Aus der Klinik für Neurochirurgie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Ch. Nimsky

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

# Vergleich von Diffusion Tensor Imaging und Diffusion Kurtosis Imaging basiertem Fibertracking neurochirurgisch relevanter Faserbahnsysteme

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Julia Emde, geb. Arhelger aus Siegen
Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 10.11.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekanin: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner
Referent: Prof. Dr. Ch. Nimsky
Korreferent: Prof. Dr. B. Straube

## Inhaltsverzeichnis


| | | |
|---|---|---|
| 1. | Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 2. | Abbildungsverzeichnis | 7 |
| 3. | Tabellenverzeichnis | 9 |
| 4. | Einleitung | 11 |
| 4.1. | Motivation | 11 |
| 4.2. | Gliome: Diagnostik und Therapie | 12 |
| 4.2.1. | Einfluss des Tumorwachstums auf Faserbahnen im Gehirn | 14 |
| 4.3. | Relevante Faserbahnsysteme | 15 |
| 4.3.1. | Tractus corticospinalis | 15 |
| 4.3.2. | Visuelles System | 16 |
| 4.3.3. | Sprachassoziierte Faserbahnen und Fasciculus arcuatus | 17 |
| 4.3.4. | Symptomatik bei Läsion der Bahnsysteme | 19 |
| 4.4. | Diffusion Weighted Imaging (DWI) | 20 |
| 4.4.1. | Diffusion Tensor Imaging (DTI) | 21 |
| 4.4.2. | Fibertracking | 22 |
| 4.4.3. | Defizite und Fehlerquellen des DTIs und des DTI-basierten Fibertrackings | 25 |
| 4.4.4. | Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) | 28 |
| 4.5. | Zielsetzung | 30 |
| 5. | Material und Methoden | 31 |
| 5.1. | Probandenkollektiv | 31 |
| 5.2. | Patientenkollektiv | 31 |
| 5.3. | MRT- Datenakquisition | 33 |
| 5.4. | Datenvorverarbeitung | 33 |
| 5.5. | Postprocessing | 35 |
| 5.5.1. | Diffusion Tensor und Kurtosis Schätzung | 35 |
| 5.5.2. | Whole Brain Traktographie | 36 |
| 5.5.3. | Selektion der Faserbahnen CST, OR und AF | 36 |
| 5.5.3.1. | Pyramidenbahn Fasertraktographie | 39 |

5.5.3.2. Sehbahn Fasertraktographie 41

5.5.3.3. Fasciculus arcuatus Fasertraktographie 42

5.6. Visuelle Inspektion 44

5.7. Statistische Analyse 44

6. Ergebnisse 45

6.1. Ergebnisse für die Rekonstruktion der Pyramidenbahn 45

6.1.1. Statistische Daten 45

6.1.2. Visuelle Beurteilung 47

6.2. Ergebnisse für die Rekonstruktion der Sehstrahlung 50

6.2.1. Statistische Daten 50

6.2.2. Visuelle Beurteilung 53

6.3. Ergebnisse für die Rekonstruktion des Fasciculus arcuatus 55

6.3.1. Statistische Daten 55

6.3.2. Visuelle Beurteilung 58

7. Diskussion 61

7.1. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse 61

7.2. Einordnung in den bisherigen Forschungsstand 62

7.3. Stärken und Grenzen der Studie 69

7.4. Ausblick und Fazit 72

8. Zusammenfassung 74

9. Abstract 76

10. Literaturverzeichnis 78

11. Anhang 91

13. Verzeichnis akademischer Lehrer 112

14. Danksagung 113

# 1. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| ADC | Apparent Diffusion Coefficient |
| AF | Arcuate Fasciculus |
| CSA | Constrained Spherical Deconvolution |
| CST | Corticospinal Tract |
| DCE | Dynamic Contrast Enhanced |
| DKI | Diffusion Kurtosis Imaging |
| dODF | Diffusion Orientation Distribution Function |
| DKE | Diffusion Kurtosis Estimator |
| DSC | Dynamic Susceptibility Contrast |
| DSI | Diffusion Spectrum Imaging |
| DTI | Diffusion Tensor Imaging |
| DWI | Diffusion Weighted Imaging |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| EZM | Extrazelluläre Matrix |
| FA | Fraktionelle Anisotropie |
| FACT | Fiber Assignment by Continuous Tracking |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| FT | Fiber Tractography |
| HARDI | High Angular Resolution Diffusion Imaging |
| HF | High Frequency |
| IDH | Isocitratdehydrogenase |
| KT | Kurtosis Tensor |
| MD | Mean Diffusity |
| MDM | Murine Double Minute |
| MGMT | Methylguanin-Methyltransferase |
| MK | Mean Kurtosis |
| MRS | Magnet Resonance Spectroscopy |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| OR | Optic Radiation |
| PDF | Probability Density Function |
| PDGF | Platelet derived Growth Factor |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| ROI | Region of Interest |

| | |
|---|---|
| SNR | Signal-to-Noise-Ratio |
| WHO | World Health Organization |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |
| 2D | zweidimensional |
| 3D | dreidimensional |

# 2. Abbildungsverzeichnis

*Abbildung 1:* Visuelle Inspektion der Datenqualität (DWI und T1) mithilfe des CheckReg Tools. 34

*Abbildung 2:* Ablaufdiagramm des Postprocessings. 35

*Abbildung 3:* *V*isuelle Inspektion der Erfassungsqualität während des Normlisierungsprozesses mithhilfe des CheckReg Tools. 37

*Abbildung 4:* Programm-Screenshot. FA-Bild in TrackVis und Whole-Brain-Traktographie. 38

*Abbildung 5:* Programm-Screenshot. Positionieren einer ROI in Form einer Kugel. 39

*Abbildung 6:* Programm-Screenshot. Motorkortex-ROIs für CST. 40

*Abbildung 7:* Programm-Screenshot. Exkludierende ROI für CST. 40

*Abbildung 8:* Programm-Screenshot. Sehrinden-ROIs für OR. 41

*Abbildung 9:* Programm-Screenshot. Exkludierende ROI für OR. 42

*Abbildung 10:* Programm-Screenshot. Manuell positionierte Broca- und Wernicke-ROIs für AF. 43

*Abbildung 11:* Programm-Screenshot. Exkludierende ROI für AF. 43

*Abbildung 12:* Koronarschnitt, Blick von anterior. Vergleich der CST-Rekonstruktion mit DKI und DTI bei Proband 08. 48

*Abbildung 13:* Koronarschnitt, Blick von anterior. Vergleich der CST-Rekonstruktion mit DKI und DTI bei Proband 10. 49

*Abbildung 14:* Koronarschnitt, Blick von anterior. Vergleich der CST-Rekonstruktion mit DKI und DTI bei Patient 16 mit diffusem Astrozytom WHO II links temporal. 49

*Abbildung 15*: Koronarschnitt, Blick von anterior. Vergleich der CST-Rekonstruktion mit DKI und DTI bei Patient 09 mit Glioblastom WHO IV rechts temporal. 50

*Abbildung 16:* Transversalschnitt, Blick von kaudal. Vergleich der OR-Rekonstruktion mit DKI und DTI bei Proband 03. 53

*Abbildung 17:* Transversalschnitt, Blick von kaudal. Vergleich der OR-Rekonstruk-

tion mit DKI und DTI bei Proband 07. 54

*Abbildung 18:* Transversalschnitt, Blick von kaudal. Vergleich der OR-Rekonstruktion mit DKI und DTI bei Patient 02 mit anaplastischem glialen Tumor linkstemporal. 54

*Abbildung 19:* Transversalschnitt, Blick von kaudal. Vergleich der OR-Rekonstruktion mit DKI und DTI bei Patient 11 mit Glioblastom WHO IV links temporal/insulär/frontal. 55

*Abbildung 20:* Transversalschnitt, Blick von kaudal. Vergleich der AF-Rekonstruktion mit DKI und DTI bei Proband 15. 58

*Abbildung 21:* Sagittalschnitt. Vergleich der Rekonstruktion des linken AFs mit DKI und DTI bei Proband 15. 59

*Abbildung 22:* Transversalschnitt, Blick von kaudal. Vergleich der AF-Rekonstruktion mit DKI und DTI bei Patient 14 mit Rezidivglioblastom WHO IV rechts parietooccipital. 59

*Abbildung 23:* Sagittalschnitt. Vergleich der Rekonstruktion des linken AFs mit DKI und DTI bei Patient 14 mit Rezidivglioblastom WHO IV rechts parietooccipital. 60

# 3. Tabellenverzeichnis


*Tabelle 1*: Demografische Daten der Probanden. 31

*Tabelle 2:* Demografische Daten der Patienten. 32

*Tabelle 3*: Histologische Differenzierung der Neoplasien. 32

*Tabelle 4*: Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina des CSTs in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für die linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. 45

*Tabelle 5*: Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte des CST in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für die linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. 46

*Tabelle 6*: Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina des CSTs in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für die linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. 46

*Tabelle 7:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte des CST in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für die linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. *47*

*Tabelle 8:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina der OR in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. 51

*Tabelle 9*: Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte der OR in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. 51

*Tabelle 10:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina der OR in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. 52

*Tabelle 11:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte der OR in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. 53

*Tabelle 12:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina des AFs in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. 55

*Tabelle 13:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte des AF in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. 56

*Tabelle 14:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina des AFs in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. 57

*Tabelle 15:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte des AF in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. 57

# 4. Einleitung

## 4.1. Motivation

In der heutigen Behandlung von Gliomen gilt die mikrochirurgische Resektion mit adjuvanter Radiochemotherapie als Goldstandard. Hierbei hat vor allem die maximal sichere Exzision oberste Priorität, deren Ziel darin besteht so viel Tumorgewebe zu entfernen wie möglich, unter gleichzeitigem Erhalt der Integrität funktionell wichtiger angrenzender Strukturen, da diese mit einem verbesserten Outcome einhergeht (Kleihues et al. 2002, Kuhnt et al. 2011, Lacroix et al. 2001).

Während man über hinreichende Kenntnisse hinsichtlich der Kartierung von funktionellen Kortexarealen verfügt, existieren keine vergleichbaren Daten für die weiße Substanz, welche während der Operation am Gehirn nicht ohne Weiteres zu identifizieren ist (Mori 2009). Umso wichtiger sind verlässliche und präzise Informationen über die Lokalisation und die räumliche Ausdehnung der wichtigen Bahnsysteme, um bei gleichzeitiger Maximierung des zu resizierenden Tumorvolumens postoperativen Defiziten vorzubeugen (Yuanzheng et al. 2015). Eine besondere Herausforderung besteht oftmals dann, wenn das Tumorwachstum die Bahnen infiltriert und der anatomisch bekannte Verlauf nicht mehr der Norm entspricht (Mori 2009).

Im klinischen Alltag wird zur nichtinvasiven Darstellung solcher Faserbahnen das Diffusion Tensor Imaging (DTI) und die darauf basierende DTI Fiber Traktographie (DTI-FT) genutzt (Yuanzheng et al. 2015). Durch die Integration dieser Bilddaten in die Neuronavigation wurde bereits ein Beitrag zu einer höheren intraoperativen Sicherheit geleistet und die operationsbedingte Morbidität reduziert (Coenen et al. 2001, Nimsky et al. 2006, Kuhnt et al. 2012). Jedoch haben diese Methoden Schwächen und Einschränkungen, was vor allem der Bildaquisition, der Bildverarbeitung und dem zugrunde liegenden Diffusions-Modell geschuldet ist. Die Rekonstruktion der Bahnsysteme basiert auf der Annahme des Tensor-Modells, dass das Diffusionsverhalten von Wasser ausschließlich Gauß-verteilt ist. Dies hat zur Folge, dass Faserbahnkreuzungen, Multi-Faser-Populationen oder Auffächerungen nicht adäquat dargestellt und aufgelöst werden können und die räumliche Ausdehnung der Bahnen hier oft unterschätzt wird (Jensen et al. 2005, Jensen & Helpern 2010, Kinoshita et al. 2005, Lazar 2008, Nimsky 2014, Soares 2013).

Es gibt einige Ansätze für andere Diffusionsmodelle, die das Potential haben, diese Problematik zu überwinden, jedoch an der klinischen Anwendbarkeit scheitern, aufgrund der Verfügbarkeit der Software, technischer Expertise (Farquharson et al. 2013) oder weil die Bildakquisitionszeiten zu ausgedehnt sind (Lu et al. 2006).

Da Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) auch nicht-Gauß‘sche Diffusionseigenschaften modelliert, können einige Limitationen des Tensor-Modells aufgewogen werden. Es bietet damit, bei immerhin nur doppelter Akquisitionszeit, die Chance zukünftig in die klinische Praxis übernommen zu werden (Glenn et al. 2015a, Jensen et al. 2014, Lazar et al. 2008).

## 4.2. Gliome: Diagnostik und Therapie

Die WHO-Klassifikation von ZNS-Tumoren 2007 beruht auf der Histologie und dem Wachstumsmuster der Tumorzellen (Moskopp 2015). Die Neuerung von 2016 bezieht zusätzlich molekulare Eigenschaften der Tumorentitäten mit in die Klassifikation ein, sodass nun in die Diagnose Phänotyp und Genotyp mit einfließen. Die ZNS-Tumore werden nach WHO-Einteilung weiterhin in ein vierstufiges System nach Malignitätsgrad eingeordnet, was sowohl therapeutisch als auch prognostisch ausschlaggebend ist (Louis et al. 2016).

Insgesamt liegt die Inzidenz der Tumore des Hirns und Nervensystems bei 176.100, die Mortalität bei 127.600 und die 5-Jahres-Prävalenz bei 295.000 Fällen weltweit. Hierbei ist das männliche Geschlecht jeweils häufiger betroffen als das weibliche (Parkin et al. 2001). Gliome machen ca. 30-50 % der intrakraniellen Tumore aus. Hiervon sind etwa die Hälfte Glioblastome (Grad IV), ein Viertel sind Astrozytome (Grad I-III), die Oligodendrogliome nehmen weniger als 5-18 % ein und Ependymome ca. 2-9 %. Etwa 10 % der Gliome liegen als Mischformen vor, die dann als Astrooligodendrogliome oder Oligoastrozytome bezeichnet werden (Moskopp 2015). Die (altersangepassten) Inzidenzen von Hirntumoren generell sind tendenziell in entwickelten Industrienationen am höchsten (Ohgaki & Kleihues 2005).

Die Prognose von Gliompatienten ist weiterhin infaust, mit Ausnahme des pilozytischen Astrozytoms. Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten mit Glioblastom beträgt weniger als 3 %. Hierbei ist das höhere Lebensalter der ausschlaggebendste prognostische Faktor für ein verkürztes Überleben (Ohgaki & Kleihues 2005) und auch Nekrosen und verstärkte Kontrastmittelanreicherung in der MRT sind mit kürzerer Überlebenszeit assoziiert. Als positive prognostische Faktoren gelten ein hoher

Karnofsky-Index und eine sichere Tumormassenreduktion von über 98 % durch die Resektion (Lacroix et al. 2001).

Die Magnetresonanztomographie ist die erste Wahl zur Diagnostik von zerebralen Tumoren zu deren Abgrenzung gegenüber anderen pathologischen Prozessen und zur Evaluation des Therapieerfolgs (Bangiyev et al. 2014, Essig et al. 2007). Darüber hinaus lassen sich durch erweiterte Bildgebungstechniken zusätzlich Aussagen über hämodynamische, zelluläre, metabolische und funktionelle Eigenschaften der Läsion treffen. Dies hilft bei der Evaluation des Tumorgradings und -biologie, der Findung einer geeigneten Entnahmestelle von Biopsien sowie bei der Therapieplanung und Prognoseeinschätzung (Bangiyev et al. 2014).

Erweiterte MRT-Bilgebungsverfahren dienen zum Beispiel der präoperativen Planung, um die Lage der Tumoren gegenüber wichtigen Zentren und Bahnen beurteilen zu können. Mit der funktionellen MRT (fMRT) können bestimmte Fähigkeiten, wie Sprache, visualisiert werden und die Traktographie ermöglicht die Darstellung wichtiger Fasertrakte (Moskopp 2015).

Bei malignen Gliomen gilt die maximal sichere Resektion als Therapieoption der Wahl, da die Resektion von 98% oder mehr des kontrastmittelanreichernden Tumorvolumens mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert ist (Lacroix et al. 2001) und die Effizienz der adjuvanten Therapie hierdurch optimiert wird (Stummer & Kamp 2009). Weitere Vorteile der operativen Behandlung bestehen darin, dass der Tumor neben der Massenreduktion zusätzlich histologisch gesichert werden kann und zudem besteht die Option lokaler Therapien, wie das direkte Einbringen eines Zytostatikums in den Tumor.

Eine En-bloc-Resektion mit großem Sicherheitsabstand ist wegen Gefährdung der neurologischen Integrität oft nicht möglich. Es gilt das Prinzip ‘so vollständig wie möglich, aber so selektiv wie nötig‘ (Moskopp 2015). Neben der präoperativen Planung mittels Bildgebung und Faserbahnrekonstruktion ist hier für das Ziel der maximal sicheren Resektion auch die intraoperative Neuronavigation unabdingbar (Gerard et al. 2017, Nimsky et al. 2006). Die zusätzlichen Informationen aus Traktographie und funktioneller MRT können in die Neuronavigation inkludiert werden (Nimsky et al. 2006, Nimsky et al. 2007). Eine intraoperative Bildgebung, wie beispielsweise mit 3D-Ultraschall, der intraoperativen CT oder der intraoperativen MRT zur Rereferenzierung oder zur intraoperativen Kontrolle, ist dann erforderlich, wenn Risikostrukturen innerhalb der fortgeschrittenen Operation detektiert werden sollen. Operationen in Lokalanästhesie und Stimulationsverfahren sind Goldstandard für den Schutz der Funktion (Moskopp 2015). Eine Methode, die die Gewebedifferenzierung erleichtert, ist die fluoreszenzgestützte Resektion, bei der die Gliomzellen 5-Aminolävulinsäure zu

fluoreszierenden Porphyrinen verstoffwechseln, die unter dem Mikroskop sichtbar werden. Eine Problematik ist der sogenannte Brainshift, ein komplexes raumzeitliches Phänomen, das durch ein Zusammenspiel physiologischer, chemischer und physikalischer Faktoren verursacht wird (Gerard et al. 2017). Dieses Phänomen wird schon ab der Eröffnung der Dura relevant und nimmt mit fortschreitender Operation zu (Moskopp 2015). Hierbei laufen neben anderen relevanten Strukturen auch wichtige Trakte, wie die Pyramidenbahn, Gefahr ihre Position intraoperativ zu verändern. Die Bewegung des Hirns während der OP mindert so die Effektivität der Verwendung von präoperativer Bildgebung zur intraoperativen Navigation (Gerard et al. 2017, Nimsky et al. 2006), sodass dem nur durch erneutes intraoperatives Mapping beizukommen ist (Mamata et al. 2001, Nimsky et al. 2005, Nimsky et al. 2006). Doch auch von der Schwierigkeit des Brain Shifts abgesehen, bleibt die intraoperative Integration der Informationen herausfordernd, denn den Standard-Trackingverfahren mangelt es an der Darstellung von reliablen Grenzen, sodass diese vom Benutzer interpretiert werden müssen. Hier kann die Verwendung von Sicherheitshüllen Abhilfe schaffen (Merhof et al. 2009, Nimsky 2014).

Hieran wird deutlich, dass die Tumorresektion in ihrer Gesamtheit ein komplexes Verfahren ist, für das eine sorgfältige und möglichst genaue und reliable präoperative Planung von höchster Wichtigkeit ist.

#### *4.2.1. Einfluss des Tumorwachstums auf Faserbahnen im Gehirn*

Fasertrakte in direkter Umgebung eines Hirntumors können von diesem infiltriert, zerstört oder verdrängt werden (Clark et al. 2003, Mori et al. 2002, Stadlbauer et al. 2007). Stetige oder zunehmende Kompression weißer Substanz resultiert in einem signifikanten Verlust der neuronalen Transmission, in Demyelinisierung und in axonalem Verlust, was insgesamt zu Funktionseinbußen führt (O'Brien et al. 1987, Siegal et al. 1987). Gliome besitzen ein großes invasives Potential und zeigen häufig ein uneinheitliches irreguläres Wachstum. Die Invasion von Tumorzellen ist ein höchst komplexer Prozess, der verschiedene Ebenen involviert: von der mikroskopischen intrazellulären über die interzelluläre zu der makroskopischen Ebene einer Zellpopulation (Hanahan & Weinberg 2011). Die invasiven Tumorzellen besitzen die Eigenschaft sich lösen und vorwärts bewegen zu können, mittels lokaler und selbstproduzierter extrazellulärer Matrix (EZM) anzuhaften und die lokale umliegende EZM abzubauen, um sich weiter auszubreiten (D'Abaco & Kaye 2007). Bei der Invasion spielt, neben der Ausbreitung entlang von extrazellulären Matrixproteinen und Blutgefäßen, vor allem das Wachstum entlang von Trakten myelinisierter Fasern eine

entscheidende Rolle (Engwer et al. 2016, Geer et al. 1997, Giese et al. 1996). In der Bildgebung ist eine Beurteilung erschwert, gerade wenn eine ernsthafte Deformierung der Anatomie der weißen Substanz vorliegt. Hierbei kann die Traktographie eingesetzt werden, da das Tumorgewebe meist besser von gesunder weißer Substanz abgegrenzt werden kann (Mori 2009). Zudem hat sich das quantitative DTI in Kombination mit der Traktographie als hilfreiche Methode erwiesen. Es konnte beispielsweise für Gliompatienten mit sensomotorischen Defiziten aufgrund einer Schädigung der Pyramidenbahn gezeigt werden, dass diese Defizite mit einer verränderten Diffusivität im DTI einhergehen und somit ein Korrelat in der Bildgebung existiert (Stadlbauer et al. 2007). Erschwert wird das DTI basierte Fibertracking durch die veränderte Gewebestruktur bei Infiltration, wie beispielsweise durch den erhöhten Wassergehalt (Schonberg et al. 2006). Zudem kann die Rekonstruktion durch Unterbrechung der direktionalen Organisation der Fasertrakte gestört werden (Jellison et al. 2004)

## 4.3. Relevante Faserbahnsysteme

### *4.3.1. Tractus corticospinalis*

Der Tractus corticospinalis (corticospinal tract, CST), auch Pyramidenbahn genannt, ist das wichtigste absteigende Bahnsystem zur Innervation der Willkürmotorik (Schünke et al. 2009). Es werden vor allem distale Extremitätenmuskeln innerviert, weshalb der CST eine wichtige Rolle bei der Feinmotorik spielt. Darüber hinaus hat ein Teil der Pyramidenbahn eine Kontrollfunktion bei synaptischen Prozessen im Rückenmark, die beispielsweise der Hemmung primitiver Reflexe dienen (Trepel 2009).

Der CST nimmt seinen Ursprung im Gyrus precentralis, der die primär somatomotorische Rinde und die Area 4 nach Brodmann darstellt. Die somatomotorische Rinde ist somatotop nach dem sogenannten Homunculus gegliedert, der die einzelnen Körperteile auf dem Motorkortex repräsentiert. Die untere Extremität ist hierbei medial im Interhemisphärenspalt angesiedelt, während sich die obere weiter lateral befindet. Körperteile mit großer repräsentativer räumlicher Ausdehnung haben motorisch fein differenzierte Aufgaben. Der Motorkortex erhält Afferenzen von der subkortikalen ventralen Kerngruppe des Thalamus und kortikal von Gyrus postcentralis und dem direkt rostral liegenden supplementärmotorischen Kortex und der prämotorischen Rinde (Trepel 2009).

Von hier aus lässt sich der CST in drei Teile gliedern: die Fibrae corticonuclearis bulbi, die zu den Hirnnervenkernen ziehen, die Fibrae corticospinales zum Rückenmark und die Fibrae corticoreticulares zur Formatio reticularis. Der gemeinsame Weg verläuft durch die Capsula interna und von dort aus zum Hirnstamm, beziehungsweise noch weiter in das Rückenmark. Im Bereich der Capsula interna lagern sich noch andere motorische Bahnen der Pyramidenbahn an. Während die Fibrae corticonucleares zu den Hirnnervenkernen im Hirnstamm ziehen, gelangen die Fibrae corticospinales zur Decussatio pyramidum, der Pyramidenbahnkreuzung (Schünke et al. 2009). Die Pyramiden stellen eine äußerlich sichtbare Vorwölbung dar und befinden sich in der unteren Medulla oblongata (Trepel 2009). Hier kreuzen ca. 80% zur Gegenseite und verlaufen weiter als Tractus corticospinalis lateralis im Rückenmark nach kaudal. Die Anordnung dieser Fasern ist ebenso somatotop, wobei sich die Fasern zum Sakralmark am weitesten lateral und die für das Zervikalmark am weitesten medial befinden. Die übrigen 20%, die ipsilateral verbleiben, ziehen als Tractus corticospinalis anterior im Rückenmark und der Großteil kreuzt dann auf Segmentebene nach kontralateral. Allerdings endet der Tractus corticospinalis anterior im mittleren Thorakalmark (Schünke et al. 2009).

#### *4.3.2. Visuelles System*

Die Sehbahn verläuft vom Auge bis hin zur Sehrinde am Okzipitalpol. In der Retina werden die ersten drei Neurone der Sehbahn verschaltet: Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen), bipolare Zellen und Ganglienzellen. Der Nervus opticus wird von Hirnhäuten umgeben, ist Teil des ZNS und wird durch die Axone der Ganglienzellen gebildet. Die Sehnerven beider Seiten kreuzen teilweise an der Basis des Diencephalons und bilden somit das Chiasma opticum (Schünke et al. 2009). Es handelt sich um Fasern der jeweils medialen Netzhauthälfte, also um solche, die das laterale Gesichtsfeld repräsentieren. Danach vereinigen sich im Tractus opticus die ipsilateralen temporalen und die kontralateralen nasalen Fasern (Trepel 2009). Der Tractus opticus besitzt eine Radix medialis und lateralis. Letztere enthält Neurone, welche der bewussten Sehwahrnehmung dienen und insgesamt 90% ausmachen. Sie ziehen in der Radix lateralis zum Corpus geniculatum laterale. Hier findet eine Umschaltung auf Neurone statt, deren Axone in der Sehrinde enden. Dieser Anteil der Sehbahn wird als genikulärer Anteil bezeichnet. Die mediale Wurzel des Tractus opticus (Radix medialis), der sogenannte nicht-genikuläre Anteil, endet nicht im Corpus geniculatum laterale. Deren Informationen gelangen nicht ins Bewusstsein. Vom Corpus geniculatum laterale aus verläuft die Sehstrahlung (Radiatio optica, Optic

radiation, OR) bandförmig um Unter- und Hinterhorn der Seitenventrikel hin zur Sehrinde (Area striata). Die sogenannte Meyer-Schleife ist hierbei der am weitesten anteriore Teil der OR und läuft zunächst nach vorn tief in den Temporallappen, um sich dann nach einer scharfen Kurve wieder den nach dorsal laufenden Faserbündeln der OR anzuschließen (Chen et al. 2009, Stieglitz et al. 2011). Die Sehrinde liegt im Okzipitallappen in der Area 17 nach Brodmann. Hier wird das zentrale untere Gesichtsfeld großflächig oberhalb des Sulcus calcarinus repräsentiert und das zentrale obere unterhalb des Sulcus calcarinus (Schünke et al. 2009). Es liegt eine retinotopische Anordnung vor, sodass jeder Ort auf der Netzhaut in einem bestimmten kleinen Bereich der Sehrrinde abgebildet wird. Da in der Fovea centralis, dem Ort des schärfsten Sehens, die höchste Photorezeptordichte vorliegt, stellt diese etwa vier Fünftel der gesamten primären Sehrinde dar. Makroskopisch ist die primäre Sehrinde am Gennari-Streifen, auch als Vicq-d'Azur-Streifen bezeichnet, zu erkennen, der parallel zur Rinde verläuft und aus weißer Substanz besteht. Während in der primären die Bewusstwerdung erfolgt, findet die Interpretation des Gesehenen in der sekundären Sehrinde und anderen Kortexarealen statt. Die sekundäre Sehrinde umgibt die primäre hufeisenförmig in der Area 18 und 19 nach Brodmann (Trepel 2009).

#### *4.3.3. Sprachassoziierte Faserbahnen und Fasciculus arcuatus*

Sprache ist eine hochkomplexe Funktion, deren Ausübung unter Beteiligung zahlreicher Kortexareale und deren neuronaler Verknüpfungen erfolgt.

Die beiden Sprachzentren ‚Wernicke' und ‚Broca' sind dabei über den Fasciculus arcuatus verbunden. Während die Wernicke-Region Area 22 nach Brodmann einnimmt und vor allem dem Sprachverständnis dient, wird im Broca-Sprachzentrum in Area 44 (Schünke et al. 2009), das dem Assoziationskortex des Frontalhirns angehört (Trepel 2009), die Sprachproduktion verortet (Schünke et al. 2009). Die Wernicke Region hat zudem eine wichtige Bedeutung für das Denken, weshalb ein Ausfall zu einer enormen Beeinträchtigung der Persönlichkeit führen kann. Nur durch die Verbindung beider Zentren wird die Initiation von Sprache ermöglicht (Trepel 2009).

Der Fasciculus arcuatus (arcuate fasciculus, AF) gehört zu der der Sprache zugrundeliegenden, perisylvischen Verschaltung (Catani & Mesulam 2008) und verläuft über den Gyrus angularis, welcher neben Informationen aus der Wernicke-Region auch solche aus dem visuellen, akustischen und somatosensorischen Kortex erhält (Schünke et al. 2009). Die exakte Anatomie des AF scheint insgesamt komplexer als zuvor angenommen. Zum AF gehören drei die Sylvische Fissur umgebende Segmente.

Neben dem langen direkten Segment vom Wernicke-Areal zum Broca-Areal existiert eine indirekte Bahn, bestehend aus zwei Komponenten. Das erste anteriore Segment verbindet hierbei das Broca-Areal mit dem inferioren Parietallappen, dem sogenannten Geschwind's Areal, und das zweite posteriore Segment verbindet Letzteres mit dem Wernicke-Areal (Catani & Mesulam 2008). Fernandez-Miranda et al. 2015 unterschieden darüber hinaus vier verschiedene kortikale Areale, in denen die AF-Fasern in der frontalen Region enden: Pars opercuaris, Pars triangularis, Gyrus precentralis (ventraler Teil), mittlerer Gyrus frontalis (kaudaler Teil). Es sei bereits an dieser Stelle darauf verwiesen, dass in dieser Arbeit nur die klassische Verbindung zwischen Wernicke und Broca, also nur das lange direkte Segment nach Cantani et al. 2008 dargestellt wurde und der Einfachheit halber im Folgenden trotzdem als Fasciculus arcuatus (AF) bezeichnet wird.

Darüber hinaus gibt es auch Areale im okzipitalen, medialen, inferioren und anterioren temporalen Kortex, die eine entscheidende Rolle in der semantischen Verarbeitung spielen (Catani & Mesulam 2008). Funktionell wichtige Areale für die Sprache sind hier die sekundäre Hörrinde und das visuelle System. Temporal gelegen und lateral an die primäre Hörrinde in den Heschl-Querwindungen angrenzend, befindet sich die sekundäre Hörrinde in Area 42 und 22, in der die interpretative und rationale Verarbeitung von auditorischen Informationen erfolgt (Trepel 2009).

Die Verbindung dieser zusätzlichen Areale zum perisylvischen Sprachennetzwerk kann durch einige ventrale Trakte, wie den Fasciculus longitudinalis inferior, den Fasciculus uncinatus und den Fasciculus frontooccipitalis inferior geleitet werden. Der Fasciculus longitudinalis inferior vermittelt Informationen aus okzipitalen Bereichen zum Temporallappen und scheint eine Rolle in der Verknüpfung der visuellen Objekterkennung mit deren sprachlicher Benennung zu spielen. Der Fasciculus uncinatus verbindet den anterioren Temporallappen mit dem orbitofrontalen Areal, das den Gyrus frontalis inferior miteinschließt und scheint wichtig für das lexikale Abrufen von Worten, semantische Assoziationen und für Aspekte der Benennung zu sein (Catani & Mesulam 2008). Es wird angenommen, dass dieser Trakt einen Teil der lexikal-semantischen Komponente der Sprache darstellt (Kuhnt et al. 2012).

Im Großteil der Bevölkerung sind sensorisches Sprachzentrum und Wernicke-Zentrum inklusive AF sowie die sekundäre Hörrinde lateralisiert. Diese Strukturen, die für die sensorische und motorische Prozessierung von Sprache rekrutiert werden, sind demnach meist in der dominanten Hemisphäre gelegen. Bei Rechtshändern findet dies vorzugsweise links, bei Linkshändern rechts oder links statt (Trepel 2009). Meist ist die Lateralisation des AF zur linken Seite stark ausgeprägt (Fernandez-Miranda et al. 2015), bei Männern oftmals ausgeprägter als bei Frauen (Catani & Mesulam 2008).

Über die bereits genannten Strukturen hinaus sind außerdem unter anderem Gyrus precentralis, Basalganglien (zur Bewegungsimpulsmodulation), Thalamus, Motorkortex, frontopontiner Trakt zu pontinen Kernen im Kleinhirn (Feinabstimmung der Motorik) und Nerven zur Innervation von Gesichts-, Zungen-, Kehlkopf- und Atemmuskulatur am Prozess des Sprechens und Nachsprechens beteiligt. Dieses verdeutlicht die Komplexität von Sprache (Trepel 2009).

#### *4.3.4. Symptomatik bei Läsion der Bahnsysteme*

Isolierte Läsionen des CSTs sind möglich im Bereich des Motorkortex, des Brückenfußes oder in der Pyramide. Diese haben zunächst eine schlaffe Parese zur Folge und vor allem die Feinmotorik ist beeinträchtigt. Die Durchführung einer Bewegung ist oftmals noch möglich, doch ist diese eher grob und reduziert, sowie proximal aufgrund der erhaltenen extrapyramidalen Innervation. Je nach Höhe der Läsion, vorausgesetzt diese ist einseitig, ist die Einschränkung ipsi- oder kontralateral (Trepel 2009). Zum klassischen pyramidalen Syndrom, über das jedoch bis heute keine Einigkeit darüber herrscht, ob für die Symptomatik eine isolierte Schädigung der Pyramidenbahn ausreicht oder ob ein Defekt des extrapyramidalen Systems Voraussetzung ist, gehören vier Kardinalsymptome der Hemiplegie: Paralyse, Spastik, hyperaktive Reflexe und das Babinski-Zeichen (Oliveira-Souza 2015, Tovar-Moll et al. 2007). Letzteres ist ein primitiver Reflex, der wieder auslösbar ist, da die propriospinalen Verschaltungen nicht mehr pyramidal unterdrückt werden. Aufgrund der Somatotopik sind von zerebralem Tumorwachstum in den meisten Fällen zunächst die tiefen Segmente, also die untere Extremität, betroffen (Trepel 2009).

Aufgrund des Faserbahnverlaufs der Sehbahn lassen sich Gesichtsfeldausfälle topisch gut ihrem Ursprung zuordnen. So führt eine Läsion des N. opticus zur völligen Blindheit des betroffenen Auges. Bei der vollständigen Schädigung des Chiasmas sind alle Sehbahnfasern betroffen, was die beidseitige Blindheit zur Folge hat. Ist hingegen nur der mittlere Teil des Chiasmas beeinträchtigt, führt dies zur bitemporalen Hemianopsie. Auf Höhe des Tractus opticus verursacht eine Schädigung eine homonyme Hemianopsie, also einen Ausfall derselben Gesichtsfeldhälfte bei beiden Augen. Eine Läsion des Corpus geniculatum laterale ist häufig vollständig, weswegen es hier oft zu einer kompletten Hemianopsie kommt, während hingegen die Beeinträchtigung der OR eher zum Ausfall kleinerer Gesichtfelder führt. Ein Teil der OR befindet sich im Temporallappen, weshalb auch Temporallappentumore einen kontralateralen Ausfall des oberen Gesichtsfeldes zur Folge haben können. Eine Schädigung der Meyer-Schleife durch einen Tumor oder Operation im Temporallappen

führt zu einer homonymen oberen Quadrantenanopie (quadrantische Hemianopie) (Kier et al. 2004). Bei beiden, Corpus geniculatum laterale und OR, sind bei Beeinträchtigung einige optische Reflexe noch erhalten, da solche Fasern bereits vor dem Thalamus die Bahn verlassen und ins Mittelhirn ziehen (Trepel 2009).

