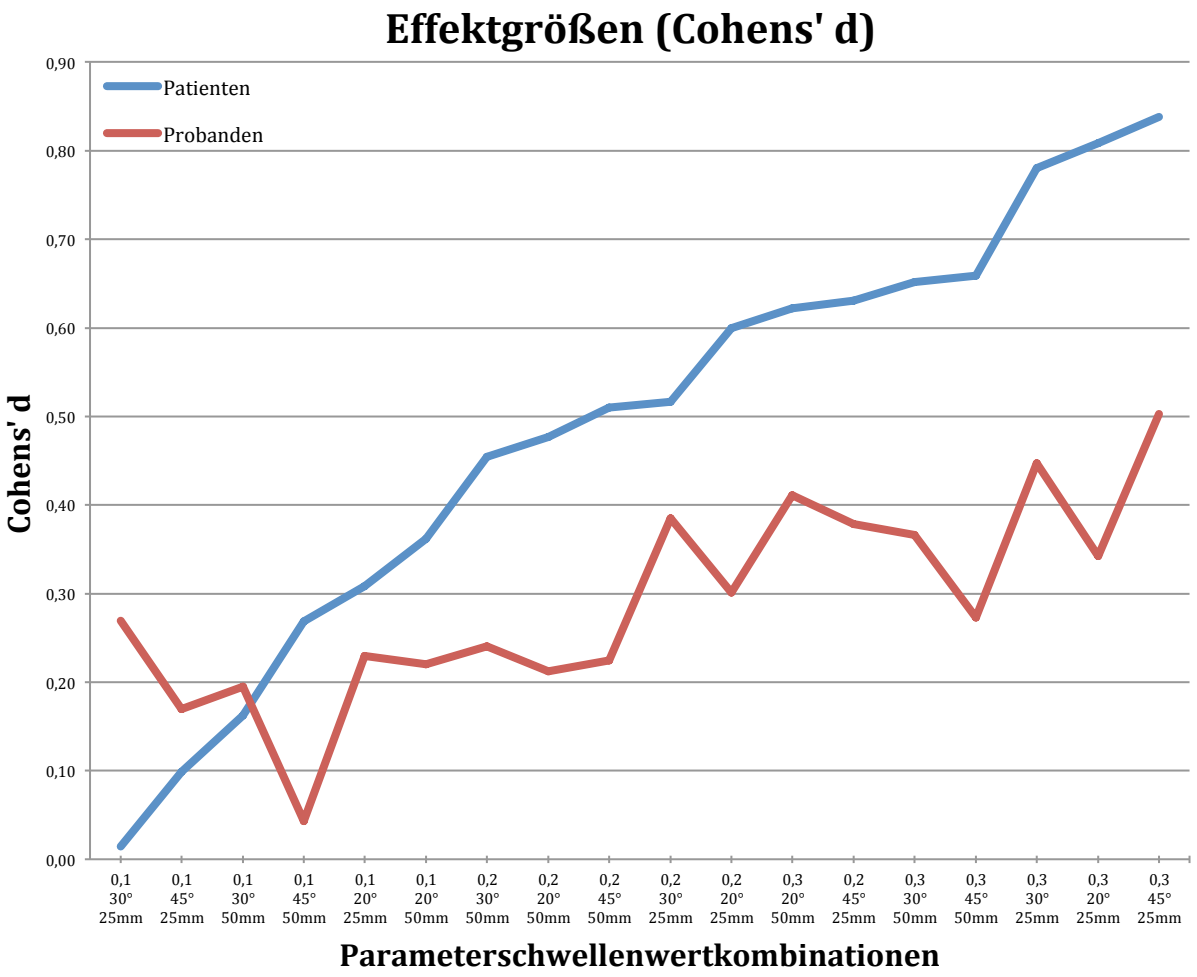

Abb. 9: Die Effektgrößen der getesteten Parameterschwellenwertkombinationen. Die Daten sind sortiert nach den Effektgrößen der Patientengruppe.

4 Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, auf welche Weise die Diffusionstensor-Traktographie durch die dafür notwendigen und vom Anwender frei einstellbaren Parameter beeinflusst wird. Weiterhin war eine zentrale Fragestellung, ob sich eine Kombination dieser Parameter identifizieren ließe, die im Bezug auf die Traktographie eine Differenz mit dem größten statistischen Effekt zwischen den Hemisphären des menschlichen Gehirnes aufzeigt. In Abhängigkeit von den verwendeten Schwellenwerten des jeweiligen Parameters konnte im Vergleich gezeigt werden, dass die Ergebnisse höchst variabel waren.

Als wahrscheinlich relevantester Parameter kann hierbei die fraktionale Anisotropie angesehen werden, da die Verwendung eines hohen FA-Schwellenwertes in signifikanten inter-hemisphäriellen Unterschieden zwischen den DTT-Werten resultierten. Hierbei wurden die DTT-Werte im hinteren Knie der Capsula Interna der betroffenen und nicht betroffenen Hemisphären in der Gruppe der Patienten im chronischen Zustand nach Schlaganfall und motorischen Defiziten erhoben. Dieses Ergebnis konnte bestätigt und quantifiziert werden, indem die mittlere fraktionale Anisotropie zwischen rechts- und linksseitigem hinteren Knie der Capsula Interna für diese Patienten berechnet wurde.

Außerdem wurde auf gleiche Weise nach möglichen quantitativen Effekten zwischen der dominanten und nicht-dominanten Hemisphäre in der Gruppe der gesunden Probanden gesucht. Auch hier zeigte sich, dass die fraktionale Anisotropie einen Seitenunterschied nachweisen konnte, mit einer signifikant erhöhten FA in der dominanten Hemisphäre. Allerdings konnte der mittels der FA-Werte gezeigte Unterschied zwischen der dominanten und nicht-dominanten Hemisphäre durch die Diffusionstensor-Traktographie nicht nachgewiesen werden, die an dieser Stelle offensichtlich nicht sensitiv genug war.

Ähnliche Methoden wurden in Studien über die Differenzen quantitativer Messgrößen im Pyramidaltrakt gesunder Probanden, beispielsweise die Anzahl rekonstruierter Fasertrakte, das Fasertraktvolumen oder die fraktionale Anisotropie (Park et al., 2004; Reich et al., 2006) angewendet. Die Ergebnisse beider Studien sind in dieser Hinsicht kontrovers. Während Park et al. Asymmetrien bezüglich der fraktionalen Anisotropie im

vorderen Knie der Capsula Interna in gesunden Probanden finden konnten, stellte sich die Situation bei Reich et al. entgegengesetzt dar. Sowohl die Untersuchung der FA als auch der Fasertrakte förderte keine statistisch signifikanten Differenzen bei der Untersuchung des pyramidalen Bahnensystems in gesunden Probanden zutage.

Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse zeigen, dass möglicherweise die fraktionale Anisotropie in Form des skalaren deskriptiven Parameters als wesentlich sensitiver bei der Differenzierung von inter-hemisphäriellen Asymmetrien im Vergleich zur auf dem Tensoransatz beruhenden Traktographie anzusehen ist. Obwohl beide Parameter aus demselben Tensor gewonnen werden, gibt es jeweils einige zentrale Eigenschaften, die eine Erklärung für die Unterschiede in der Sensitivität liefern könnten. Während die Traktographie auf dem schrittweisen Verfolgen des Haupteigenvektors des Diffusionstensors beruht, stellt die fraktionale Anisotropie ein indirektes Maß für die Direktionalität bzw. „Gerichtetheit" in einem Voxel dar, welches aus den Eigenwerten des selben Tensors wie der Eigenvektor berechnet wird. In der linearen Algebra wird die Methode der Diagonalisierung verwendet, um eine quadratische Matrix, einen Tensor, in eine Diagonalmatrix umzuwandeln, d.h. den Tensor in seine Eigenwerte und Eigenvektoren zu zerlegen. In der diffusionsgewichteten Tensorbildgebung erzeugt diese Methode zwei voneinander unabhängige Möglichkeiten zur Beschreibung der strukturellen Integrität der weißen Substanz im menschlichen Gehirn. Die fraktionale Anisotropie beschreibt eine lokale, rotationsinvariante Direktionalität in einem Voxel im Diffusionstensor-Datensatz, unabhängig von den benachbarten Voxeln. Im Gegensatz dazu berechnet die Traktographie einen Pfad in einem dreidimensionalen Vektorfeld, der einigen Einflüssen und Artefakten bezüglich seiner Genauigkeit unterliegt. Das Verhältnis von Signal zu Rauschen (engl.: signal-to-noise-ratio, SNR), genauer gesagt das Rauschen in den Bilddaten, beeinflusst die Berechnung des Diffusionstensors in wesentlicher Weise und damit auch die Ergebnisse der Diagonalisierung des Tensors (Farrell et al., 2007). Der Einfluss des Bildrauschens auf sowohl Eigenwerte als auch Eigenvektoren äußert sich einerseits in der möglichen Unter- bzw. Überschätzung der Eigenwerte, andererseits jedoch werden durch das Bildrauschen die Eigenvektoren verändert. Dies kann zu einem so genannten „random walk", also zufälligen Abweichungen, führen und einen großen Einfluss auf Traktographieverfahren wie FACT (Anderson, 2001) haben. Durch den „random walk" kommt es zu einer schnellen Akkumulation von Fehlern und Abweichungen entlang des