Wird der Fasciculus arcuatus selbst verletzt, spricht man von einer Leitungsaphasie. Bei diesem Diskonnektionssyndrom sind die Sprachproduktion und das Sprachverständnis selbst intakt, es kommt jedoch zur Beeinträchtigung des Nachsprechens gehörter Worte. Klinisch präsentieren sich Leitungsaphasien jedoch sehr heterogen mit zahlreichen klinischen Symptomen (Kuhnt et al. 2012). Die Sprache kann darüber hinaus durch verschiedene Tumorlokalisationen beeinträchtigt sein. Hier können beispielsweise die Broca- und Wernicke-Aphasie angeführt werden. Eine Läsion des motorischen Sprachzentrums tritt in der Regel bei betroffener dominanter Hemisphäre auf. Lokalisiert ist die Schädigung im Gyrus frontalis inferior oder in der subkortikalen weißen Substanz, die Teile des Sprachzentrums verbindet. Die Symptomatik besteht typischerweise in der eingeschränkten Fähigkeit selbst zu sprechen bei erhaltenem Sprachverständnis. Das Ausmaß reicht von der Bildung unverständlicher Neologismen über Agrammatismus hin zur vollständigen Sprachunfähigkeit bei kompletter Zerstörung. Die Wernicke-Aphasie, beziehungsweise sensorische Aphasie, tritt auf, wenn die sekundäre Hörrinde der dominanten Hemisphäre geschädigt ist. Hierbei ist das Sprachverständnis partiell oder völlig beeinträchtigt und der Sinn des Gesagten wird nicht mehr begriffen. Oftmals können aber Wörter noch nachgesprochen werden. Da die Sprachproduktion hier unbeeinträchtigt ist, sind die Betroffenen durchaus im Stande, flüssig zu sprechen. Hierbei kommt es häufig zur Verwendung von Neologismen, während die korrekte Grammatik, der Satzbau oder der inhaltliche Sinn verloren gehen. Jedoch führen auch Verletzungen der anderen an der Sprache beteiligten Zentren und Faserbahnen zu Sprachbeeinträchtigungen, wie Wortfindungsstörungen, Alexie oder Agraphie (Trepel 2009).

## 4.4. Diffusion Weighted Imaging (DWI)

Diffusionsgewichtete Bildgebung (Diffusion Weighted Imaging, DWI) ist eine Variante der konventionellen MR-Bildgebung und basiert auf der Wasserdiffusion in Geweben entlang der Gewebsarchitektur (Soares et al. 2013). Ausgangssituation sind Wasserstoffkerne in einem homogenen Magnetfeld, die sich durch eine besondere

Gradientenschaltung mit gleicher Frequenz drehen. Wird ein weiterer Gradient hinzugeschaltet, werden diese gebremst. Beschleunigung entsteht dann, wenn die Gradienten umgekehrt geschaltet werden. Ein Signal wird generiert, indem zunächst die Defokussierung mittels Abbremsung stattfindet und nachfolgend die Refokussierung durch Beschleunigung eingeleitet wird, also durch Inversion des Gradienten. Die Refokussierung ist theoretisch dann perfekt, wenn die Wasserstoffkerne sich in dieser Zeit nicht örtlich bewegen. Es findet jedoch ein Signalverlust statt, der durch verschiedene Faktoren entsteht. Hauptsächlich führt die Brown'sche Molekularbewegung der Wasserstoffkerne in der sogenannten Gradientenseparationszeit (D) zum Signalverlust. Aber auch die Gradientendauer (d) und die Gradientenstärke (G) tragen dazu bei, welche im b-Wert summiert werden. Die Diffusionsstärke kann durch die Signalabnahme in Abhängigkeit vom b-Wert gemessen werden und wird durch die Apparent-diffusion-coefficient-(ADC-) Bilder visualisiert (Essig et al. 2007).

Diffusion wird immer entlang eines Diffusionsgradienten gemessen. Durch Anwendung verschiedener Gradienten lässt sich ein 3D-Diffusionsprofil bestimmen. Im Gehirn schränkt der Aufbau der Nervenbahnen die freie Bewegung ein und bestimmt die Diffusion. Hierbei ist der ADC entlang der Axone hoch und orthogonal dazu niedrig. Daraus folgt, dass die Diffusion in der weißen Substanz als eher anisotrop oder richtungsabhängig beschrieben werden kann (Essig et al. 2007), da sie weniger eingeschränkt entlang des Axons ist. Währenddessen ist die graue Substanz weniger anisotrop. Im Liquor herrscht uneingeschränkte Diffusion in alle Richtungen und somit Isotropie (Soares et al. 2013).

### *4.4.1. Diffusion Tensor Imaging (DTI)*

Erstmals 1994 wurde das DTI-Modell von Basser et al. als indirekte Messmethode des Grads der Anisotropie und der strukturellen Orientierung vorgestellt, die dazu DWI-Datensätze modelliert (Basser et al. 1994). Beim Konzept des DTIs geht man davon aus, dass Wassermoleküle entlang von Geweben auf verschiedene Art diffundieren. Diese hängen u.a. von der Struktur, Architektur und Art des Gewebes und vom Vorhandensein von Hindernissen ab. Hieraus lassen sich Rückschlüsse auf die Orientierung und die quantitative Anisotropie ziehen (Soares et al. 2013). Zur Beschreibung der richtungsabhängigen Wasserbewegung wird ein Diffusionstensor verwendet, welcher als Ellipsoid visualisiert wird. Um dessen Achsen zu ermitteln, sind mindestens sechs Diffusionswerte mit unabhängiger räumlicher Orientierung nötig, woraus sich für das Ellipsoid drei Vektoren in drei Ebenen ergeben. Die

Hauptdiffusionsrichtung wird vom längsten Vektor gebildet und entspricht indirekt der Faserrichtung. Die restlichen Vektoren stellen die Wasserbewegung quer zur Hauptdiffusionsrichtung dar. Als fraktionale Anisotropie (FA) bezeichnet man das statistische Verhältnis des Hauptvektors zu den beiden anderen und beschreibt die Integrität der Neurone. Der Hauptvektor kann zur dreidimensionalen Rekonstruktion des Faserbahnverlaufs verwendet werden, da der Primärvektor für jeden Pixel in Richtung der größten Diffusion zeigt, also in Richtung der Axone (Essig et al. 2007). Mit der DTI-Analyse lassen sich also bestimmte Merkmale für jedes Voxel folgern. Dies sind, neben der bereits erwähnten molekularen Diffusionsrate (Mittlere Diffusivität oder ADC) und der Richtungspräferenz der Diffusion (FA, Fractional Anisotropy), die axiale (der Anteil der Diffusion entlang der Hauptdiffusionsachse) und die radiale (Anteil in transversaler Richtung) Diffusivität sowie die Richtung der Diffusion (Soares et al. 2013).

Mit diesen Informationen ist es möglich mittels DTI auch die Faserbahnverläufe in der Nähe des Tumors visualisiert werden.

#### *4.4.2. Fibertracking*

Um den Verlauf von Faserbahnen und deren Beziehung zu anderen Trakten oder Strukturen besser zu verstehen, können computergestützte 3D-Fibertracking-Techniken zum Einsatz kommen (Mori 2009). Diese basieren auf Informationen aus jedem Voxel, welche durch das DTI oder andere Modelle geliefert werden und durch die sich benachbarte Voxel zu einem Trakt verbinden lassen (Tournier et al. 2011). Das DTI liefert vor allem zwei Typen von Informationen über die Eigenschaften der Wasserdiffusion: Das Ausmaß der Diffusionsanisotropie und deren Orientierung (Mori & van Zijl 2002). Unter der Annahme, dass der Haupteigenvektor des Diffusionstensors die gleiche Ausrichtung wie die dominierende Faserorientierung in einem MRT-Voxel besitzt, können so 3D-Vektorfelder geschaffen werden, die die Faserorientierung in jedem Voxel repräsentieren (Lin et al. 2001). Vorab ist zu erwähnen, dass die Traktographie zwar die Fähigkeit besitzt, Faserbahnen auf makroskopischer Ebene zu approximieren, dies jedoch nicht gleichzusetzen ist mit einer Validität auf mikroskopischer Ebene. Die Darstellung von tatsächlichen Axonen oder der Konnektivität einzelner Zellen ist also keine passende Fragestellung für das Fibertracking und das DTI. Vielmehr liegt die Fähigkeit des DTIs in der nichtinvasiven Darstellung der makroskopischen Organisation der weißen Substanz (Mori 2009).

Es gibt zwei Typen der Faserbahnrekonstruktion, wovon eine auf der „Trakt-Propagation“ und die andere auf Optimierungsverfahren (z.B. Energieminimierung)

basiert (Mori 2009). Die erste Kategorie verwendet Algorithmen zur Linienpropagation, die lokale Tensorinformationen für jeden Verlängerungsschritt verwenden. Die Hauptunterschiede der Techniken innerhalb dieser Gruppe liegen in der Art und Weise, wie Informationen von benachbarten Bildpunkten integriert werden, um den Traktverlauf zu definieren oder um den Anteil des Rauschens zu minimieren. Bei der zweiten Kategorie wird die energetisch günstigere Verbindung zwischen zwei vorher festgelegten Bildpunkten bestimmt, hierzu gehören unter anderem die First-Marching-Technik und der Simulated-Annealing-Ansatz (Mori & van Zijl 2002).

Die meisten gewöhnlich verwendeten Traktographiealgorithmen basieren auf der Propagation von Linien, weswegen im Folgenden auch nur die Rekonstruktionsmethode der Trakt-Propagation näher erläutert werden soll. Hier lassen sich die Algorithmen wiederum in zwei Hauptklassen kategorisieren: deterministisch und probabilistisch. Deterministische Algorithmen folgen den Hauptfaserrichtungen, die beispielsweise durch das Diffusionstensormodell ermittelt werden können, und generieren Sequenzen von Punkten, die vermeintlich auf der Faserbahn liegen. Probabilistische Algorithmen wiederholen die deterministische Version viele Male, indem die Hauptfaserrichtungen jedes Mal „zufällig gestört“ werden und eine Karte der Konnektivität erstellt wird. Solche Karten weisen auf die Wahrscheinlichkeit hin, dass ein bestimmtes Voxel mit einer Referenzposition verbunden ist (Fillard et al. 2011).

Das auch als deterministisches Streamline-Fibertracking bezeichnete Verfahren besteht aus den folgenden drei Schritten: zunächst erfolgt die Wahl einer geeigneten Position, des sogenannten Seed Points, ab dem der Algorithmus starten kann. Es folgt die Propagation des Trakts entlang der berechneten Faserorientierung und zuletzt wird der Vorgang terminiert, wenn entsprechende Beendigungskriterien erfüllt wurden. Die Auswahl des Seed Points erfolgt meist durch den Anwender mittels Markierung einer Region of Interest (ROI). Alternativ können auch andere in den Daten enthaltene Strukturen (z.B. Aktivierungscluster) als ROIs definiert werden (Tournier et al. 2011). Zur Bestimmung der lokalen Faserorientierung wird der Hauptvektor des Tensors. Anschließend erfolgt der Schritt der Propagation einer Linie der jeweiligen Hauptdiffusionsrichtung folgend (Mori 2009). Hierfür sind Bewertungen der Faserorientierung in jeder Position im 3D-Raum innerhalb des relevanten Volumens notwendig. Die einfachste Methode, um zu einer Schätzung der Orientierung zu gelangen, ist die "Nearest-Neighbor"-Interpolation. Die zu ermittelnde Orientierung der weißen Substanz entspricht annähernd der des nächstgelegenen Voxels. Der Algorithmus fährt dann fort, ausgehend von dem Startpunkt, ab dem die Orientierung bestimmt wird, den Trakt mit einer festgelegten benutzergewählten Schrittgröße zu

verlängern (Tournier et al. 2011). Die Kombination aus festgelegter Schrittgröße und Nearest-Neighbor-Interpolation ist die Basis der ursprünglichen Faserbahnbestimmung durch den kontinuierlichen Trackingalgorithmus (fiber assignment by continuous tracking, FACT) (Mori et al. 1999). Danach wird die Orientierung an der neuen Position ermittelt und der nächste Schritt in diese Richtung gemacht, bis der Trakt beendet wird (Tournier et al. 2011). Dies wird dann problematisch, wenn der Winkel 90° beträgt, denn hier lässt sich nicht entscheiden, in welche Richtung verlängert werden muss. An dieser Stelle greifen die Kriterien der Terminierung. Zu den beiden am häufigsten verwendeten gehört der Angle Threshold, ein Grenzwinkel, bei dem das Tracking stoppt. Neben der zu starken Krümmung ist die geringe Anisotropie das am häufigsten eingesetzte Abbruchkriterium. Hier wird angenommen, dass es bei geringer Anisotropie keine kohärente Faserbahnpopulation gibt (Mori 2009).

Bei der Selektion des gesuchten Trakts hilft die Bearbeitung der Bahn auf Basis anatomischer Kenntnisse, v.a. um falsch positive Ergebnisse zu eliminieren. Somit können ROIs anhand bekannter anatomischer Strukturen, durch die der Fasertrakt führt, markiert werden. Anschließend werden nur solche Bahnen angezeigt, die durch diese beiden Punkte führen. Während die beschriebenen beiden ROIs mit einer ‚AND'-Funktion verbunden werden, besteht ebenso die Möglichkeit eine ‚NOT'-Funktion zu verwenden, durch die alle Fasern entfernt werden, die durch die angegebenen Punkte verlaufen. Dies ermöglicht ‚kontaminierende' Fasern zu entfernen, wenn bekannt ist, dass diese anatomisch nicht zur Zielfaserbahn gehören. Möchte man zwei separate ausgewählte Regionen mit dem Ausgangspunkt kombinieren, gibt es die Option der ‚OR'- Funktion, bei der alle Fasern angezeigt werden, die von diesem Ausgangspunkt aus entweder zur zweiten oder zur dritten ROI führen (Mori 2009).

Innerhalb der letzten Jahre wurden viele neue Traktographietechniken vorgestellt, zu dem auch das hier untersuchte DKI-basierte Fibertracking gehört, das genauer unter Punkt 6.3.4 ausgeführt wird. Die meisten anderen beruhen auf dem High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI) (Côté et al. 2013, Fillard et al. 2011). Bei der Idee, der von Tuch et al. 2002 eingeführten Technik HARDI, geht es um die Schaltung vieler verschiedener Gradientenrichtungen, durch die eine höhere Winkelauflösung von gekrümmten Fasern erreicht werden kann, jedoch auf Kosten einer längeren Akquisitionszeit. Es gibt in jedem Voxel eine einzelne sphärische Funktion, bei der keine vorherige Annahme über den Diffusionsprozess innerhalb eines Voxels nötig ist (Tuch et al. 2002).

### *4.4.3. Defizite und Fehlerquellen des DTIs und des DTI-basierten Fibertrackings*

Generell sind für das DTI-Fibertracking drei Schritte notwendig, von deren Reliabilität die Qualität des Rekonstruktionsergebnisses abhängt. Hierdurch ergeben sich dementsprechend drei Klassen potenzieller Fehlerquellen. Als erster Schritt erfolgt die Akquisition von adäquaten diffusionsgewichteten Bilddaten, danach die Modellierung der Faserorientierung und zuletzt die Anwendung eines geeigneten Tracking-Algorithmus. Ungünstigerweise sind alle drei Schritte zudem nicht unabhängig voneinander (Farquharson et al. 2013, Nimsky 2014).

Im ersten Schritt der Bildakquisition liegen die Fehlerquellen im Messverfahren der diffusionsgewichteten Bildgebung selbst. Das DWI ist generell bewegungsempfindlich und artefaktanfällig. Hierzu gehört beispielsweise eine geringe Signal to Noise Ratio (SNR), welche zur fehlerhaften Schätzung des Tensors führen kann und somit auch das Fibetracking beeinflusst (Yang et al. 2020). Der Nachteil ist, dass die Fehler durch das Rauschen mit der wachsenden Verlängerung akkumulieren (Mori 2009, Nimsky 2014). Hiermit verknüpfte Faktoren technischen Ursprungs sind eine geringe räumliche Auflösung und eine geringe SNR (Kinoshita et al. 2005). Für viele MRT-Sequenzen ist die SNR ausreichend hoch, sodass der Noise-Bias vernachlässigt werden kann. Bei anderen quantitativen Bildgebungstechniken, wie dem DTI, ist die SNR jedoch relativ gering durch die Diffusionsgewichtung des Signals (Glenn et al. 2015b).

Der Partialvolumeneffekt ist definiert als das Volumen-zu-Oberflächen-Verhältnis, welcher die Heterogenität verschiedener Gewebe innerhalb einer Volumeneinheit widerspiegelt und die Diffusionsmaße beeinflusst. Hier ergibt sich ein Problem bei Multifaserpopulationen (Mori 2009, Vos et al. 2011). Starke Gradienten erzeugen Eddy Currents, also Wirbelströme, in leitenden Teilen des Magneten und erzeugen geometrische Verzerrungen in den DWI-Bildern, die zwar retrospektiv teilweise, jedoch nie vollständig, korrigiert werden können (Mohammadi et al. 2010). Verzerrungen der DWI-Bilder entstehen ebenfalls durch Suszeptibilitätsartefakte (Ruthotto et al. 2012) und auch Gefäßpulsationen können Artefakte speziell bei diffusionsgewichteter Bildgebung verursachen, da diese besonders empfindlich gegenüber Bewegung ist (Bopp et al. 2018, Habib et al. 2010).

Eine weitere mögliche Verfälschung während des Messprozesses wird verursacht durch pathologische Eigenschaften des Gewebes, beispielsweise verändern Ödeme die Hauptrichtungen des Diffusionstensors (Kinoshita et al. 2005). Normalerweise weisen eine hohe mittlere Diffusivität (MD) und niedrigere FA-Werte auf eine beschädigte oder gestörte Integrität der Fasern hin, aufgrund von gesteigerter Diffusion und dem Verlust der Kohärenz der vorherrschenden Bewegungsrichtung.

Dies stimmt jedoch nicht immer, denn diese Werte sind ebenso abhängig von der Hirnregion, der zellulären Basis und den jeweiligen Umständen, wie etwa Krankheitsprozessen oder entwicklungsbedingten Konditionen (Soares et al. 2013). Die Bewegung innerhalb ödematöser Bereiche beispielsweise kann die Anisotropie überlagern und somit ebenso zu Fehlern in der Traktographie und damit auch in der neurochirurgischen Planung führen (Kinoshita et al. 2005).

Der nächste Schritt, die korrekte Bestimmung der Faserorientierung, kann ebenso durch einige Faktoren verfälscht werden. Wie unter Punkt 6.3.2 bereits angedeutet, gehen unweigerlich einige Informationen beim Berechnen beziehungsweise der Vereinfachung des Tensors verloren. Beispielsweise ist die Reliabilität der Vektororientierung niedriger in Regionen mit geringer Anisotropie als in solchen mit hoher Anisotropie. Normalerweise bricht das Tracking in Regionen mit isotroper Diffusion durch den Anisotropie-Grenzwert ab (Mori 2009).

Speziell beim DTI ergeben sich die Schwachstellen aus dem zugrundeliegenden Tensormodell der Gauß-verteilten Wasserdiffusion, das in komplexeren Geweben mit Membranen und Kompartimenten an seine Grenzen stößt. So wird auch die Bestimmung der Faserorientierung durch einige Aspekte des Tensormodells verfälscht. Eine Schwäche ergibt sich insbesondere an Stellen, an denen sich Faserbahnen kreuzen (Nimsky et al. 2006). Diese können nicht adäquat dargestellt werden, da das Modell nicht mehrere Faserbahnpopulationen in einem Voxel auflösen kann (Mori 2009). Vor allem FA sowie axiale und radiale Diffusivität werden durch die multiplen Hauptrichtungen des Eigenvektors verändert und haben somit einen starken Einfluss auf Traktographiemethoden (Kinoshita et al. 2005, Soares et al. 2013). In den meisten Fällen wird das Tracking in solchen Regionen aufgrund der Abbruchkriterien, wie geringer Anisotropie oder zufälliger Faserorientierung, beendet, ansonsten besteht eine falsch positive Lösung, bei der die Verlängerung der Faserbahn beispielsweise auf einen benachbarten Trakt wechselt (Mori 2009). Neben Faserkreuzungen ist das Tensor-Modell auch im Falle von Krümmungen, Auffächerungen und Multifaserpopulationen innerhalb eines Voxels limitiert (Nimsky 2014, Bopp et al. 2019). Das Branching bezeichnet die Aufzweigungen von Axonen einzelner Neurone, die sich häufig gegenseitig überschneiden oder ein Nervenbündel verlassen. Auch diese Eigenschaft kann durch das Verfahren nicht adäquat dargestellt werden (Mori 2009).

Zwar lässt sich mittels Traktographie die Richtung der Faserbahnen generell bestimmen, sie ist aber nicht ausreichend aussagekräftig, was die tatsächliche Ausdehnung der Faserbündel betrifft (Kinoshita et al. 2005). Auch die Unterschätzung der Beeinträchtigung von Faserbahnen durch Hirntumore stellt eine bekannte

Insuffizienz des MR-Imagings dar (Nimsky et al. 2006, Stadlbauer et al. 2007). Dementsprechend müssen Annahmen über die Integrität der weißen Substanz immer mit extremer Vorsicht getroffen werden (Kinoshita et al. 2005, Soares et al. 2013).

Unabhängig davon ergeben sich in der weiteren Bearbeitung und Verwendung des Traktographiergebnisses zusätzliche Probleme. Zwei Kriterien, die häufig als Gütekriterien herangezogen werden, sind die Genauigkeit (Accuracy) und die Präzision (Precision). Die Genauigkeit trifft dabei eine Aussage darüber, inwiefern das Gemessene der Realität entspricht (Validität). Die Präzision hingegen misst, wie reproduzierbar die Messmethode ist. Ein häufiger Kritikpunkt an der Traktographie ist, dass diese Kriterien nicht gut charakterisiert sind. Es ist dabei entscheidend mit einzubeziehen, dass die Beurteilung stark von der biologischen Fragestellung abhängt, die zu klären ist. Dieselben Tracking-Resultate können zu verschiedenen biologischen Schlussfolgerungen führen, ganz davon abhängig, wie die Daten verwendet und interpretiert werden. Bei einigen Bahnen kann man aufgrund der klassischen anatomischen Beschreibung der Struktur aus Atlanten oder Postmortem-Untersuchungen auf ein valides Ergebnis schließen, wenn Tracking hiermit übereinstimmt. Die Präzision lässt sich durch die Verwendung einfacher Tracking-Protokolle optimieren (Mori 2009). Damit zusammenhängend gilt die Benutzerabhängigkeit als genereller Kritikpunkt am Fibertracking. Zum einen kann die Wahl der Parametereinstellung, wie zum Beispiel der Schwellenwerte (Kinoshita et al. 2005), zu unterschiedlichen Resultaten führen, gerade bei durch Tumor beeinträchtigter Faserarchitektur (Essig et al. 2007). Zum anderen ist das Ergebnis auch von der Positionierung der ROIs abhängig (Clark et al. 2003, Nimsky et al. 2006). Ersteres ist dadurch bedingt, dass es keinen generellen Konsens über die am besten geeigneten Parameter für die klinische DTI-Messung gibt, was es auch erschwert, die Qualität der vielen mittlerweile existierenden Alternativmethoden zu bestimmen und Fibertracking-Ergebnisse zu vergleichen. Letzteres ist deshalb problematisch, da der Benutzer das Bild, sowohl durch die subjektive Einstellung der Größe und Lokalisation der ROIs als auch durch die Verwendung von NOT-ROIs, leicht manipulieren kann (Feigl et al. 2014).

Alternativen bieten verschiedene Ansätze, die durch neue Modelle, wie die high angular resolution DWI-Methoden (HARDI) oder die Familie des Q-Ball-Imagings, den Schwächen der DTI-Fibertracking beizukommen versuchen. In den meisten Fällen geht mit diesen komplexeren Techniken eine lange Akquisitionszeit einher, welche der Anwendbarkeit für klinische Routineuntersuchungen entgegensteht (Tuch et al. 2002). Das DKI stellt hier eine klinisch anwendbare Option dar.

### *4.4.4. Diffusion Kurtosis Imaging (DKI)*

2003 führten Jensen et al. die Methode des Diffusion Kurtosis Imagings ein, die dazu dient, die Kurtosis der Wasserdiffusion in vivo mithilfe des pulsed-field-gradient MRTs zu ermitteln, wie sie auch beim konventionellen DWI verwendet wird. Der Begriff der Kurtosis (Wölbung) selbst, trifft eine Aussage über "Steilheit" und "Spitzigkeit" einer Wahrscheinlichkeitsfunktion und ist das zentrale Moment 4. Ordnung. Verglichen mit der Normalveteilung ergibt sich der sogenannte Exzess, der positiv oder negativ sein kann. Ein positiver Kurtosis-Exzess ist steilgipflig mit stärkerem Peak und ein negativer ist flachgipflig, also abgeflacht im Vergleich zur Normalverteilung (DeCarlo 1997). Im Fall der Diffusionskurtosis wird das Ausmaß dargestellt, in dem das Verhalten der Wassermoleküle von einer perfekten Gauß‘schen Kurve abweicht (Lu et al. 2006).

Das DKI stellt somit eine Erweiterung der konventionellen diffusionsgewichteten Bildgebung dar, die dazu dient den Grad der nicht-Gauß-verteilten Diffusion von Wasser in biologischem Gewebe zu erfassen. Das Gauß‘sche Verhalten, das dem DTI zugrunde liegt, tritt vor allem in homogenen Geweben zutage. Hingegen weisen die meisten Gewebe eine komplexe Struktur auf, bestehend aus zahlreichen Zellen und deren Membranen, die dazu führen, dass die ‚diffusion displacement probability distribution‘ (Wahrscheinlichkeitsverteilung für die Diffusion) deutlich von der Gauß'schen Verteilung abweicht. Diese Abweichung kann durch das dimensionslose Maß der Kurtosis, quantifiziert werden. Die Kurtosis kann also ebenso als Maß für den Grad der Gewebekomplexität angesehen werden (Jensen et al. 2005, Jensen & Helpern 2010, Lazar et al. 2008), beispielsweise ist die Diffusionskurtosis in weißer Substanz wesentlich höher (ca. 70%) als in der grauen Substanz, was den höheren Grad der Komplexität der weißen Substanz widerspiegelt (Jensen et al. 2005).

In früheren Arbeiten wurde die Kurtosis schon mittels q-space-Imaging bestimmt, um Aufschluss über die Kompartimentierung verschiedener Gewebe zu geben (Cohen & Assaf 2002, Latt et al. 2008). Hierbei kann die dreidimensionale Wasserdiffusion vollständig durch die Displacement Probability Density Function (PDF) beschrieben werden. Es wurde unter anderem die q-space-Imaging-Methode zur Berechnung des PDFs aus dem MRT-Signal benutzt, woraus wiederum die Kurtosis berechnet werden konnte (Jensen & Helpern 2010, Lu et al. 2006). Diese Technik stellt allerdings hohe Anforderungen an Bildgebungshardware und Akquisitionszeit, was sich klinisch noch nicht umsetzen lässt (Lu et al. 2006). Da aber DKI im Gegensatz zu den q-space-Imaging-Methoden nur auf die Ermittlung der Kurtosis beschränkt ist und nicht dazu dient, die gesamte diffusion displacement propability distribution zu bestimmen, ist sie weniger zeitaufwändig und damit klinisch besser anwendbar. Eine vereinfachte

Analysemethode mit Akquisition eines reduzierten Datensatzes reicht zur Ermittlung der Kurtosis aus (Jensen et al. 2005, Jensen & Helpern 2010).

Ähnlich dem Diffusionstensor können die Kurtosiseigenschaften vollständig mit einem Tensor beschrieben werden, der eine symmetrische 3x3x3x3-Matrix mit 15 unabhängigen Elementen darstellt. Dieser DK-Tensor (DKT) kann in einer klinisch realisierbaren Zeit (ca. 10 min) quantifiziert werden (Lu et al. 2006). Das DKI enthält alle gewöhnlichen DTI-Diffusionswerte und zusätzliche, mit der Diffusionskurtosis zusammenhängende Messparameter (Jensen & Helpern 2010), die vom DT und DKT abgeleitet werden können. Hierzu gehören die üblichen DT-Parameter mittlere, axiale, und radiale Diffusivität und die FA. Als DKT-Parameter werden die axiale, radiale und Mittlere Kurtosis (MK) benötigt. Die MK ist definiert als die über alle Gradienten gemittelte Diffusionskurtosis. Die axiale Kurtosis stellt die diffusionale Kurtosis in der Richtung der größten Diffusion dar und die radiale Kurtosis ist definiert als die MK, die orthogonal zur Richtung der größten Diffusion ist, entsprechend der Definition der radialen Diffusivität (Tabesh et al. 2011). Für das DKI sind zudem höhere b-Werte notwendig, sowie ein modifizierter Bildverarbeitungsprozess. Für das Gehirn sind aber b-Werte von etwa 2000 s/mm² ausreichend (Jensen et al. 2005).

Das DKI bietet darüber hinaus die Möglichkeit die Beschränkungen des DTI-Fibertrackings, wie das Auflösen von kreuzenden Bahnen, besser darzustellen. Genauere Aussagen über die Orientierung von Faserbündeln und die direkte Auflösung von Faserkreuzungen innerhalb eines Voxels ist mithilfe der diffusion Orientation Distribution Function (dODF) möglich. Hierbei können durch die Diffusionskurtosis-dODF, sensitiver als beim DTI-Fiber-Tracking, zwei bis drei kreuzende Bahnen dargestellt werden (Glenn et al. 2015a, Jensen et al. 2014, Lazar et al. 2008). Die lokalen Maxima weisen auf die Richtung der axonalen Faserbahnen hin und können dementsprechend für die Traktographie weißer Substanz verwendet werden. Beim DTI sind die lokalen Maxima der dODFs komplett vom Diffusionstensor bestimmt, was der Richtung des Haupt-DT-Eigenvektors entspricht. Somit wird auch die Traktographie nur nach Gauß‘schem Prinzip konstruiert. Die Kurtosis-dODF ist kompatibel mit dem DKI, woraus sich sowohl DT als auch DKT bestimmen lassen (Jensen et al. 2014). Das DKI-Fibertracking zeigt hohe Reproduzierbarkeit über unabhängige Messungen hinaus und ebenso eine qualitativ gute Konstanz über verschiedene Akquisitionsschemata hinweg (Glenn et al. 2015a).

Bisher wurde DKI vor allem für das Studium des Gehirns genutzt. Es fanden vorwiegend Parameteranalysen statt und weniger die Untersuchung von dessen Verwendung für die Traktographie. In aktuellen Arbeiten wurde das DKI vor allem

hinsichtlich seiner Eignung für das Gliom-Grading und der Differenzierung gegenüber anderen intraaxialen Hirntumoren untersucht (Abdalla et al. 2020, Raja et al. 2016). Ebenso das Potential als Biomarker (Tietze et al. 2015), die Korrelation mit IDH1/2-Mutationen, ATRX- oder Ki-67-Expression im Rahmen des molekularen Tumorprofilings (Hempel et al. 2016) sowie seine Fähigkeit mikrostrukturelle Veränderungen bei Alterationen der weißen Substanz zu detektieren waren Gegenstand vergangener Arbeiten zu DKI (Li et al. 2016). Zudem wurde in einer Untersuchung die Mean Kurtosis als Parameter für die Überlebensvorhersage betrachtet (Zhang et al. 2019).

Zusammenfassend stellt das DKI eine praktikable klinische Technik zur Quantifizierung der nicht-Gauß'schen Wasserdiffusion dar und bietet die Möglichkeit zur Erforschung der mikroskopischen Struktur von biologischen Geweben und zur Verbesserung der Traktographie.

## 4.5. Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, die Eignung des Diffusion Kurtosis Imagings für die Faserbahnrekonstruktion im Rahmen einer klinischen Fragestellung zu untersuchen und mit dem konventionellen Fibertracking mittels Diffusion Tensor Imaging zu vergleichen. Mit beiden Methoden sollen drei besonders relevante Bahnsysteme, die während einer neurochirurgischen Gliomresektion Risikostrukturen darstellen, rekonstruiert und deren Volumina bestimmt werden. So kann verglichen werden, ob das DKI in der klinischen Anwendung tatsächlich dem DTI überlegen ist, wie in der Theorie postuliert, und die Traktvolumina und deren Verlauf neuroanatomisch plausibler abbildet. In diesem Fall könnte die Verwendung des DKIs zum präoperativen Fibertracking zukünftig zu einer sichereren Tumorresektion beitragen. Um die Methodik zu testen, werden die eben genannten Strukturen sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten rekonstruiert. Während die Anwendung an Probanden hier allgemeinere Aussagen erlauben, zeigt die Anwendung bei Patienten die individuellen Herausforderungen der verschiedenen Pathologika auf.

# 5. Material und Methoden

## 5.1. Probandenkollektiv

20 gesunde Probanden wurden prospektiv in der Zeit von Oktober bis Dezember 2015 rekrutiert. Nach Genehmigung durch die Ethikkomission (Votum 09/2013) und Aufklärung über das Prozedere der Studie haben die Probanden schriftlich eingewilligt.

In das Probandenkollektiv wurden gesunde Frauen und Männer inkludiert, die zwischen 20 und 40 Jahre alt waren, ohne derzeitige oder vergangene neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, zurückliegende zerebrale Traumata oder andere, die neurologische Physiologie potenziell beeinträchtigende, relevante medizinische Gegebenheiten. Generelle Ausschlusskriterien waren die allgemeinen MRT-Kontraindikationen, wie Herzschrittmacher oder metallische Implantate. Zudem wurden weibliche Teilnehmer ausgeschlossen, wenn eine Schwangerschaft vorlag.

Insgesamt wurden *n* = 10 weibliche und *n* = 10 männliche Teilnehmer eingeschlossen. Das Alter der 20 Probanden reichte zum Messzeitpunkt von 22 bis zu 32 Jahren mit einem mittleren Alter von *M* = 24,5 ± 2,06 Jahren. Ergänzende soziodemografische Daten der Probanden sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

| | **Anzahl** | **Alter** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ***N*** | ***Min*** | ***Max*** | ***M*** | ***SD*** |
| **Männlich** | 10 | 23,00 | 32,00 | 25,00 | 2,62 |
| **Weiblich** | 10 | 22,00 | 26,00 | 24,00 | 1,25 |
| **Gesamt** | 20 | 22,00 | 32,00 | 24,50 | 2,06 |

*Tabelle 1:* Demografische Daten der Probanden. *Min*=Minimum. *Max*=Maximum. *M*=Mittelwert. *SD*=Standardabweichung.

## 5.2. Patientenkollektiv

Zur Auswahl des Patientenkollektivs wurden aus klinischen Routinedaten aus dem Zeitraum von Juli 2015 bis April 2016 am Universitätsklinikum Marburg 16 Patienten ausgewählt und retrospektiv analysiert.

Beim Patientenkollektiv handelte es sich um Patienten mit raumfordernden Läsionen mit der radiologischen Diagnose eines Glioms (für die histologische Differenzierung siehe Tabelle 3). Insgesamt wurden Daten von *n* = 2 weiblichen und *n*

= 14 männlichen Teilnehmern aus dem Patientenkollektiv eingeschlossen. Das Alter der Patienten reichte von 38 bis 74 Jahre mit einem mittleren Alter von *M* = 55,67 ± 11,44 Jahren. Ergänzende soziodemografische Daten der Patienten sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

| | **Anzahl** | **Alter** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ***N*** | ***Min*** | ***Max*** | ***M*** | ***SD*** |
| **Männlich** | 14 | 38,00 | 66,00 | 53,64 | 10,42 |
| **Weiblich** | 2 | 53,00 | 74,00 | 63,5 | 10,50 |
| **Gesamt** | 16 | 38,00 | 74,00 | 55,67 | 11,44 |

*Tabelle 2:* Demografische Daten der Patienten. *Min*=Minimum. *Max*=Maximum. *M*=Mittelwert. *SD*=Standardabweichung.

| **Patient Nr.** | **Histologie** | **Tumorlokalisation** |
|---|---|---|
| 01 | Rezidiv Anaplastisches Astrozytom WHO III | links temporal |
| 02 | Anaplastisches Astroztom WHO III | links temporal |
| 03 | Rezidiv Glioblastom WHO IV | links temporal |
| 04 | Rezidiv Glioblastom WHO IV | links temporobasal |
| 05 | Anaplastisches Oligodendrogliom WHO III | links temporoparietal |
| 06 | Anaplastisches Oligodendrogliom WHO III | links frontal |
| 07 | Glioblastom WHO IV | rechts trigonal |
| 08 | Rezidiv Glioblastom WHO IV | rechts temporal |
| 09 | Glioblastom WHO IV | rechts temporal |
| 10 | Anaplastisches Astrozytom WHO III | links temporal |
| 11 | Glioblastom WHO IV | links temporal/insulär/frontal |
| 12 | Anaplastisches Astrozytom WHO III | links parietal |
| 13 | Rezidiv Glioblastom WHO IV | links temporal |
| 14 | Rezidiv Glioblastom WHO IV | rechts parietooccipital |
| 15 | Diffuses Astrozytom WHO II | links temporal |
| 16 | Anaplastisches Astrozytom WHO III | links multilokulär |

*Tabelle 3:* Histologische Differenzierung der Neoplasien

## 5.3. MRT- Datenakquisition

Die MR-Bilddaten aller Teilnehmer wurden an einem 3 Tesla MRT (Trio Siemens, Erlangen Germany) erhoben, ausgestattet mit einer 12 Kanal-Empfangskopfspule. Jeder Datensatz beinhaltete eine T1- gewichtete magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) Sequenz, sowie einen diffusionsgewichteten Bilddatensatz (DWI), der mittels single-shot echo planar imaging (SS-EPI) für die Auswertung mittels DTI und DKI erhoben wurde. Die Messungen erfolgten mit folgenden Parametereinstellungen:
T1: Repititionszeit (TR) 1900ms, Echozeit (TE) 2,26 ms, Field of View (FoV) 256 mm, Matrix 256x256, slice thickness (ST) 1 mm, 176 Schichten, sagittale Schichten, Parallelisierungsfaktor 2 (GRAPPA), Voxelgröße 1x1x1 $mm^3$ Bandweite 200 Hz/Px, Flipwinkel 9°
DWI: TR 8500 ms, TE 101 ms, Matrix 128x128, FoV 256 mm, Schichtdicke 2 mm, 60 Schichten, Parallelisierungsfaktor 2 (GRAPPA), Voxelgröße 2x2x2 $mm^3$, 30 diffusionsenkodierende Gradienten, b-Werte 0, 1000 $s/mm^2$, 2000 $s/mm^2$.

Die Zeit der Datenakquisition dauerte dabei ca. 14 Minuten (5 Minuten T1-Messung und 9 Minuten DKI-Messung) pro Teilnehmer. Jeder Datensatz wurde auf Artefakte und morphologische Veränderungen hin kontrolliert. Zeigten sich dabei bei einem oder mehreren Volumina Artefakte oder andere schwerwiegende Veränderungen, wurde der Teilnehmer aus der nachfolgenden Analyse ausgeschlossen. Daher erfolgte die Exklusion einer Probandin aufgrund von Artefakten, sodass sich ein neues Probandenkollektiv von 19 gesunden Teilnehmern (10 männlich, 9 weiblich) mit einem mittleren Alter von $M = 24{,}52 \pm 2{,}12$ ergab.

DieTeilnehmer wurden auf dem Rücken liegend und mit dem Kopf voran im MR-Tomographen positioniert. Die Arme waren hierbei neben dem Körper abgelegt und der Kopf wurde zur Reduzierung von Bewegungen und für eine standardisierte Kopfposition mit einem weichen Schaumstoffpolstern fixiert mit dem Nasenbein als Isozentrum im Magnetfeld.

## 5.4. Datenvorverarbeitung

Die Bilddaten wurden zunächst mit der Statistical Parametric Mapping SPM12 Software vorverarbeitet, die auf der Matlab R2010a Version 7.10.0.499 basiert. Hierbei wurden die diffusionsgewichteten Bilddaten zunächst auf Wirbelstromartefakte (Eddy Currents) und Subjektbewegungen mittels affiner Transformation korrigiert unter

Zuhilfenahme von „Eddy Current and Motion Correction“ (ECMOCO) (Mohammadi et al. 2010), implementiert in der Artefaktkorrektur der Diffusions-MRT (ACID) Toolbox. Um die Bildtransformationen während der Korrektur für die spätere Modellierung zu berücksichtigen, wurde auch die b-Matrix der diffusionsgewichteten Bilddatensätze mit den berechneten Affintransformationen angepasst (Leemans & Jones 2009). Die Qualität der erfassten Datensätze wurde visuell geprüft unter Anwendung des in SPM implementierten CheckReg Tools, indem die Lokalisation von anatomischen Landmarken, wie den Ventrikelvorderhörnern, inspiziert wurde (Abbildung 1). Wenn hier Ungenauigkeiten aufgrund von nichtlinearer Verzerrung in den DWI-Daten auftraten, welche potenziell die Traktographie beeinflussen, erfolgte eine Kompensation durch Anpassung der Regions of interest (ROI), wie unter Punkt 7.5.3 ausgeführt.

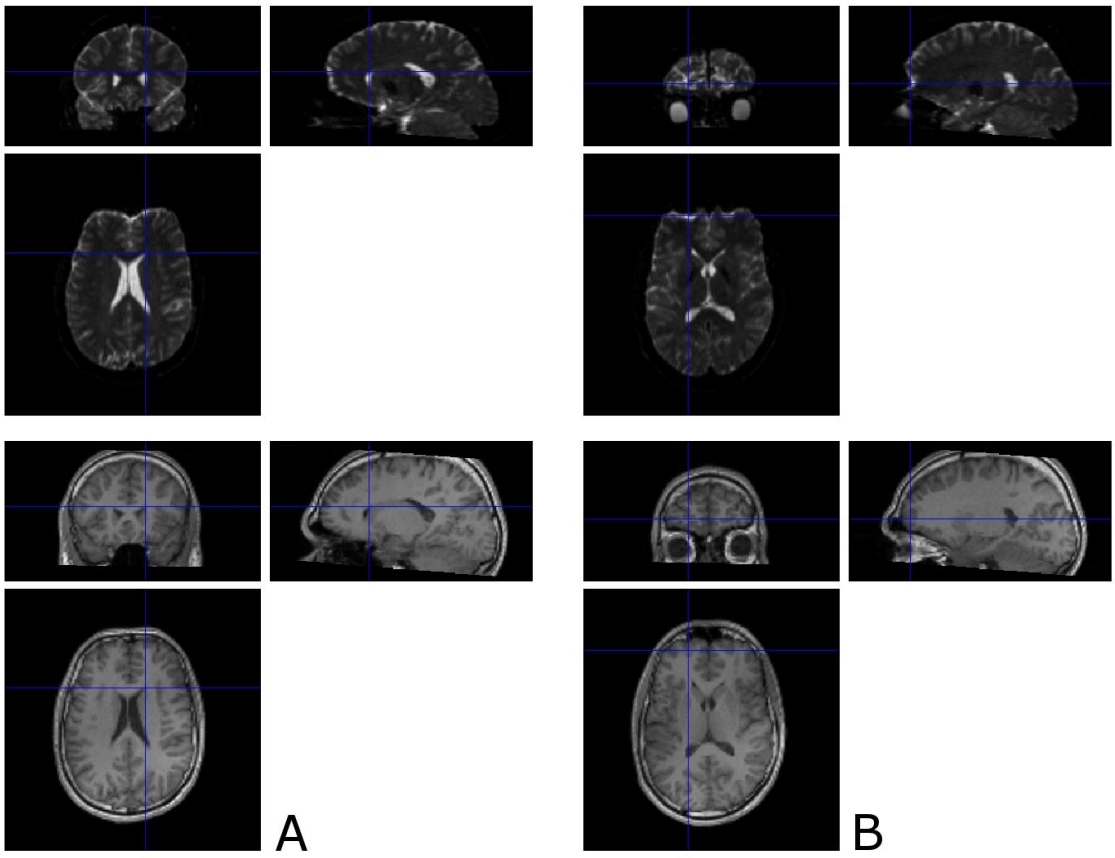


*Abbildung 1:* Visuelle Inspektion der Datenqualität (DWI und T1) mithilfe des CheckReg Tools integriert Statistical Parametric Mapping (SPM). A) Vergleich der Lokalisation bestimmter anatomischer Landmarken wie den Ventrikelvorderhörern, welche eine gute Übereinstimmung zeigen. B) Vergleich der frontalen Grenzlinie, welche ein diskretes Mismatch in den T1-gewichteten Datensätzen zeigen aufgrund von nicht-linearen Distorsionen in den DWI-Daten.

Diese Diskrepanz wurde durch die definierten und vergrößerten Regions of interest für die Traktographie kompensiert.

## 5.5. Postprocessing

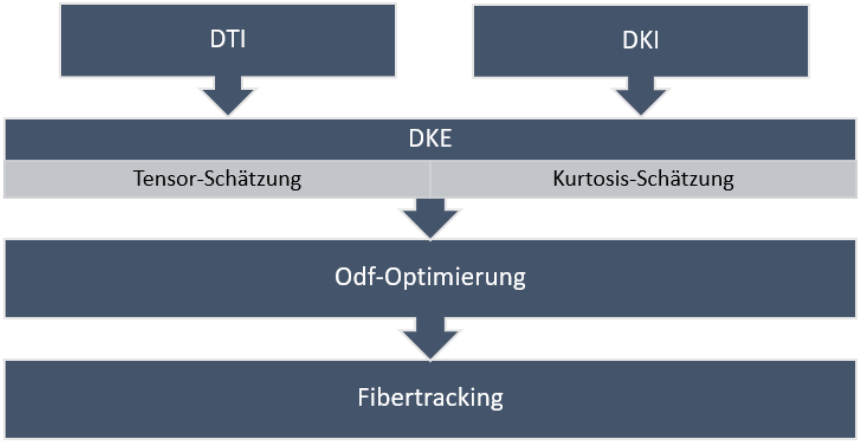


*Abbildung 2*: Ablaufdiagramm des Postprocessings.

Nach der Vorverarbeitung wurden die diffusionsgewichteten Bilddaten unter Nutzung der Diffusion Kurtosis Estimation Software (DKE, Software Version 2.6, http://www.nitrc.org/projects/dke/, Center for Biomedical Imaging, Medical University of South Carolina) weiterverarbeitet. Neben dem Generieren von DTI- und DKI-basierten Gradiententabellen und Parameterkarten, erfolgte die Schätzung eines Tensors für die Verwendung von DTI sowie die Schätzung der Kurtosis für die Verwendung von DKI (Glenn 2015). Die Ganzhirnfasertraktographie wurde durch das DKE Fiber Tractography Modul erstellt und mittels Trackvis Diffusion Toolkit (Copyright © 2015 Ruopeng Wang, Van J. Wedeen, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital. All rights reserved) visualisiert und anschließend bearbeitet.

### *5.5.1. Diffusion Tensor und Kurtosis Schätzung*

Das Diffusional Tensor Imaging generiert Karten mit definierten diffusionsgewichteten Bildern, welche wiederum zuvor durch ein geeignetes DTI-Protokoll bereitgestellt wurden. Ebenfalls werden hierbei Diffusivität und Fraktionale Anisotropie berechnet. Für das Diffuson Kurtosis Imaging und dessen Verarbeitung wurde die vorgeschlagene

Vorgehensweise und die empfohlenen Parameter aus dem DKE Fiber Tractography Module: User's Guide. Version 1 (Glenn 2015) verwendet. Der Diffusional Kurtosis Estimator (DKE) ist ein Software Tool für das Post-Processing von Diffusional Kurtosis Imaging (DKI) Datensätzen, welches parametrische Kurtosiskarten generiert mit definierten diffusionsgewichteten Bildern, welche wiederum zuvor durch ein geeignetes DKI-Protokoll bereitgestellt wurden. Ebenfalls werden hierbei Diffusivität und Fraktionale Anisotropie berechnet, sowie zusätzlich die Kurtosis Fraktionale Anisotropie und der Mean Kurtosis Tensor (Medical University of South Carolina, Februar 2015).

### *5.5.2. Whole Brain Traktographie*

Durch Nutzung des DKE Fiber Tractography Modules wurde die Optimierung der DKE Orientation Distribution Function (dODF) durchgeführt. Neben dem Kurtosis dODF wurde die Fasertraktorientierung basierend auf der DKI-Messung analysiert und weitere Parameter generiert (wie z.B. odf_k.mat, gfa.nii, nfd.nii) (Glenn 2015). Die relevanten Fibertracking Grenzwerte wurden hierbei nach der Angabe im Software Manual auf 0,05 für die fraktionale Anisotropie, 40° für den angle threshold und 50 mm für die minimale Traktlänge festgelegt.

### *5.5.3. Selektion der Faserbahnen CST, OR und AF*

Die Darstellung der Faserbahnen erfolgte für jedes Bahnsystem mit dem Programm Trackvis durch Positionieren von ROIs. Im Fall der Pyramidenbahn und der Sehbahn (Motorkortex, Coprus geniculatum laterale und Sehrinde) konnten Informationen aus einem virtuellen anatomischen Atlas für die ROIs integriert werden. Hierfür wurde der fsl-Juelich histologic (cyto- und myelo-architektonic) Atlas (FMRIB Software Library, Oxford, United Kingdom) in die Vorlage des Montreal Neurolgical Institute (MNI) eingebracht. Zuvor erfolgte eine räumliche Normalisierung der jeweiligen anatomischen Probanden- und Patientendaten (T1) in den MNI space durch die Verwendung von SPM 12, um die Altas basierten ROIs hier individualisiert anwenden zu können. Diese räumliche Normalisierung beinhaltete zunächst eine lineare Transformation für eine grobe Angleichung der Daten sowie eine nicht-lineare Transformation für die genauere Anpassung der anatomischen Daten. Nach diesem Prozess wurden die Bilddaten erneut visuell überprüft mittels CheckReg und durch inverse Transformation konnten die ROIs im MNI space in das individuelle Bild eingefügt werden (Abbildung 3).

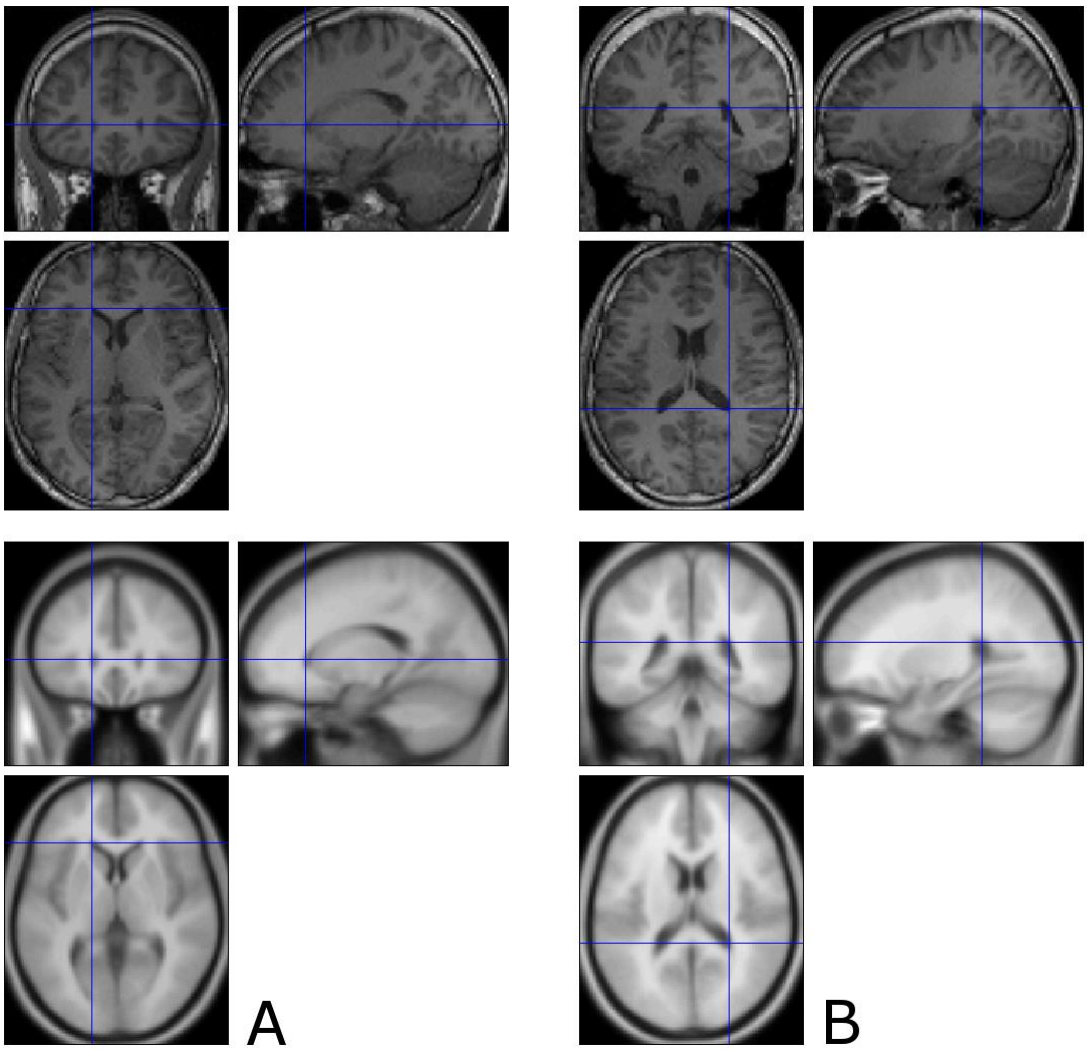


*Abbildung 3:* Visuelle Inspektion der Erfassungsqualität während des Normalisierungsprozesses mithhilfe des CheckReg Tools, welches in SPM integriert wurde. A) Vergleich der Lokalisation des Seitenventrikelvorderhornes, welches eine gute Übereinstimmung zwischen der Vorlage (untere Bilder) und dem nicht-linear deformierten, individuellen T1-gewichteten Bild (obere Bilder) zeigt. B) Vergleich der Lokalisation des Seitenventrikelhinterhornes, welches eine diskrete Abweichung zwischen Vorlage (untere Bilder) und dem nicht-linear deformierten, individuellen T1-gewichteten Bild (obere Bilder) zeigt.

Bei der Pyramidenbahn waren die ROIs als Penduculus cerebri und Motorkortex festgelegt, bei der Sehbahn als Corpus geniculatum laterale und primäre Sehrinde. Bei der Darstellung des Fasciculus arcuatus erfolgte die Rekonstruktion mithilfe zweier manuell platzierter ROIs, deren Positionen in etwa der Lage des Broca- und Wernicke-Sprachzentrums entsprachen. Demnach wurde eine ROI lateral des CST gewählt, um den horizontalen Teil des AF abzudecken und eine weitere im posterioren Temporallappen für deszendierenden Teil des Trakts. Die dargestellten Fasern waren

hierbei farbcodiert gemäß der Richtung des größten Haupteigenvektors (rot, blau und grün entsprechend rechts-links, inferior-superior, posterior-anterior) (Neto Henriques et al. 2015). Als Hintergrund diente das FA-Bild, das bei der Rekonstruktion ein- und ausgeblendet werden konnte (Abbildung 4). Die ROIs wurden jeweils für die rechte und die linke Hemisphäre erstellt. Sie besaßen im DTI- *und* im DKI-Bild die gleichen Koordinaten und Größen. Die ROIs wurden hierbei vergrößert, um Erfassungsungenauigkeiten zwischen T1-gewichteten Daten und DWI-Daten, insbesondere durch nichtlieare Verzerrung, als auch zwischen T1-gewichteten Daten und der Atlasvorlage entgegen zu wirken. Somit wurden die altasbasierten ROIs um 10 mm in x-, y- und z-Richtung vergrößert und bei den manuell platzierten ROIs wurde der Radius entsprechend angepasst.

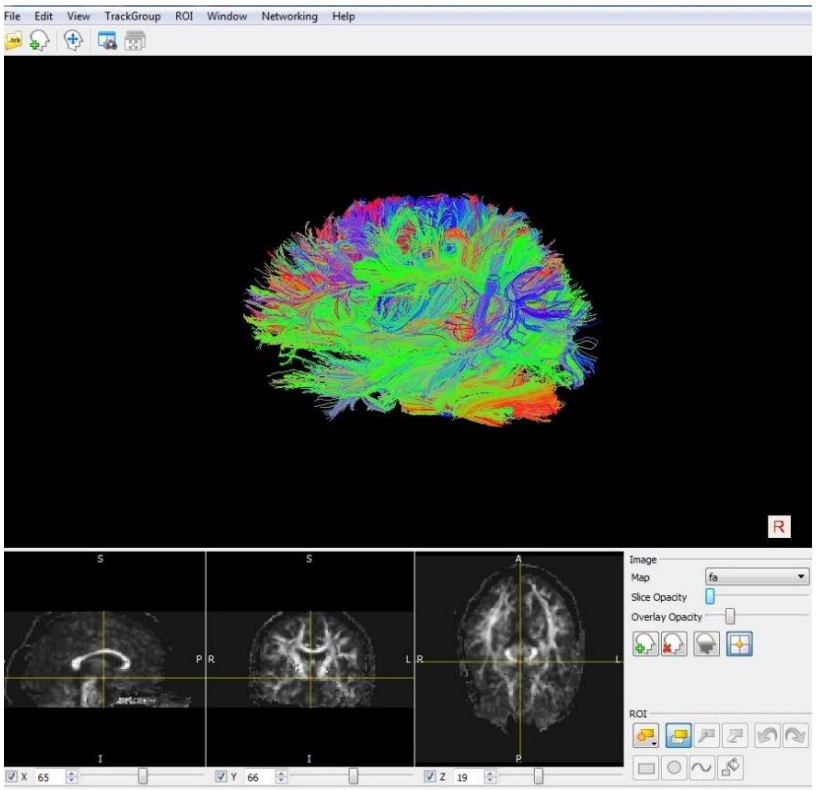


*Abbildung 4:* Programm-Screenshot. FA-Bild in TrackVis und Whole-Brain-Traktographie.

Die manuell zu platzierenden ROIs konnten entweder als Scheibe (Disk) oder als Kugel (Sphere) dargestellt werden (Abbildung 5). Die Positionierung erfolgte zunächst direkt grob im Bild durch Verschieben der erstellten Kugel bzw. Scheibe und wurde dann mithilfe der Koordinaten für das Zentrum (x,y,z) und dem Radius direkt adjustiert. Anschließend konnten die geschaffenen ROIs mit einer AND-, OR- oder NOT-Funktion verbunden werden. Somit wurden entweder alle Fasern gezeigt, die durch beide ROIs führten (AND) oder die bei mehr als zwei ROIs entweder das eine oder das andere Ziel

schnitten (OR), oder aber alle verbindenden Fasern wurden herausgefiltert (NOT). Die manuelle Platzierung in- und exkludierender ROIs erfolgte auf Grundlage des heutigen neuroanatomischen Kenntnisstandes basierend auf Dissektions- oder Traktographiestudien (Catani & Thiebaut de Schotten 2008, Martino et al. 2011, Syndor et al. 2018).

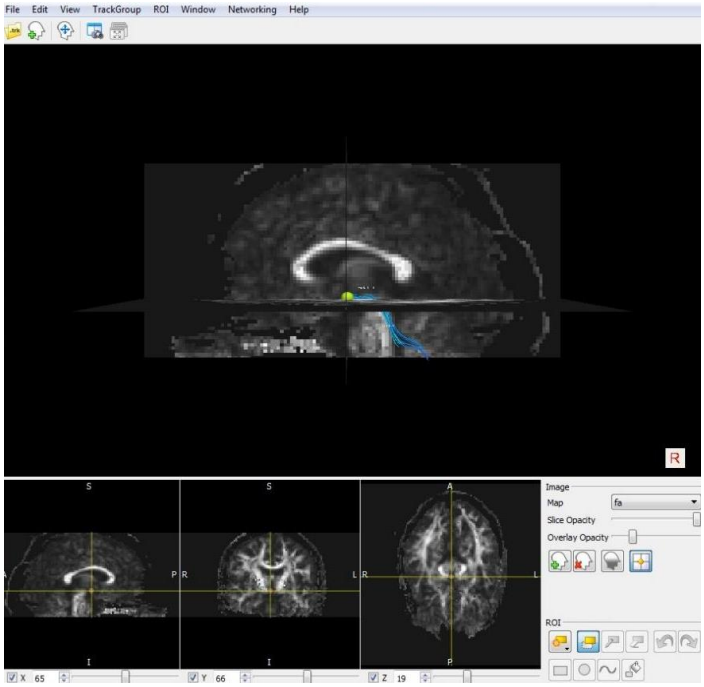


*Abbildung 5:* Programm-Screenshot. Positionieren einer ROI in Form einer Kugel.

Nach entsprechender Erstellung der drei Bahnsysteme für jeden Probanden und Patienten konnten die einzelnen Traktvolumina für jede Hemisphäre berechnet werden. Für die Volumenberechnung wurde die Zahl der von der jeweiligen Faserbahn eingenommenen bzw. geschnittenen Voxel herangezogen und das Volumen dann in Millilitern (*ml*) angegeben. Für die Berechnung der Faserdichte wurde die Anzahl der Fasern durch die Voxelzahl im Traktquerschnitt geteilt und in Fasern/Voxel angegeben.

#### *5.5.3.1. Pyramidenbahn Fasertraktographie*

Im Falle der Pyramidenbahn konnte, angepasst an das individuelle Probanden- bzw. Patientenbild, eine ROI im Bereich des Motorkortex integriert werden, die alle von hier ausgehenden absteigenden Bahnen zeigte (Abbildung 6). Die Scheibe, die axial beide Pedunculi cerebri schnitt, besaß einen Durchmesser von 40 mm. Anschließend wurden mithilfe der NOT-Funktion einige Scheiben positioniert, um weitere nicht-dazugehörige Fasern, wie etwa Fasern zur Gegenseite, zu entfernen, die nicht durch die Pedunculi cerebri verliefen (Abbildung 7). Diese besaßen im DTI-Bild und im DKI- Bild exakt die

gleichen Koordinaten, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Faserdichte des CST wurde im axialen Querschnitt auf Höhe der Casula interna berechnet.

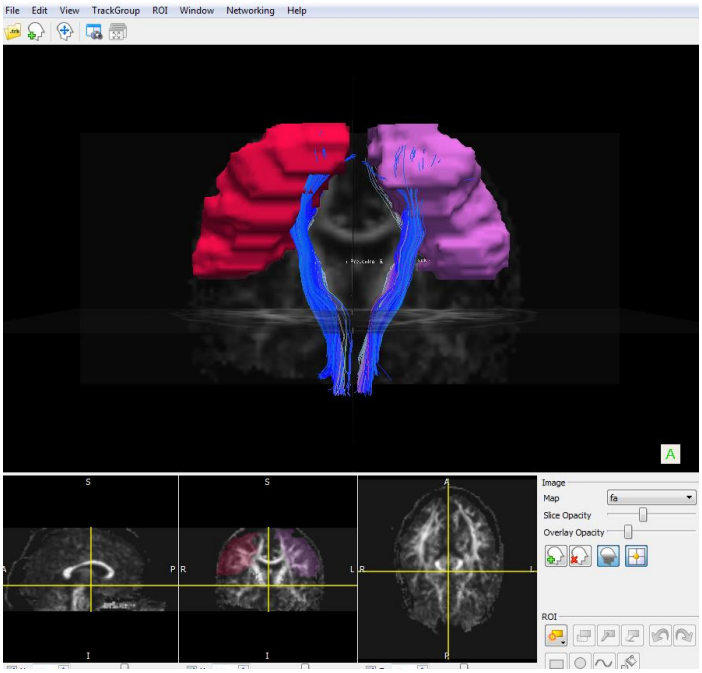


*Abbildung 6:* Programm-Screenshot. Motorkortex-ROIs für CST. Die Abb. zeigt die beiden durch die Altasdaten ermittelten ROIs in Position des Motorkortex (pink und lila) und die davon ausgehenden Faserbahnen (blau).

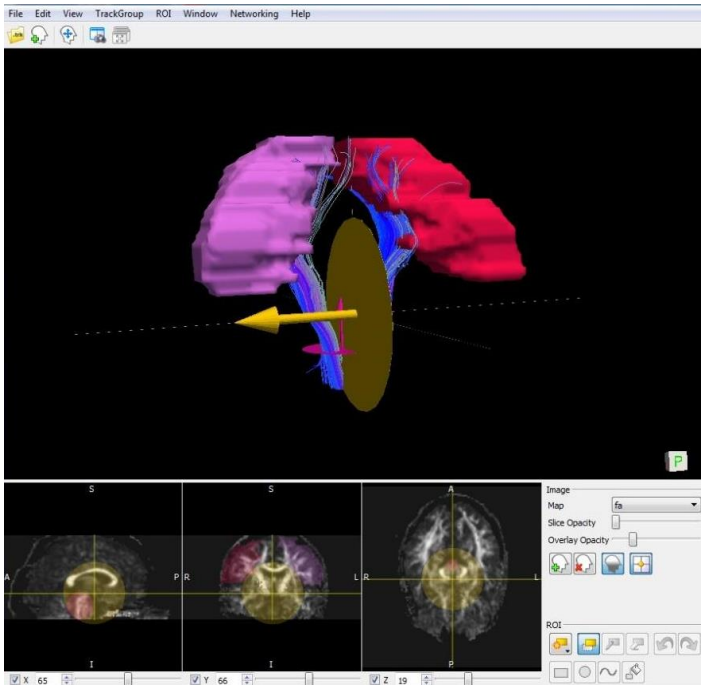


*Abbildung 7*: Programm-Screenshot. Exkludierende ROI für CST. Die Abb. zeigt das Einfügen einer exkludierenden ROI in Form einer Scheibe (orange), um kreuzende Fasern zu eliminieren

#### *5.5.3.2. Sehbahn Fasertraktographie*

Bei dem Tracking der Sehbahn konnten zwei ROIs mithilfe der Altasinformation erstellt werden. Die erste befand sich im Bereich der Sehrinde im Okzipitallappen und die zweite im Bereich des Corpus geniculatum laterale, welche dann miteinander verknüpft wurden (AND) (Abbildung 8).

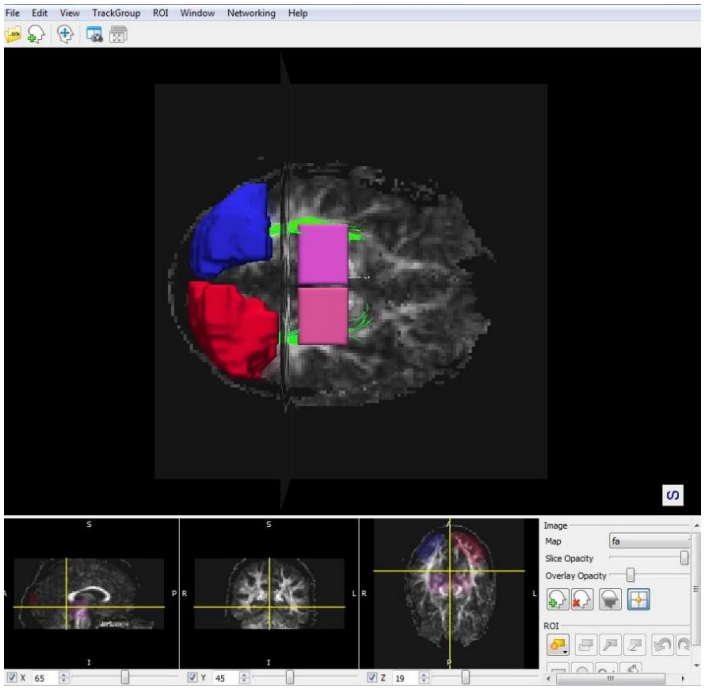


*Abbildung 8*: Programm-Screenshot. Sehrinden-ROIs für OR. Die Abb. Zeigt die beiden durch die Altasdaten ermittelten ROIs in Position der Sehrinde (blau und rot), sowie würfelförmig im Bereich des Corpus geniculatum laterale (pink) und die verbindenden Faserbahnen (grün).

Auch hier erfolgte die Nachbearbeitung unter Verwendung einiger exkludierender ROIs zum Ausschluss nicht zugehöriger Faserbahnanteile, wie beispielsweise Fasern, welche dem Fasciculus frontooccipitale angehören oder Fasern, welche medial der Ventrikel verlaufen (Abbildung 9).
Die Berechnung der Faserdichte erfolgte für die OR im koronaren Querschnitt auf Höhe der posterioren Grenze des Corpus callosums.

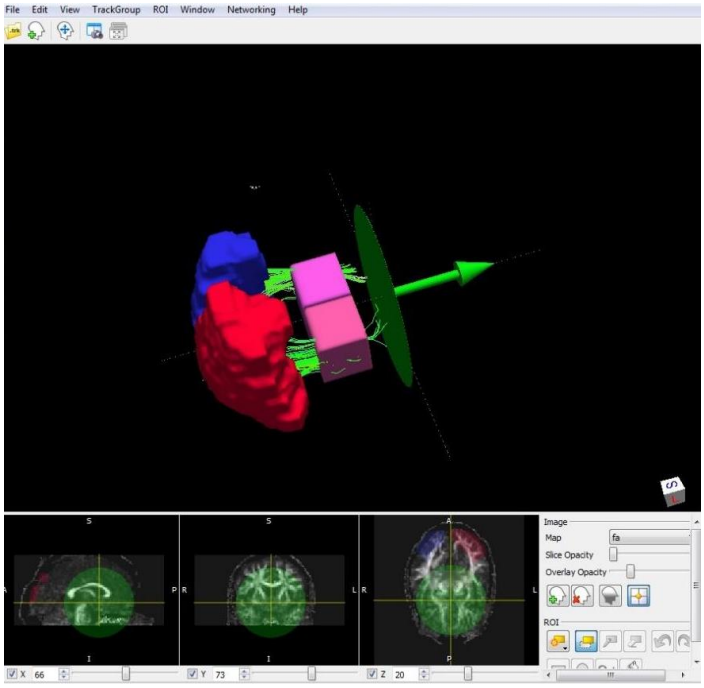


*Abbildung 9:* Programm-Screenshot. Exkludierende ROI für OR. Die Abb. Zeigt eas Einfügen einer exkludierenden ROI in Scheibenform (grün) zum Ausschluss der nach frontal verlaufenden Fasern.