berechneten Pfades, was letztendlich zu einer verzerrten Rekonstruktion der Fasertrakte führen kann. Der generelle Effekt, dass erhöhte FA-Schwellenwerte eine Erhöhung der statistischen Effektgröße zur Folge haben, lässt sich vielleicht am besten mit einem Filterungsprozess erklären, bei dem die Voxel mit eher isotroper Diffusion von der Traktographie ausgeschlossen werden. Damit werden rekonstruierte Fasertrakte mit niedriger mittlerer Anisotropie entfernt, wodurch es wiederum zu ausgeprägteren inter-hemisphäriellen Unterschieden in der Patientengruppe kam. In der vorliegenden Arbeit wurden die statistisch signifikantesten Ergebnisse bezüglich der Diffusionstensor-Traktographie bei einer FA-Schwelle von 0,3 gefunden, so dass dieser Wert durchaus als empfohlene Schwelle für Kliniker oder Wissenschaftler angesehen werden kann, die sich auf ähnliche Weise mit der Betrachtung der Capsula Interna beschäftigen. Dabei muss aber immer bewusst bleiben, dass die in dieser Arbeit beschriebene Methode und die daraus resultierenden FA-Schwellenwerte mit dem größten statistischen Effekt möglicherweise nur für das hintere Knie der Capsula Interna Gültigkeit besitzen. Darüber hinaus ist die uneingeschränkte Verwendung von solchen empfohlenen FA-Schwellenwerten dadurch beeinträchtigt, dass die fraktionale Anisotropie direkt von der Feldstärke des jeweiligen MRT-Gerätes abhängig ist. Chung und Kollegen (Chung et al., 2013) beispielsweise untersuchten in ihrer Studie, wie die fraktionale Anisotropie mit der Feldstärke korreliert. Als Regions-of-interest wählten die Autoren Teile des Corpus Callosum, des Centrum Semiovale, das Putamen sowie den Thalamus. Es konnte eindeutig gezeigt werden, dass die mittlere fraktionale Anisotropie dieser ROIs positiv mit einer ansteigenden Feldstärke korrelierte. Interessanterweise zeigte sich beim Putamen wiederum, dass es einen umgekehrten Effekt gab, also die Erhöhung der Feldstärke eine Minderung der mittleren FA zur Folge hatte. Ob sich ähnlich widersprüchliche Effekte auch für andere, nicht betrachtete Strukturen gezeigt hätten, müsste in weiterführenden Studie untersucht werden. Dies verstärkt jedoch das Argument, dass eine sorglose Verwendung „empfohlener“ Schwellenwerte für unterschiedliche neuro-anatomische Strukturen nicht angezeigt ist.

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit, die angeführt werden sollte, bestand im Ungleichgewicht der Geschlechterverteilung in der Gruppe der Patienten gegenüber der Gruppe der gesunden Probanden. Während die Patientengruppe vorrangig aus Männern bestand, setzte sich die Gruppe der gesunden Probanden im wesentlichen aus Frauen zusammen. Liu und Kollegen (Liu et al., 2010) beschrieben in ihrer Studie, dass Männer

beispielsweise im Genu des Corpus callosum signifikant höhere FA-Werte aufwiesen als Frauen. Es wurden örtliche Unterschiede im mikro-strukturellen Aufbau und der Organisation im Corpus callosum zwischen den Geschlechtern gefunden, wobei davon ausgegangen werden muss, dass sich Geschlechterunterschiede nicht nur auf diese eine Struktur der weißen Substanz beschränken. Aus diesem Grunde wurde ein direkter Vergleich der beiden Gruppen vermieden.

Trotz der Limitationen des Diffusionstensor-basierten Ansatzes unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die Diffusionstensor-Traktorgraphie verwendet werden kann, um strukturelle Unterschiede in der weißen Substanz des menschlichen Gehirnes zu evaluieren, unter der Voraussetzung, dass dieser Ansatz mit entsprechender Vorsicht verwendet wird. Zwei Berichte aus der Arbeitsgruppe von Johansen-Berg (Jbabdi and Johansen-Berg, 2011; Le Bihan and Johansen-Berg, 2012) beschrieben in ihren Analysen zum aktuellen Stand der Diffusionsbildgebung und Traktographieverfahren exakt diese Problematik und wie sie in Teilen bearbeitet werden kann. Im Bezug darauf soll im Folgenden ein kurzer Überblick gegeben werden, welche Ansätze existieren, um die genannten Limitationen und die sich daraus ergebenden Konsequenzen abzuschwächen.

Die nachfolgend betrachteten Verfahren lassen sich grob in drei Bereiche aufteilen und zwar zum Ersten die Vorverarbeitung der Daten betreffend, dann hinsichtlich der Auswahl eines komplexeren Modells für die Auswertung des gemessenen Diffusionsprofiles und drittens bezüglich der Verwendung fortgeschrittener statistischer Methoden.

Die Problematik des negativen Einflusses des Rauschens auf die Diagonalisierung des Tensors und damit auf die Traktographie wurde bereits vorher erörtert. Skare und Kollegen (Skare et al., 2000) zeigten in ihrer Arbeit, wie sich das Bildrauschen auf unterschiedliche Anisotropie-Indizes auswirkt und geben Hinweise, welche Indizes in welchen Fällen am sinnvollsten sind. So wird beispielsweise dargelegt, dass Indizes, die direkt aus dem Tensor oder zusätzlich zu den Eigenwerten auch die Eigenvektoren verwenden, den weitverbreiteten Indizes wie der fraktionalen Anisotropie überlegen sein können. Die nächste Möglichkeit, nämlich eine nachträgliche Reduzierung des Rauschens mithilfe fortgeschrittener Techniken zu erreichen, wurde beispielsweise durch Basu et al. (Basu et al., 2006) und Wiest-Daessle et al. (Wiest-Daessle et al., 2008) diskutiert. Wie unter anderem Gudbjartsson et al. (Gudbjartsson et al., 1995) in ihrer

Studie darlegten, folgt das Rauschen in MRT-Bilddaten nicht, wie gemeinhin angenommen wurde, einer Gauß-Verteilung, sondern vielmehr der so genannten Rice- oder auch Rician-Verteilung. Dieser Umstand ergibt sich daraus, dass während der Rekonstruktion der MRT-Magnitudenbilder aus den realen und imaginären Anteilen der gemessenen Signale, die ihrerseits jeweils einer Gauß-Verteilung unterliegen, durch eine nicht-lineare Zuweisung die eigentlichen Voxelintensitäten berechnet werden. Dieser nicht-lineare Vorgang verändert die Natur der Verteilung der Bilddaten und ebenso des Rauschens. Die richtige Annahme der Verteilung ist wesentlich dafür, wie dem unweigerlich vorhandenen Rauschen begegnet werden kann. Basu et al. (Basu et al., 2006) schlugen hierzu vor, die Rician-Verteilung zu modellieren, mit einem Glättungsfilter zu kombinieren und direkt die Rohdaten des DTI-Datensatzes zu entrauschen. Wiest-Daessle und Kollegen (Wiest-Daessle et al., 2008) verfolgten den Ansatz, Entrauschungsfilter aus dem Bereich der so genannten „non-local means"-Filter (in etwa: Nicht-lokale Mittelwerte) an die Rician-Verteilung anzupassen. „Non-local means"-Filter erzeugen für das zu entrauschende Voxel eine gewichtete Mittelung aus umliegenden Voxeln, die eine dem Originalvoxel ähnliche Intensität besitzen. Der Ansatz geht davon aus, dass die Ähnlichkeit der Voxelintensitäten einerseits auf gleiche Gewebetypen und der umgekehrt resultierende geringfügige Unterschied auf das Rauschen zurückzuführen sind. Viele dieser Studien basieren vorrangig auf simulierten Daten und eine systematische Untersuchung der unterschiedlichen Verfahren der Rauschreduzierung von DTI-Daten für weiterführende Vergleiche ist angezeigt.