#### *5.5.3.3. Fasciculus arcuatus Fasertraktographie*

Da für den Fasciculus arcuatus keine Informationen aus einem virtuellen Atlas implementiert werden konnten, weil das Wernicke- und Broca-Areal hier nicht vertreten waren, wurden diese manuell mit jeweils einer ROI mit einem Radius von r = 10 mm in der Region der beiden Sprachzentren positioniert und mittels AND-Funktion verbunden (Abbildung 10). Anschließend erfolgte die Überarbeitung mit einigen Exclude-ROIs, beispielsweise für Fasern, welche zum anterioren Frontallappen führen (Abbildung 11). Für den AF erfolgte die Berechnung der Faserdichte im koronaren Querschnitt in der Mitte der beiden ROIs.

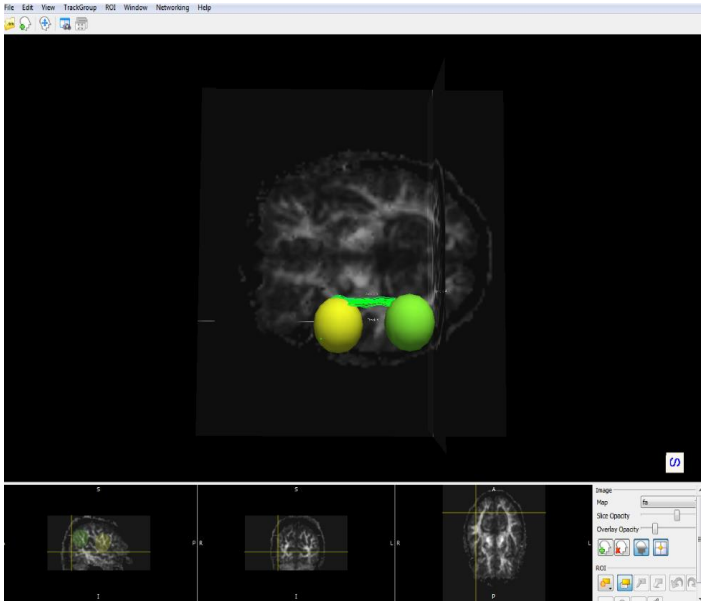

*Abbildung 10*: Programm-Screenshot. Manuell positionierte Broca- und Wernicke-ROIs für AF. Die Abb. Zeigt die manuelle Positionierung zweier kugelförmiger ROIS im Areal von Broca (gelb), sowie Wernicke (grün) und deren verbindende Faserbahnen (grün).

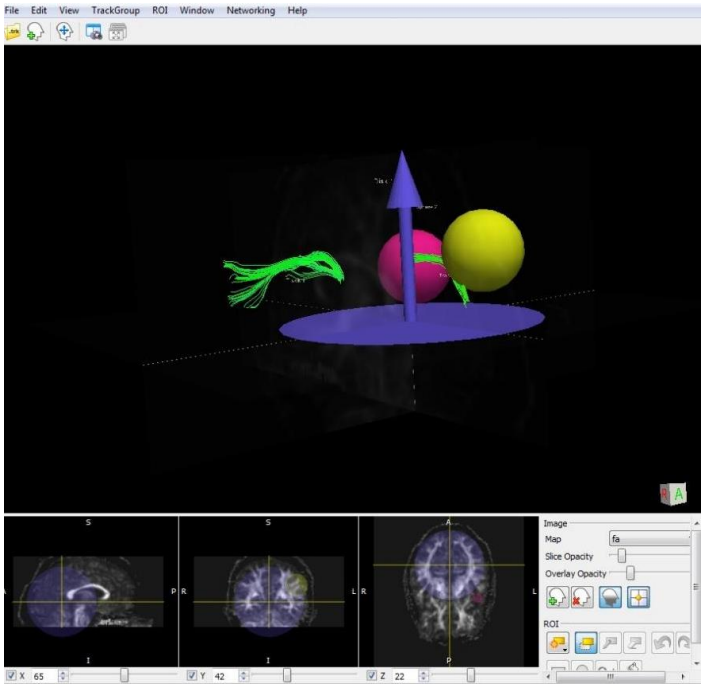


*Abbildung 11:* Programm-Screenshot. Exkludierende ROI für AF. Die Abb. Zeigt eine exkludierende ROI in Scheibenform (lila) zum Ausschluss von nach kaudal verlaufenden Faserbahnen.

## 5.6. Visuelle Inspektion

Nachdem die Volumina berechnet wurden, folgte die visuelle Inspektion der rekonstruierten Trakte hinsichtlich ihrer anatomischen Plausibilität sowie der Darstellung von traktspezifischen Krümmungen und Auffächerungen. Um die Auffächerungen zu quantifizieren, wurde im Falle des CST der Motorkortex in eine mediale, medial bis laterale und laterale Komponente aufgeteilt. Anschließend wurden die Fälle gezählt, in denen die CST-Fasern entweder nur den medialen, den medialen und den medial bis lateralen Anteil oder alle drei Komponenten erreichten.
Nach der visuellen Inspektion wurde für eine weitere Quantifizierung der Beobachtungen die statistische Auswertung der Faserdichte, wie bereits unter Punkt 7.5.3 erwähnt, ergänzt.

## 5.7. Statistische Analyse

Mit Hilfe des Programms SPSS-Statistics ® 26 (IBM, Armonk, USA) wurden die deskriptivstatistischen Berechnungen und die zur Untersuchung der Hypothese erforderlichen statistischen Analysen durchgeführt. Vor Anwendung des abhängigen *t*-Tests wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt zur Prüfung einer Normalverteilung. Wenn diese nicht erfüllt war, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet. Für die Hypothesenprüfung mittels *t*-Test für abhängige Stichproben wurden für Probanden und Patienten jeweils sechs Paare, zwei (linke und rechte Hemisphäre) für jeden der drei rekonstruierten Trakte, gebildet. Hierbei wurden jeweils die Mittelwerte der Traktvolumina der DTI- und der DKI-Messung gegenübergestellt. Für α wurde 0,05 angenommen. Als Korrekturfaktor bei multiplem Testen wurde das Signifikanzniveau auf α/2 ($p < 0{,}025$) festgelegt.

# 6. Ergebnisse

## 6.1. Ergebnisse für die Rekonstruktion der Pyramidenbahn

### *6.1.1. Statistische Daten*

Bei den Probanden zeigte sich für die Pyramidenbahn ein mittleres Volumen von *M* = 18,57 ± 5,82 ml links und *M* = 19,86 ± 5,82 ml rechts bei der DKI-basierten Rekonstruktion. Die DTI-basierte Rekonstruktion ergab demgegenüber ein mittleres Volumen *M* = *13*,34 ± 5,49 ml links und *M* = 14,78 ± 5,36 ml rechts. Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test waren die DTI- und DKI-basierten Traktvolumina sowohl für die linke (p > 0,05) als auch für die rechte Hemisphäre (p > 0,05) normalverteilt. Demnach konnte der abhängige *t*-Test angewendet werden. Hier ergab sich für beide Hemisphären, dass das Volumen der DKI-basierten Rekonstruktion signifikant größer war als das Volumen der DTI-basierten Rekonstruktion (links $p < 0,001$, rechts $p < 0,001$). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Probanden sind Tabelle 4 zu entnehmen.

| | | ***N*** | ***Min*** | ***Max*** | ***M*** | ***SD*** | ***Sig. (2-seit.)*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 3,89 | 22,64 | 13,34 | 5,49 | <0,001 |
| | **DKI** | 19 | 8,70 | 28,70 | 18,57 | 5,82 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 6,67 | 25,61 | 14,78 | 5,36 | <0,001 |
| | **DKI** | 19 | 8,70 | 28,70 | 19,86 | 5,82 | |

*Tabelle 4*: Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina des CST in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für die linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. *N*=Anzahl der Probanden. *Min*=Minimum in ml. *Max*=Maximum in ml. *M*=Mittelwert in ml. *SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

Bei der Berechnung der Faserdichte im Probandenkollektiv ergab sich für die DKI-basierte Rekonstruktion eine mittlere Dichte von *M* = 8,49 ± 2,30 Fasern/Voxel links und *M* = 8,34 ± 2,51Fasern/Voxel rechts. Die DTI-basierte Rekonstruktion lieferte demgegenüber eine mittlere Dichte von *M* = 6,74 ± 1,90 Fasern/Voxel links und *M* = 6,63 ± 1,99 Fasern/Voxel rechts. Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test war die DTI- und DKI-basierte Faserdichte für die linke Hemisphäre normalverteilt ($p > 0,05$), sodass der

abhängige *t*-Test angewendet werden konnte. Dieser ergab eine signifikant höhere DKI-basierte Faserdichte linkshemisphärisch ($p$ = 0,001). Da für die rechte Hemisphäre gemäß des Shapiro-Wilk-Tests keine Normalverteilung vorlag ($p$ < 0,05), wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test angewendet. Dieser zeigte ebenfalls eine signifikant größere Faserdichte der DKI-basierten Rekonstruktion für rechts ($p$ = 0,002). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Probanden sind Tabelle 5 zu entnehmen.

| | | ***N*** | ***Min*** | ***Max*** | ***M*** | ***SD*** | ***Sig. (2-seit.)*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 1,85 | 10,67 | 6,74 | 1,90 | 0,001 |
| | **DKI** | 19 | 3,70 | 13,03 | 8,49 | 2,30 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 3,69 | 9,52 | 6,63 | 1,99 | - |
| | **DKI** | 19 | 3,94 | 13,92 | 8,34 | 2,51 | |

*Tabelle 5*: Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte des CST in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für die linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. *N*=Anzahl der Probanden. *Min*=Minimum in Fasern/Voxel. *Max*=Maximum in Fasern/Voxel. *M*=Mittelwert in Fasern/Voxel. *SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

Bei den Patienten zeigte sich für die Pyramidenbahn ein mittleres Volumen von links *M* = 18,50 ± 6,17 ml und rechts *M* = 18,44 ± 6,53 ml bei der DKI-basierten Rekonstruktion. Die DTI-basierte Rekonstruktion ergab demgegenüber ein Volumen *M* = 11,08 ± 4,58 ml links und *M* = 10,74 ± 5,10 ml rechts. Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test waren die DTI- und DKI-basierten Traktvolumina sowohl für die linke (p > 0,05) als auch für die rechte Hemisphäre (p > 0,05) normalverteilt. Demnach konnte der abhängige *t*-Test angewendet werden. Hier ergab sich für beide Seiten, dass das DKI-ermittelte Faserbahnvolumen signifikant größer war als das DTI-ermittelte Volumen (links $p$ < 0,001, rechts $p$ < 0,001). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Patienten sind Tabelle 6 zu entnehmen.

| | | ***N*** | ***Min*** | ***Max*** | ***M*** | ***SD*** | ***Sig. (2-seit.)*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 2,87 | 17,25 | 11,08 | 4,58 | <0,001 |
| | **DKI** | 16 | 4,04 | 26,27 | 18,50 | 6,17 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 3,35 | 21,99 | 10,74 | 5,10 | <0,001 |
| | **DKI** | 16 | 6,62 | 34,17 | 18,44 | 6,53 | |

*Tabelle 6:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina des CST in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für die linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. *N*=Anzahl der Probanden. *Min*=Minimum in ml. *Max*=Maximum in ml. *M*=Mittelwert in ml. *SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

Bei der Berechnung der Faserdichte im Patientenkollektiv ergab sich für die DKI-basierte Rekonstruktion eine mittlere Dichte von *M* = 7,81 ± Fasern/Voxel (*SD* = 2,58) links und *M* = 8,23 ± 2,40 Fasern/Voxel rechts. Die DTI-basierte Rekonstruktion lieferte demgegenüber eine mittlere Dichte von *M* = 3,99 ± 1,57 Fasern/Voxel links und *M* = 4,34 ± 1,64 Fasern/Voxel rechts. Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test war die DTI- und DKI-basierte Faserdichte für beide Hemisphären jeweils normalverteilt ($p > 0,05$), sodass der abhängige *t*-Test angewendet werden konnte. Dieser ergab gegenüber dem DTI-basierten Fibertracking eine signifikant höhere DKI-basierte Faserdichte links- ($p < 0,001$) und rechtshemisphärisch ($p < 0,001$). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Probanden sind Tabelle 5 zu entnehmen.

| | | ***N*** | ***Min*** | ***Max*** | ***M*** | ***SD*** | ***Sig. (2-seit.)*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 1,62 | 6,70 | 3,99 | 1,57 | < 0,001 |
| | **DKI** | 16 | 3,71 | 11,88 | 7,81 | 2,58 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 1,25 | 7,57 | 4,34 | 1,64 | < 0,001 |
| | **DKI** | 16 | 4,59 | 11,84 | 8,23 | 2,40 | |

*Tabelle 7:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte des CST in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für die linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. *N*=Anzahl der Probanden. *Min*=Minimum in Fasern/Voxel. *Max*=Maximum in Fasern/Voxel. *M*=Mittelwert in Fasern/Voxel. *SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

### *6.1.2. Visuelle Beurteilung*

Die Betrachtung der Bildergebnisse bestätigt ebenso das statistische Ergebnis, dass die Pyramidenbahnen, die mit DKI-basiertem Fibertracking rekonstruiert wurden, ein größeres Traktvolumen besitzen als die DTI-Fasertrakte, sowohl im gesunden Gehirn als auch bei Vorliegen eines raumfordernden Prozesses (siehe hierzu Abbildungen 21-24). Der Eindruck einer kompakteren Struktur der DKI-rekonstruierten Trakte wird ebenfalls durch die Ergebnisse der höhren Faserdichte untermauert. Diese Beobachtungen konnten bei allen 19 Probanden und bei allen 16 Patienten getroffen

werden. DKI-getrackte Fasern erreichten oftmals deutlicher oder ausschließlich in der DKI-Rekonstruktion die lateralen Zweidrittel des Motorkortex, entsprechend der somatotopischen Repräsentierungen von Hand, Gesicht, Zunge und willkürlich steuerbarer Schluckmuskulatur. Dies war für den medial bis lateralen Anteil des Motorkortex bei 16/19 Probanden und 11/16 Patienten links sowie bei 15/19 Probanden und 12/16 Patienten rechts der Fall. Hiervon gelangten links bei vier Probanden und fünf Patienten ebenfalls Fasern zur ganz lateralen Komponente sowie rechts bei drei Probanden und drei Patienten. Beispielhaft wird dies bei Proband 10 (Abbildung 13) deutlich. Weiter konnten auch bei topografischer Nähe eines Tumors zum kortikospinalen Trakt (in 4 Fällen) mittels DKI neuroanatomisch plausiblere Traktographieergebnisse erzielt werden, wie bei Patient 09 (Abbildung 15), während die Traktrekonstruktion mittels DTI hier unzureichend oder nicht gelang.

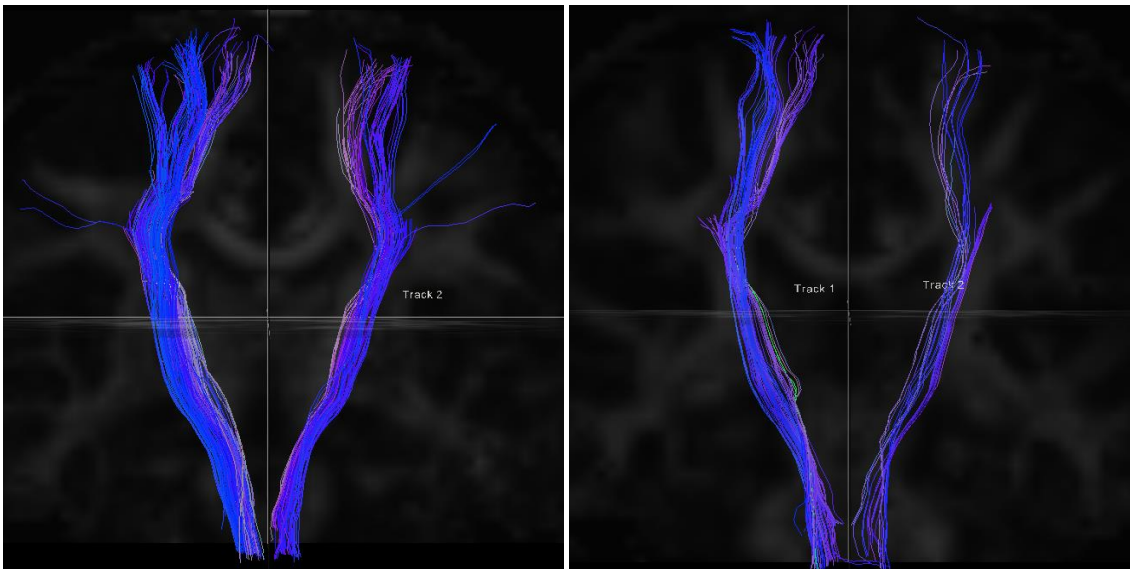


*Abbildung 12:* Koronarschnitt, Blick von anterior. Vergleich der CST-Rekonstruktion mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Proband 08. Ein größeres Volumen und mehr Fasern, die den Kortex erreichen, einschließlich Fasern zum lateralen Kortex sind im DKI-Bild erkennbar. Teilweise sind vorzeitig abgebrochene Fasern im DTI zu sehen. (Volumen rechts DKI = 17,51 ml, DTI = 9,79 ml; links DKI = 10,81 ml, DTI = 5,14 ml).

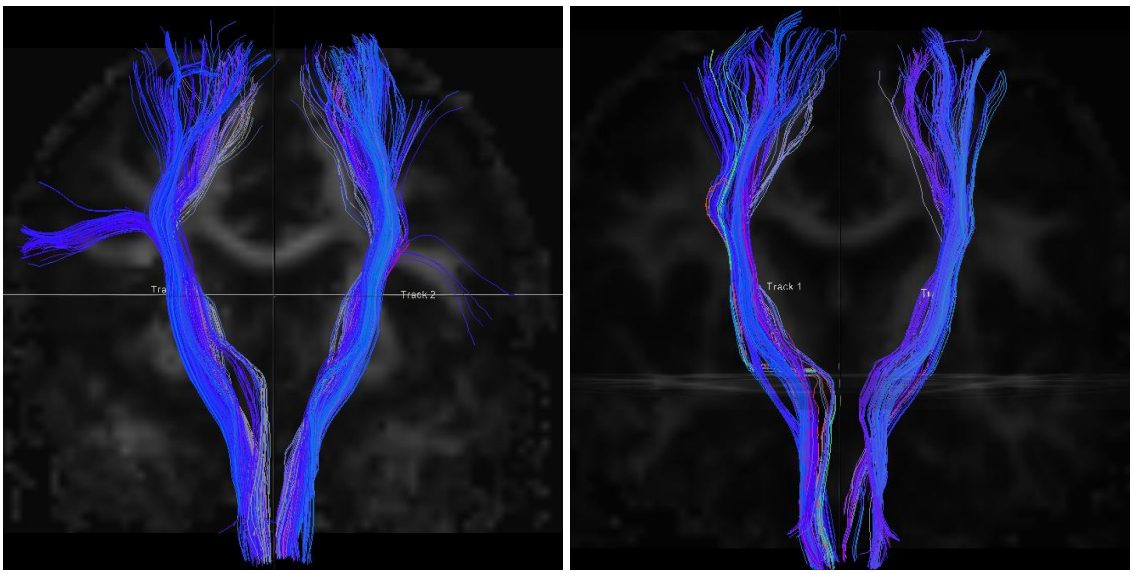


*Abbildung 13:* Koronarschnitt, Blick von anterior. Vergleich der CST-Rekonstruktion mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Proband 10. Ein größeres Volumen und mehr Fasern, die den Kortex erreichen, einschließlich Fasern zum lateralen Kortex sind im DKI-Bild erkennbar. (Volumen rechts DKI = 26,35 ml, DTI = 20,77 ml; links DKI = 22,01 ml, DTI = 14,81 ml).

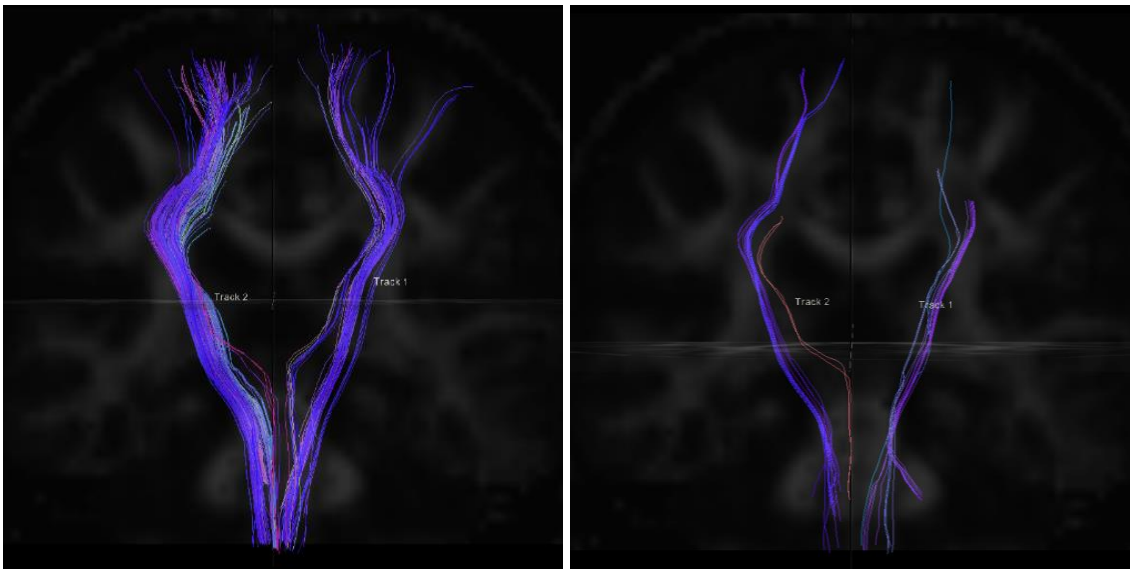


*Abbildung 14:* Koronarschnitt, Blick von anterior. Vergleich der CST-Rekonstruktion mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Patient 16 mit diffusem Astrozytom WHO II links temporal. Ein größeres Volumen und mehr Fasern, die den Kortex erreichen mit breiterer Auffächerung sind im DKI-Bild erkennbar. Teilweise sind vorzeitig abgebrochene Fasern im DTI zu sehen. (Volumen rechts DKI = 15,55 ml, DTI = 3,53 ml; links DKI = 9,38 ml, DTI = 2,87 ml).

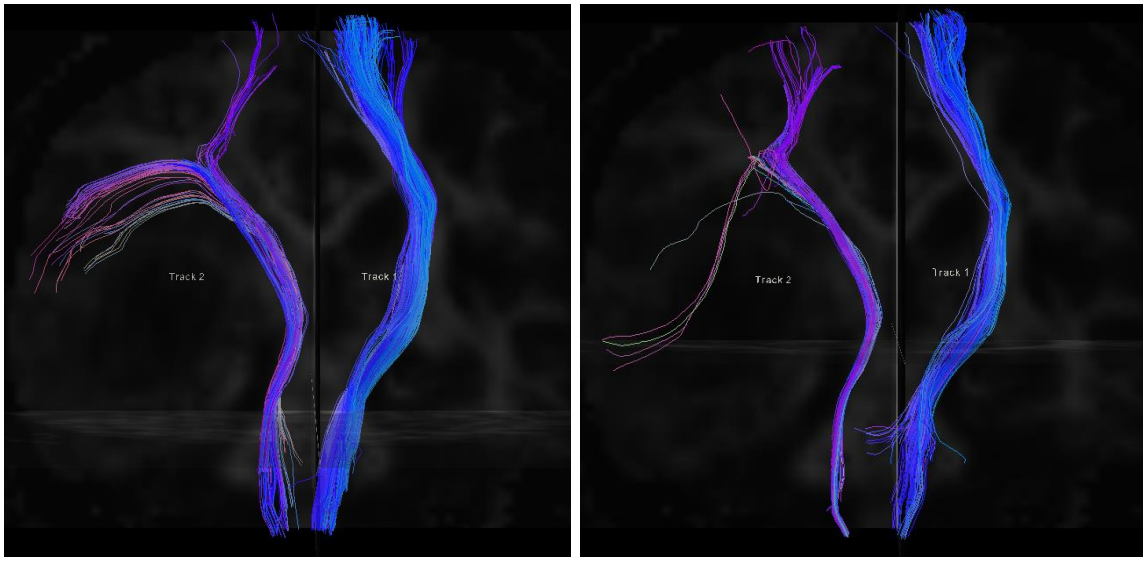


*Abbildung 15:* Koronarschnitt, Blick von anterior. Vergleich der CST-Rekonstruktion mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Patient 09 mit Glioblastom WHO IV rechts temporal. Ein größeres Volumen und mehr Fasern, die auch direkter Tumornähe den Kortex erreichen, sind im DKI-Bild erkennbar. (Volumen rechts DKI = 15,46 ml, DTI = 9,15 ml; links DKI = 20,80 ml, DTI = 15,312 ml).

## 6.2. Ergebnisse für die Rekonstruktion der Sehstrahlung

### *6.2.1. Statistische Daten*

Bei den Probanden zeigte sich für die Sehstrahlung ein mittleres Volumen von links *M* = 7,64 ± 2,78 ml und rechts *M* = 5,02 ± 2,33 ml bei der DKI-basierten Rekonstruktion. Die DTI-basierte Rekonstruktion ergab demgegenüber ein Volumen *M* = 5,74 ± 3,10 ml links und *M* = 3,69 ± 2,40 ml rechts. Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test waren die DTI- und DKI-basierten Traktvolumina sowohl für die linke ($p > 0,05$) als auch für die rechte Hemisphäre ($p > 0,05$) normalverteilt. Demnach konnte der abhängige *t*-Test angewendet werden. Hier ergab sich für beide Hemisphären, dass das Volumen der DKI-basierten Rekonstruktion signifikant größer war als das Volumen der DTI-basierten Rekonstruktion (links $p < 0,001$, rechts $p = 0,005$). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Probanden sind Tabelle 8 zu entnehmen.

| | | *N* | *Min* | *Max* | *M* | *SD* | *Sig. (2-seit.)* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 1,11 | 12,02 | 5,74 | 3,10 | <0,001 |
| | **DKI** | 19 | 3,28 | 14,18 | 7,64 | 2,78 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 1,10 | 10,78 | 3,69 | 2,40 | 0,005 |
| | **DKI** | 19 | 0,74 | 10,4 | 5,02 | 2,33 | |

*Tabelle 8*: Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina der OR in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. *N*=Anzahl der Probanden. *Min*=Minimum in ml. *Max*=Maximum in ml. *M*=Mittelwert in ml. *SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

Bei der Berechnung der Faserdichte im Probandenkollektiv ergab sich für die DKI-basierte Rekonstruktion eine mittlere Dichte von $M$ = 3,48 ± 1,11 Fasern/Voxel links und $M$ = 2,98 ± 1,19 Fasern/Voxel rechts. Die DTI-basierte Rekonstruktion lieferte demgegenüber eine mittlere Dichte von $M$ = 2,84 ± 1,16Fasern/Voxel links und $M$ = 2,31 ± 1,11Fasern/Voxel rechts. Der Shapiro-Wilk-Test ergab für die DTI- und DKI-basierte Faserdichte des OR links keine Normalverteilung ($p$ < 0,05), sodass der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet wurde. Dieser zeigte eine signifikant höhere DKI-basierte Faserdichte linkshemisphärisch ($p$ = 0,005). Bei Normalverteilung nach Shapiro-Wilk-Test auf der rechen Seite, ergab der abhängige t-Test auch hier eine signifikant höhere Faserdichte in den DKI-basierten Rekonstruktionen ($p$ = 0,025). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Probanden sind Tabelle 9 zu entnehmen.

| | | *N* | *Min* | *Max* | *M* | *SD* | *Sig. (2-seit.)* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 1,00 | 5,68 | 2,84 | 1,16 | 0,005 |
| | **DKI** | 19 | 1,09 | 5,90 | 3,48 | 1,11 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 1,00 | 4,26 | 2,31 | 0,80 | 0,025 |
| | **DKI** | 19 | 1,00 | 5,64 | 2,98 | 1,19 | |

*Tabelle 9*: Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte der OR in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. *N*=Anzahl der Probanden. *Min*=Minimum in Fasern/Voxel. *Max*=Maximum in Fasern/Voxel. *M*=Mittelwert in Fasern/Voxel.

*SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

In der Patientengruppe zeigte sich für die Sehstrahlung ein mittleres Volumen von links *M* = 5,43 ± 3,81 ml und rechts *M* = 4,81 ± 2,61ml bei der DKI-basierten Rekonstruktion. Die DTI-basierte Rekonstruktion ergab demgegenüber ein Volumen *M* = 4,07 ± 3,16 ml links und *M* = 4,45 ± 3,23 ml rechts. Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test waren die DTI- und DKI-basierten Traktvolumina sowohl für die linke (p > 0,05) als auch für die rechte Hemisphäre (p > 0,05) normalverteilt. Der abhängige *t*-Test ergab für die linke Hemisphäre ein signifikant größeres Volumen der DKI-basierten Rekonstruktion gegenüber der DTI-basierten Rekonstruktion (*p* = 0,021), nicht jedoch für die rechte (*p* = 0,389). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Patienten sind Tabelle 10 zu entnehmen.

| | | ***N*** | ***Min*** | ***Max*** | ***M*** | ***SD*** | ***Sig. (2-seit.)*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 0,38 | 12,29 | 4,07 | 3,16 | 0,021 |
| | **DKI** | 16 | 0,35 | 16,62 | 5,43 | 3,81 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 0,99 | 14,10 | 4,45 | 3,23 | 0,389 |
| | **DKI** | 16 | 2,54 | 13,42 | 4,81 | 2,61 | |

*Tabelle 10:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina der OR in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. *N*=Anzahl der Probanden. *Min*=Minimum in ml. *Max*=Maximum in ml. *M*=Mittelwert in ml. *SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

Bei der Berechnung der Faserdichte im Patientenkollektiv ergab sich für die DKI-basierte Rekonstruktion eine mittlere Dichte von *M* = 2,91 ± 1,13 Fasern/Voxel links und *M* = 2,57 ± 1,12 Fasern/Voxel rechts. Die DTI-basierte Rekonstruktion lieferte demgegenüber eine mittlere Dichte von *M* = 2,77 ± 1,43 Fasern/Voxel links und *M* = 2,17 ± 1,12 Fasern/Voxel rechts. Der Shapiro-Wilk-Test ergab für die DTI- und DKI-basierte Faserdichte des OR beidseits eine Normalverteilung (*p* < 0,05), sodass der abhängige *t*-Test angewendet wurde. Hier ergab sich keine signifikant höhere DKI-basierte Faserdichte für beide Hemisphären (links *p* = 0,638, rechts *p* = 0,183). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Probanden sind Tabelle 11 zu entnehmen.

| | | *N* | *Min* | *Max* | *M* | *SD* | *Sig. (2-seit.)* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 1,00 | 5,46 | 2,77 | 1,43 | 0,638 |
| | **DKI** | 16 | 1,25 | 4,63 | 2,91 | 1,13 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 0,25 | 4,00 | 2,17 | 1,18 | 0,183 |
| | **DKI** | 16 | 1,12 | 4,73 | 2,57 | 1,12 | |

*Tabelle 11:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte der OR in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. *N*=Anzahl der Patienten. *Min*=Minimum in Fasern/Voxel. *Max*=Maximum in Fasern/Voxel. *M*=Mittelwert in Fasern/Voxel. *SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

### *6.2.2. Visuelle Beurteilung*

Bei der visuellen Beurteilung fiel auch bei der Sehbahn im DKI zumeist auf, dass sich diese voluminöser und teils kompakter darstellte als im DTI. Auch wenn der Unterschied nicht durchgehend so ausgeprägt war, verglichen mit den Ergebnissen der Pyramidenbahn, so lässt sich doch die Verschiedenheit der Trakte und deren Volumina gut in den unten aufgeführten Beispielen nachvollziehen (Abbildung 16-19). Dies korrespondiert mit den Ergebnissen für die Faserdichte, die nicht durchgreifend einen signifikanten Unterschied zeigten. Trotzdem führte die DKI-basierte Rekonstruktion bei 5/7 Patienten, bei denen die Sehbahn durch den Tumor oder das perifokale Ödem beeinträchtigt war, zu einer neuroanatomisch plausibleren Traktdarstellung.

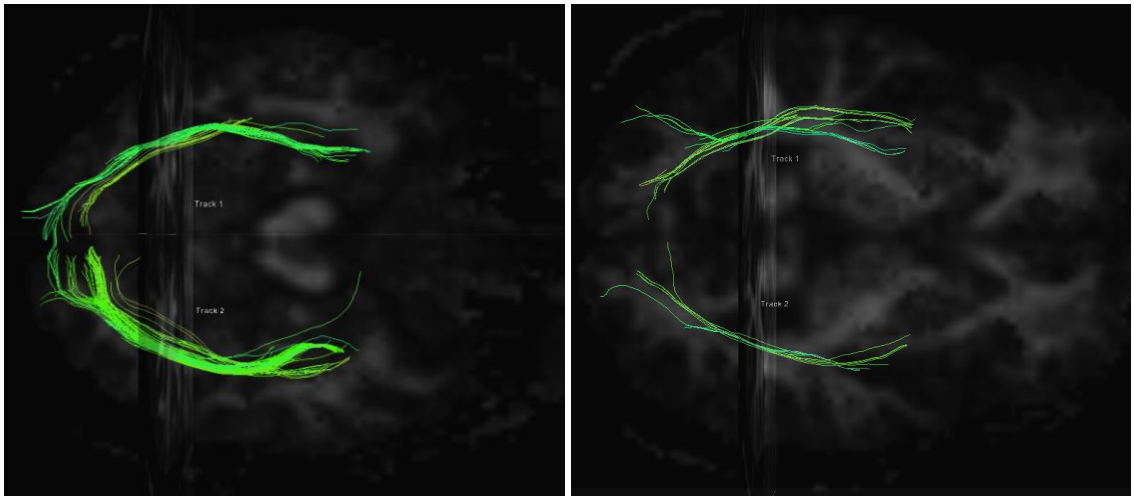


*Abbildung 16:* Transversalschnitt, Blick von kaudal. Vergleich der OR-Rekonstruktion mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Proband 03. Ein größeres Volumen und mehr Fasern, die die

Sehrinde erreichen, sind im DKI-Bild erkennbar. (Volumen rechts DKI = 4,89 ml, DTI = 4,06 ml; links DKI = 7,95 ml, DTI = 2,07 ml).

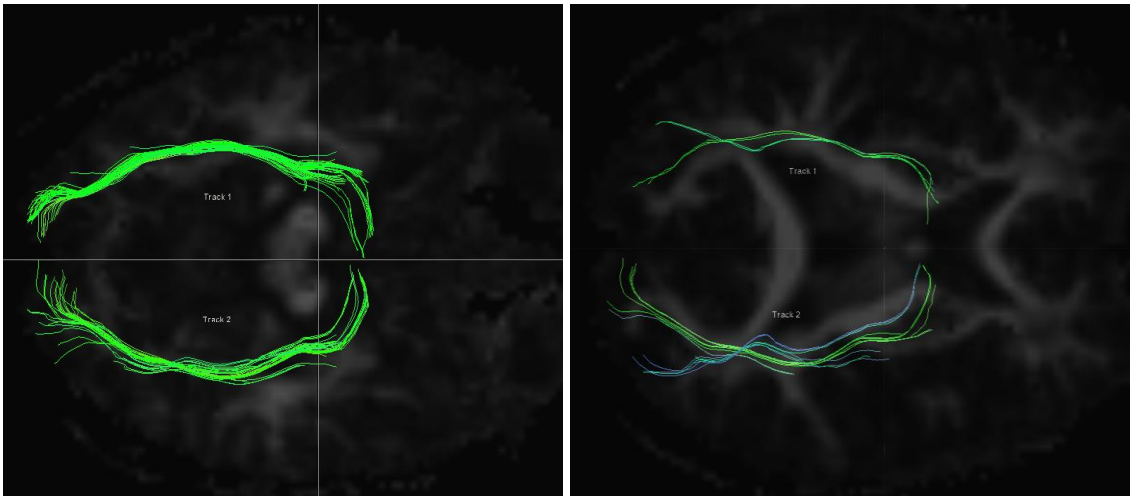


*Abbildung 17:* Transversalschnitt, Blick von kaudal. Vergleich der OR-Rekonstruktion mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Proband 07. Ein größeres Volumen und mehr Fasern, die die Sehrinde erreichen, sind im DKI-Bild erkennbar. (Volumen rechts DKI = 5,54 ml, DTI = 1,37 ml; links DKI = 5,66 ml, DTI = 3,28 ml).

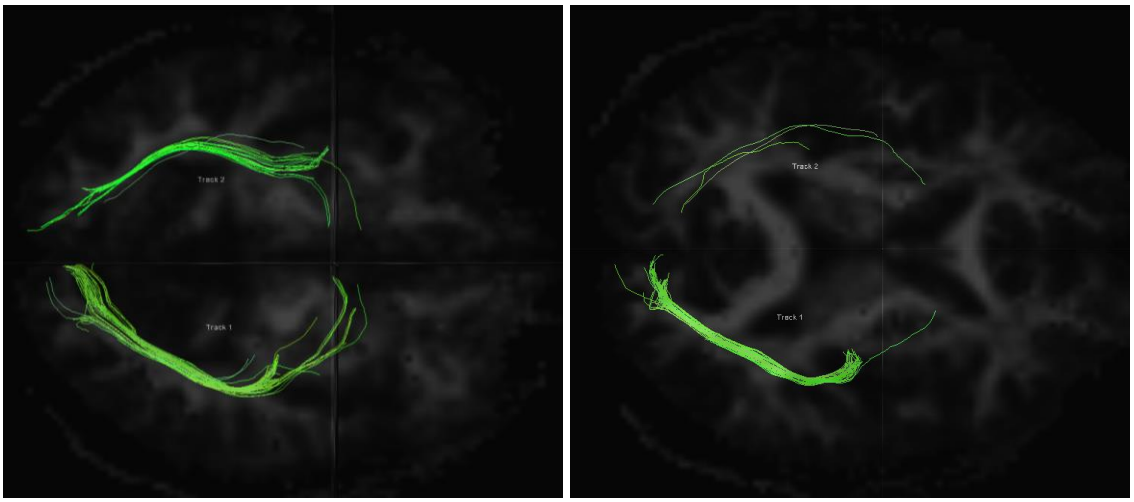


*Abbildung 18:* Transversalschnitt, Blick von kaudal. Vergleich der OR-Rekonstruktion mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Patient 02 mit anaplastischem glialen Tumor links temporal. Ein größeres Volumen und mehr Fasern, die sowohl Sehrinde als auch Corpus geniculatum laterale erreichen, sind im DKI-Bild erkennbar. Im DTI-Bild finden sich kaum rekonstruierte Fasern auf der Tumorseite. (Volumen rechts DKI = 4,01 ml, DTI = 1,17 ml; links DKI = 6,01 ml, DTI = 3,61 ml).

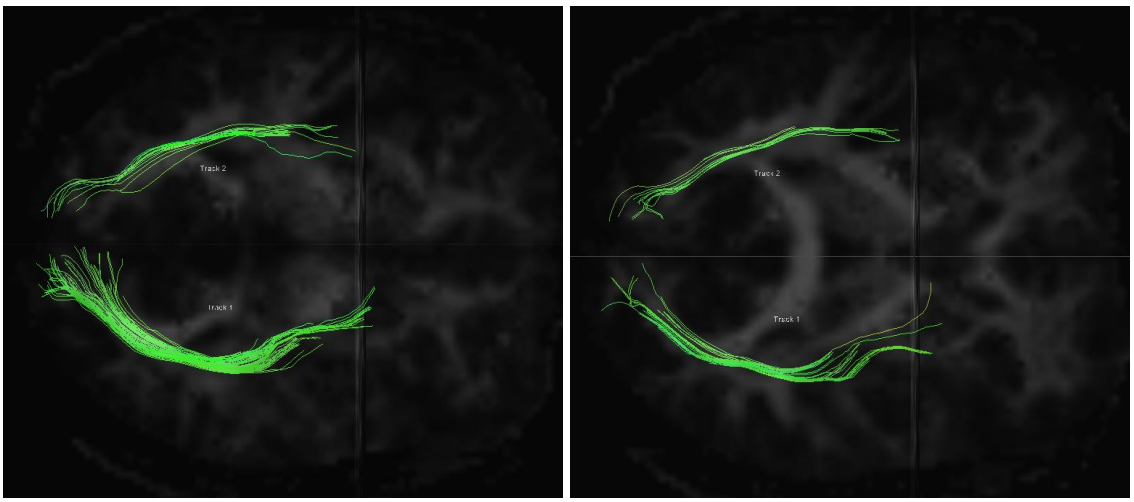

*Abbildung 19:* Transversalschnitt, Blick von kaudal. Vergleich der OR-Rekonstruktion mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Patient 11 mit Glioblastom WHO IV links temporal/insulär/frontal. Ein größeres Volumen und mehr Fasern, die die Sehrinde erreichen, sind im DKI-Bild erkennbar. (Volumen rechts DKI = 3,94 ml, DTI = 2,18 ml; links DKI = 7,69 ml, DTI = 4,34 ml).

## 6.3. Ergebnisse für die Rekonstruktion des Fasciculus arcuatus

### *6.3.1. Statistische Daten*

Bei den Probanden zeigte sich für den Fasciculus arcuatus ein mittleres Volumen von links *M* = 3,21 ± 1,73 ml und rechts *M* = 2,61 ± 1,26 ml bei der DKI-basierten Rekonstruktion. Die DTI-basierte Rekonstruktion ergab demgegenüber ein Volumen *M* = 4,04 ± 1,74 ml links und *M* = 3,31 ± 1,23 ml rechts. Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test waren nur die DTI- und DKI-basierten Traktvolumina der linken Hemisphäre normalverteilt (p > 0,05), nicht jedoch die der rechten (p < 0,05). Im abängigen *t*-Test für die linke Seite zeigte sich kein signifikant größeres Volumen der DKI-basierten Rekonstruktion (*p* = 0,101), ebenso wie für die rechte Seite im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (*p* = 0,044). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Probanden sind Tabelle 12 zu entnehmen.

| | | *N* | *Min* | *Max* | *M* | *SD* | *Sig. (2-seit.)* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 1,50 | 7,38 | 4,04 | 1,74 | 0,101 |
| | **DKI** | 19 | 0,8 | 6,43 | 3,21 | 1,73 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 1,12 | 5,46 | 3,31 | 1,23 | 0,044 |
| | **DKI** | 19 | 0,42 | 5,18 | 2,61 | 1,26 | |

*Tabelle 12:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina des AF in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. *N*=Anzahl der Probanden. *Min*=Minimum in ml. *Max*=Maximum in ml. *M*=Mittelwert in ml. *SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

Bei der Berechnung der Faserdichte im Probandenkollektiv ergab sich für die DKI-basierte Rekonstruktion eine mittlere Dichte von *M* = 3,84 ± 2,05 Fasern/Voxel links und *M* = 3,61 ± 1,85 Fasern/Voxel rechts. Die DTI-basierte Rekonstruktion lieferte demgegenüber eine mittlere Dichte von *M* = 4,90 ± 2,35 Fasern/Voxel links und *M* = 4,56 ± 2,68 Fasern/Voxel rechts. Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test war die DTI- und DKI-basierte Faserdichte für beide Hemisphären je normalverteilt ($p > 0,05$), sodass der abhängige *t*-Test angewendet werden konnte. Dieser ergab beidseits keine signifikant höhere DKI-basierte Faserdichte (links $p = 0,163$, rechts $p = 0,205$). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Patienten sind Tabelle 13 zu entnehmen.

| | | ***N*** | ***Min*** | ***Max*** | ***M*** | ***SD*** | ***Sig. (2-seit.)*** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 2,25 | 10,56 | 4,90 | 2,35 | 0,163 |
| | **DKI** | 19 | 1,14 | 9,67 | 3,84 | 2,05 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 19 | 0,29 | 11,43 | 4,56 | 2,68 | 0,205 |
| | **DKI** | 19 | 1,05 | 6,71 | 3,61 | 1,85 | |

*Tabelle 13:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte des AF in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Probanden. *N*=Anzahl der Probanden. *Min*=Minimum in Fasern/Voxel. *Max*=Maximum in Fasern/Voxel. *M*=Mittelwert in Fasern/Voxel. *SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

Bei den Patienten zeigte sich für den Fasciculus arcuatus ein mittleres Volumen von links *M* = 3,66 ± 1,60 ml und rechts *M* = 2,97 ± 1,09 ml bei der DKI-basierten Rekonstruktion. Die DTI-basierte Rekonstruktion ergab demgegenüber ein Volumen *M* = 5,02 ± 2,66 ml links und *M* = 4,64 ± 1,97 ml rechts. Bei nachgewiesener Normalverteilung für beide Hemisphären mittels Shapiro-Wilk-Test (je $p > 0,05$), ergab der abhängige *t*-Test einen signifikanten Unterschied zugunsten der DTI-Rekonstruktion für beide Seiten (links $p = 0,023$, rechts $p = 0,010$). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Patienten sind Tabelle 14 zu entnehmen.

| | | *N* | *Min* | *Max* | *M* | *SD* | *Sig. (2-seit.)* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 0,58 | 8,98 | 5,02 | 2,66 | 0,023 |
| | **DKI** | 16 | 0,00 | 5,55 | 3,66 | 1,60 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 2,40 | 8,75 | 4,64 | 1,97 | 0,010 |
| | **DKI** | 16 | 1,58 | 5,45 | 2,97 | 1,09 | |

*Tabelle 14:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Traktvolumina des AF in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. *N*=Anzahl der Probanden. *Min*=Minimum in ml. *Max*=Maximum in ml. *M*=Mittelwert in ml. *SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

Bei der Berechnung der Faserdichte im Patientenkollektiv ergab sich für die DKI-basierte Rekonstruktion eine mittlere Dichte von $M$ = 3,57 ± 1,84 Fasern/Voxel links und $M$ = 4,65 ± 2,72 Fasern/Voxel rechts. Die DTI-basierte Rekonstruktion lieferte demgegenüber eine mittlere Dichte von $M$ = 6,53 ± 4,37 Fasern/Voxel links und $M$ = 4,81 ± 1,91 Fasern/Voxel rechts. Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test war die DTI- und DKI-basierte Faserdichte für beide Hemisphären je normalverteilt ($p$ > 0,05). Der abhängige $t$-Test ergab links eine signifikant höhere DTI-basierte Faserdichte. Auf der rechten Seite war der Dichteunterschied nicht signifikant ($p$ = 0,823). Weitere deskriptive Daten zu den Trakten der Patienten sind Tabelle 15 zu entnehmen.

| | | *N* | *Min* | *Max* | *M* | *SD* | *Sig. (2-seit.)* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Links** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 0,60 | 15,09 | 6,53 | 4,37 | 0,010 |
| | **DKI** | 16 | 0,00 | 6,55 | 3,57 | 1,84 | |
| **Rechts** | | | | | | | |
| | **DTI** | 16 | 1,08 | 7,78 | 4,81 | 1,91 | 0,823 |
| | **DKI** | 16 | 1,06 | 9,70 | 4,65 | 2,72 | |

*Tabelle 15:* Deskriptive Statistik und Vergleich der Faserdichte des AF in der DTI- und DKI-Rekonstruktion für linke und rechte Hemisphäre bei Patienten. *N*=Anzahl der Patienten. *Min*=Minimum in Fasern/Voxel. *Max*=Maximum in Fasern/Voxel. *M*=Mittelwert in Fasern/Voxel. *SD*=Standardabweichung. *Sig.(2-seit.)*=2-seitige Signifikanzwerte für abhängige Stichproben. *Sig.(2-seit.)* wurde mit Hilfe der paarigen Mittelwertdifferenzen von DTI und DKI ermittelt.

### *6.3.2. Visuelle Beurteilung*

Bei Betrachtung des Fasciculus arcuatus in nahezu allen DKI-basierten Rekonstruktionen, wie auch in den unten aufgeführten zu erkennen ist (Abbildung 20-23), fiel auf, dass die Fasern vorzeitig abbrachen und oftmals beide ROIs nicht adäquat verbunden wurden. Betrachtete man hingegen das DTI-Bild, konnten hier die ROIs häufiger über eine teils stark abknickende Bahn verknüpft werden. Diese Krümmung, die nur mittels DTI dargestellt werden konnte, trat links bei 15/19 Probanden und 11/16 Patienten auf sowie rechts bei 12/19 Probanden und 12/16 Patienten. Auch die Auffächerung in der Rindenregion konnte hier in einigen Fällen in der DTI-basierten Rekonstruktion, wie bei Patient 14 (Abbildung 22, 23), dargestellt werden. In drei Fällen war der linke AF und in drei Fällen der rechte AF von Tumor oder dem perifokalen Ödem beeinträchtigt.

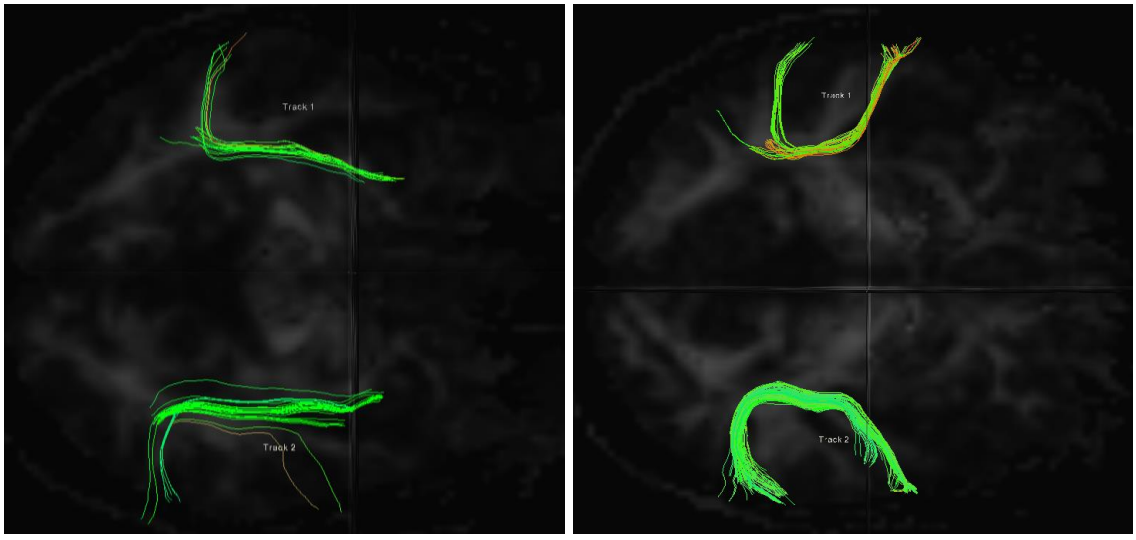


*Abbildung 20:* Transversalschnitt, Blick von kranial. Vergleich der AF-Rekonstruktion mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Proband 15. Ein größeres Volumen und mehr Fasern, die Wernicke- und Broca-Areal verbinden, sind im DTI-Bild erkennbar. Auch die Seitenasymmetrie zugunsten der linken Seite ist nur in der DTI-Rekonstruktion zu sehen. Vorzeitig abgebrochene Fasern sind im DKI-Bild zu finden. (Volumen links DKI = 2,09 ml, DTI = 2,74 ml; rechts DKI = 3,03 ml, DTI = 4,82 ml)

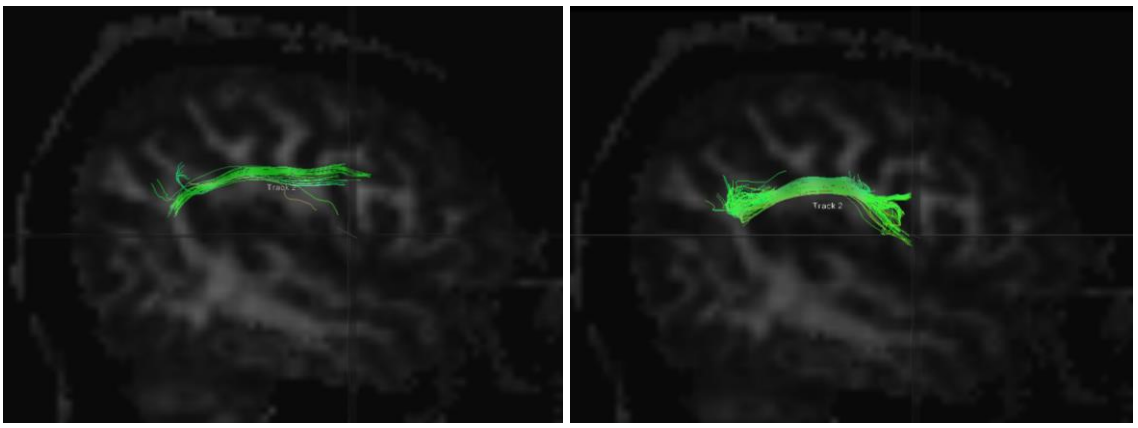

*Abbildung 21:* Sagittalschnitt. Vergleich der Rekonstruktion des linken AFs mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Proband 15. Ersichtlich ist die anatomisch plausiblere Verbindung von Wernicke- und Broca-Areal und ein größeres Traktvolumen im DTI-Bild.

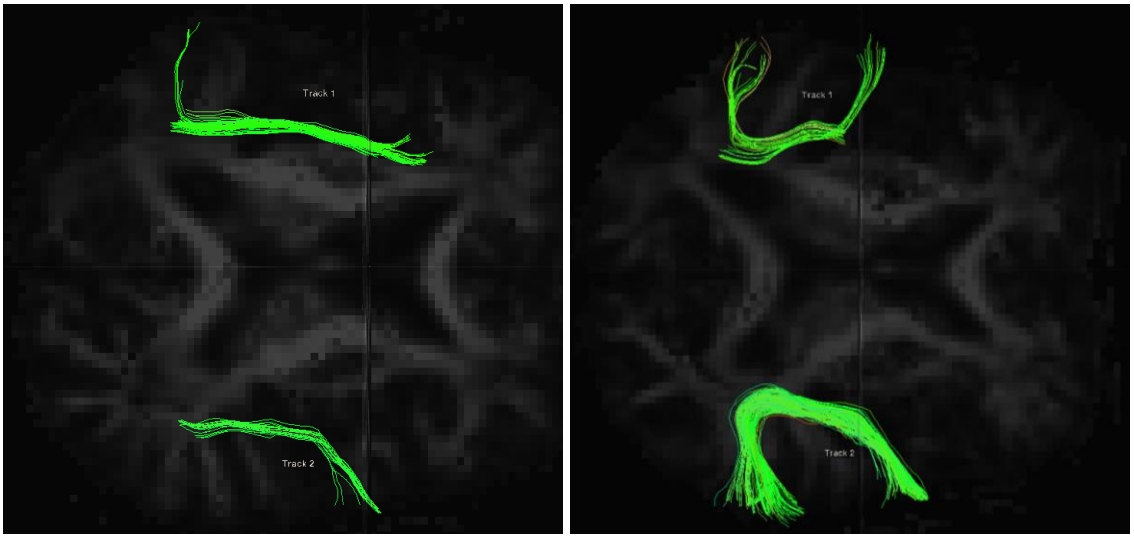


*Abbildung 22:* Transversalschnitt, Blick von kaudal. Vergleich der AF-Rekonstruktion mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Patient 14 mit Rezidiv Glioblastom WHO IV rechts parietooccipital. Ein größeres Volumen und mehr Fasern, die Wernicke- und Broca-Areal verbinden, sind im DTI-Bild erkennbar. Auch die Seitenasymmetrie zugunsten der linken Seite ist nur in der DTI-Rekonstruktion zu sehen. Vorzeitig abgebrochene Fasern sind im DKI-Bild zu finden, wobei es keine Fasern gibt, die beide Zentren erreichen. (Volumen rechts DKI = 2,30 ml, DTI = 2,40 ml; links DKI = 1,81 ml, DTI = 6,78 ml).

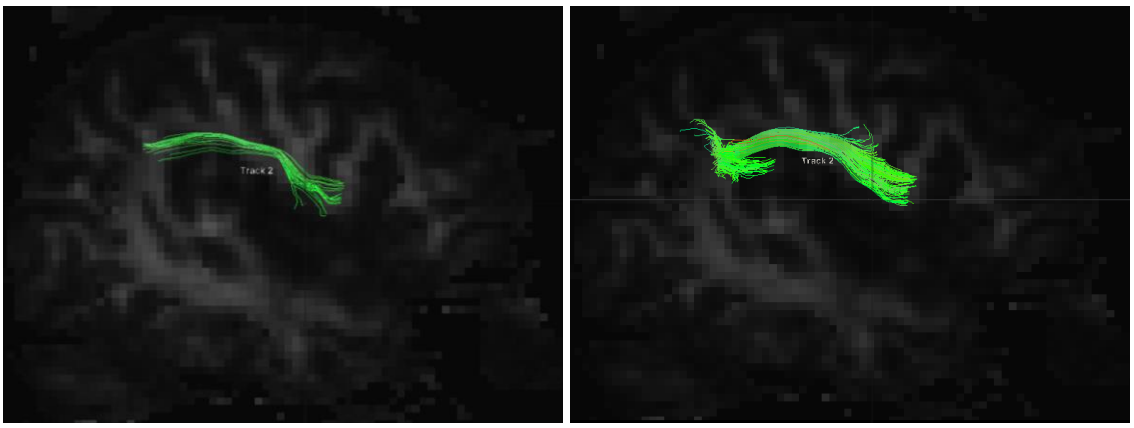


*Abbildung 23:* Sagittalschnitt. Vergleich der Rekonstruktion des linken AFs mit DKI (links) und DTI (rechts) bei Patient 14 mit Rezidiv Glioblastom WHO IV rechts parietooccipital. Ersichtlich ist die anatomisch plausiblere Verbindung von Wernicke- und Broca-Areal und ein größeres Traktvolumen im DTI-Bild.

# 7. Diskussion

## 7.1. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Im Fall der Pyramidenbahn bestätigt sich die ursprüngliche Annahme, dass mit Hilfe der DKI-Rekonstruktion eine bessere Darstellung aufgrund der zugrunde liegenden physikalischen Annahme gelingt, dass das DKI wegen der Einbeziehung der nicht-Gauß‘schen Verteilung der Wasserdiffusion Kreuzungen, Auffächerungen und Ausdehnung der Bahnen besser wiedergeben kann. Statistisch wurde hier ein signifikant größeres Volumen nachgewiesen. Die Trakte imponierten kompakter und wiesen korrelierend eine signifikant höhere Faserdichte auf. Mittels DKI gelang eine breitere Auffächerung der Fasern im Motorkortex und zum Teil wurde der laterale Anteil des Traktes rekonstruiert. Obwohl die statistische Auswertung für die Sehbahn kein durchgreifend signifikantes Ergebnis zugunsten der DKI-basierten Traktvolumina zeigte (die rechte Hemisphäre der Patienten blieb nicht signifikant), fanden sich bei der visuellen Betrachtung der Rekonstruktionen, ähnlich wie bei der Darstellung der Pyramidenbahn, stärker ausgeprägte Auffächerungen in den DKI-Bilddaten. Der Verlauf der Trakte schien bei beiden Verfahren anatomisch plausibel, jedoch in der DKI-Rekonstruktion umfassender. Demgegenüber scheint im Fall des Fasciculus arcuatus die Annahme eher widerlegt, da Fasern zum Teil vorzeitig abbrachen und es nicht gelang den steilen Winkel der Verbindung der ROIs im Bereich des Wernicke- und Broca-Areals darzustellen. Schon bei der Bearbeitung stellte es sich als problematisch heraus, dass die durch das DKI generierten Fasern stattdessen zwei weiter auseinanderliegende Regionen verbanden, die sich jeweils am äußersten Rand der positionierten ROIs befanden (vgl. hierzu Abbildung 22, Patient 14). Diese schienen anatomisch jedoch nicht dem Fasciculus arcuatus zu entsprechen, vielmehr handelte es sich dabei wahrscheinlich um einen benachbarten Fasertrakt, am ehesten den Fasciculus longitudinalis superior. Die DTI-Rekonstruktion erweckte hingegen hier den Anschein, den tatsächlichen Fasciculus arcuatus anatomisch plausibler wiederzugeben und besaß sogar in der Patientengruppe ein statistisch signifikant größeres Traktvolumen links. Mögliche Gründe hierfür werden an späterer Stelle diskutiert.

## 7.2. Einordnung in den bisherigen Forschungsstand

In der derzeitigen Forschung auf diesem Themengebiet herrscht weitestgehend Einigkeit darüber, dass man sich zugunsten einer höheren Verlässlichkeit in der Fasertraktographie über das Modell des DTIs hinaus entwickeln muss. Viele Autoren weisen auf die Grenzen und Limitationen des DTI-basierten Fibertrackings hin (Vgl. hierzu Ausführungen unter Punkt 6.4.3) und stellen den dringenden Bedarf einer klinischen Revolution in diesem Bereich klar heraus (Farquharson et al. 2013, Nimsky 2014). Daher existieren zahlreiche Ansätze, die neue Traktographiemethoden und Modelle postulieren, die, zusammenfassend gesagt, vor allem high angular resolution DWI-Methoden sowie die Familie des Q-Ball-Imagings mit ihren zahlreichen Varianten umfassen. Für eine detailliertere Auflistung können Paper von Fillard et al. (2011), Neher et al. (2015) oder Wilkins et al. (2015) konsultiert werden. Ohne explizit auf Vor- und Nachteile der verschiedenen Alternativen einzugehen, soll trotzdem darauf verwiesen werden, dass die Grenzen vieler dieser anderen Methoden gerade in der klinischen Anwendbarkeit liegen und sie hierfür unbrauchbar machen. Einige häufige Gründe sind lange Akquisitionszeiten, große Datenmengen und komplexe technische Verfahren (Fillard et al. 2011, Tournier et al. 2011). Beispielsweise erbrachte der Vergleich von DTI, DKI und Diffusion Spectrum Imaging (DSI) durch Glenn et al. (2016), dass obwohl das DSI eine höhere Sensitivität für die Detektion kreuzender Bahnen besitze, das DKI trotzdem dem DSI im klinischen Alltag vorzuziehen sei, da ersteres eine kürzere Messzeit benötige (Glenn et al. 2016). Dem kann durch die vorliegende Studie, bei der die durchschnittliche Messzeit 9 Minuten für die DKI-Messung betrug, nur beigepflichtet werden.

Ein Teil der Forschung auf diesem Feld fokussiert vor allem einen umfassenden Vergleich und die Analyse dieser verschiedenen Möglichkeiten, um herauszufinden, welches Verfahren bei welcher Problemstellung, wie beispielsweise der Auflösung von Faserkreuzungen, am besten abschneidet (Côté et al. 2013, Fillard et al. 2011, Neher et al. 2015, Wilkins et al. 2015). Oftmals fehlt hier jedoch die Einbeziehung des DKIs noch. Es besteht darüber hinaus sogar seit 2013 der Versuch von Côté et al. mit einem auf der FiberCup-Studie (Fillard et al. 2011) basierenden Online-System, dem „Tractometer“, Benutzern zu ermöglichen ihre Datensätze einzuspeisen, um so unterschiedliche Traktographie- und Prozessierungsmethoden zu evaluieren und die verschiedenen Ergebnisse der Traktographiemethoden zu vergleichen. Es liefert vielfältige Outputs hinsichtlich verschiedener Akquisitionssettings, lokalen Techniken

zur Schätzung der Diffusion und Tracking-Parametern basierend auf einer optimierten FiberCup-Analyse. Darauf aufbauend verglich Neher et al. (2015) verschiedene Traktographie-Algorithmen (deterministischer und probilistischer Streamlineansatz, Global Gibbs-Ansatz) und lokale Modellierungstechniken (DT, Q-Ball, CSA Q-Ball und CSD) nicht nur im Phantom, sondern auch in vivo. Die Wahl eines geeigneten Traktographie-Algorithmus, einer lokalen Modellierungsmethode und korrespondierender Parametereinstellung hat demzufolge signifikante Konsequenzen für die Validität der Anwendung. Hier ergaben sich verschiedene Empfehlungen abhängig vom Verwendungsziel, denn eine optimale Methode, in der alle untersuchten Kriterien perfekt waren, konnte nicht bestimmt werden. Für den Zweck der Chirurgieplanung empfehlen Neher et al. lokale Modelle, die ein scharfes Winkelprofil aufweisen, da diese die höchste Trefferquote bei der Verbindung von rekonstruierten Faserbündeln mit hoher Sensitivität und Spezifität besitzen. Konkret am ehesten zu bevorzugen ist nach diesen Ergebnissen die deterministische Constrained Spherical Deconvolution (CSD)-Traktographie (Neher et al. 2015). Auch wenn bei dieser Studie das DKI nicht miteingeschlossen war, kann man aus der Empfehlung schließen, dass sie aus Aspekten ihres eher scharfen Winkelprofils geeignet für die Anwendung in der präoperativen Planung zu sein scheint. Insgesamt haben viele dieser Vergleichsstudien hinsichtlich des DTIs jedoch eines miteinander gemein, nämlich, dass das DTI hier oft am schwächsten abschneidet. Frühere Studien bestätigend (Côté et al. 2013, Farquharson et al. 2013, Fillard et al. 2011, Nimsky 2014), weisen beispielsweise Neher et al. (2015) darauf hin, dass das DTI im konkreten Vergleich mit vier anderen Trackingmethoden, auch unter Verwendung verschiedener Ansätze (probabilistischer und deterministischer Streamline- und Global-Gibbs-Tracking), in jedweder Kombination die schlechtesten Resultate hinsichtlich der Genauigkeit der Rekonstruktion aufweise. Dieses generelle schlechte Abschneiden des DTIs wird durch die vorliegenden Ergebnisse für die Pyramidenbahn ebenfalls gezeigt.

Studien mit einem ähnlichen Setting wie das der vorliegenden Arbeit, sprich die Darstellung der operativ relevanten Trakte mittels DTI und DKI im Vergleich, sind hingegen schwer zu finden. Leoté et al. (2018) verwendeten ein DKI-gestütztes Fibertracking, basierend auf 1,5T-MRT-Messungen, um den CST bei Gliompatienten darzustellen. Hier zeigte sich, dass das DKI selbst bei Messungen mit einem 1,5T-MRT anstelle eines 3T-Forschungs-MRTs geeignet zu sein scheint, um Faserbahnen verlässlich zu rekonstruieren. Beim Vergleich der Traktausdehnung zwischen Patienten und Probanden ergab sich kein signifikanter Unterschied. Ein direkter Vergleich der mittels DTI und DKI ermittelten Traktvolumina hat jedoch nicht stattgefunden. Die

anderen Veröffentlichungen zur Rekonstruktion der hier untersuchten Bahnen, nämlich Pyramidenbahn, Sehstrahlung und Fasciculus arcuatus, zum Zweck der präoperativen Planung beschränken sich zumeist auf DTI-Studien. Im Allgemeinen existieren zu jedem der drei Trakte einige Studien darüber, ob die Fasertraktographie generell für die präoperative Planung hilfreich ist. Diese Frage wird hier nahezu immer bejaht, denn hierdurch können postoperative Defizite besser vermieden werden (z.B. Cardenes et al. 2010, Faust & Vajkoczy 2016, Henning Stieglitz et al. 2012). Einige kombinieren auch das DTI mit intraoperativen Stimulationsverfahren, um ein besseres Ergebnis zu erzielen oder dieses zu validieren (z.B. Leclercq et al. 2010, Negwer et al. 2016, Ohue et al. 2012) oder beschäftigen sich damit, für eine spezielle Bahn optimale DTI-Parametereinstellungen zu evaluieren (z.B. Stieglitz et al. 2011 für die Sehstrahlung). Eine Arbeit von Mormina et al. (2015) mit geringer Fallzahl beschreibt eine umfassendere Rekonstruktion des lateralen Anteils der Pyramidenbahn und für den Fasciculus arcuatus des anterioren Anteils durch Constrained Spherical Devolution Traktographie bei einer qualitativen Beurteilung bei High-Grade Gliompatienten. Für das DKI bleiben vergleichbare Studien noch aus. Diese Arbeit stellt somit einen ersten Versuch in diese Richtung dar, die Eignung des DKIs für die präoperative Planung zu evaluieren und deren Überlegenheit gegenüber der alten Methode konkret zu zeigen. Speziell bei der Darstellung des Fasciculus arcuatus ist noch zu erwähnen, dass hier die grundlegende Anatomie noch immer nicht sicher geklärt ist. Hierzu gibt es immer wieder neue Fibertracking- und Postmortemstudien, die neue Traktsegmente dazu zählen, deren genaue Funktion aber gleichzeitig weiterhin unsicher ist (Fernandez-Miranda et al. 2015). Aus diesem Grund erfolgte bei der vorliegenden Arbeit auch die Beschränkung auf das von Catani & Mesulam 2008 beschriebene, sogenannte lange direkte Segment des AFs, also dem Fasciculus arcuatus im ursprünglichen Sinne, als Verbindung zwischen Wernicke- und Broca-Areal.

Vergleichende Studien zwischen DKI und DTI bei einer klinischen Fragestellung existieren vor allem für den Vergleich der Fähigkeit, pathologische Diffusionseigenschaften bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern darzustellen, wie bei Morbus Parkinson (Kamagata et al. 2014), Schlaganfällen (Umesh Rudrapatna et al. 2014) oder Epilepsie (Gao et al. 2012). Hier erwies sich das DKI als sehr hilfreich, die theoretischen Annahmen bestätigend, veränderte Diffusionseigenschaften und mikrostrukturelle Veränderungen kranken Gewebes sensitiver zu detektieren als das DTI (Goryawala et al. 2018). Beispielsweise scheint die mittlere Kurtosis, als spezifischer DKI-Parameter, ein vielversprechender in-vivo-Biomarker für Gliome zu sein (Hempel et al. 2016). Das DKI hat sich demnach als

geeignet für das Grading von Gliomen und der Differenzierung von anderen intraaxialen Hirntumoren erwiesen (Abdalla et al. 2020). Dem gegenüber existieren kaum Studien zum DKI-basierten verglichen mit dem DTI-basierten Fibertracking zur Bearbeitung klinischer Fragestellungen. Die bereits erwähnte Publikation von Leoté et al. (2018) zeigte, dass in Regionen starker Massenverschiebung durch Gliome die DTI-Messwerte, insbesondere der FA-Abfall, stärker beeinträchtigt waren als die mittlere Kurtosis in der DKI-Messung. Dies bestätigt die Annahme, dass das DKI aufgrund seiner Fähigkeit, komplexe Mikrostrukturen besser darstellen zu können, für die Rekonstruktion von Faserbahnen gerade auch in von Massenverschiebung betroffenen Regionen besser geeignet zu sein scheint.