Neuere Methoden wie beispielsweise das so genannte Diffusion Spectrum Imaging (DSI), Q-Ball Imaging oder probabilistische Ansätze können die Berechnung des Diffusionsprofiles und der Traktogramme erheblich verbessern. Wedeen et al. (Wedeen et al., 2005) stellten in ihrer Arbeit das Diffusion Spectrum Imaging als modellfreien Ansatz vor und zeigten, dass DSI in der Lage ist, einen der wesentlichen Nachteile des DTI auszugleichen, nämlich die fehlende Fähigkeit, in einem Voxel sich kreuzende oder berührende Fasertrakte zu erkennen und darzustellen (Wedeen et al., 2008). Dazu wird während der hierfür verwendeten diffusionsgewichteten MRT-Messung nicht nur ein fester b-Wert verwendet, der wiederum einen festgelegten Anteil der Diffusivität misst. Vielmehr wird ein Spektrum der b-Werte verwendet, wodurch das mit Hilfe einer dreidimensionalen Fouriertransformation rekonstruierte Diffusionsprofil eher einer dreidimensionalen Richtungsverteilungsfunktion (engl.: orientation distribution

function, ODF) gleicht. Es ist dadurch möglich, jeder Richtung dieser Verteilung eine gewisse Wahrscheinlichkeit zuzuordnen. Eine ähnlichen Weg beschreitet das Q-Ball Imaging, welches durch Tuch (Tuch, 2004) zuerst beschrieben und beispielsweise durch Descoteaux et al. (Descoteaux et al., 2007) vereinfacht wurde. Hier wird die Diffusion aus extrem vielen Richtungen betrachtet, um so mit Hilfe des Q-Ball Imaging auf die ODF schließen zu können. All diesen Ansätzen ist jedoch gemein, dass die Akquistionszeiten auch in modernen MRT-Geräten sehr lang und noch kaum für den klinischen Einsatz geeignet sind. Dies wird sicherlich mit stetig weiterentwickelter MRT-Technologie zu einem immer geringeren Problem.

Als letzter Punkt soll hier kurz die Verwendung statistischer Methoden erwähnt werden, die über einfache t-Statistiken hinausgehen und unter anderem speziell an die Bedürfnisse der Diffusionstensor-Bildgebung angepasst wurden. Schwartzmann et al. (Schwartzman et al., 2010) und Whitcher et al. (Whitcher et al., 2007) beschreiben in ihren Arbeiten multivariate hypothesengerichtete Verfahren, die nicht nur auf den Vergleich von Mittelwerten und Standardabweichungen beruhen, sondern neben den Eigenwerten des Tensors auch dessen Eigenvektoren integrieren. So ist es beispielsweise nicht möglich, über die fraktionale Anisotropie Richtungsinformationen in eine statistische Auswertung einfließen zu lassen, da die FA durch ihre Definition als ein Skalar richtungslos ist. So ist es aber möglich, dass auf Gruppenebene die FA-Werte in bestimmten Messstellen ähnlich sind beziehungsweise keinen statistischen Unterschied aufweisen, die zugrundeliegende Richtung der Diffusion aber signifikant verschieden ist. Diesem Sachverhalt tragen diese multivariaten Verfahren Rechnung.

5 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurde die Abhängigkeit eines Lateralisierungseffektes in der Diffusionstensor-Traktographie von den Traktographie-spezifischen Parameterschwellenwerten untersucht. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Kombinationen der Parameterschwellenwerte in Kombination mit der höchsten fraktionalen Anisotropie die höchste statistische Signifikanz und Effektgrößen zeigten. Die Parameter LÄNGE und WINKEL waren insofern nur dann in der Lage, die Ergebnisse zu beeinflussen, wenn die Länge sehr kurz und der Winkel sehr groß eingestellt waren. Da die Ergebnisse der Diffusionstensor-Traktographie sehr stark abhängig von den eingestellten beziehungsweise angewendeten Parameterschwellenwerten war, ist es angeraten, dass Wissenschaftler und Kliniker eine gewisse Umsicht walten lassen sollten, wenn Fasertraktasymmetrien mit Hilfe des Tensormodelles untersucht werden. Studien, welche die Erforschung des Einflusses von Parameterschwellenwerten auf die Traktographie in anderen Strukturen der weißen Substanz zum Ziel haben, sowie die Betrachtung von Artefaktreduzierungen durch Rauschreduzierung und die Verwendung von fortgeschrittenen Verfahren zur Modellierung des Diffusionsprofiles könnten der nächste Abschnitt für weiterführende Untersuchungen sein. Ein konkreter und durch die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Methodik leicht durchzuführender Schritt wäre beispielsweise eine systematische Analyse der Kombinationen der Parameterschwellenwerte unter Einbeziehung aller wesentlichen Strukturen der weißen Substanz im menschlichen Gehirn.

Literaturverzeichnis

Anderson AW (2001). "Theoretical analysis of the effects of noise on diffusion tensor imaging." Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine 46(6): 1174-1188.

Bach DR, Behrens TE, Garrido L, Weiskopf N and Dolan RJ (2011). "Deep and superficial amygdala nuclei projections revealed in vivo by probabilistic tractography." The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 31(2): 618-623.

Balci A, Karazincir S, Beyoglu Y, Cingiz C, Davran R, Gali E, Okuyucu E and Egilmez E (2012). "Quantitative brain diffusion-tensor MRI findings in patients with sickle cell disease." AJR. American journal of roentgenology 198(5): 1167-1174.

Basser PJ, Mattiello J and LeBihan D (1994). "Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo." Journal of magnetic resonance. Series B 103(3): 247-254.

Basu S, Fletcher T and Whitaker R (2006). "Rician noise removal in diffusion tensor MRI." Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention 9(Pt 1): 117-125.

Beaulieu C (2002). "The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review." NMR in biomedicine 15(7-8): 435-455.

Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CA, Boulby PA, Barker GJ, Sillery EL, Sheehan K, Ciccarelli O, Thompson AJ, Brady JM and Matthews PM (2003). "Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging." Nature neuroscience 6(7): 750-757.

Borich MR, Wadden KP and Boyd LA (2012). "Establishing the reproducibility of two approaches to quantify white matter tract integrity in stroke." NeuroImage 59(3): 2393-2400.

Bray S, Arnold AE, Iaria G and Macqueen G (2013). "Structural connectivity of visuotopic intraparietal sulcus." NeuroImage 82C: 137-145.

Chung AW, Thomas DL, Ordidge RJ and Clark CA (2013). "Diffusion tensor parameters and principal eigenvector coherence: relation to b-value intervals and field strength." Magnetic resonance imaging 31(5): 742-747.

D'Andrea G, Angelini A, Romano A, Di Lauro A, Sessa G, Bozzao A and Ferrante L (2012). "Intraoperative DTI and brain mapping for surgery of neoplasm of the motor cortex and the corticospinal tract: our protocol and series in BrainSUITE." Neurosurgical review 35(3): 401-412; discussion 412.

Dauguet J, Peled S, Berezovskii V, Delzescaux T, Warfield SK, Born R and Westin CF (2006). "3D histological reconstruction of fiber tracts and direct comparison with diffusion tensor MRI tractography." Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention 9(Pt 1): 109-116.

Descoteaux M, Angelino E, Fitzgibbons S and Deriche R (2007). "Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging." Magn Reson Med 58(3): 497-510.

Draganski B, Kherif F, Kloppel S, Cook PA, Alexander DC, Parker GJ, Deichmann R, Ashburner J and Frackowiak RS (2008). "Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia." The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 28(28): 7143-7152.

Farrell JA, Landman BA, Jones CK, Smith SA, Prince JL, van Zijl PC and Mori S (2007). "Effects of signal-to-noise ratio on the accuracy and reproducibility of diffusion tensor imaging-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5 T." Journal of magnetic resonance imaging : JMRI 26(3): 756-767.

Gonzalez-Darder JM, Gonzalez-Lopez P, Talamantes F, Quilis V, Cortes V, Garcia-March G and Roldan P (2010). "Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography." Neurosurgical focus 28(2): E5.

Gudbjartsson H and Patz S (1995). "The Rician distribution of noisy MRI data." Magn Reson Med 34(6): 910-914.

Gyengesi E, Calabrese E, Sherrier MC, Johnson GA, Paxinos G and Watson C (2013). "Semi-automated 3D segmentation of major tracts in the rat brain: comparing DTI with standard histological methods." Brain structure & function.

Jbabdi S and Johansen-Berg H (2011). "Tractography: where do we go from here?" Brain connectivity 1(3): 169-183.

Jones DK (2004). "The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: a Monte Carlo study." Magn Reson Med 51(4): 807-815.

Lawes IN, Barrick TR, Murugam V, Spierings N, Evans DR, Song M and Clark CA (2008). "Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection." NeuroImage 39(1): 62-79.

Le Bihan D and Johansen-Berg H (2012). "Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function." NeuroImage 61(2): 324-341.

Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D and Schlaug G (2010). "Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke." Neurology 74(4): 280-287.

Liu F, Vidarsson L, Winter JD, Tran H and Kassner A (2010). "Sex differences in the human corpus callosum microstructure: a combined T2 myelin-water and diffusion tensor magnetic resonance imaging study." Brain Res 1343: 37-45.

Lotze M, Beutling W, Loibl M, Domin M, Platz T, Schminke U and Byblow WD (2012). "Contralesional motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well-recovered subcortical stroke patients." Neurorehabilitation and neural repair 26(6): 594-603.

Mori S, Crain BJ, Chacko VP and van Zijl PC (1999). "Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging." Annals of neurology 45(2): 265-269.

Nelles M, Gieseke J, Flacke S, Lachenmayer L, Schild HH and Urbach H (2008). "Diffusion tensor pyramidal tractography in patients with anterior choroidal artery infarcts." AJNR. American journal of neuroradiology 29(3): 488-493.

Nowinski WL, Chua BC, Yang GL and Qian GY (2012). "Three-dimensional interactive and stereotactic human brain atlas of white matter tracts." Neuroinformatics 10(1): 33-55.