Einige Arbeiten beschäftigen sich vor allem damit, die Quantität und Qualität der aufgelösten Multifaserpopulationen durch das DKI zu untersuchen und auch mit der Optimierung von Parametern, um Schwächen zu minimieren und eine noch bessere Auflösung von kreuzenden Bahnen, Auffächerungen etc. zu erreichen. Es gelang, Regionen komplexer Faserbahngeometrie, in denen Faserbahnkreuzungen deutlich waren, qualitativ mittels DKI zu visualisieren (Glenn et al. 2015a, Glenn et al. 2016, Neto Henriques et al. 2015). Glenn et al. (2015a) führten einen weiteren Vorteil des DKIs an, dass die Kurtosis dODF eine hohe Reproduzierbarkeit über verschiedene unabhängige Scans hinaus zeige und eine gute qualitative Konstanz für verschiedene Akquisitionsschemata bewiesen habe, wie auch schon andere Autoren zuvor postulierten (Neto Henriques et al. 2015). Dementsprechend seien aus dem DKI abgeleitete Parameter relativ beständig gegenüber veränderten Akquisitions-einstellungen im Vergleich zu anderen Techniken (Glenn et al. 2015a). Die oben bereits erwähnte Studie von Glenn et al. (2016) verglich die Faserbündelorientierungen des DTIs und DKIs mit denen des DSIs als ein Standardkriterium, um die Leistung jeder Technik zu beurteilen, wobei ebenso die Fibertrackingergebnisse betrachtet wurden. Letztere zeigten eine Region komplexer Faserarchitektur, an der unter anderem die Pyramidenbahn, die Corona radiata und das Corpus callosum beteiligt waren, um qualitativ die Darstellung von Faserkreuzungen zu analysieren. Diese Analyse ergab eine klar sichtbare Auflösung der Faserkreuzungen im DKI, wohingegen im DTI die benachbarten Trakte eher dazu neigten, sich vorzeitig aufzuspalten oder mit der betrachteten Pyramidenbahn zu verschmelzen. Darüber hinaus zeigten zwar alle drei Techniken eine vergleichbare Reproduzierbarkeit, das DKI konnte jedoch noch dazu den Winkelfehler in der weißen Substanz senken, was die Traktographie maßgeblich beeinflusst (Glenn et al. 2016).

Eine ähnliche Untersuchung führten Neto Henriques et al. (2015) durch, indem sie zum einen im Modell die Auflösung der Faserkreuzungen bei verschiedenen Winkeln der zusammentreffenden Trakte überprüften, die mit Hilfe der aus DTI, DKI oder dem hier neu entwickelten Verfahren des Kurtosis Tensors (KT) abgeleiteten Faserrichtungen, konstruiert wurden. Zum anderen betrachteten sie auch die Fibertrackingresultate für die Region, in der sich Fasern des Corpus callosum und aszendierende Bahnen, wie die Capsula interna, schneiden. Hier ergab sich, dass die neuen Verfahren (DKI, KT) Faserkreuzungen in diesem Bereich adäquat auflösen konnten. Im Gegensatz zu den beschriebenen Studien wurden in der vorliegenden Arbeit keine Kreuzungen durch Darstellung mehrerer Bahnen gezeigt, womit dieser Vorteil des DKIs nicht direkt qualitativ beurteilt und mit den genannten anderen Ergebnissen hierzu verglichen werden konnte. Dies lag daran, dass hier eher die Eignung des Verfahrens bezüglich seines klinischen Vorteils in der präoperativen Planung im Fokus der Fragestellung stand. Hierbei ist jedoch das Volumen die entscheidendere Messgröße, denn die Behebung des Problems des DTIs, die Ausdehnung der Faserbündel zu unterschätzen, ist prognosebestimmend für die sichere Tumorresektion (Kuhnt et al. 2011, Yuanzheng et al. 2015). Für die Volumenbestimmung eines bestimmten Traktes war es jedoch unbedingt erforderlich alle „fremden“ Fasern auszuschließen. Dennoch fanden sich indirekte bestätigende Hinweise darauf, dass das DKI Faserkreuzungen besser auflösen kann. Dies lässt sich am besten an den Ergebnissen des CST illustrieren. Mittels DKI gelang es hier im Vergleich zum DTI auch Fasern zum lateralen sensomotorischen Kortex zu generieren, während das DTI fast ausschließlich Fasern zum medialen rekonstruierte. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Arbeiten, die eben diese Beobachtungen auf die Tatsache zurückführen, dass auch große Trakte, wie der CST, mit dem DTI nicht adäquat dargestellt werden können an Stellen, an denen andere große Faserbündel, wie der Fasciculus longitudinalis, kreuzen (Farquharson et al. 2013). Dementsprechend weist die Darstellung der Fasern zum lateralen Teil des sensomotorischen Kortex in den DKI-Resultaten auf das Vorhandensein von kreuzenden Bahnen in diesem Bereich hin. Es sei darauf verwiesen, dass vereinzelt auch die DTI-Traktographie Fasern in diese Richtung rekonstruierte.

Bei der Darstellung der OR stellt der stark gekrümmte und aufgefächerte Verlauf der Meyer-Schleife eine Herausforderung für das DTI-Fibertracking dar, weil sich andere Fasertrakte des temporalen Stammes mit den anderen Fasern vermischen, die in verschiedenste Richtungen verlaufen und im MR-Bild nicht von der umgebenden weißen Substanz zu unterscheiden sind (Yamamoto et al. 2007). Vor allem der anteriore Teil der Meyer-Schleife ist somit für das DTI schwer rekonstruierbar

(Yamamoto et al. 2005). Mit den Faserkreuzungen als Begründungstheorie hätten die DKI-Ergebnisse demnach eine verbesserte Darstellung dieses Bereichs erwarten lassen. Die qualitative Betrachtung und der Vergleich der Bilder ergab jedoch keine eindeutig bessere Darstellung durch das DKI, wenn auch vereinzelte Daten mehr, bzw. stärker gekrümmte Fasern zeigten (Abbildung 16-19), was aber eher Einzelfälle betrifft. Wahrscheinlich ist hier, dass noch andere Gründe für diese unzulängliche Darstellung vorliegen, die das DKI in ähnlicher Weise beeinträchtigen. Beispielsweise führen Yamamoto et al. (2005) ebenso technische Komponenten, wie Suszeptibilitätsartefakte von den luftgefüllten Mastoidzellen, eine beschränkte SNR und die begrenzte räumliche Auflösung der DT-MRT-Technik, als mögliche Erklärung an.

Für den AF hat man festgestellt, dass die DTI-Traktographie im Bereich des Zentrums semiovale, aufgrund der Präsenz von etlichen Faserkreuzungen eingeschränkt ist (Li et al. 2013) und dass sie nicht immer mit der intrakortikalen Stimulation übereinstimmt. Das deutet darauf hin, dass die Technik nicht optimal für das Mapping von Sprachareale geeignet ist (Leclercq et al. 2010). Entgegen der Hypothese, dass das DKI im Stande sei, dieses Problem, gleichermaßen wie an anderen Kreuzungsstellen zuvor, zu lösen, erbrachte das vorliegende Fibertracking ein sogar eher schlechteres Ergebnis. Da hierzu bisher sonst keine Studien existieren, die den AF mittels DKI-Fibertracking rekonstruiert und analysiert haben, ist keine Einordnung möglich. Auch die Erklärung dieses unerwarteten Resultats fällt schwer. Jedoch lassen sich zumindest aus der bereits erwähnten Studie von Neto Henriques et al. (2015) einige Parallelen ziehen und Theorien zur Begründung davon ableiten. Ein Teil des Ergebnisses eben dieser Studie zeigte interessanterweise, dass die neue Methode der KT-basierten Traktographie eine größere Zahl an lateralen Fasern des Balkens auflösen konnte, während die DKI- ODF-basierte eine größere Sensitivität bei Fasern zeigte, die durch die Capsula interna verlaufen und einen breiteren Bereich des präzentralen Gyrus erreichen (Neto Henriques et al. 2015). Dies ist insofern für die hier vorliegende Arbeit von Bedeutung, als dass sowohl in den gerade genannten Ergebnissen als auch in denen dieser Studie, die Qualität, wie gut das DKI Fasertrakte abbilden kann, von Trakt zu Trakt variiert (Corpus callosum versus Capsula interna verglichen mit CST versus AF). Eine weitere Beobachtung, die Neto Henriques et al. (2015) machen, ist, dass aszendierende Fasern, die einen breiteren Bereich des präzentralen Gyrus abdecken, im DKI mehr konkaven und konvexen Trakten zu folgen scheinen. Hieraus schließen sie, dass dies eine bessere Auflösung der kleinen Winkel zwischen den Auffächerungen mit dem DKI-ODF reflektiere. Dementsprechend scheint diese Fähigkeit des DKIs von der Richtung des Faserverlaufs und von der Krümmung der Bahn abhängig zu sein. Die vorliegenden Ergebnisse würden diese Annahme

unterstützen, denn die Darstellung der Pyramidenbahn (die auch unter die aszendierenden Fasern bei Neto Henriques et al. (2015) fällt, bzw. deren Bestandteil die Capsula interna ist) hat hier in der DKI-Rekonstruktion die besten Resultate geliefert, während hingegen der Fasciculus arcuatus weniger gut abgebildet werden konnte. Auch für die Sehbahn resultierte statistisch eine nicht signifikante Überlegenheit des DKIs. Beide Bahnen verlaufen zum einen eher horizontal, vergleichbar mit dem von Neto Henriques et al. (2015) untersuchten Corpus callosum, und zum anderen weist der AF eine starke Krümmung auf, die das DKI nicht oder unzureichend darstellen konnte. Eine weitere Begründung für die aufgetretenen Unterschiede, neben den direktionalen Eigenschaften, sehen Neto Henriques et al. (2015) darin, dass die Fasern der Capsula interna mit biologischen Parametern verknüpft sein könnten, die weniger günstig für die KT-Faserrichtungsbestimmung sind. Übertragen auf die AF-Rekonstruktion mittels DKI könnte man ebenso einen Grund in den Diffusionseigenschaften dieses Trakts vermuten und gleichermaßen schlussfolgern, dass die beiden Methoden DTI und DKI für die Anatomie verschieden sensitiv sind. In den Ergebnissen von Lazar et al. (2008) schien die DK-ODF-Approximation bei steigender Anzahl der Faserrichtungen vor allem orthogonal oder annähernd orthogonal verlaufende Faserkonfigurationen aufzulösen, was bei Faserkreuzungen mit kleinen Winkeln nicht immer gelang. Daraus könnte man auf den AF bezogen eine Problematik im Bereich des oben genannten Zentrums semiovale ableiten, in dem potentiell zu viele kreuzende Faserbahnen in ungünstigem Winkel existieren, um diesen Bereich mit dem DKI adäquat aufzulösen. Fraglich ist an dieser Vermutung wiederum, warum dem DTI in diesem Bereich dann eine scheinbar bessere Auflösung gelingt. Zusammenfassend könnten demnach direktionale Diffusionseigenschaften des AFs sowie das Vermögen des DKIs, Krümmungen und viele Faserkreuzungen mit kleinen Winkeln aufzulösen, bei dem Zustandekommen des AF-Rekonstruktionsergebnisses eine Rolle spielen.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der Pyramidenbahn gut vereinbar mit dem derzeitigen Forschungsstand sind, trotz des Fehlens konkret vergleichbarer Studien zum Abschneiden von DKI- versus DTI-basiertem Fibertracking bei klinischen Fragestellungen, speziell zur präoperativen Planung bei Gliomresektion. Die Sehstrahlung stellt einen Grenzfall dar, für den in dieser Arbeit keine statistische Signifikanz bewiesen werden konnte, es jedoch qualitative Aspekte für das DKI-basierte Fibertracking gab. Die Fasciculus arcuatus-Darstellung steht jedoch eher in Konflikt dazu, was nur durch Theorien begründet werden kann.

## 7.3. Stärken und Grenzen der Studie

Vorteile der hier angewandten Methodik bestehen unter anderem darin, dass das Messverfahren nur wenige veränderte Einstellungen zu den üblichen DTI-Messungen erfordert und innerhalb weniger zusätzlicher Minuten an allen MR-Scannern mit der Kapazität zur diffusionsgewichteten Bildgebung durchgeführt werden kann. Dies erfordert jedoch die Erprobung in weiterführenden Untersuchungen. Außerdem ist die Arbeit insofern klinisch wertvoll, als dass die Eignung des DKI-basierten Fibertrackings an Gehirnen mit raumfordernden Prozessen, neben den gesunden als Referenz, gezeigt werden konnte. Hier lässt sich jedoch anführen, dass Probanden- und Patientenkollektiv weder gleich groß noch bezüglich Alter und Geschlecht gematcht waren, was den Vergleich zwischen gesund und krank einschränkt. Dies war wiederum aber auch nicht das primäre Ziel der Arbeit, sondern es sollte herausgestellt werden, ob das DKI generell für beides einen Vorteil erbringt.

Einige Reviews (wie von Jones et al. 2013) raten von der Verwendung der Anzahl der getrackten Einzelfasern als aussagekräftige Maßzahl bei der Fasertraktographie ab: „[...] even if the ‚true' fiber count (in terms of axonal projections) is uniform within a bundle, the number of reconstructed streamlines in the experiment may be different just because of the length, curvature and degree of branching." (Jones et al. 2013, S. 246). Daher wurden bei der vorliegenden Studie die Faserbahnvolumina statistisch ausgewertet, was auch von anderen Arbeiten als reliablere Größe angesehen wird (Fernandez-Miranda et al. 2015). Zusätzlich fand eine qualitative Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich anatomischer Plausibilität, Krümmungen und Auffächerungen statt. Zur Untermauerung des visuellen Eindrucks der kompakteren Traktstruktur wurde ergänzend die Faserdichte bestimmt und statistisch ausgewertet. Die Reliabilität und Reproduzierbarkeit von Traktographieergebnissen waren in der Vergangenheit generell Inhalt einiger Diskussionen in der Literatur (Ciccarelli et al. 2003, Heiervang et al. 2006). Hierbei gilt als genereller Kritikpunkt am Fibertracking die Benutzerabhängigkeit, da das Ergebnis auch von der Größe und Lokalisation der ROIs abhängt (Clark et al. 2003, Nimsky et al. 2006). Die Positionierung der ROIs wird anhand anatomischer Landmarken getroffen. Der Benutzer kann das Bild ebenso leicht manipulieren durch Entfernen von ausgewählten ROIs, sodass nur der ausgewählte Teil der Faserbahnen sichtbar ist (Feigl et al. 2014). Die Verwendung der atlasbasierten Lokalisation der ROIs auf Basis des zuvor angewendeten CheckReg Tools zur Verminderung der Benutzerabhängigkeit zählt zu den Stärken der Arbeit, auch wenn dieses Vorgehen noch nicht bei allen Trakten durchführbar war. Die

Reproduzierbarkeit sollte hier verbessert werden, indem für die Pyramidenbahn und für die Sehstrahlung Atlas-basierte (Clark et al. 2003) und auf das Probanden- bzw. Patientenbild abgestimmte ROIs integriert wurden. Für den Fasciculus arcuatus war dies aufgrund von fehlenden Atlasinformationen nicht möglich. Allerdings wurde den kugelförmigen ROIs hier ein großer Radius gegeben, um diesen Effekt zu minimieren. Anatomisch ergeben sich hier speziell für den Fasciculus arcuatus besondere Anforderungen, da viele weitere zum Sprachsystem gehörige Bahnen angrenzen. Hier spielen vor allem die bereits beschriebenen Trakte wie der Fasciculus longitudinalis inferior, der Fasciculus uncinatus und der Fasciculus frontooccipitalis inferior eine Rolle. Diese ventralen Faserbahnen sind mit dem perisylvischen Netzwerk über zwei Regionen verbunden, zum einen posterior über kurze U-förmige Fasern, die das Wernicke-Areal mit dem lateralen temporo-okzipitalen Kortex verbinden, und zum anderen anterior über intralobuläre Fasern, die den lateralen orbitofrontalen Kortex mit dem Broca-Areal verknüpfen (Catani & Mesulam 2008). Somit wurden diese durch die Positionierung der ROIs häufig miterfasst und es zeigte sich in mehreren Fällen anspruchsvoll diese in der Nachbearbeitung zu exkludieren.

Trotzdem blieb auch eine Nachbearbeitung der Atlas-basierten Bilddaten durch das Einfügen von exkludierenden ROIs nicht aus, um nicht zugehörige Fasern zu entfernen. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, besaßen diese jedoch immer die gleichen Koordinaten und Größen im DTI- *und* im DKI-Bild. Zukünftig wäre es trotzdem wünschenswert, auch für den Fasciculus arcuatus einen integrierbaren Atlas zu etablieren und darüber hinaus sicherlich sinnvoll, bei durch einen raumfordernden Prozess veränderten zerebralen Strukturen auch funktionelle Informationen für die Platzierung der ROIs heranzuziehen (Kinoshita et al. 2005).

Die Grenzen und Fehlerquellen dieser Arbeit ergeben sich größtenteils aus den generellen Schwächen der Messtechnik der diffusionsgewichteten MRT, des DTIs und DKI und des darauf basierenden Fibertrackings selbst (nachzulesen unter 6.4.3). Bezüglich der Patientenbilddaten ergeben sich zusätzlich Schwierigkeiten, die auf der erschwerten Darstellung pathologisch veränderten Gewebes beruhen. Die meisten dieser Fehlerquellen betreffen jedoch beide Verfahren, weshalb solche Defizite prinzipiell eher eine untergeordnete Rolle spielen hinsichtlich des Zwecks, die Unterschiede beider Verfahren zu betrachten.

Eine Limitation des DKIs besteht darin, dass die genaue Übereinstimmung zwischen der wahren Diffusionskurtosis und der scheinbaren nur dann besteht, wenn die Gradientenpulsdauer als unendlich klein angenommen wird. Dieselbe Einschränkung besteht jedoch auch für das konventionelle DWI (Jensen et al. 2005).

Ein weiterer Nachteil ergibt sich aus den größeren Datensätzen, die für das DKI von Nöten sind. Trotzdem ist dies immer noch realisierbar, auch auf klinisch umsetzbare Art und Weise. Das gesamte Protokoll benötigt generell bei der Messung am menschlichen Gehirn weniger als 15 Minuten (Santis et al. 2011), in dieser Studie 9 Minuten für die DKI-Messung statt der 4,5 Minuten für die DTI-Messung. Zudem existieren hier Ansätze, die die Akquisitionszeit (Fukunaga et al. 2013) und das zeitaufwändige Post Processing mittels des sogenannten Fast Kurtosis Imagings weiter zu verkürzen, um das DKI so für den klinischen Alltag noch anwendbarer zu machen (Hansen & Jespersen 2017). Die Problematik der geringen SNR ist beim DKI aufgrund eines komplizierteren Signalmodells mit höheren b-Werten ausgeprägter, was die Parameterberechnung beim DKI anfälliger für Noise-Effekte macht als das DTI. Zu der Zeit, als die Daten erhoben wurden, konnten wir noch nicht das von Glenn et al. (2015b) entwickelte, einfach zu handhabende, Rausch-Korrekturschema verwenden, um eben dieser Schwäche beizukommen und die Genauigkeit der vom DKI abgeleiteten Parameter zu verbessern. Dieser Ansatz verwendet eine "weighted linear least squares" (WLLS) DKI-Analyse und gibt eine Empfehlung zu einer neuen Zusammenstellung der Gewichtungsfaktoren (Glenn et al. 2015b), was in zukünftigen Arbeiten diesen Nachteil des DKIs deutlich mindern kann. Es wurde zudem gezeigt, dass mittels des durch die Compressed-Sensing-Technik ermöglichten Denoisings auch eine Verbesserung der Präzision in der Berechnung der DKI-Parameter erreicht werden kann. Die Störungen beim DKI-Modell sind in hohem Maße abhängig vom gewählten Akquisitionsschema, wie es auch auf das DTI zutrifft. Jedoch ist der Effekt auch hier beim DKI noch ausgeprägter, was erneut der größeren Anzahl an benötigten b-Werten geschuldet ist (Sprenger et al. 2016).

Über diese generellen Fehlerquellen hinaus kann angeführt werden, dass in dieser Studie die verhältnismäßig geringe Fallzahl von *n* = 19 Probanden und *n = 16* Patienten, womöglich die statistische Power der Ergebnisse beeinflusst, die eine eingeschränkte Aussagefähigkeit über die Unterschiede der Bahnvolumina zur Folge hat. Zudem sollte darauf hingewiesen werden, dass bei der Fallauswahl der Patienten nicht auf eine vergleichbare Lokalisation der Läsionen geachtet wurde. Dementsprechend ist deren Bezug zu den jeweiligen Bahnen und die Beeinträchtigung der Trakte durch die Raumforderungen sehr heterogen. Allerdings stand dies auch nicht im Fokus der Arbeit, da zunächst überprüft werden sollte, ob die Darstellung im durch Tumor pathologisch veränderten Hirngewebe ebenso einen signifikanten Unterschied zwischen den Verfahren erbringt. Dies war letztlich auch für die Pyramidenbahn der Fall und an einzelnen oben beschriebenen Beispielen konnten

durch das DKI vermutlich zu der betroffenen Bahn gehörige Fasern in Tumornähe dargestellt werden, die das DTI nicht auflösen konnte.

## 7.4. Ausblick und Fazit

Nach dieser Arbeit bleiben weiterhin einige Fragen offen. Dies umfasst unter anderem die statistische Untersuchung anderer Eigenschaften, neben dem Traktvolumen, um zu eruieren, ob sich die zugrunde-liegenden theoretischen Vorteile des DKI-Modells auch unter klinischen Umständen bewahrheiten. Diese Frage wird vor allem durch das vorliegende Ergebnis zur DKI-Darstellung des Fasciculus arcuatus, die den Annahmen des Modells zu widersprechen scheinen, legitimiert. Ganz konkret könnten das, angelehnt an vergleichbare Studien, beispielsweise die Winkelvariabilität (angular variability) und der Winkelfehler (angular errors) des dODFs in der Arbeit von Glenn et al. (2016) sein. Auch die bereits angesprochene Atlasintegration für den AF oder Einbringung von funktionellen Informationen für die ROI-Platzierung sowie die qualitative Bildbewertung durch Experten und die Betrachtung einer umfassenderen Fallzahl von DKI-Rekonstruktionen bei ähnlicher Tumorlokalisation stellen Ansatzpunkte zur Verbesserung und Erweiterung der vorliegenden Arbeit dar.

Darüber hinaus wäre hinsichtlich der Darstellung des Fasciculus arcuatus durch weitere Messungen zu überprüfen, ob gegebenenfalls durch eine MR-Akquisitions-technik mit anderen Sequenztypen, durch Bildqualitätsverbesserung und anderem Post Processing ein besseres DKI-Ergebnis erzielt werden kann. Interessant wäre auch eine Rekonstruktion aller von Catani & Mesulam (2008) beschriebenen Segmente des Fasciculus arcuatus, die dann mit der vorliegenden auf eine Verbesserung hin verglichen werden könnte. Allgemein scheint es sinnvoll zu versuchen, die gesamte aktuell bekannte Anatomie des AF mit in die präoperative Darstellung einzubeziehen und womöglich klinisch zu etablieren, denn auch das würde zu einem weniger unterschätzten Traktvolumen führen und könnte damit wahrscheinlich zu einer Reduktion postoperativer Sprachdefizite beitragen. Trotzdem wäre die Entwicklung eines fundierten Erklärungsansatzes, weshalb die Ergebnisse für den AF in dieser Arbeit von der theoretischen Erwartung abweichen, wertvoll. Womöglich liefern die Gründe dafür wichtige Erkenntnisse über die genaue Funktionsweise und weitere Schwachstellen des DKIs oder weisen zumindest auf Fehler in der hier durchgeführten Messung hin, um diese zukünftig verbessern zu können.

Insgesamt ist anzunehmen, dass womöglich verschiedene Ansätze und Modelle nötig sind, um individuell für jeden Trakt ein bestmögliches Ergebnis zu erzielen. Dies könnte für die Pyramidenbahn das DKI sein und jeweils eine andere Methode für die Sehstrahlung und den Fasciculus arcuatus. Darauf bezogen sind Vergleichsportale wie das ‚Tractometer' und in-vivo-Vergleichsstudien hilfreich, für jeden operativ zu berücksichtigenden Fasertrakt die bestmögliche Fibertracking-Methode herauszufinden und werden prospektiv wahrscheinlich weiterhin im Fokus vieler Studien stehen. So könnten auch in Zukunft verschiedene fortgeschrittene Fibertracking-Algorithmen nach dem DKI durchgeführt werden, um das Gesamtresultat zu verbessern.

Für das DTI-basierte Fibertracking existieren bereits einige Studien, die die Genauigkeit dieses Verfahrens bewerten, wie die Validierung durch direkte kortikale Stimulation (Ohue et al. 2012), die in ähnlicher Form zukünftig auch für das DKI und andere Fibertracking-Modelle durchgeführt werden könnten (wie z.B. Feigl et al. 2014). Ebenso sind Phantomstudien denkbar, um die Traktographieergebnisse auf Validität zu prüfen (Schilling et al. 2019). Zudem wird sicherlich die Evaluation der DKI-basierten Faserbahnrekonstruktion in einem intraoperativen Setting erforderlich sein, inklusive der Implementierung in die Neuronavigation sowie eine nachfolgende Evaluation eines potenziell verbesserten postoperativen Outcomes. Es ist darüber hinaus zu erwarten, dass weitere Studien zur optimalen DKI-Parametereinstellung folgen werden.

Abschließend bleibt das Fazit, das schon durch einige vorherige Studien gezogen wurde und das auch durch die (Teil-) Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden kann: Die Technik des DKIs und des DKI-basierten Fibertrackings hat sich als eine vielversprechende, wenn auch optimierungsbedürftige Alternative zum DTI-Modell erwiesen, gerade auch deshalb, weil es gleichzeitig in einem klinisch akzeptablen Zeitrahmen anwendbar ist.

# 8. Zusammenfassung

Die Traktographie stellt ein wichtiges Element der präoperativen Planung in der Neurochirurgie dar, um eine Vorhersage über den anatomischen Verlauf von relevanten Fasertrakten, deren Ausdehnung und Nähe zu Gehirntumoren treffen zu können. Hierbei ist es von vorrangiger Bedeutung, dass eine maximal sichere Tumorresektion unter Bewahrung der umliegenden Risikostrukturen, wie der Pyramidenbahn, der sprachassoziierten Bahnen und der Sehbahn, gewährleistet werden kann. Die klinische Standardmethode der Faserbahnrekonstruktion, das Diffusion Tensor Imaging (DTI), ist jedoch aufgrund des zugrunde liegenden Tensormodells nur eingeschränkt in der Lage, diese Aspekte zu erfüllen und bedarf einiger Optimierungen. Das Modell beruht auf der Annahme, dass die Richtung der Diffusion im Gewebe Gauß-verteilt ist, was jedoch in der Realität auf die Diffusion in komplexen Strukturen wie Neuronen nicht zutrifft. Durch diese starke Vereinfachung können Faserbahnkreuzungen und Auffächerungen nicht adäquat dargestellt werden und die Ausdehnung der Faserbündelvolumina wird durch das Verfahren unterschätzt. Gerade Letzteres birgt Risiken hinsichtlich postoperativer Defizite aufgrund zu gering bemessener Sicherheitsabstände bei der Resektion. Der Ansatz des Diffusion Kustosis Imagings (DKI), der in dieser Arbeit mit dem DTI-basierten Fibertracking verglichen wird, modelliert auch die nicht-Gauß‘sche Verteilung der Wasserdiffusion und hat somit das Potential einigen Limitationen des DTI-Modells beizukommen. Darüber hinaus benötigt das DKI, im Gegensatz zu vielen Alternativmodellen, nur eine geringfügig längere Datenakquisitionszeit, die hinsichtlich der klinischen Umsetzbarkeit und Patientencompliance möglichst kurz sein sollte. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Vorteile und Anwendbarkeit des DKI-basierten Fibertrackings zur Darstellung von Risikostrukturen in der präoperativen Planung für die Gliomresektion zu zeigen und dem DTI-basierten gegenüberzustellen.

Es wurden Pyramidenbahn (CST), Sehstrahlung (OR) und Fasciculus arcuatus (AF) beider Hemisphären für $N = 19$ gesunde Probanden und $N = 16$ Patienten mit Gliomen unterschiedlichen Grades und Lokalisation mittels DTI- und DKI-basierten Fibertracking rekonstruiert. Die Volumina und ergänzend die Faserdichte innerhalb eines defnierten Querschnitts wurden statistisch verglichen und die Bilddaten qualitativ bewertet. Das Ergebnis für den CST zeigte in beiden Gruppen sowohl ein signifikant größeres Volumen (Probanden: links $p < 0{,}001$, rechts $p < 0{,}001$; Patienten: links $p < 0{,}001$, rechts $p < 0{,}001$) als auch eine signifikant höhere Faserdichte (Probanden: links $p = 0{,}001$, rechts $p = 0{,}002$; Patienten: links $p < 0{,}001$, rechts $p < 0{,}001$) zugunsten der

DKI-Rekonstruktion. Bei der OR ergab sich bezüglich der rechtshemisphärischen Volumina der Patientenkohorte kein signifikanter Unterschied ($p$ = 0,389), während ansonsten die DKI-basierten Volumina signifikant größer waren (Probanden: links $p$ < 0,001, rechts $p$ = 0,005; Patienten: links $p$ = 0,021). Eine signifikant höhere Faserdichte im DKI zeigte sich nur für die Probanden (links $p$ = 0,005, rechts $p$ = 0,025), nicht für die Patienten (links $p$ = 0,638, rechts $p$ = 0,183). Für die Volumina des AF der Probanden ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen DKI und DTI (links $p$ = 0,101, rechts $p$ = 0,044). Im Patientenkollektiv lieferte sogar die DTI-basierte Rekonstruktion signifikant größere Volumina (links $p$ = 0,023, rechts $p$ = 0,010) wie auch eine signifikant höhere Faserdichte im Fall der linken Hemisphäre ($p$ = 0,010). Im Übrigen blieb die unterschiedliche Faserdichte ohne Signifikanz (Probanden: links $p$ < 0,163, rechts $p$ = 0,205; Patienten: rechts $p$ = 0,823). Der qualitative Vergleich bestätigte die statistischen Ergebnisse und zeigte in vielen Fällen eine bessere Auflösung von kortikalen Auffächerungen für den OR und CST, gerade auch von Fasern zum lateralen somatomotorischen Kortex in der DKI-Rekonstruktion. In einigen Fällen konnten hierdurch ebenso mehr Fasern in Tumornähe dargestellt werden. Die Betrachtung des AF erbrachte in beiden Gruppen die anatomisch plausiblere Darstellung mittels DTI, während viele DKI-getrackte Fasern vorzeitig abbrachen.

Die Annahme, dass die DKI-basierte Fasertraktographie den Limitationen des DTIs größtenteils beikommt und größere Faserbahnvolumina erzielt, kann durch die vorliegende Arbeit nur teilweise bestätigt werden. Die Rekonstruktion des CST unterstützt diese Hypothese, wie schon die Ergebnisse anderer Studien. Eine Schwierigkeit bereitet das Ergebnis der DKI-basierten AF-Rekonstruktion, da diese der DTI-basierten vielmehr unterlegen zu sein scheint. Eine anatomisch plausible Darstellung dieses Trakts misslang. In Ermangelung direkt vergleichbarer Studien zur DKI-Rekonstruktion dieser Faserbahn fällt eine plausible Begründung dieses unerwarteten Resultats schwer. Erklärungsansätze beinhalten die direktionalen und Diffusionseigenschaften des AF selbst sowie Einschränkungen der DKI-Technik bezüglich starker Krümmungen einer Faserbahn und zu kleiner Winkel zwischen untersuchter Bahn und vieler schneidender Trakte. Eine weiterführende Untersuchung der zugrundeliegenden Ursachen wäre demnach aufschlussreich für die weitere Verbesserung der DKI-Fasertraktographie. Hinsichtlich der erfolgreichen Ergebnisse bei der CST-Rekonstruktion wäre eine weiterführende intraoperative Validierung des Verfahrens wünschenswert. Auch wenn eine Beschränkung der Anwendbarkeit des DKI-basierten Fibertrackings auf bestimmte Trakte besteht, soll doch abschließend das große klinische Potential dieses Verfahrens für die Verbesserung der präoperativen Darstellung von wichtigen Risikostrukturen hervorgehoben werden.

# 9. Abstract

Tractography is an important element of preoperative planning in neurosurgery in order to predict the course of relevant fibers, their extent and proximity to brain tumors. It is of prime importance that a maximum safe tumor resection can be ensured while preserving the surrounding structures at risk such as the corticospinal tract (CST), arcuate fascicle (AF) and the optic radiation (OR). The clinical standard method of the fiber reconstruction, diffusion tensor imaging (DTI), however, is only partially able to fulfill these aspects due to the underlying tensor model and requires some optimization. The model assumes that the direction of water diffusion in tissues is Gaussian-distributed, but this is not the way diffusion is like in real complex structures such as neurons. Due to this strong simplification, fiber crossings and fanning fibers cannot be adequately represented, and the spatial extent of the fiber bundle volumes is underestimated by this technique. This last point increases the risk for postoperative deficits when using too small safety margins. The approach of Diffusion Kurtosis Imaging (DKI), which is compared with the DTI-based fibertracking in this work, also models the non-Gaussian distribution of water diffusion and thus has the potential to deal with some limitations of the DTI model. In addition, in contrast to many other alternative models DKI requires only a comparatively slightly longer data acquisition time, which should be as short as possible in terms of clinical feasibility and patient compliance. The aim of this work is to demonstrate the advantages and applicability of DKI-based fibertracking for the illustration of risk structures in preoperative planning for glioma resection and to compare them to the DTI-based fibertracking.

The corticospinal tract (CST), the optic radiation (OR) and the arcuate fascicle (AF) of both hemispheres were reconstructed for $N$ = 19 healthy volunteers and $N$ = 16 patients with gliomas of different grades and localization using DTI- and DKI-based fibertracking. The volumes and additionally the fiber density in the cross-sectional area of the tract were statistically compared and the image data were evaluated qualitatively. The tract CST reconstructed with the help of DKI showed a significantly larger volume (volunteers: links $p$ < 0,001, rechts $p$ < 0,001; patients: links $p$ < 0,001, rechts $p$ < 0,001) and a significantly higher fiber density in both groups (volunteers: left $p$ = 0,001, right $p$ = 0,002; patients: left $p$ < 0,001, right $p$ < 0,001) in favor of the DKI reconstruction. For the OR, there was no significant difference in the right hemisphere volumes of the patient cohort ($p$ = 0,389), while DKI-based volumes were significantly larger in both groups (volunteers: left $p$ <0.001, right $p$ = 0.005; patients: left $p$ = 0.021). A significantly higher fiber density in the DKI was only found for the volunteers (left $p$ =

0.005, right $p$ = 0.025). The difference in patients, however, remained insignificant (left $p$ = 0,638, right $p$ = 0,183). There were no significant differences between DKI and DTI for volumes of the AF of the volunteers (left $p$ = 0,101, right $p$ = 0,044). In the patient collective, even the DTI-based reconstruction yielded significantly larger volumes (left $p$ = 0,023, right $p$ = 0,010) and a significantly higher fiber density in case of the left hemisphere ($p$ = 0,010). The difference in fiber density in the other cases remained insignificant (subjects: left $p$ <0,163, right $p$ = 0,205; patients: right $p$ = 0,823).

The qualitative comparison confirmed the statistical results and showed a better resolution of cortical fanning fibers for the CST in many cases, especially of additional fibers to the lateral somatomotor cortex and for the OR in the DKI reconstruction. In individual cases, more fibers were seen in the vicinity of the tumor by the DKI. The observation of the AF showed the anatomically more plausible representation in the DTI reconstruction in subjects and patients, whereas many DKI-tracked fibers prematurely broke.

The assumption that the DKI largely overcomes the limitations of the DTI and obtains larger tractvolumes can only partly be confirmed by the present study. The results for the reconstruction of the CST supports the hypothesis like other studies before. The result of the DKI-based AF reconstruction states a problem since the DTI-based fibertracking seems to be superior for this pathway. An anatomically plausible representation of this tract failed and due to the lack of comparable studies on the DKI reconstruction, a plausible reason for this unexpected result is difficult to find. The attempt of an explanation includes the directional and diffusion properties of the AF itself and limitations of the DKI technique with respect to strong curvatures of fibers and to small angles between the examined pathway and a high number of intersecting tracts. Therefore, it would be interesting to investigate the cause of this result in additional studies for further improvement of the DKI technique. Regarding the successful results in the CST-reconstruction, a further intraoperative validation of the method would be desirable.

Even if there is a restriction of the applicability of the DKI-based fibertracking to certain tracts, the great potential of this method is to be emphasized for the improvement of the preoperative representation of important structures at risk.