Ohue S, Kohno S, Inoue A, Yamashita D, Harada H, Kumon Y, Kikuchi K, Miki H and Ohnishi T (2012). "Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for surgery of gliomas near the pyramidal tract: a significant correlation between subcortical electrical stimulation and postoperative tractography." Neurosurgery 70(2): 283-293; discussion 294.

Onu M, Roceanu A, Sboto-Frankenstein U, Bendic R, Tarta E, Preoteasa F and Bajenaru O (2012). "Diffusion abnormality maps in demyelinating disease: correlations with clinical scores." European journal of radiology 81(3): e386-391.

Pajevic S and Pierpaoli C (1999). "Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain." Magnetic Resonance in Medicine 42(3): 526-540.

Park HJ, Westin CF, Kubicki M, Maier SE, Niznikiewicz M, Baer A, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW and Shenton ME (2004). "White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study." NeuroImage 23(1): 213-223.

Radlinska B, Ghinani S, Leppert IR, Minuk J, Pike GB and Thiel A (2010). "Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke." Neurology 75(12): 1048-1054.

Reich DS, Smith SA, Jones CK, Zackowski KM, van Zijl PC, Calabresi PA and Mori S (2006). "Quantitative characterization of the corticospinal tract at 3T." AJNR. American journal of neuroradiology 27(10): 2168-2178.

Rinck PA (2003). Magnetresonanztherapie in der Medizin : Lehrbuch des European Magnetic Resonance Forum, Berlin : ABW-Wiss.-Verl.

Schwartzman A, Dougherty RF and Taylor JE (2010). "Group Comparison of Eigenvalues and Eigenvectors of Diffusion Tensors." Journal of the American Statistical Association 105(490): 588-599.

Skare S, Li T, Nordell B and Ingvar M (2000). "Noise considerations in the determination of diffusion tensor anisotropy." Magnetic resonance imaging 18(6): 659-669.

Stejskal EO and Tanner JE (1965). "Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient." Journal of Chemical Physics 42(1): 288-+.

Sullivan EV, Zahr NM, Rohlfing T and Pfefferbaum A (2010). "Fiber tracking functionally distinct components of the internal capsule." Neuropsychologia 48(14): 4155-4163.

Tuch DS (2004). "Q-ball imaging." Magn Reson Med 52(6): 1358-1372.

Tymofiyeva O, Hess CP, Ziv E, Lee PN, Glass HC, Ferriero DM, Barkovich AJ and Xu D (2013). "A DTI-based template-free cortical connectome study of brain maturation." PloS one 8(5): e63310.

Vassal F, Schneider F and Nuti C (2013). "Intraoperative use of diffusion tensor imaging-based tractography for resection of gliomas located near the pyramidal tract: comparison with subcortical stimulation mapping and contribution to surgical outcomes." British journal of neurosurgery.

Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, Hua K, Zhang J, Jiang H, Dubey P, Blitz A, van Zijl P and Mori S (2007). "Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter." NeuroImage 36(3): 630-644.

Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, Reese TG and Weisskoff RM (2005). "Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging." Magn Reson Med 54(6): 1377-1386.

Wedeen VJ, Wang RP, Schmahmann JD, Benner T, Tseng WY, Dai G, Pandya DN, Hagmann P, D'Arceuil H and de Crespigny AJ (2008). "Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers." Neuroimage 41(4): 1267-1277.

Whitcher B, Wisco JJ, Hadjikhani N and Tuch DS (2007). "Statistical group comparison of diffusion tensors via multivariate hypothesis testing." Magnetic Resonance in Medicine 57(6): 1065-1074.

Wiest-Daessle N, Prima S, Coupe P, Morrissey SP and Barillot C (2008). "Rician noise removal by non-Local Means filtering for low signal-to-noise ratio MRI: applications to DT-MRI." Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention 11(Pt 2): 171-179.

Publikation

Comparison of parameter threshold combinations for diffusion tensor tractography in chronic stroke patients and healthy subjects

Martin Domin[1], Sönke Langner[2], Norbert Hosten[2], Martin Lotze[1]

[1]*Functional Imaging Unit, Center for Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University Medicine Greifswald, Germany*

[2]*Center for Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University of Greifswald, Germany*

Corresponding author: Martin Lotze
Functional Imaging Unit
Center for Diagnostic Radiology and Neuroradiology
University Medicine Greifswald
Walther-Rathenau-Str. 46, D-17475 Greifswald, Germany
martin.lotze@uni-greifswald.de
Phone: +49-3834 866899 FAX: +49-3834 866898

Key words: diffusion tensor imaging, tractography, stroke, fractional anisotropy, dti, posterior limb of internal capsule, comparison of healthy subjects, dtt

Abstract

Background: Although quantitative evaluation of diffusion tensor imaging (DTI) data seemed to be extremely important for clinical research its application is under debate. Besides fractional anisotropy (FA) the quantitative comparison between hemispheres of the number of fibers reconstructed by means of diffusion tensor tractography (DTT) is commonly used. However, the tractography-related parameters FA, minimum tract length (LENGTH) and the angle between two contiguous tracking steps (ANGLE) are inconsistently applied. Using 18 combinations we tested for the influence of parameter thresholds on the amount of reconstructed fibers for the posterior pyramidal tract in both hemispheres in order to obtain meaningful thresholds for DTT.

Results: In 14 chronic stroke patients with unilateral lesions of the pyramidal tract around the height of the internal capsule and considerable motor deficits a 3-way repeated-measures ANOVA showed a significant interaction between the effects of FA and ANGLE level on reconstructed fiber lateralization, $F\,(2.9,\ 37.67) = 3.01$, $p = 0.044$. Post-hoc t-test showed that this interaction was completely driven by FA. Decomposition of the significant main effect FA ($F\ (1.4,\ 18.1) = 11.58,\ p = 0.001$) into simple main effects revealed increasing significance associated with an increase of FA. In 22 right-handed healthy subjects no significant interactions or main effects could be found.

Conclusion: The parameter threshold combinations with highest FA showed highest significance. ANGLE and LENGTH insofar influenced the lateralization effect when selected as liberal as possible, short LENGTH and large ANGLE thresholds. The DTT approach should be used with great care since results are highly dependent on the thresholds applied.

Background

There is a high clinical demand for quantitative evaluation of diffusion tensor imaging (DTI). Especially in neurology a quantitative comparison of white matter tracts between the affected and the unaffected side after stroke or a comparison of a patient group with a group of healthy controls is frequently asked for. A quantitative comparison might be perfect to identify and describe individual or group damage of different white matter tracts in several groups of patients as for instance those with amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis or traumatic brain injury. However, the application of quantitative methods is a subject of debate.

Quantitative assessment of cerebral white matter tracts is based on the diffusion of water in neural fibers. This anisotropic diffusion is restricted to the dense packing of axons and axonal membranes [1]. The ratio of unrestricted and restricted water diffusion in human white matter can be expressed by fractional anisotropy (FA), calculated by means of the diffusion tensor [2] as a scalar value in the range of zero (total isotropic) to one (total anisotropic). FA of the pyramidal tract after subcortical stroke shows high associations with clinical data such as motor scores [3-5] or demyelating disease [6]. Even more, subtle differences between white matter tracts of the dominant and non-dominant hemisphere in healthy subjects might be quantitatively characterized with FA (for the anterior limb of the internal capsule: [7]). However, this finding is controversially discussed [8].

In contrast, diffusion tensor tractography (DTT) reconstructs white matter structure. The same diffusion tensor, which is calculated from diffusion-weighted MRI data, not only contains the magnitude of water diffusion but also the direction. By means of this quantifiable directionality the reconstruction of large white matter fiber tracts is possible. DTT is well established e.g. in neurosurgery planning and intraoperative updates [9-12], in the study of anatomical connectivity [13-15] and in the parcellation of cortical as well as subcortical structures [16-18]. Studies examining the validity of Diffusion Tensor Tractography found good visual and volumetric similarities of DTT-reconstructed fiber tracts with histology and classical dissections of human and animal brains [19-21]. Although these studies show that DTT can be used to evaluate structural differences in white matter of the human brain, great care has to be exercised when selecting the diffusion tensor model as the basis for tractography. Among several models interpreting the diffusion profile as a surrogate for local white matter structure the

diffusion tensor model is the least powerful one. The drawbacks of this model such as the inability to resolve crossing or kissing fibers are described elsewhere [22, 23]. Despite of the partially severe weaknesses DTT is frequently used due to its low complexity compared to other models and its high availability in most MRI scanner and scientific diffusion-MRI-related software packages.

We decided to perform a systematical investigation of the influence of the main tracking parameters on the DTT-results. For parameter thresholds we investigated the fractional anisotropy (FA), the angle between two contiguous tracking steps (ANGLE) and the required minimum reconstructed fiber length (LENGTH). We intended to find a parameter combination that produces the largest effect for possible inter-hemispheric differences in the posterior limb of the internal capsule. In addition, inter-hemispheric differences were calculated for the FA values. We used two different subject groups for these comparisons. A strong inter-hemispheric effect was expected for a group of 14 patients who experienced subcortical stroke with relevant unilateral hand motor impairment on average 82 weeks before diffusion-weighted imaging.

A moderate to undetectable effect was expected for a group of 22 right-handed healthy participants. For those we expected higher FA and DTT values for the dominant hemisphere in comparison to the non-dominant hemisphere.

Results

FA values

The evaluation of inter-hemispheric differences for fractional anisotropy revealed a higher mean FA value (t (13) = -2.56; p= 0.024) for the unaffected hemisphere in the patient group and a higher mean FA value for the dominant hemisphere for the group of healthy controls (t (21) = 2.27; p = 0.034).

DTT parameter threshold combinations

A three-factor repeated-measures Analysis of Variance (ANOVA) was conducted to evaluate the effects of the DTT parameter thresholds on the reconstructed fibers lateralization index. The three independent variables in this study were FA, ANGLE and LENGTH. The reconstructed fibers lateralization index was used as the dependent variable.

Patients:

The results of the three-way repeated measures ANOVA indicated a significant main effect for FA (F (1.4, 18.1) = 11.581, p = 0.001) and a significant interaction of FA and ANGLE on the reconstructed fibers lateralization index, F (2.9, 37.67) = 3.01, p = 0.044 (see Figure 1 for interaction).

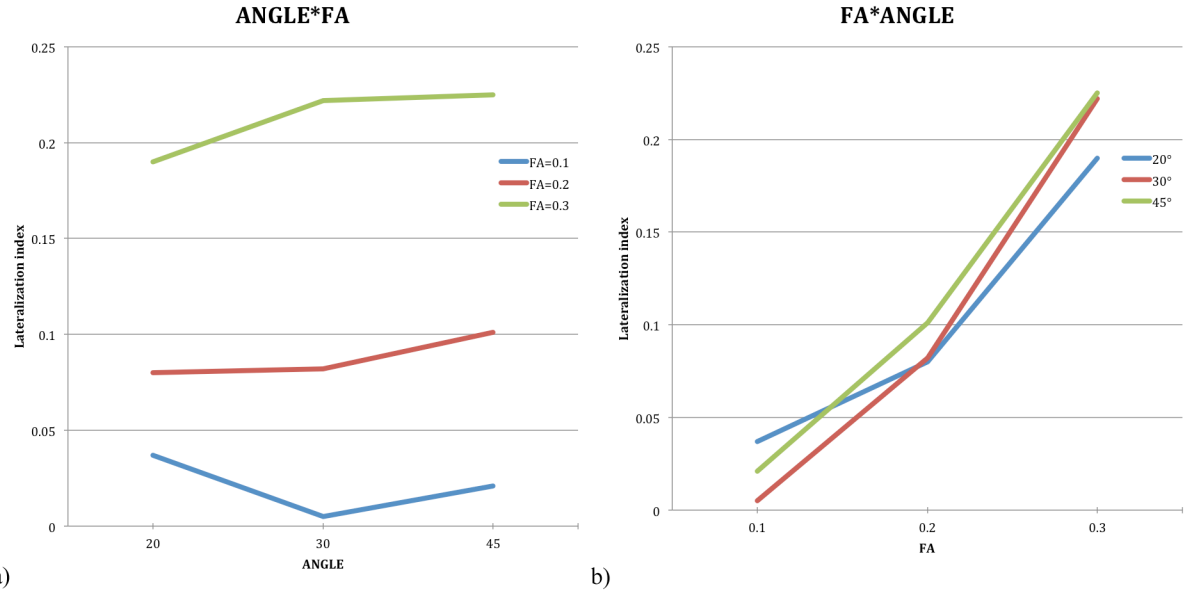

Figure 1: Repeated-measures ANOVA: Interaction graphs for a) ANGLE*FA and b) FA*ANGLE.

Both graphs illustrate that the FA-threshold is essential for modulating the lateralization effect.

The post-hoc t-tests for the main effect FA showed, that the reconstructed fibers lateralization index for FA = 0.3 was significantly larger than for FA = 0.2 (p < 0.008) or for FA = 0.1 (p < 0.009).

Additional post-hoc t-tests were conducted to examine the influence of ANGLE and FA on the interaction. For ANGLE = 30° they revealed a significantly larger reconstructed fibers lateralization index for FA = 0.3 than for FA = 0.2 (p < 0.009) as well as for FA = 0.1 (p < 0.007).

For ANGLE = 45° the follow-up t-tests showed a similar result, the reconstructed fibers lateralization index for FA = 0.3 again was significantly larger than for FA = 0.2 (p < 0.009) or for FA = 0.1 (p < 0.012).

Healthy subjects:

The repeated-measures ANOVA showed no significant interactions or main effects.

Effect sizes

Paired t-tests and the following calculation of the effect size measure Cohens' d were conducted for patients and healthy subjects to identify the threshold parameter combination with the highest effect in regards to the difference between hemispheres. Although the group of healthy subjects did not show significant effects or interactions in the repeated-measures ANOVA, the t-statistics for this group were used for display reasons. The results of the t-statistics are shown in Table 1.

Length	Angle	FA	Patient group		Healthy subjects group	
			t(13)	Cohens' d	t(21)	Cohens' d
25mm	20°	0.1	-1.16	0.31	-1.08	0.23
25mm	20°	0.2	-2.24	0.60	-1.41	0.30
25mm	20°	0.3	-3.03	0.81	-1.61	0.34
25mm	30°	0.1	0.05	0.01	-1.26	0.27
25mm	30°	0.2	-1.93	0.52	-1.81	0.39
25mm	30°	0.3	-2.92	0.78	-2.10	0.45
25mm	45°	0.1	-0.37	0.10	-0.80	0.17
25mm	45°	0.2	-2.36	0.63	-1.78	0.38
25mm	45°	0.3	-3.14	0.84	-2.36	0.50
50mm	20°	0.1	-1.35	0.36	-1.03	0.22
50mm	20°	0.2	-1.78	0.48	-1.00	0.21
50mm	20°	0.3	-2.33	0.62	-1.93	0.41
50mm	30°	0.1	-0.61	0.16	-0.91	0.19
50mm	30°	0.2	-1.70	0.45	-1.13	0.24
50mm	30°	0.3	-2.44	0.65	-1.72	0.37
50mm	45°	0.1	-1.01	0.27	-0.20	0.04
50mm	45°	0.2	-1.91	0.51	-1.05	0.22
50mm	45°	0.3	-2.47	0.66	-1.28	0.27

Table 1: t-values and Cohens'd of parameter threshold combinations for patients and healthy subjects

Cohens' d was used to calculate effect sizes (plotted in Figure 2), depicting a small statistical effect with about d = 0.2, a medium with d = 0.5, and a large effect with d = 0.8. For both the patients (d = 0.84) and the healthy subjects group (d = 0.5) the same combination (FA = 0.3, ANGLE = 45°, LENGTH = 25mm) showed the largest effect.