# 10. Literaturverzeichnis


Abdalla, G.; Dixon, L.; Sanverdi, E.; Machado, P.M.; Kwong, J.S.W.; Panovska-Griffiths, J.; Rojas-Garcia, A.; Yoneoka, D.; Veraart, J.; Van Cauter, S.; et al. (2020). The diagnostic role of diffusional kurtosis imaging in glioma grading and differentiation of gliomas from other intra-axial brain tumours: A systematic review with critical appraisal and meta-analysis. *Neuroradiology, 62, 791–802,* https://doi:10.1007/s00234-020-02425-9.

Bangiyev, L., Rossi Espagnet, M. C., Young, R., Shepherd, T., Knopp, E., Friedman, K., Boada, F., Fatterpekar, G. M. (2014). Adult brain tumor imaging: state of the art. *Seminars in roentgenology*, *49*(1), 39–52. https://doi.org/10.1053/j.ro.2013.11.001

Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*, *66*(1), 259–267. https://doi.org/10.1016/S0006 3495(94)80775-1

Bopp, M.H.A.; Pietruk, P.M.; Nimsky, Ch.; Carl, B. (2019). Fiber tractography of the optic radiations: Impact of diffusion model, voxel shape and orientation. *J Neurosurg Sci.* https://doi:10.23736/S0390-5616.19.04622-8.

Bopp, M.H.A., Yang, J., Nimsky, Ch. & Carl, B. (2018). The effect of pulsatile motion and cardiac-gating on reconstruction and diffusion tensor properties of the corticospinal tract, *Sci Rep 8*, *11204*. https://doi.org/10.1038/s41598-018-29525-0

Cardenes, R., Munoz-Moreno, E., Sarabia-Herrero, R., Rodriguez-Velasco, M., Fuertes-Alija, J. J., & Martin-Fernandez, M. (2010). Analysis of the pyramidal tract in tumor patients using diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, *50*(1), 27 39. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.032

Catani, M., & Mesulam, M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *44*(8), 953–961. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.04.002

Catani, M.; Thiebaut de Schotten, M. A. (2008). Diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex, 44*, 1105–1132. https://doi:10.1016/j.cortex.2008.05.004.

Chen, X., Weigel, D., Ganslandt, O., Buchfelder, M., & Nimsky, Ch. (2009). Prediction of visual field deficits by diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *NeuroImage*, *45*(2), 286–297. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.11.038

Ciccarelli, O., Parker, G. J. M., Toosy, A. T., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Barker, G. J., Boulby, P. A., Miller, D.H., Thompson, A. J. (2003). From diffusion tractography to quantitative white matter tract measures: a reproducibility study. *NeuroImage*, *18*(2), 348–359.

Clark, C. A., Barrick, T. R., Murphy, M. M., & Bell, B. A. (2003). White matter fiber tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: a new technique for neurosurgical planning? *NeuroImage*, *20*(3), 1601–1608.

Coenen, V. A., Krings, T., Mayfrank, L., Polin, R. S., Reinges, M. H., Thron, A., & Gilsbach, J. M. (2001). Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note. *Neurosurgery*, *49*(1), 86-92; discussion 92-3.

Cohen, Y., & Assaf, Y. (2002). High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRS and MRI in neuronal tissues - a technical review. *NMR in biomedicine*, *15*(7-8), 516–542. https://doi.org/10.1002/nbm.778

Côté, M.-A., Girard, G., Bore, A., Garyfallidis, E., Houde, J.-C., & Descoteaux, M. (2013). Tractometer: towards validation of tractography pipelines. *Medical image analysis*, *17*(7), 844–857. https://doi.org/10.1016/j.media.2013.03.009

D'Abaco, G. M., & Kaye, A. H. (2007). Integrins: molecular determinants of glioma invasion. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *14*(11), 1041–1048. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.06.019

DeCarlo, L. T. (1997). On the meaning and use of kurtosis. *Psychological Methods*, *2*(3), 292–307. https://doi.org/10.1037/1082-989X.2.3.292

Engwer, C., Hunt, A., & Surulescu, C. (2016). Effective equations for anisotropic glioma spread with proliferation: a multiscale approach and comparisons with previous settings. *Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA*, *33*(4), 435 459. https://doi.org/10.1093/imammb/dqv030

Essig, M., Giesel, F., Stieltjes, B., & Weber, M. A. (2007). Funktionelle Bildgebung bei Hirntumoren (Perfusion, DTI, MR-spektroskopie) [[Functional imaging for brain

tumors (perfusion, DTI and MR spectroscopy)]]. *Der Radiologe*, *47*(6), 513–519. https://doi.org/10.1007/s00117-007-1518-4

Farquharson, S., Tournier, J.-D., Calamante, F., Fabinyi, G., Schneider-Kolsky, M., Jackson, G. D., & Connelly, A. (2013). White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI. *Journal of neurosurgery*, *118*(6), 1367–1377. https://doi.org/10.3171/2013.2.JNS121294.

Faust, K., & Vajkoczy, P. (2016). Distinct displacements of the optic radiation based on tumor location revealed using preoperative diffusion tensor imaging. *Journal of neurosurgery*, *124*(5), 1343–1352. https://doi.org/10.3171/2015.3.JNS141584

Feigl, G. C., Hiergeist, W., Fellner, C., Schebesch, K.-M. M., Doenitz, C., Finkenzeller, T., Brawanski, A., Schlaier, J. (2014). Magnetic resonance imaging diffusion tensor tractography: evaluation of anatomic accuracy of different fiber tracking software packages. *World neurosurgery*, *81*(1), 144–150. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.01.004

Fernandez-Miranda, J. C., Wang, Y., Pathak, S., Stefaneau, L., Verstynen, T., & Yeh, F.-C. (2015). Asymmetry, connectivity, and segmentation of the arcuate fascicle in the human brain. *Brain structure & function*, *220*(3), 1665–1680. https://doi.org/10.1007/s00429-014-0751-7

Fillard, P., Descoteaux, M., Goh, A., Gouttard, S., Jeurissen, B., Malcolm, J., Ramirez Manzanares, A., Reisert, M., Sakaie, K., Tensaouti, F., Yo, T., Mangin, J.-F., Poupon, C. (2011). Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion MR phantom. *NeuroImage*, *56*(1), 220–234. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.032

Fukunaga, I., Hori, M., Masutani, Y., Hamasaki, N., Sato, S., Suzuki, Y., Kumagai, F., Kosuge, M., Hoshito, H., Kamagata, K., Shimoji, K., Nakanishi, A., Aoki, S., Senoo, A. (2013). Effects of diffusional kurtosis imaging parameters on diffusionquantification. *Radiological physics and technology*, *6*(2), 343–348.https://doi.org/10.1007/s12194-013-0206-5

Gao, Y., Zhang, Y., Wong, C.-S., Wu, P.-M., Zhang, Z., Gao, J., Qiu, D., Huang, B. (2012). Diffusion abnormalities in temporal lobes of children with temporal lobe epilepsy: a preliminary diffusional kurtosis imaging study and comparison with diffusion tensor imaging. *NMR in biomedicine*, *25*(12), 1369–1377. https://doi.org/10.1002/nbm.2809

Geer, C. P., & Grossman, S. A. (1997). Interstitial fluid flow along white matter tracts: a potentially important mechanism for the dissemination of primary brain tumors. *Journal of neuro-oncology*, *32*(3), 193–201.

Gerard, I. J., Kersten-Oertel, M., Petrecca, K., Sirhan, D., Hall, J. A., & Collins, D. L. (2017). Brain shift in neuronavigation of brain tumors: A review. *Medical image analysis*, *35*, 403–420. https://doi.org/10.1016/j.media.2016.08.007

Giese, A., Kluwe, L., Laube, B., Meissner, H., Berens, M. E., & Westphal, M. (1996). Migration of human glioma cells on myelin. *Neurosurgery*, *38*(4), 755–764.

Glenn, G. R., Kuo, L.-W., Chao, Y.-P., Lee, C.-Y., Helpern, J. A., & Jensen, J. H. (2016). Mapping the Orientation of White Matter Fiber Bundles: A Comparative Study of Diffusion Tensor Imaging, Diffusional Kurtosis Imaging, and Diffusion Spectrum Imaging. *American Journal of Neuroradiology.* Advance online publication. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4714

Glenn, G. R. (2015). *DKE Fiber Tractography Module: User's Guide: Version 1.* Abgerufen am 25.10.2019, von https://www.nitrc.org/docman/ view.php/ 652/ 1984/Users%20Guide%20-%20DKE%20Tractography.pdf

Glenn, G. R., Helpern, J. A., Tabesh, A., & Jensen, J. H. (2015a). Optimization of white matter fiber tractography with diffusional kurtosis imaging. *NMR in biomedicine*, *28*(10), 1245–1256. https://doi.org/10.1002/nbm.3374

Glenn, G. R., Tabesh, A., & Jensen, J. H. (2015b). A simple noise correction scheme for diffusional kurtosis imaging. *Magnetic resonance imaging*, *33*(1), 124–133. https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.08.028

Goryawala, M.Z.; Heros, D.O.; Komotar, R.J.; Sheriff, S.; Saraf-Lavi, E.; Maudsley, A.A. (2018). Value of diffusion kurtosis imaging in assessing low-grade gliomas. J. *Magn. Reson Imaging 48*, 1551–1558, https://doi:10.1002/jmri.26012.

Habib, J., Auer, D. P., & Morgan, P. S. (2010). A quantitative analysis of the benefits of cardiac gating in practical diffusion tensor imaging of the brain. *Magnetic resonance in medicine*, *63*(4), 1098–1103. https://doi.org/10.1002/mrm.22232

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, *144*(5), 646–674. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013

Hansen, B., & Jespersen, S.N. (2017). Recent Developments in Fast Kurtosis Imaging. *Frontiers in Physics, 40(5),* https://doi.org/10.3389/fphy.2017.00040

Heiervang, E., Behrens, T. E. J., Mackay, C. E., Robson, M. D., & Johansen-Berg, H. (2006). Between session reproducibility and between subject variability of diffusion MR and tractography measures. *NeuroImage*, *33*(3), 867–877. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.037

Hempel, J.-M., Bisdas, S., Schittenhelm, J., Brendle, C., Bender, B., Wassmann, H., Skardelly, M., Tabatabai, G., Vega, S.C., Ernemann, U., Klose, U. (2016). Erratum to: In vivo molecular profiling of human glioma using diffusion kurtosis imaging. *Journal of neuro-oncology.* Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s11060-016-2281-z

Henning Stieglitz, L., Seidel, K., Wiest, R., Beck, J., & Raabe, A. (2012). Localization of primary language areas by arcuate fascicle fiber tracking. *Neurosurgery*, *70*(1), 56-64; discussion 64-5. https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822cb882

Jellison, B.J., Field, A. S., Medow, J., Lazar, M., Salamat, M. S., Alexander, A. L. (2004). Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *American Journal of Neuroradiology Mar 2004, 25 (3) 356-369*

Jensen, J. H., & Helpern, J. A. (2010). MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR in biomedicine*, *23*(7), 698–710. https://doi.org/10.1002/nbm.1518

Jensen, J. H., Helpern, J. A., Ramani, A., Lu, H., & Kaczynski, K. (2005). Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance in medicine*, *53*(6), 1432 1440. https://doi.org/10.1002/mrm.20508

Jensen, J. H., Helpern, J. A., & Tabesh, A. (2014). Leading non-Gaussian corrections for diffusion orientation distribution function. *NMR in biomedicine*, *27*(2), 202 211.

Jones, D. K., Knosche, T. R., & Turner, R. (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*, *73*, 239 254. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.081

Kamagata, K., Tomiyama, H., Hatano, T., Motoi, Y., Abe, O., Shimoji, K., Suzuki, M., Yoshida, M., Hattori, N., Aoki, S. (2014). A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Neuroradiology*, *56*(3), 251–258. https://doi.org/10.1007/s00234-014-1327-1

Kier, E. L., Staib, L. H., Davis, L. M., & Bronen, R. A. (2004). MR Imaging of the Temporal Stem: Anatomic Dissection Tractography of the Uncinate Fasciculus, Inferior Occipitofrontal Fasciculus, and Meyer's Loop of the Optic Radiation. *American Journal of Neuroradiology*, *25*(5), 677–691. http://www.ajnr.org/content/25/5/677.full

Kinoshita, M., Yamada, K., Hashimoto, N., Kato, A., Izumoto, S., Baba, T., Maruno, M., Nishimura, T., Yoshimine, T. (2005). Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. *NeuroImage*, *25*(2), 424–429. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.076

Kleihues, P., Louis, D. N., Scheithauer, B. W., Rorke, L. B., Reifenberger, G., Burger, P. C., & Cavenee, W. K. (2002). The WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, *61*(3), 215-25; discussion 226-9.

Kuhnt, D., Bauer, M. H. A., Becker, A., Merhof, D., Zolal, A., Richter, M., Grummich, P., Ganslandt, O., Buchfelder, M., Nimsky, Ch. (2012). Intraoperative visualization of fiber tracking based reconstruction of language pathways in glioma surgery. *Neurosurgery*, *70*(4), 911-9; discussion 919-20. https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318237a807

Kuhnt, D., Becker, A., Ganslandt, O., Bauer, M., Buchfelder, M., & Nimsky, Ch. (2011). Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. Neuro-oncology, 13(12), 1339–1348. https://doi.org/10.1093/neuonc/nor133

Lacroix, M., Abi-Said, D., Fourney, D. R., Gokaslan, Z. L., Shi, W., DeMonte, F., Lang, F., McCutcheon, I.E., Hassenbusch, S.J., Holland, E., Hess, K., Michael, C., Miller, D., Sawaya, R. (2001). A multivariate analysis of 416 patients with glioblastomamultiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery*, *95*(2), 190–198. https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0190

Latt, J., Nilsson, M., Wirestam, R., Johansson, E., Larsson, E.-M., Stahlberg, F., & Brockstedt, S. (2008). In vivo visualization of displacement-distribution-derived parameters in q-space imaging. *Magnetic resonance imaging*, *26*(1), 77–87. https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.04.001

Lazar, M., Jensen, J. H., Xuan, L., & Helpern, J. A. (2008). Estimation of the orientation distribution function from diffusional kurtosis imaging. *Magnetic resonance in medicine*, *60*(4), 774–781. https://doi.org/10.1002/mrm.21725

Lazar, M., Weinstein, D. M., Tsuruda, J. S., Hasan, K. M., Arfanakis, K., Meyerand, M. E., Badie, B., Rowley, H.A., Haughton, V., Field, A., Alexander, A. L. (2003). White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Human brain mapping*, *18*(4), 306–321. https://doi.org/10.1002/hbm.10102

Leclercq, D., Duffau, H., Delmaire, C., Capelle, L., Gatignol, P., Ducros, M.,Chiras, J., Lehericy, S. (2010). Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *Journal of neurosurgery*, *112*(3), 503–511. https://doi.org/10.3171/2009.8.JNS09558

Leemans, A., & Jones, D. K. (2009). The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magnetic resonance in medicine*, *61*(6), 1336–1349. https://doi.org/10.1002/mrm.21890

Leoté, J., Nunesc, R.G., Cerqueirad, L., Louçãoa, H. A., & Ferreiraa, R. *(2018)* Reconstruction of white matter fibre tracts using diffusion kurtosis tensor Imaging at 1.5T: Pre-surgical planning in patients with gliomas. *European Journal of Radiology Open 5 (2018) 20–23.* https://doi.org/ 10.1016/j.ejro.2018.01.002

Li, F., Shi, W., Wang, D., Xu, Y., Li, H., He, J., & Zeng, Q. (2016). Evaluation of histopathological changes in the microstructure at the center and periphery of glioma tumors using diffusional kurtosis imaging. *Clinical neurology and neurosurgery*, *151*, 120–127. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.10.018

Li, Z., Peck, K. K., Brennan, N. P., Jenabi, M., Hsu, M., Zhang, Z., Holodny, A.I., Young, R. J. (2013). Diffusion tensor tractography of the arcuate fasciculus in patients with brain tumors: Comparison between deterministic and probabilistic models. *Journal of biomedical science and engineering*, *6*(2), 192–200. https://doi.org/10.4236/jbise.2013.62023

Lin, C. P., Tseng, W. Y., Cheng, H. C., & Chen, J. H. (2001). Validation of diffusion tensor magnetic resonance axonal fiber imaging with registered manganese enhanced optic tracts. *NeuroImage*, *14*(5), 1035–1047. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0882

Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., Deimling, A. von, Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P., Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*, *131*(6), 803–820. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1

Lu, H., Jensen, J. H., Ramani, A., & Helpern, J. A. (2006). Three-dimensional characterization of non-gaussian water diffusion in humans using diffusion kurtosis imaging. *NMR in biomedicine*, *19*(2), 236–247. https://doi.org/10.1002/nbm.1020

Mamata, Y., Mamata, H., Nabavi, A., Kacher, D. F., Pergolizzi, R. S., JR, Schwartz, R. B., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Maier, S. E. (2001). Intraoperative diffusion imaging on a 0.5 Tesla interventional scanner. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, *13*(1), 115–119.

Martino, J.; De Witt Hamer, P.C.; Vergani, F.; Brogna, C.; de Lucas, E.M.; Vazquez-Barquero, A.; Garcia-Porrero, J.A.; Duffau, H. (2011). Cortex-sparing fiber dissection: An improved method for the study of white matter anatomy in the human brain. *J. Anat., 219*, 531–541. https://doi:10.1111/j.1469-7580.2011.01414.x.

Medical University of South Carolina (Februar 2015). Diffusional Kurtosis Estimator (DKE) User's Guide, Version 2.6.0, abgerufen am 25.10.2019, unter https://medicine.musc.edu/departments/centers/cbi/dki

Merhof, D., Meister, M., Bingol, E., Nimsky, Ch., & Greiner, G. (2009). Isosurface-based generation of hulls encompassing neuronal pathways. *Stereotactic and functional neurosurgery*, *87*(1), 50–60. https://doi.org/10.1159/000195720

Mohammadi, S., Möller, H. E., Kugel, H., Müller, D. K., & Deppe, M. (2010). Correcting eddy current and motion effects by affine whole-brain registrations: evaluation of three-dimensional distortions and comparison with slicewise correction. *Magnetic resonance in medicine*, *64*(4), 1047–1056. https://doi.org/10.1002/mrm.22501

Mori, S., Crain, B. J., Chacko, V. P., & van Zijl, P. C. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of neurology*, *45*(2), 265–269.

Mori, S. (2009). *Introduction to diffusion tensor imaging* (Repr). Amsterdam: Elsevier.S. 95-111, S.114-117, S. 121-122, S. 152-156.

Mori, S., Frederiksen, K., van Zijl, P. C. M., Stieltjes, B., Kraut, M. A., Solaiyappan, M., & Pomper, M. G. (2002). Brain white matter anatomy of tumor patients evaluated with diffusion tensor imaging. *Annals of neurology*, *51*(3), 377–380.

Mori, S., & van Zijl, P. C. M. (2002). Fiber tracking: principles and strategies – a technical review. *NMR in biomedicine*, *15*(7-8), 468–480. https://doi.org/10.1002/nbm.781

Mormina, E., Longo, M., Arrigo, A., Alafaci, C., Tomasello, F., Calamuneri, A.,Marino, S., Gaeta, M., Vinci, S.L., Granata, F. (2015). MRI Tractography of Corticospinal Tract and Arcuate Fasciculus in High-Grade Gliomas Performed by Constrained Spherical Deconvolution: Qualitative and Quantitative Analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *36*(10), 1853–1858. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4368

Moskopp, D. (Ed.). (2015). *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk* (2. Aufl.). Stuttgart: Schattauer. S. 522-540.

Negwer, C., Ille, S., Hauck, T., Sollmann, N., Maurer, S., Kirschke, J. S., Ringel, F., Meyer, B., Krieg, S. M. (2016). Visualization of subcortical language pathways by diffusion tensor imaging fiber tracking based on rTMS language mapping. *Brain imaging and behavior.* Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s11682-01695630

Neher, P. F., Descoteaux, M., Houde, J.-C., Stieltjes, B., & Maier-Hein, K. H. (2015). Strengths and weaknesses of state of the art fiber tractography pipelines—A comprehensive in-vivo and phantom evaluation study using Tractometer. *Medical image analysis*, *26*(1), 287–305. https://doi.org/10.1016/j.media.2015.10.011

Neto Henriques, R., Correia, M. M., Nunes, R. G., & Ferreira, H. A. (2015). Exploring the 3D geometry of the diffusion kurtosis tensor--impact on the development of robust tractography procedures and novel biomarkers. *NeuroImage*, *111*, 85 99. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.004

Nimsky, Ch. (2014). Fiber tracking--we should move beyond diffusion tensor imaging. *World neurosurgery*, *82*(1-2), 35–36. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.08.035

Nimsky, Ch., Ganslandt, O., Hastreiter, P., Wang, R., Benner, T., Sorensen, A. G., & Fahlbusch, R. (2005). Intraoperative diffusion-tensor MR imaging: shifting of white matter tracts during neurosurgical procedures--initial experience. *Radiology*, *234*(1), 218–225. https://doi.org/10.1148/radiol.2341031984

Nimsky, Ch., Ganslandt, O., Hastreiter, P., Wang, R., Benner, T., Sorensen, A. G., &

Fahlbusch, R. (2007). Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. Neurosurgery, 61(1 Suppl), 178. https://doi.org/10.1227/01.neu.0000279214.00139.3b

Nimsky, Ch., Ganslandt, O., Merhof, D., Sorensen, A. G., & Fahlbusch, R. (2006). Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging based fiber tracking. *NeuroImage*, *30*(4), 1219–1229. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.001

O'Brien, J. P., Mackinnon, S. E., MacLean, A. R., Hudson, A. R., Dellon, A. L., & Hunter, D. A. (1987). A model of chronic nerve compression in the rat. *Annals of plastic surgery*, *19*(5), 430–435.

Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2005). Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta neuropathologica*, *109*(1), 93–108. https://doi.org/10.1007/s00401-005-0991-y

Ohue, S., Kohno, S., Inoue, A., Yamashita, D., Harada, H., Kumon, Y., Kikuchi, K.,

Miki, H., 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. https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31823020e6

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia, 9(1), 97–113.

Oliveira-Souza, R. de. (2015). Damage to the pyramidal tracts is necessary and sufficient for the production of the pyramidal syndrome in man. *Medical hypotheses*, *85*(1), 99–110. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.04.007

Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2001). Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *International journal of cancer*, *94*(2), 153–156.

Raja, R., Sinha, N., Saini, J., Mahadevan, A., Rao, K. N., & Swaminathan, A. (2016). Assessment of tissue heterogeneity using diffusion tensor and diffusion kurtosis imaging for grading gliomas. *Neuroradiology.* Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s00234-016-1758-y

Ruthotto, L., Kugel, H., Olesch, J., Fischer, B., Modersitzki, J., Burger, M., & Wolters, C. H. (2012). Diffeomorphic susceptibility artifact correction of diffusion weighted magnetic resonance images. *Physics in medicine and biology*, *57*(18), 5715–5731. https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/18/5715

Santis, S. de, Gabrielli, A., Palombo, M., Maraviglia, B., & Capuani, S. (2011). Non-Gaussian diffusion imaging: a brief practical review. *Magnetic resonance imaging*, *29*(10), 1410–1416. https://doi.org/10.1016/j.mri.2011.04.006

Schilling, K.G.; Nath, V.; Hansen, C.; Parvathaneni, P.; Blaber, J.; Gao, Y.; Neher, P.; Aydogan, D.B.; Shi, Y.; Ocampo-Pineda, M.; et al. (2019) Limits to anatomical accuracy of diffusion tractography using modern approaches. *Neuroimage, 185*, 1–11, https://doi:10.1016/j.neuroimage.2018.10.029.

Schonberg, T., Pianka, P., Hendler, T., Pasternak, O., Assaf, Y. (2006). Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI, *NeuroImage,* Volume 30, Issue 4,1100-1111, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.015.

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., & Voll, M. (2009). *Kopf, Hals und Neuroanatomie: 115 Tabellen* (2., überarb. und erw. Aufl.). *Prometheus / Michael Schünke Erik Schulte Udo Schumacher. Unter Mitarb. von Jürgen Rude. Ill. von Markus Voll Karl Wesker: Vol. 3*. Stuttgart: Thieme. S. 352-353,

S.408-415, S. 4340-437, S. 452-453.

Siegal, T., Siegal, T. Z., Sandbank, U., Shohami, E., Shapira, J., Gomori, J. M., Ben David, E., Catane, R. (1987). Experimental neoplastic spinal cord compression: evokedpotentials, edema, prostaglandins, and light and electron microscopy. *Spine*, *12*(5), 440–448.

Soares, J. M., Marques, P., Alves, V., & Sousa, N. (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in neuroscience*, *7*, 1–14. https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00031

Sprenger, T., Sperl, J. I., Fernandez, B., Golkov, V., Eidner, I., Sämann, P. G., Czisch, M., Tan, E.T., Hardy, C.J., Marinelli, L., Haase, A., Menzel, M. I. (2016). Bias and precision analysis of diffusional kurtosis imaging for different acquisition schemes. *Magnetic resonance in medicine.* Advance online publication. https://doi.org/10.1002/mrm.26008

Stadlbauer, A., Nimsky, Ch., Gruber, S., Moser, E., Hammen, T., Engelhorn, T., Buchfelder, M., Ganslandt, O. (2007). Changes in fiber integrity, diffusivity, and metabolism of the pyramidal tract adjacent to gliomas: a quantitative diffusion tensor fiber tracking and MR spectroscopic imaging study. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *28*(3), 462–469.

Stieglitz, L. H., Ludemann, W. O., Giordano, M., Raabe, A., Fahlbusch, R., & Samii, M. (2011). Optic radiation fiber tracking using anteriorly angulated diffusion tensor imaging: a tested algorithm for quick application. *Neurosurgery*, *68*(5), 1239 1251. https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31820b52e1

Stummer, W., & Kamp, M. A. (2009). The importance of surgical resection in malignant glioma. *Current opinion in neurology*, *22*(6), 645–649. https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283320165

Sydnor, V.J.; Rivas-Grajales, A.M.; Lyall, A.E.; Zhang, F.; Bouix, S.; Karmacharya, S.; Shenton, M.E.; Westin, C.F.; Makris, N.; Wassermann, D.; et al. (2018) A comparison of three fiber tract delineation methods and their impact on white matter analysis. *Neuroimage, 178,* 318–331, https://doi:10.1016/j.neuroimage.2018.05.044.

Tabesh, A., Jensen, J. H., Ardekani, B. A., & Helpern, J. A. (2011). Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging. *Magnetic resonance in medicine*, *65*(3), 823–836. https://doi.org/10.1002/mrm.22655

Tietze, A., Hansen, M. B., Ostergaard, L., Jespersen, S. N., Sangill, R., Lund, T. E., Geneser, M., Hjelm, M., Hansen, B. (2015). Mean Diffusional Kurtosis in Patients with Glioma: Initial Results with a Fast Imaging Method in a Clinical Setting. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *36*(8), 1472–1478. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4311

Tournier, J.-D., Mori, S., & Leemans, A. (2011). Diffusion tensor imaging and beyond. *Magnetic resonance in medicine*, *65*(6), 1532–1556. https://doi.org/10.1002/mrm.22924

Tovar-Moll, F., Moll, J., Bramati, I. E., Souza, A. S. de, Andreiuolo, P. A., & Oliveira Souza, R. de. (2007). The human pyramidal syndrome Redux. *Neuroreport*, *18*(14), 1417–1421. https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282e9a509

Trepel, M. (2009). Neuroanatomie: Struktur und Funktion; (4., neu bearb. Aufl.). München: Elsevier Urban & Fischer. S. 108-109, S. 243-250, S. 255-259, S. 262-265.

Tuch, D. S., Reese, T. G., Wiegell, M. R., Makris, N., Belliveau, J. W., & van Wedeen, J. (2002). High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magnetic resonance in medicine*, *48*(4), 577–582. https://doi.org/10.1002/mrm.10268

Umesh Rudrapatna, S., Wieloch, T., Beirup, K., Ruscher, K., Mol, W., Yanev, P.,

Leemans, A., van der Toorn, A., Dijkhuizen, R. M. (2014). Can diffusion kurtosis imaging improve the sensitivity and specificity of detecting microstructural alterations in brain tissue chronically after experimental stroke? Comparisons with diffusion tensor imaging and histology. *NeuroImage*, *97*, 363–373.https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.013

Vos, S. B., Jones, D. K., Viergever, M. A., & Leemans, A. (2011). Partial volume effect as a hidden covariate in DTI analyses. *NeuroImage*, *55*(4), 1566–1576. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.048

Wilkins, B., Lee, N., Gajawelli, N., Law, M., & Lepore, N. (2015). Fiber estimation and tractography in diffusion MRI: development of simulated brain images and comparison of multi-fiber analysis methods at clinical b-values. *NeuroImage*, *109*, 341–356. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.060

Yamamoto, A., Miki, Y., Urayama, S., Fushimi, Y., Okada, T., Hanakawa, T., Fukuyama, H., Togashi, K. (2007). Diffusion tensor fiber tractography of the optic radiation:analysis with 6-, 12-, 40-, and 81-directional motion-probing gradients, a preliminary study. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *28*(1), 92–96.

Yamamoto, T., Yamada, K., Nishimura, T., & Kinoshita, S. (2005). Tractography to depict three layers of visual field trajectories to the calcarine gyri. *American journal of ophthalmology*, *140*(5), 781–785. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.05.018

Yang, J.; Carl, B.; Nimsky, Ch.; Bopp, M.H.A. (2020). The impact of position-orientation adaptive smoothing in diffusion weighted imaging-From diffusion metrics to fiber tractography. *PLoS ONE, 15,* e0233474, https://doi:10.1371/journal.pone.0233474

Yuanzheng, H., Lichao, M., Xiaolei, C., & Bainan, X. (2015). Functional outcome of surgery for glioma directly adjacent to pyramidal tract depicted by diffusion tensor based fiber tracking. *Turkish neurosurgery*, *25*(3), 438–445. https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.12001-14.1

Zhang J, Jiang J, Zhao L, Zhang J, Shen N, Li S, Guo L, Su C, Jiang R, Zhu W. (2019). Survival prediction of high-grade glioma patients with diffusion kurtosis imaging. *Am J Transl Res*. 11, 3680-3688. https://doi: 10.1016/j.ejrad.2019.07.010. Epub 2019 Jul 13

# 11. Anhang

15. CURAC (Deutsche Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie e.V.) Annual Conference
28.09. – 01.10.2016, Bern

Postervorstellung

**Visualisierung der Pyramidenbahnen mittels Diffusion Tensor (DTI) und Diffusion Kurtosis Imaging (DKI)**

Arhelger J, Bopp MHA, Carl B, Nimsky Ch 2016

68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
7. Joint Meeting mit der Britischen Gesellschaft für Neurochirurgie (SBNS)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) e. V.
14. - 17. Mai 2017, Magdeburg

Meeting Abstract

**Diffusion Kurtosis Fiber Tractography of the Arcuate Fascicle**

Bopp M, Arhelger J, Carl B, Nimsky Ch

69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
Joint Meeting mit der Mexikanischen und Kolumbianischen Gesellschaft für Neurochirurgie
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) e. V.
03.06. - 06.06.2018, Münster

Meeting Abstract

**Diffusion Kurtosis Fiber Tractography of the Optic Radiation**

Arhelger J, Bopp M, Carl B, Nimsky Ch

brain sciences

MDPI

*Article*

# Diffusion Kurtosis Imaging Fiber Tractography of Major White Matter Tracts in Neurosurgery

**Miriam H. A. Bopp [1,2,*], Julia Emde [1], Barbara Carl [1,3], Christopher Nimsky [1,2] and Benjamin Saß [1]**

[1] Department of Neurosurgery, University of Marburg, Baldingerstrasse, 35043 Marburg, Germany; julia.arhelger@web.de (J.E.); Barbara.Carl@helios-gesundheit.de (B.C.); nimsky@med.uni-marburg.de (C.N.); sassb@med.uni-marburg.de (B.S.)
[2] Center for Mind, Brain and Behavior (CMBB), 35043 Marburg, Germany
[3] Department of Neurosurgery, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Ludwig-Erhard-Strasse 100, 65199 Wiesbaden, Germany
* Correspondence: bauermi@med.uni-marburg.de

**Abstract:** Diffusion tensor imaging (DTI)-based fiber tractography is routinely used in clinical applications to visualize major white matter tracts, such as the corticospinal tract (CST), optic radiation (OR), and arcuate fascicle (AF). Nevertheless, DTI is limited due to its capability of resolving intra-voxel multi-fiber populations. Sophisticated models often require long acquisition times not applicable in clinical practice. Diffusion kurtosis imaging (DKI), as an extension of DTI, combines sophisticated modeling of the diffusion process with short acquisition times but has rarely been investigated in fiber tractography. In this study, DTI- and DKI-based fiber tractography of the CST, OR, and AF was investigated in healthy volunteers and glioma patients. For the CST, significantly larger tract volumes were seen in DKI-based fiber tractography. Similar results were obtained for the OR, except for the right OR in patients. In the case of the AF, results of both models were comparable with DTI-based fiber tractography showing even significantly larger tract volumes in patients. In the case of the CST and OR, DKI-based fiber tractography contributes to advanced visualization under clinical time constraints, whereas for the AF, other models should be considered.

**Keywords:** diffusion tensor imaging; diffusion kurtosis imaging; fiber tractography; corticospinal tract; optic radiation; arcuate fascicle

check for updates

**Citation:** Bopp, M.H.A.; Emde, J.; Carl, B.; Nimsky, C.; Saß, B. Diffusion Kurtosis Imaging Fiber Tractography of Major White Matter Tracts in Neurosurgery. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 381. https://doi.org/10.3390/brainsci11030381

Academic Editor: Thorsten Rudroff

Received: 8 February 2021
Accepted: 14 March 2021
Published: 17 March 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## 1. Introduction

Diffusion tensor imaging (DTI) and DTI-based fiber tractography have become routine tools for estimating and visualizing the course, location, and extent of major white matter tracts, such as the corticospinal tract (CST), optic radiation (OR), and arcuate fascicle (AF), especially in neurosurgical applications. So far, the application of DTI and DTI-based fiber tractography has been shown to support the concept of maximized tumor volume resection, whilst preserving neurological functions, thereby contributing to low postoperative morbidity [1–4]. DTI-based fiber tractography allows well-estimated fiber bundle directions using common fiber tracking techniques and is still the most widely applied tractography method in the neurosurgical setting. However, there are fundamental limitations in accurately outlining major white matter tracts incorporating multi-fiber populations, and underestimating their spatial extent [5,6], thereby affecting the surgical decision on how to safely maximize the extent of resection.

There are several artifacts and pitfalls in diffusion weighted imaging (DWI)-based fiber tractography that one has to be aware of when applying and interpreting tractography results. These issues arise at different stages within the processing pipeline, ranging from data acquisition to visualization. The most commonly used imaging technique, echo planar imaging, itself has various artifacts such as head bulk motion and eddy currents [7] or susceptibility artifacts [8–10], physiological motion [11,12], partial volume effects due to

typical low spatial resolution [13], or a low signal-to-noise ratio [14]. Besides the application of various fiber tractography algorithms and visualization techniques, the most crucial part, however, remains the mathematical description of the diffusion properties within each voxel. Routinely, and especially in the clinical context, a second-order tensor model (DTI) is used under the assumption of Gaussian distribution of water molecules, thus regularly failing in resolving crossing/kissing/fanning fibers [15,16] as well as complex fiber architectures due to the estimation of only a single diffusion direction within each voxel. Further complex and sophisticated methods of modeling diffusion properties exist, based on single- or multi-shell high-angular resolution diffusion imaging (HARDI) acquisition techniques [17,18], applying different models such as Q-ball imaging [19], diffusion spectrum imaging (DSI) [20], or compressed sensing techniques [21–23]. In most cases, these further complex techniques coincide with longer acquisition times, which makes them unsuitable for routine clinical applications [18].