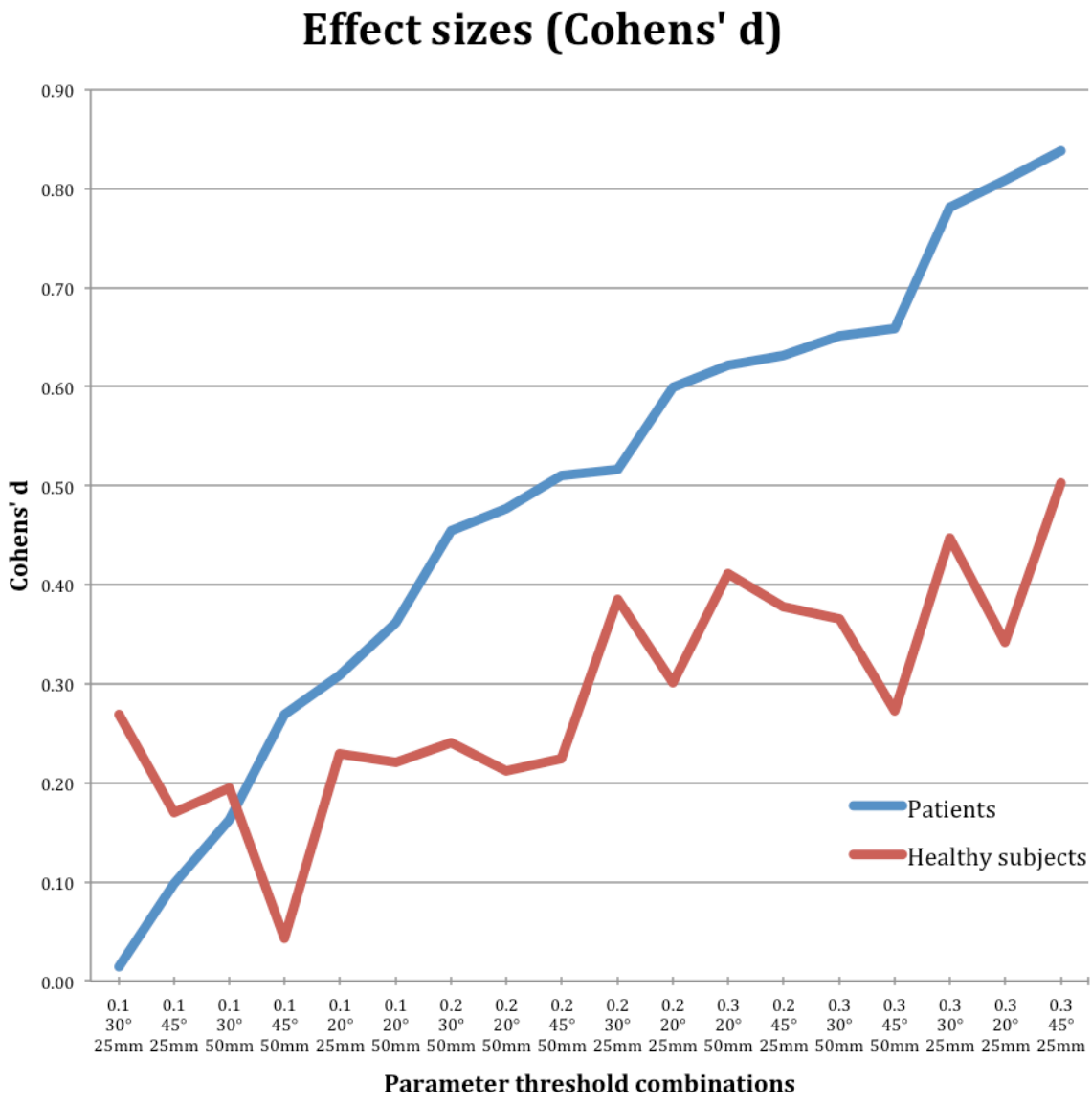

Figure 2: Effect sizes of parameter threshold combinations. The plot shows the effect size of each tested parameter threshold combination utilizing Cohens' d. The data were sorted by the effect sizes of the patient group.

Discussion

The present diffusion tensor imaging study aimed to investigate the influence of parameter thresholds on diffusion tensor tractography and to compare the combinations of these parameters with regards to the most significant and most effective difference between hemispheres in the human brain. When comparing different parameter thresholds for DTT we found highly different results depending on the thresholds used. Generally, FA seemed to be the most relevant parameter. Using a high FA threshold (in our study 0.3) resulted in significant inter-hemispheric differences

between the DTT-values of the pyramidal tract of the affected and non-affected hemispheres in chronic stroke patients being left with a relevant paresis of their hand after subcortical damage. This result was confirmed and quantified by calculating the fractional anisotropy between both posterior limbs of the internal capsule.

We also tested for possible quantitative effects between the dominant and non-dominant hemisphere in healthy subjects. Again, the FA showed a significant inter-hemispheric difference with increased anisotropic diffusion for the dominant hemisphere. However, although the FA-values between the dominant and non-dominant hemisphere differed, DTT showed to be not sensitive enough to confirm these results. This finding is consistent with controversial reports about differences in pyramidal tract quantitative measures in healthy subjects such as the number of reconstructed fibers, tract volume and FA [7, 8].

Overall, these data support the opinion that FA is a more sensitive parameter for differentiating inter-hemispheric asymmetries than tractography based on the diffusion tensor approach. This might well be caused by essential differences of both parameters: whereas tractography is based on the tracing of the first principal eigenvector (PEV) of the diffusion tensor, FA depicts an indirect scalar directionality measure and is calculated by means of the eigenvalues of that same tensor. In linear algebra, the method of diagonalization is used to decompose a tensor into its eigenvalues and eigenvectors. In diffusion tensor imaging this method induces two independent alternatives of describing structural integrity in the human white matter. Fractional anisotropy describes the local, rotationally invariant directionality in a voxel of the diffusion tensor data set, independent from neighboring voxels. The tractography, on the opposite, calculates a path in a vector field. The signal-to-noise-ratio (SNR) or, more specifically, imaging noise considerably influences the calculation of the diffusion tensor and therefore the results of tensor diagonalization [24]. The influence on both eigenvalues and eigenvectors differs in a way that the eigenvalues could be over- or underestimated, whereas eigenvector noise leads to a random walk of calculated trajectories in simple fiber tracking schemes such as FACT [25], resulting in fast accumulation of uncertainties and deviations along the traced path and maybe leading to distorted fiber tract reconstructions. The overall effect that increased FA thresholds increase the effect size might be explained with a filtering process in a way that isotropic voxels are excluded from the tractography, leading to a removal of low anisotropy reconstructed fiber tracts,

resulting in pronounced inter-hemispheric differences for the patients group. In our study a FA value of 0.3 showed the most significant results, so this could be seen as a recommended threshold for other researchers performing similar investigations of the internal capsule. However, it has to be kept in mind, that our method and the FA-thresholds with largest effect sizes might be valid only for the posterior limb of the internal capsule. In addition, the fractional anisotropy is dependent on the field strength of the MRI scanner [26], thus a recommendation has to be given with due care.

Even though the FA values between the dominant and non-dominant hemisphere in healthy subjects differed, low to medium effect sizes for the threshold combinations might have resulted in no relevant differences for the tensor tractography.

Since the patient and control group differed in gender this might have influenced our result. It had been reported before that women show differences in callosal white matter parameters in comparison to men [27]. We therefore avoided direct comparison between subject groups.

To improve data quality and signal-to-noise ratio the application of noise filters as proposed by [28-30] could be worth investigating. A systematic differentiation of the variation of noise reduction of DTI data is recommended for systematic comparisons for future work. Likewise, more sophisticated models like DSI (Diffusion spectrum imaging) [31], Q-Ball [32] or probabilistic approaches [33] for improved calculation of diffusion profiles and tractograms should be taken into consideration, which could reduce tensor model related issues like the missing abilities to reliably detect fiber crossing or kissing. At last, more advanced statistical approaches extending beyond simple t-statistics could improve results [34, 35].

Nevertheless, our data support the opinion that DTT can be used to evaluate structural differences in white matter of the human brain when applied with caution [22, 23]. In addition we systematically investigated the influence of the various thresholds reported in literature to be applied on DTT. Researchers should be aware that the results of tractography based on the diffusion tensor approach are highly dependent on the thresholds applied and FA values are first choice for quantifying diffusion of white matter tracts.

Conclusions

We examined the dependence of DTT lateralization effects on tractography-related parameter thresholds. We found that the parameter threshold combinations with highest FA showed highest significance and effect size. Only extremely short LENGTH and large ANGLE thresholds were capable to influence the lateralization effect. Since the results of the diffusion tensor tractography are highly dependent on the thresholds applied, researchers planning to examine fiber tract asymmetries should exercise great care. Further studies of the influence of parameter thresholds on other white matter structures and artifact reduction such as more advanced diffusion models and noise-removal methods might be the next step for investigations.

Methods

Subjects

14 patients (mean age: 62 years; SD: 12.3 years; age range: 45-81years; 3 females, 11 males) with unilateral lesions in the internal capsule (mean lesion age: 82.1 weeks; SD: 28.3 weeks; lesion age range: 42.5-134.1 weeks), as verified in the T1-weighted high-resolution dataset were included into this comparison. Overall, they showed only a moderate impairment of paretic hand grip strength (affected hand: 31.7 ± 8.5 kg; unaffected hand: 34.7 ± 9.4 kg; $t_{13} = 2.13$, $p = 0.028$; one tailed). In our patients

Additionally, 22 healthy right-handed volunteers were examined (mean age 48.3 years; SD: 21.6 years; age range of 25-78 years; 17 female, 5 male) in order to evaluate possible hemispheric differences in the quantitative assessment of the pyramidal tract between hemispheres.

Participants in both groups provided written informed consent, which was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Greifswald (Reg. Nr.: BB 51/07a).

DTI measurements

DTI was conducted by using a 3 Tesla MRI-Scanner (Verio, Siemens, Erlangen, Germany) with a 32-channel head coil. The DTI-sequence used was a Siemens MDDW (Multi Directional Diffusion Weighting) sequence with the following parameter setup: matrix size: 128x128 native, FOV: 230mm, voxel size: 1.8mm isotropic, no slice gap, number of slices: 80, number of acquisitions (averages): 1, number of directions: 64, TR: 15300ms,

TE: 107ms, total scan time: 16min. Additionally, an anatomical 3D T1-weighted MPRage dataset was acquired. Matrix size: 256x256, voxel size: 1mm isotropic, 176 slices, TE: 2.52ms, TR: 2900ms.

Data processing

After file format conversion from native DICOM to NIFTI by dcm2nii (MRIcron), datasets underwent a standard preprocessing procedure as proposed by the FSL Analysis Group (Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK). This included *eddy_correct* for eddy current correction and correction for subject motion, *bet* as the tool of choice for skull stripping for improved co-registration and the tool *flirt* for linear co-registration. At first, a linear co-registration was performed between the first volume of the diffusion data and the high resolution 3D-T1 volume. Another linear registration step was then performed between the 3D-T1 data set and the MNI template (MNI152 nonlinear 6th generation). The tool *fnirt* was used to calculate a non-linear transformation into the MNI space in order to receive information for an inverse normalization for transposing masks. The non-linear step was calculated between the 3D-T1 and the MNI template to take advantage of the high resolution and tissue contrast in comparison to the lower resolution diffusion-weighted data set. The found registration transformations were combined using the tool *convertwarp*. For all following data evaluations we used the diffusion data within the individual space to avoid data modification by a normalization process. An inverse warp of the previously combined (non-)linear transformation into MNI space was calculated using the FSL tool *invwarp*. This inverse transformation was used to de-normalize the JHU-Whitematter-Labels, which contain all major white matter structures particularly the posterior limb of the internal capsule in both hemispheres. This white matter label set was created in MNI space and is part of the FSL package. At last the gradient vectors used during the MRI measurement for the diffusion-weighting gradients were corrected in regards to the rotations being calculated during motion correction and linear co-registration.

Tensor calculation, ROI placing and fiber tracking

Java®DTI, an in-house application, was used for data evaluation. The DTI datasets were loaded into the program and tensor calculation took place. As described in [36] the six components of the symmetric tensor matrix were calculated, tensors containing negative eigenvalues were omitted. The ROIs of the posterior limb of the internal

capsule corresponding to the current data set were loaded into the program. The de-normalization of the white matter masks results in an "automatic" ROI placement, which improves comparability of results and in contrast to manually created ROIs drawn by a user no inter-rater bias has to be taken into account.

A review of a selection of publications using DTT showed an extensive range of chosen fiber tracking parameter thresholds [3, 8, 37-41]. For FA a range between 0.13 and 0.2 could be found, for the angle between two contiguous tracking steps a range from 27° to 41° and a minimum reconstructed fiber length threshold of 37.5mm could be found [40]. Due to these findings we decided on the following parameter threshold values:

FA: 0.1, 0.2, 0.3

Angle between two contiguous tracking steps: 20°, 30°, 45°

Minimum length: 25mm, 50mm

This resulted in 18 parameter threshold combinations, which are shown in Table 2.

Combination	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
FA	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
ANGLE (°)	20	20	20	30	30	30	45	45	45	20	20	20	30	30	30	45	45	45
LENGTH (mm)	25	25	25	25	25	25	25	25	25	50	50	50	50	50	50	50	50	50

Table 2: Tested DTT parameter threshold combinations

For each combination fibers were reconstructed using the FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking) approach as proposed by Mori et al. [42] (Figure 3). For each ROI the reconstructed fibers were counted and an averaged fractional anisotropy was calculated. A valid reconstructed fiber was defined by a continuous path in the eigenvector field that possesses a seed voxel in a given region-of-interest and conforms to the preset tractography parameter thresholds.

Because of the variable ROI sizes for each subject due to the de-normalization process the resulting fiber count was normalized to 1 by dividing the number of reconstructed fibers of a ROI by the voxel count of this ROI. A reconstructed fibers lateralization index was calculated by $(FC_{naff}-FC_{aff})/(FC_{aff}+FC_{naff})$, where FC is the normalized count of reconstructed fibers, aff corresponds to affected (dominant for healthy subjects), naff to non-affected (non-dominant), respectively. The reconstructed fibers lateralization index has a range of -1 to 1, where index<0 indicates a difference in regards to more reconstructed fibers in the affected/non-dominant hemisphere, index≈0 no difference

between hemispheres and index>0 a difference in favor of the unaffected/dominant hemisphere.

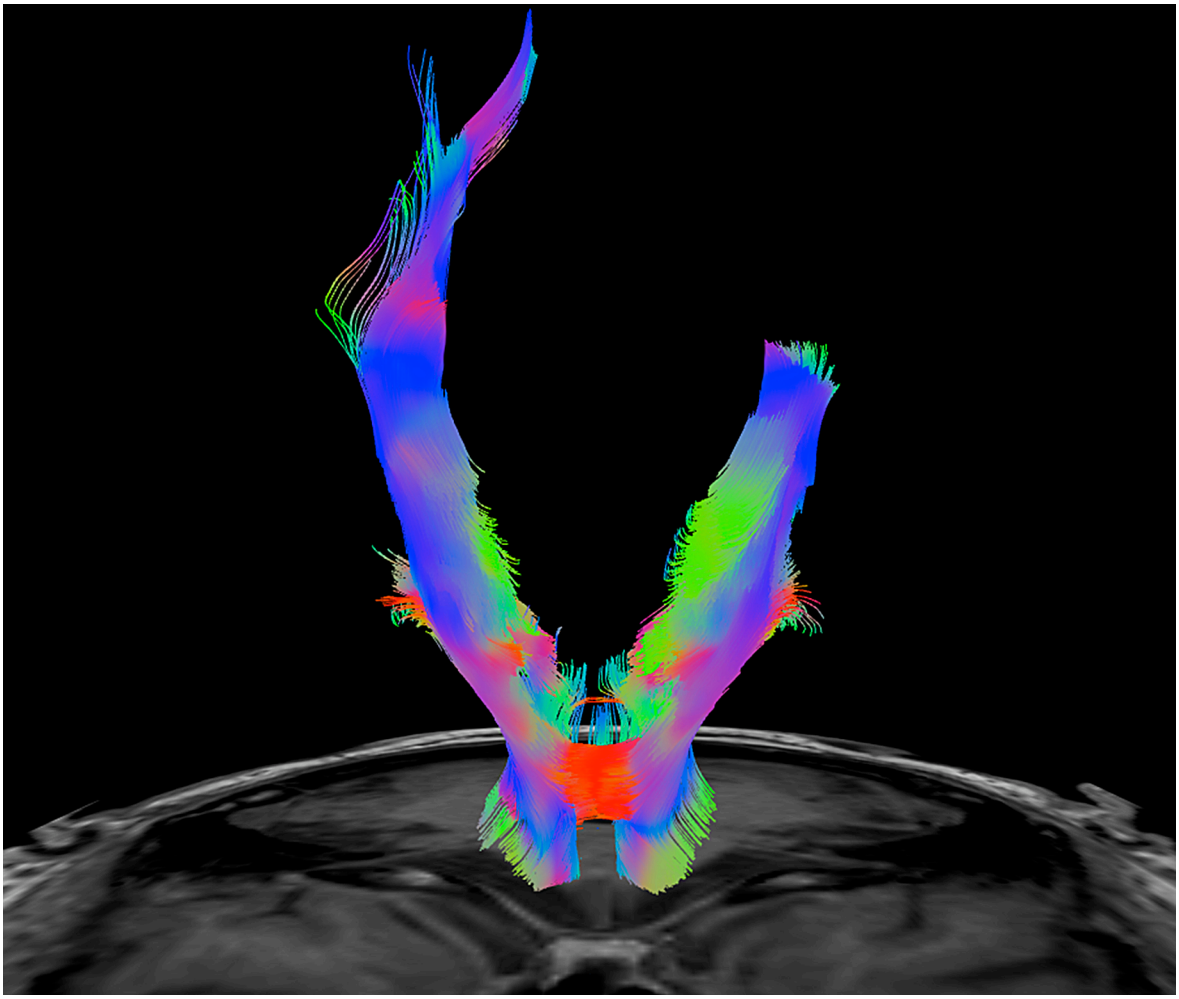

Figure 3: Diffusion tensor tractography in a stroke patient. The results of diffusion tensor tractography in a patient who experienced subcortical stroke, causing relevant unilateral hand motor impairment.

Statistics

Paired t-statistics were conducted for mean FA values of the ROIs of the posterior limb of the internal capsule for affected/non-affected hemispheres in patients and for left/right hemispheres in healthy subjects respectively.

A three-factor repeated measures ANOVA was calculated with the independent variables FA (the three different fractional anisotropy values), ANGLE (the three different angles between two contiguous tracking steps) and LENGTH (minimum reconstructed fiber length 25mm, 50mm) and the dependent variable that is the reconstructed fibers lateralization index. If the sphericity assumption was violated in Mauchly's sphericity test, the Huynh-Feldt correction coefficient epsilon was used to establish degrees

of freedom. For interactions and main effects post-hoc t-tests (simple main effects analysis) took place. They were corrected using Holm-Sidak.

Additionally, paired t-tests were conducted to determine the parameter threshold combinations that show the most significant differences between hemispheres. To determine the combination with the largest effect Cohens' d was used to calculate the effect size.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

MD and ML designed the study, carried out the statistical analysis and interpreted the results. All authors have been involved in acquiring the data, drafting and conceiving the manuscript and revising it critically during the process of creation.

All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Martin Lotze was supported by the DFG (LO795/12, LO 795/7).

The authors hereby want to thank Nicola Neumann for her invaluable hints for the statistics.

References

1. Beaulieu C: **The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review**. *NMR Biomed* 2002, **15**(7-8):435-455.
2. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D: **MR diffusion tensor spectroscopy and imaging**. *Biophys J* 1994, **66**(1):259-267.
3. Nelles M, Gieseke J, Flacke S, Lachenmayer L, Schild HH, Urbach H: **Diffusion tensor pyramidal tractography in patients with anterior choroidal artery infarcts**. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008, **29**(3):488-493.
4. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G: **Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke**. *Neurology* 2010, **74**(4):280-287.
5. Lotze M, Beutling W, Loibl M, Domin M, Platz T, Schminke U, Byblow WD: **Contralesional motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well-recovered subcortical stroke patients**. *Neurorehabil Neural Repair* 2012, **26**(6):594-603.
6. Onu M, Roceanu A, Sboto-Frankenstein U, Bendic R, Tarta E, Preoteasa F, Bajenaru O: **Diffusion abnormality maps in demyelinating disease: correlations with clinical scores**. *Eur J Radiol* 2012, **81**(3):e386-391.
7. Park HJ, Westin CF, Kubicki M, Maier SE, Niznikiewicz M, Baer A, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW *et al*: **White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study**. *Neuroimage* 2004, **23**(1):213-223.
8. Reich DS, Smith SA, Jones CK, Zackowski KM, van Zijl PC, Calabresi PA, Mori S: **Quantitative characterization of the corticospinal tract at 3T**. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006, **27**(10):2168-2178.
9. Vassal F, Schneider F, Nuti C: **Intraoperative use of diffusion tensor imaging-based tractography for resection of gliomas located near the pyramidal tract: comparison with subcortical stimulation mapping and contribution to surgical outcomes**. *Br J Neurosurg* 2013.
10. Ohue S, Kohno S, Inoue A, Yamashita D, Harada H, Kumon Y, Kikuchi K, Miki H, Ohnishi T: **Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for surgery of gliomas near the pyramidal tract: a significant correlation between subcortical electrical stimulation and postoperative tractography**. *Neurosurgery* 2012, **70**(2):283-293; discussion 294.
11. D'Andrea G, Angelini A, Romano A, Di Lauro A, Sessa G, Bozzao A, Ferrante L: **Intraoperative DTI and brain mapping for surgery of neoplasm of the motor cortex and the corticospinal tract: our protocol and series in BrainSUITE**. *Neurosurg Rev* 2012, **35**(3):401-412; discussion 412.

12. Gonzalez-Darder JM, Gonzalez-Lopez P, Talamantes F, Quilis V, Cortes V, Garcia-March G, Roldan P: **Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography**. *Neurosurg Focus* 2010, **28**(2):E5.
13. Bray S, Arnold AE, Iaria G, Macqueen G: **Structural connectivity of visuotopic intraparietal sulcus**. *Neuroimage* 2013, **82C**:137-145.
14. Nowinski WL, Chua BC, Yang GL, Qian GY: **Three-dimensional interactive and stereotactic human brain atlas of white matter tracts**. *Neuroinformatics* 2012, **10**(1):33-55.
15. Tymofiyeva O, Hess CP, Ziv E, Lee PN, Glass HC, Ferriero DM, Barkovich AJ, Xu D: **A DTI-based template-free cortical connectome study of brain maturation**. *PLoS One* 2013, **8**(5):e63310.
16. Bach DR, Behrens TE, Garrido L, Weiskopf N, Dolan RJ: **Deep and superficial amygdala nuclei projections revealed in vivo by probabilistic tractography**. *J Neurosci* 2011, **31**(2):618-623.
17. Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CA, Boulby PA, Barker GJ, Sillery EL, Sheehan K, Ciccarelli O *et al*: **Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging**. *Nat Neurosci* 2003, **6**(7):750-757.
18. Draganski B, Kherif F, Kloppel S, Cook PA, Alexander DC, Parker GJ, Deichmann R, Ashburner J, Frackowiak RS: **Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia**. *J Neurosci* 2008, **28**(28):7143-7152.
19. Dauguet J, Peled S, Berezovskii V, Delzescaux T, Warfield SK, Born R, Westin CF: **3D histological reconstruction of fiber tracts and direct comparison with diffusion tensor MRI tractography**. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2006, **9**(Pt 1):109-116.
20. Gyengesi E, Calabrese E, Sherrier MC, Johnson GA, Paxinos G, Watson C: **Semi-automated 3D segmentation of major tracts in the rat brain: comparing DTI with standard histological methods**. *Brain Struct Funct* 2013.
21. Lawes IN, Barrick TR, Murugam V, Spierings N, Evans DR, Song M, Clark CA: **Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection**. *Neuroimage* 2008, **39**(1):62-79.
22. Jbabdi S, Johansen-Berg H: **Tractography: where do we go from here?** *Brain Connect* 2011, **1**(3):169-183.
23. Le Bihan D, Johansen-Berg H: **Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function**. *Neuroimage* 2012, **61**(2):324-341.
24. Farrell JA, Landman BA, Jones CK, Smith SA, Prince JL, van Zijl PC, Mori S: **Effects of signal-to-noise ratio on the accuracy and reproducibility of diffusion tensor imaging-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5 T**. *J Magn Reson Imaging* 2007, **26**(3):756-767.
25. Anderson AW: **Theoretical analysis of the effects of noise on diffusion tensor imaging**. *Magn Reson Med* 2001, **46**(6):1174-1188.
26. Chung AW, Thomas DL, Ordidge RJ, Clark CA: **Diffusion tensor parameters and principal eigenvector coherence: relation to b-value intervals and field strength**. *Magn Reson Imaging* 2013, **31**(5):742-747.
27. Liu F, Vidarsson L, Winter JD, Tran H, Kassner A: **Sex differences in the human corpus callosum microstructure: a combined T2 myelin-water and diffusion tensor magnetic resonance imaging study**. *Brain Res* 2010, **1343**:37-45.
28. Basu S, Fletcher T, Whitaker R: **Rician noise removal in diffusion tensor MRI**. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2006, **9**(Pt 1):117-125.
29. Skare S, Li T, Nordell B, Ingvar M: **Noise considerations in the determination of diffusion tensor anisotropy**. *Magn Reson Imaging* 2000, **18**(6):659-669.
30. Wiest-Daessle N, Prima S, Coupe P, Morrissey SP, Barillot C: **Rician noise removal by non-Local Means filtering for low signal-to-noise ratio MRI: applications to DT-MRI**. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2008, **11**(Pt 2):171-179.
31. Wedeen VJ, Wang RP, Schmahmann JD, Benner T, Tseng WY, Dai G, Pandya DN, Hagmann P, D'Arceuil H, de Crespigny AJ: **Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers**. *Neuroimage* 2008, **41**(4):1267-1277.
32. Tuch DS: **Q-ball imaging**. *Magn Reson Med* 2004, **52**(6):1358-1372.
33. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW: **Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain?** *Neuroimage* 2007, **34**(1):144-155.
34. Schwartzman A, Dougherty RF, Taylor JE: **Group Comparison of Eigenvalues and Eigenvectors of Diffusion Tensors**. *J Am Stat Assoc* 2010, **105**(490):588-599.
35. Whitcher B, Wisco JJ, Hadjikhani N, Tuch DS: **Statistical group comparison of diffusion tensors via multivariate hypothesis testing**. *Magnet Reson Med* 2007, **57**(6):1065-1074.
36. Pierpaoli C, Basser PJ: **Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy**. *Magn Reson Med* 1996, **36**(6):893-906.
37. Balci A, Karazincir S, Beyoglu Y, Cingiz C, Davran R, Gali E, Okuyucu E, Egilmez E: **Quantitative brain diffusion-tensor MRI findings in patients with sickle cell disease**. *AJR Am J Roentgenol* 2012, **198**(5):1167-1174.
38. Borich MR, Wadden KP, Boyd LA: **Establishing the reproducibility of two approaches to quantify white matter tract integrity in stroke**. *Neuroimage* 2012, **59**(3):2393-2400.
39. Radlinska B, Ghinani S, Leppert IR, Minuk J, Pike GB, Thiel A: **Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke**. *Neurology* 2010, **75**(12):1048-1054.
40. Sullivan EV, Zahr NM, Rohlfing T, Pfefferbaum A: **Fiber tracking functionally distinct components of the internal capsule**. *Neuropsychologia* 2010, **48**(14):4155-4163.
41. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, Hua K, Zhang J, Jiang H, Dubey P *et al*: **Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter**. *Neuroimage* 2007, **36**(3):630-644.
42. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC: **Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging**. *Ann Neurol* 1999, **45**(2):265-269.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Martin Lotze, der mir die Möglichkeit gab, meine Forschungsziele in einem spannenden Umfeld und guten Team zu verwirklichen und mich bei allen Schritten, insbesondere der komplexen Arbeit an Publikation und Dissertation, mit allen Kräften unterstützt hat.

In diesem Zusammenhang gilt mein aufrichtiger Dank ebenso Herrn Prof. Norbert Hosten, der in der gesamten Zeit nie den Glauben an meine Möglichkeiten verlor und mich mit nahezu unerschütterlicher Geduld in meinem Streben unterstützte.
Für die tolle Zusammenarbeit mit dem Team der Diagnostischen Radiologie und Neuroradiologie bedanke ich mich herzlich, allen voran Herrn PD Sönke Langner.

Herrn Prof. Lars Linsen möchte ich an dieser Stelle ebenfalls danken, da er mich während einer wichtigen Etappe meiner Forscherzeit begleitete, mir seine Führung und die interessante Zusammenarbeit zu ersten wesentlichen Einblicken in die Forschungs- und Publikationstätigkeit verhalf.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum Unterschrift