Even though there are various modern and sophisticated methods available in basic neuroscience for reconstructing major white matter tracts in neurosurgical procedures, there is somehow a delay of integration of these methods, which might be due to complexity and time-consuming data acquisition or processing pipelines.

Diffusion kurtosis imaging (DKI), as an extension of DTI, enables the estimation of the diffusion tensor and the kurtosis tensor to characterize additional non-Gaussian diffusion properties within complex biological tissues such as white matter [24–26]. Kurtosis describes the peakedness of the probability distribution in comparison to the Gaussian distribution [27]. The estimation of the diffusion orientation distribution function (dODF) using both tensors, diffusion and kurtosis, is one alternative approach to resolve crossing fibers and to overcome the specific limitation of DTI-based approaches [26,28–30]. DKI typically makes use of an additional high b-value of about 2000 s/mm$^2$, thereby always enabling an estimation of the diffusion tensor and associated metrics such as fractional anisotropy (FA). Given this prerequisite, DKI might be further useful for clinical applications considering scanning time and derived parameters of interest.

Even though it is clinically applicable, so far, DKI has not been widely investigated in neurosurgical applications. In recent neuro-oncological and neurosurgical applications, DKI has mostly been evaluated for its capability of glioma grading and differentiation of gliomas from other intra-axial brain tumors [31–34], its role in molecular profiling such as its correlation with IDH1/2 mutations, ATRX or Ki-67 expression [33,35], its potential as a biomarker [36], or its capability of detecting microstructural changes related to white matter alterations [37–39]. One study used DKI for survival prediction in glioma patients by investigating the mean kurtosis as the relevant parameter [40].

Up to now, DKI-based fiber tractography of major white matter tracts, particularly in neurosurgical applications, has been rarely investigated. In a study by Glenn et al., data of five healthy volunteers were evaluated with respect to different acquisition schemes focusing on crossing fibers [41]. Another study by Leote et al. analyzed DKI data in a group of nine patients, showing more voluminous fiber tractography results of the CST using DKI and demonstrating the feasibility of CST visualization in healthy volunteers and a small group (n = 3) of astrocytoma patients [42,43]. Another study investigated three healthy volunteers for fiber tractography along the internal capsule and corpus callosum, showing improved fiber-crossing resolution [44].

As there is still a lack of integration of sophisticated fiber tractography approaches in neurosurgical practice, DKI itself seems to be a clinically applicable and easy-to-use method, while also gaining information for standard DTI analysis. The rare previous studies only investigated initial results on tractography of the CST in glioma patients as the most widely examined white matter tract. Other neurosurgically relevant major white matter tracts such as the arcuate fascicle, associated with language processing, and optic radiation, of special interest in temporal lobe and epilepsy surgery, with several challenges in tractography algorithms were not included in those studies. Up to now, there is no gold

standard available providing guidance on a suitable acquisition, model, reconstruction algorithm, and visualization that should be used for different kinds of white matter tracts.

In this study, the effect of DKI- vs. DTI-based fiber tractography of three neurosurgically relevant major white matter tracts, with different demands on the tract reconstruction, the CST, OR, and the AF, was analyzed. Analyses were performed in healthy volunteers as well as in glioma patients, specifically challenging tractography due to altered physiology (infiltration, edema), with respect to tract volume and visualization capabilities in order to evaluate DKI's potential to support the application of fiber tractography of neurosurgically relevant white matter tracts under clinical time constraints in contrast to DTI.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Healthy Volunteers

20 healthy subjects (mean age: 24.50 ± 2.06 years, male/female ratio: 10/10) were included in this retrospective study to evaluate the impact of DKI-based fiber tractography in relation to DTI-based tractography. Written informed consent was obtained from all subjects after complete description of the study procedures (experimental setting, mechanism, and risks of magnetic resonance imaging (MRI) data acquisition). The study protocol was approved by the local ethics committee of the University of Marburg according to the Declaration of Helsinki (reference no. 09/13).

### 2.2. Patients

Routine clinical data of 16 patients (mean age: 55.67 ± 11.44 years, male/female ratio: 14/2) with radiological diagnosis of glioma were used retrospectively to evaluate the impact of DKI-based fiber tractography in relation to DTI-based tractography in pathological cases with varying tumor locations: left temporal: 8; left temporo-parietal: 1; left frontal: 1; left parietal: 1; left multilocular: 1; right temporal: 2; right trigonal: 1; and right parieto-occipital: 1. Pathologies included (recurrent) glioblastoma World Health Organization (WHO) IV (n = 8), anaplastic astrocytoma WHO III (n = 5), anaplastic oligodendroglioma WHO III (n = 2), and diffuse astrocytoma WHO II (n = 1).

### 2.3. MRI Data Acquisition

All MRI data sets (healthy volunteer and patient data) were acquired using a 3T MRI system (Tim Trio, Siemens, Erlangen, Germany) equipped with a 12-channel head matrix Rx-coil. Data acquisition included a T1-weighted magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequence as well as a single DWI data set using a single-shot echo planar imaging sequence with the following parameters:

1. T1-MPRAGE: repetition time (TR), 1900 ms; echo time (TE), 2.26 ms; inversion time (TI), 900 ms; field of view (FoV), 256 mm; matrix, 256 × 256; slice thickness (ST), 1 mm; flip angle, 9°; 176 slices; and parallel imaging (GRAPPA) with factor 2
2. DWI: TR, 8500 ms; TE, 101 ms; FoV, 256 mm; matrix, 128 × 128; ST, 2 mm; distance factor, 0%; 60 slices; GRAPPA with factor 2; 30 diffusion encoding gradients; high b-values, 1000 and 2000 s/mm$^2$; axial slices; phase encoding direction anterior >> posterior; resulting voxel size, 2 × 2 × 2 mm$^3$

Data acquisition took about 14 min per subject. The DWI image volume was aligned in parallel to the connecting line of the anterior and posterior commissures within the sagittal view, as well as in parallel to the midsagittal plane, covering the entire cerebrum. All data sets were visually inspected. In case visual inspection led to at least one volume with severe artifacts, the subject was excluded from the study cohort. However, in this study, one volunteer needed to be excluded due to artifacts within the data, resulting in a new study population of 19 healthy volunteers (mean age: 24.52 ± 2.12 years, male/female ratio: 10/9).

The subjects were positioned in the supine position, head first, in the MRI scanner in a dimmed environment. Each subject's head was positioned in prolongation of the body-line and fixated with soft foam rubber pads in order to minimize head movements as much as

possible and to standardize the head position across subjects. The nasal bone was centered at the isocenter of the magnetic field.

### 2.4. Data Preprocessing

First, all acquired data sets were corrected for head bulk motion and eddy currents using the Eddy Current and Motion Correction (ECMOCO) toolbox [7] applying affine transformations with standard parameters. To preserve orientation information after realignment, the b-matrix was reoriented accordingly [45]. In addition, the DWI data sets were co-registered onto the individual T1-weighted image set using Co-Registration implemented in Statistical Parametric Mapping (SPM) 12 (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/, accessed on 31 August 2020) applying a rigid transformation based on normalized mutual information. The registration quality was visually inspected (J.E.) using the CheckReg tool implemented in SPM, comparing the location of some clear anatomical landmarks such as the edges of ventricles in the registered data sets (see Figure A1). Registration inaccuracies due to non-linear distortions within the DWI data, possibly affecting fiber tractography results, were compensated for, as described later in Section 2.7.

### 2.5. Diffusion Tensor and Kurtosis Estimation

After correction for head bulk motion and eddy currents, the realigned data including the updated b-matrices were processed using Diffusion Kurtosis Estimator (DKE) software version 2.6 (Center for Biomedical Imaging, Medical University of South Carolina, https://www.nitrc.org/projects/dke/, accessed on 31 August 2020), implementing the methods of [46] applying standard parameters (spatial smoothing and strong median filtering). DTI and DKI tensor fitting were performed following the provided standard protocol (DTI: linear weighted fitting, DKI: constrained linear weighted fitting), resulting in DTI- and DKI-based parameter maps as well as tensor and kurtosis estimates.

### 2.6. Whole-Brain Fiber Tractography

Using diffusion and kurtosis tensors, whole-brain fiber tractography was performed using the DKE Fiber Tractography Module (Center for Biomedical Imaging, Medical University of South Carolina, https://www.nitrc.org/projects/dke/, accessed on 31 August 2020), implementing the methods provided by [29,41]. Orientation distribution function optimization was performed using standard parameters, as provided in the software manual. For tractography, besides recommended parameters, the thresholds were set to 0.05 for fractional anisotropy, 40° for tract angles, and 50 mm for the minimum tract length for DTI- and DKI-based tractography being performed in parallel. Results of fiber tractography were then visualized using TrackVis 0.6 (R. Wang, J. van Wedeen, Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, http://trackvis.org/, accessed on 31 August 2020) [47].

### 2.7. Seed Regions and Selection of White Matter Tracts

To outline the CST, OR, and AF, appropriate regions of interest (ROIs) were defined. For the CST, typically reported ROIs are the motor cortex (MC) as well as the cerebral peduncle (CP) [48,49]. For tractography of the OR, ROIs covering the lateral geniculate nucleus (LGN) as well as the visual cortex (Brodman areas 17–19) have been frequently reported in the recent literature on ROI-based selection of the OR [50–52]. For tractography of the AF, one standardized approach is to investigate color-coded FA maps to outline a region covering the horizontal part of the AF lateral to the CST within coronal FA images and a region covering the descending portion of the AF in the posterior temporal lobe [53,54].

For the AF and the cerebral peduncle, ROIs were defined manually within the corresponding regions. For ROIs covering the motor cortex, visual cortex, and LGN, an atlas-based approach was used applying the Jülich histological (cyto- and myelo-architectonic) atlas [55–57] implemented in the FMRIB Software Library (FSL) (Oxford, United King-

dom) [58–60], mapped to the Montreal Neurological Institute (MNI) template space. To transform these ROIs to individual volunteer and patient data, anatomical data (T1) of each subject was spatially normalized into the MNI template space using SPM 12. The spatial normalization thereby encompasses a linear transformation (12-parameter affine registration), leading to a rough alignment of the data, followed by non-linear transformation (warping), deforming the anatomical data to account for smaller-scale differences in both data sets. The registration accuracy was again visually inspected (J.E.) using CheckReg, as described before (see Figure A2). The inverse transformation was then used to transform the ROIs within the MNI template space to the individual single-subject image space.

To account for registration inaccuracies between T1-weighted data and DWI data due to especially non-linear distortions, as well as between T1-weighted data and the template, all ROIs were enlarged. In the case of atlas-based ROIs covering the motor cortex, visual cortex, and LGN, the ROIs were enlarged by 10 mm in the x, y, and z directions. In the case of ROIs used for tractography of the AF, 40 mm 3D spheres were used and centered according to the FA map. For the cerebral peduncle (bilateral), a 40 mm 2D circular ROI was used covering the cerebral peduncles in an axial slice (see Figure A3).

For reconstruction of the CST, OR, and AF based on DTI and DKI whole-brain tractography, the corresponding ROIs were used as include regions. After initial fiber tractography based on the two include regions for each tract, additional ROIs (exemplary see Figure A4) were manually defined and applied as exclude regions (the same for DTI and DKI) using 2D circles of different sizes in the axial, coronal, or sagittal view to remove fibers not being part of the tract of interest according to recent neuroanatomical knowledge gained from dissection and tractography studies (e.g., postmortem studies) [61–66]. Besides single fibers that were removed individually for all tracts using this approach, in the case of the CST, mainly fibers visualized within the cerebellum, post-motor cortex, and supplementary motor cortex and fibers connecting to the other hemisphere needed to be excluded. In the case of the OR, some fibers in the first place reconstructed based on the two seed ROIs connecting the frontal and occipital lobes (e.g., part of the inferior fronto-occipital fascicle) were excluded, as well as fibers medial to the ventricles, not being part of the OR. In the case of the AF, fibers running medial, in parallel to the AF, needed to be excluded, as well as fibers connecting to the anterior frontal lobe. As it is performed by a single user, this way, the user-dependent fiber tract refinement is standardized.

Finally, fiber tract volumes [16] were calculated in order to compare the results of DTI- and DKI-based fiber tractography, and all tracts were visually inspected. To further quantify visual inspection, fiber density (number of fibers divided by number of voxels in the cross-sectional area of the tract) was calculated for the CST at the level of the internal capsule (axial cross-section), for the OR at the level of the posterior boundary of the corpus callosum (coronal cross section), and for the AF in a coronal slice in the middle between both seed regions (coronal cross section). In the case of the CST, the motor cortex was subdivided into a medial, a medial-to-lateral and a lateral component, whereas the second and third component are most often not reached properly by DTI-based approaches. To quantify fanning of the tracts, cases reaching only the medial component, the medial and medial-to-lateral components, or the medial, medial-to-lateral, and lateral components were counted.

### 2.8. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS Statistics version 26 (IBM, Armonk, NY, USA) using the Shapiro–Wilk test to test for normal distribution of differences between groups as a prerequisite for the paired *t*-test. In the case of no normal distribution, the Wilcoxon signed-rank test was applied and $\alpha$ was set to 0.05. To correct for multiple comparisons for the left vs. right side, the significance level was set to $\alpha/2$ ($p < 0.025$).

## 3. Results

### 3.1. The Corticospinal Tract

For healthy volunteers as well as patients, significantly larger tract volumes were seen in DKI-based tractography compared to DTI-based tractography of the left and right CST. Detailed information about the mean and standard deviation (SD) as well as the minimum and maximum (range) is given in Tables 1 and 2.

**Table 1.** Results of fiber tractography of the corticospinal tract (CST) in healthy volunteers.

| | Diffusion Tensor Imaging (DTI) | | Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) | | DTI vs. DKI | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Left CST** | **Right CST** | **Left CST** | **Right CST** | **Left CST** | **Right CST** |
| Tract volume ($cm^3$) | | | | | | |
| Mean ± SD | 13.34 ± 5.49 | 14.78 ± 5.36 | 18.57 ± 5.82 | 19.86 ± 5.47 | $p < 0.001$ * | $p < 0.001$ * |
| Range (min; max) | (3.89; 22.64) | (6.67; 25.61) | (8.70; 28.70) | (13.34; 29.88) | | |
| Tract density (fibers/voxel) | | | | | | |
| Mean ± SD | 6.74 ± 1.90 | 6.63 ± 1.99 | 8.49 ± 2.30 | 8.34 ± 2.51 | $p < 0.001$ * | $p = 0.002$ + |
| Range (min; max) | (1.85; 10.67) | (3.69; 9.52) | (3.70; 13.03) | (3.94; 13.92) | | |

* Paired *t*-test (normal distribution of differences according to the Shapiro–Wilk test). + Wilcoxon signed-rank test (no normal distribution of differences according to the Shapiro–Wilk test).

**Table 2.** Results of fiber tractography of the CST in patients.

| | DTI | | DKI | | DTI vs. DKI | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Left CST** | **Right CST** | **Left CST** | **Right CST** | **Left CST** | **Right CST** |
| Tract volume ($cm^3$) | | | | | | |
| Mean ± SD | 11.08 ± 4.58 | 10.74 ± 5.10 | 18.50 ± 6.17 | 18.44 ± 6.53 | $p < 0.001$ * | $p < 0.001$ * |
| Range (min; max) | (2.87; 17.25) | (3.53; 21.99) | (4.04; 26.27) | (6.62; 34.17) | | |
| Tract density (fibers/voxel) | | | | | | |
| Mean ± SD | 3.99 ± 1.57 | 4.34 ± 1.64 | 7.81 ± 2.58 | 8.23 ± 2.40 | $p < 0.001$ * | $p < 0.001$ * |
| Range (min; max) | (1.62; 6.70) | (1.25; 7.57) | (3.71; 11.88) | (4.59; 11.84) | | |

* Paired *t*-test (normal distribution of differences according to the Shapiro–Wilk test).

Visually inspecting the tractography results of the CST in healthy volunteers and patients, overall reconstructions based on DKI seemed to provide more solid and compact tract reconstructions compared to reconstructions based on DTI (see Figure 1). Tract density calculated at the level of the internal capsule (number of fibers divided by cross-sectional area of the tract (fibers/voxel)) underpinned this impression, showing significant differences between DTI- and DKI-based tractography for the left and right CST in healthy volunteers as well as in patients. For further details on fiber tract density, see Tables 1 and 2.

Additionally, visual inspection showed a broader fanning of tracts within the motor cortex, partially also connecting to the lateral part of the motor cortex based on DKI. Thereby, for the left CST in 16/19 healthy volunteers and 11/16 patients, DKI-based tract reconstructions reached a broader part of the motor cortex, including the medial-to-lateral component; for the right CST, this was the case in 15/19 healthy volunteers and 12/16 patients. Connections to the lateral part were seen based on DKI in four healthy volunteers/five patients for the left CST and three healthy volunteers/three patients for the right CST (see Figure 1). In four patients, the left or right CST was in close vicinity of a lesion or affected by peritumoral edema, altering diffusion characteristics (see Figure 2). In all four cases, DKI-based reconstructions led to further neuroanatomically plausible tractography results, whereas in these pathological cases, DTI partially almost failed to visualize tracts at all.

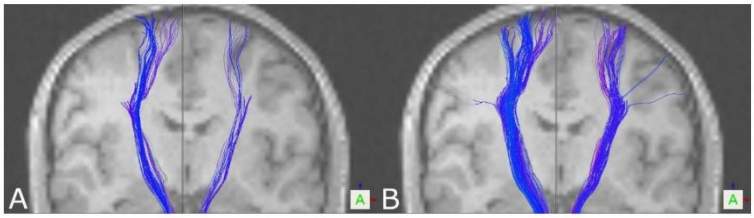


**Figure 1.** Tractography results of the CST for a healthy volunteer based on DTI (**A**) and DKI (**B**), showing a broader fanning within the motor cortex, also sparsely connecting to the lateral part of the motor cortex (coronal view).

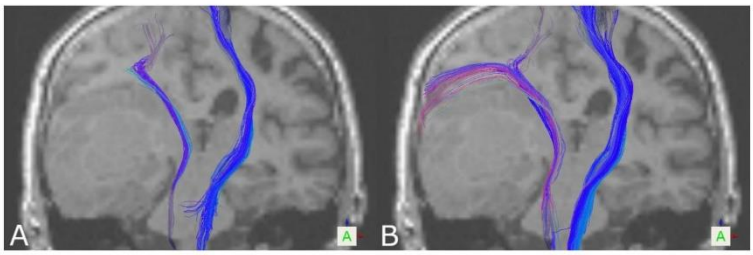


**Figure 2.** Tractography results of the CST based on DTI (**A**) and DKI (**B**) for a patient with a right temporal glioblastoma WHO IV, in close vicinity of the CST (coronal view).

### *3.2. The Optic Radiation*

In healthy volunteers, significantly larger tract volumes were seen in DKI-based fiber tractography rather than DTI-based fiber tractography (see Table 3). In patients, significantly larger tract volumes based on DKI were only seen for the left but not the right OR (see Table 4).

**Table 3.** Results of fiber tractography of the optic radiation (OR) in healthy volunteers.

| | DTI | | DKI | | DTI vs. DKI | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Left OR** | **Right OR** | **Left OR** | **Right OR** | **Left OR** | **Right OR** |
| Tract volume ($cm^3$) | | | | | | |
| Mean ± SD | 5.74 ± 3.10 | 3.69 ± 2.40 | 7.64 ± 2.78 | 5.02 ± 2.33 | $p < 0.001$ * | $p = 0.005$ * |
| Range (min; max) | (1.11; 12.02) | (1.10; 10.78) | (3.28 to 14.18) | (0.74 to 10.40) | | |
| Tract density (fibers/voxel) | | | | | | |
| Mean ± SD | 2.84 ± 1.16 | 2.31 ± 0.80 | 3.48 ± 1.11 | 2.98 ± 1.19 | $p = 0.005$ + | $p = 0.02499$ * |
| Range (min; max) | (1.00; 5.68) | (1.00; 4.26) | (1.09; 5.90) | (1.00; 5.64) | | |

* Paired *t*-test (normal distribution of differences according to the Shapiro–Wilk test). + Wilcoxon signed-Rank Test (no normal distribution of differences according to the Shapiro–Wilk test).

**Table 4.** Results of fiber tractography of the OR in patients.

| | DTI | | DKI | | DTI vs. DKI | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Left OR** | **Right OR** | **Left OR** | **Right OR** | **Left OR** | **Right OR** |
| Tract volume ($cm^3$) | | | | | | |
| Mean ± SD | 4.07 ± 3.16 | 4.45 ± 3.23 | 5.43 ± 3.81 | 4.81 ± 2.61 | $p = 0.021$ * | $p = 0.389$ * |
| Range (min; max) | (0.38; 12.29) | (0.99; 14.10) | (0.35; 16.62) | (2.54; 13.42) | | |
| Tract density (fibers/voxel) | | | | | | |
| Mean ± SD | 2.77 ± 1.43 | 2.17 ± 1.18 | 2.91 ± 1.13 | 2.57 ± 1.12 | $p = 0.638$ * | $p = 0.183$ * |
| Range (min; max) | (1.00; 5.46) | (0.25; 4.00) | (1.25; 4.63) | (1.12; 4.73) | | |

* Paired *t*-test (normal distribution of differences according to the Shapiro–Wilk test).

Visually inspecting tractography results of the OR, DKI-based tractography overall seemed to show more solid and compact reconstructions compared to DTI-based tractography for the left and right OR in healthy volunteers (see Figure 3). Tract density calculated at the posterior boundary of the corpus callosum in a coronal slice (number of fibers divided by cross-sectional area of the tract) underpinned this impression, showing significant differences between DTI- and DKI-based tractography for the left and right OR in the case of healthy volunteers, whereas in patients, no significant difference was seen either in the left or in the right OR (see Tables 3 and 4).

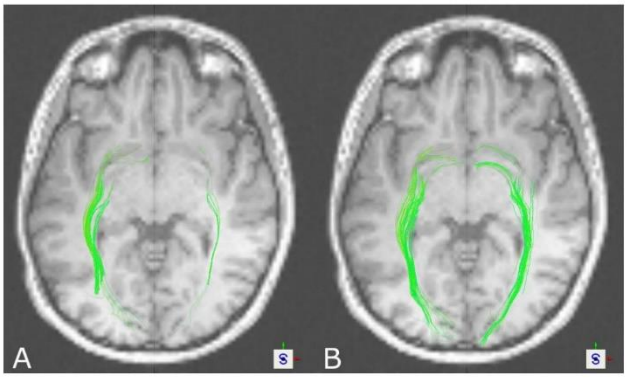


**Figure 3.** Tractography results of the OR for a healthy volunteer based on DTI (**A**) and DKI (**B**), showing more solid and compound tract reconstructions in the case of DKI (axial view).

In 7 of 16 patients, the left or right OR was in close vicinity of a lesion or affected by perilesional edema, and in 5 of those cases, DKI showed further anatomical plausible tractography results compared to the DTI-based approach.

### *3.3. The Arcuate Fascicle*

In the case of healthy volunteers, DTI- and DKI-based fiber tractography of the AF revealed no significant differences in tract volume (see Table 5). For patients, significantly larger tract volumes were seen in DTI-based fiber tractography compared to DKI-based fiber tractography of the AF (see Table 6).

**Table 5.** Results of fiber tractography of the arcuate fascicle (AF) in healthy volunteers.

| | DTI | | DKI | | DTI vs. DKI | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Left AF** | **Right AF** | **Left AF** | **Right AF** | **Left AF** | **Right AF** |
| Tract volume ($cm^3$) | | | | | | |
| Mean ± SD | 4.04 ± 1.74 | 3.31 ± 1.23 | 3.21 ± 1.73 | 2.61 ± 1.26 | $p = 0.101$ * | $p = 0.044$ + |
| Range (min; max) | (1.50; 7.38) | (1.12; 5.46) | (0.80; 6.43) | (0.42; 5.18) | | |
| Tract density (fibers/voxel) | | | | | | |
| Mean ± SD | 4.90 ± 2.35 | 4.56 ± 2.68 | 3.84 ± 2.05 | 3.61 ± 1.85 | $p = 0.163$ * | $p = 0.205$ * |
| Range (min; max) | (2.25; 10.56) | (0.29; 11.43) | (1.14; 9.67) | (1.05; 6.71) | | |

* Paired *t*-test (normal distribution of differences according to the Shapiro–Wilk test). + Wilcoxon signed-rank test (no normal distribution of differences according to the Shapiro–Wilk test).

**Table 6.** Results of fiber tractography of the AF in patients.

| | DTI | | DKI | | DTI vs. DKI | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Left AF** | **Right AF** | **Left AF** | **Right AF** | **Left AF** | **Right AF** |
| Tract volume ($cm^3$) | | | | | | |
| Mean ± SD | 5.02 ± 2.66 | 4.64 ± 1.97 | 3.66 ± 1.60 | 2.97 ± 1.09 | $p = 0.023$ * | $p = 0.010$ * |
| Range (min; max) | (0.58; 8.98) | (2.40; 8.75) | (0.00; 5.55) | (1.58; 5.45) | | |
| Tract density (fibers/voxel) | | | | | | |
| Mean ± SD | 6.53 ± 4.37 | 4.81 ± 1.91 | 3.57 ± 1.84 | 4.65 ± 2.72 | $p = 0.010$ * | $p = 0.823$ * |
| Range (min; max) | (0.60; 15.09) | (1.08; 7.78) | (0.00; 6.55) | (1.06; 9.70) | | |

* Paired *t*-test (normal distribution of differences according to the Shapiro–Wilk test).

Visual inspection of AF reconstructions showed neuroanatomically further plausible fiber tract reconstructions in favor of DTI-based tractography rather than DKI-based tractography. Especially in the case of patients with a significant difference in tract volume, but also in single cases in healthy volunteers where no significant overall difference in tract volume was found, slightly more compact tract reconstructions were seen based on DTI (see Figure 4). Tract density was calculated in a coronal slice centered between the two seed regions (number of fibers divided by cross-sectional area of the tract) but overall underpinned this impression only in the case of patients for the left AF, showing significant differences between DTI- and DKI-based tractography, whereas for the right AF, no significant difference was seen. In the case of healthy volunteers, no significant differences in tract density were seen for the left or the right AF. For further details, see Tables 5 and 6.

Furthermore, visual inspection showed that DTI-based tractography was rather capable of visualizing the partially curved tracts connecting both ROIs, which was seen for the left AF in 15/19 healthy volunteers and 11/16 patients and for the right AF in 12/19 healthy volunteers and 12/16 patients. In patients, the left AF was affected by a lesion or perilesional edema in three cases and the right AF also in three cases.

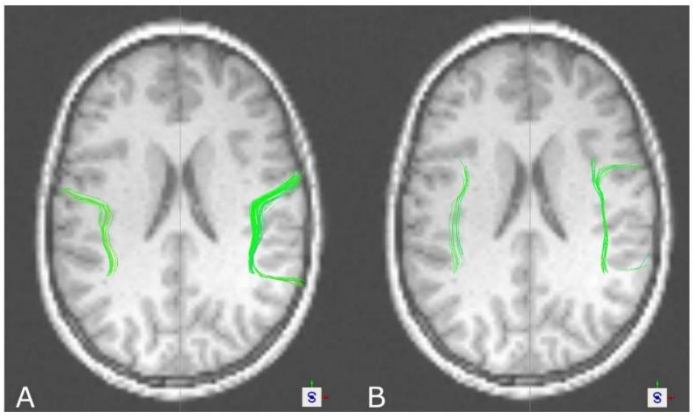


**Figure 4.** Tractography results of the AF for a healthy volunteer based on DTI (**A**) and DKI (**B**), showing more solid and compound tract reconstructions based on DTI (axial view).

## 4. Discussion

Tractography of the CST led to significantly larger tract volumes based on DKI in healthy volunteers and patients. On visual inspection of the results, reconstructions seemed more solid and compact based on DKI, which was also seen regarding tract density. Additionally, DKI-based reconstructions in contrast to DTI-based reconstructions were frequently capable of reaching a broader part of the motor cortex, in some cases connecting also to the lateral part of the motor cortex. In addition, in the case of the OR in healthy volunteers, significantly larger tract volumes were seen in DKI-based tractography. Similarly, this was seen in patients for the left, but not the right, OR. In the case of the AF, the results seem to be the opposite. Larger tract volumes, even though not significant in healthy volunteers, were seen in favor of DTI-based tractography, also going along with further neuroanatomically plausible reconstructions. Due to a lack of ground truth data to compare against for verification of the results, besides the tract volume as one of the most commonly used measures of comparing tractography results between groups or algorithms to interpret the results, tract reconstructions were assessed visually, underpinned by a measure of tract density at a representative localization.

There is a general consensus for further sophisticated methods to be applied for reconstruction and visualization of major white matter tracts in order to overcome the limitations of the routinely used DTI model [5,67,68]. Several approaches exist to define which model and method to use in which scenario, and various approaches have been compared [69–72], notably showing, so far, the weakest results for DTI-based methods. Most methods therefore rely on extensive acquisition times (e.g., single-/multi-shell HARDI data) to generate complex data sets [72,73] not suitable for clinical use. DKI only extends DTI using an additional high b-value, approximately doubling the required acquisition time. Even though HARDI acquisition is also possible for DKI, the use of 30 directions is recommended to estimate sufficient DKI metrics at shorter acquisition times [41,74]. However, DKI is usually not included in these comparative studies, even though DKI extends the DTI model using kurtosis to model non-Gaussian diffusion properties.

Whereas most studies focus on DKI's capability of detecting pathological alterations more precisely than by using DTI, studies including DKI-based tractography are, so far, rare. Leote et al. investigated DKI-based fiber tractography based on 1.5 T MRI data, not being evaluated before, for reconstructions of the CST in eight healthy volunteers

as well as three glioma patients [42]. No difference between tract sizes of patients and healthy volunteers was seen, but no comparison of DTI- and DKI-based tractography regarding tract sizes was performed. In another study, Leote et al. compared DTI- and DKI-based fiber tractography of the CST in nine patients with space-occupying lesions [43]. Overall, more voluminous fiber tracts were seen based on DKI, as well as curvilinear fibers above the lesion not visible based on DTI in five cases, underpinning the findings of the present study. Another study compared tractography and analyzed the number of streamlines within the corpus callosum and internal capsule and showed improved fiber-crossing resolution in all three healthy subjects in the case of the corpus callosum but not of the internal capsule [44]. Glenn et al. compared DTI, DKI, and DSI data in three healthy volunteers [75], with a major focus on the methods' capability of resolving complex fiber microarchitecture rather than tractography results. They showed that DKI enables the detection of crossing fibers, resulting in pronounced improvements compared to DTI. Results also indicated comparable results across DKI and DSI data, suggesting DKI can be used in a clinical setting due to reduced acquisition times. Results of DKI-based tractography regarding tract volumes of the CST are in line with the previous literature, whereas DKI-based tractography on the AF and OR is not reported so far.

Fiber tractography of the OR is notoriously challenging due to its neuroanatomical complexity, low fiber density, sharp curvature, high variability, and fan-like structure [76–78]. In addition, the temporal stem contains multiple fibers impacting accurate delineation from each other [79–81], and some technical aspects such as low spatial resolution, low signal-to-noise ratio, and susceptibility artifacts might compromise tractography of the OR [78]. As previously reported, DTI-based reconstructions of the OR often suffer from inaccuracies, with several levels of success of tractography [82,83]. Neto Henriques et al. showed the potential of DKI to resolve fiber crossings of variable angulation in contrast to DTI. Therefore, complex fiber architectures such as the OR should also be resolved more adequately using DKI [30]. This seems to be in concordance with the findings of this study, where at least more solid and compact reconstructions were seen using DKI compared to further sparse representations given by the DTI-based approach, which was also seen in significantly larger tract volumes and tract density in healthy volunteers (left and right OR). However, in patients, analogous results regarding tract volume were only seen for the left but not the right hemisphere. This might be caused by the study cohort that included cases with tumors especially affecting this tract and thereby possibly lowering the effect. Brain tumors cause histological distortion and increase microstructure complexity [24]. Leote et al. postulated in the case of the CST that especially in regions affected by a brain tumor, DTI metrics are more affected than DKI metrics, leading to the hypothesis that DKI-based tractography is more suitable to characterize the underlying microstructure [42].

Surprisingly, in the case of the AF, larger tract volumes were seen in favor of DTI-based tractography yielding no significant differences in healthy volunteers but in patients. In DKI-based fiber tractography, reconstructions often stopped early and frequently did not connect the ROIs properly. With a lack of other studies on DKI-based tractography of the AF, results can be explained only speculatively. Neto Henriques et al. analyzed the 3D geometry of the diffusion kurtosis tensor and proposed that tractography results might depend on the orientation of the fiber bundle and its curvature. Ascending fibers seem to follow more concave and convex pathways and should reflect small fanning angles to be better resolved by DKI-based approaches [30], which might not be the case for the AF, with its close relation to other language-related tracts, such as the superior longitudinal fascicle. Lazar et al. hypothesized that with the increasing number of fiber directions, especially almost perpendicular crossings can be resolved better than crossings with small angles [26]. In the case of the AF with other tracts running nearby with similar fiber directions, visualizing those tracts might be affected. In this way, DKI-based tractography might not be suitable for the AF. This might also be in line with results reported by Loucao et al., who compared DTI- and DKI-based tractography in different ROIs and showed opposed results in favor of DTI or DKI [44], or results reported by Neto Henriques et al.,

who compared the kurtosis tensor vs. DKI-based tractography, leading to opposed results in different regions (corpus callosum, internal capsule) [30]. This also supports the above-mentioned idea on defining which model and method to use in which scenario in order to find the best-fitting approach for every patient [69–72].

Even though DKI-based tractography of the CST and OR seems to possibly overcome some drawbacks of the DTI-based approach, tract appearance (visual inspection regarding fanning/curvature, tract density) varied across the cases, e.g., not all cases showing fanning within the motor cortex in healthy volunteers and patients. Besides tract-specific demands on tractography algorithms, there might also be subject-specific challenges in the tractography approach, such as decreased/altered white matter integrity related to pathological conditions (tumor, edema) or aging (reduced FA [84]), as patients in this retrospective study were significantly older than the cohort of heathy volunteers. In addition, post-processing-related issues could be considered, such as artifacts and registration inaccuracies. In the case of the AF, contrary to the CST and OR, DKI seems to be even less capable of resolving the AF, while the DTI-based approach in these cases leads to plausible results. This even further supports the idea of individualized approaches depending on the specific subject's and tract's demands and incorporating shortcomings of image processing steps. Even though not for all tracts, DKI seems to be one possible approach to overcoming some drawbacks of DTI under clinical time constraints, worthy to be further investigated for specific white matter tracts, such as the CST and OR, while other approaches need to be investigated for other tracts such as the AF.

However, there is a need for approaches considering not only physiological challenges but also clinical constraints (compliance, short acquisition times). Considering various sophisticated approaches already available in basic neuroscience, there is still a delay of integration in neurosurgical procedures, mainly due to time-consuming data acquisition and complex processing pipelines. DKI, however, still provides short acquisition times, easily being integrated in the clinical workflow, and working as an extension of DTI, it still provides an estimation of the diffusion tensor and DTI-associated metrics used in routine clinical practice. Supported by the results of this study, especially in case of the CST but also the OR, DKI seems to support the neuroanatomically plausible visualization of fiber tract resection, even when DTI only leads to sparse reconstruction or even fails to provide plausible reconstructions at all, and could thereby be a valuable complement to DTI-based tractography.

So far, there is no real general gold standard for acquisition, parameter definition, or post-processing pipelines (post-processing, model, tractography algorithm, visualization, etc.) for the analysis of DWI data and fiber tractography. In this way, for example, even scanner manufacturer, field strength, and MR acquisition parameters influence DTI-derived parameters that are used for fiber tractography, such as scan repetitions, choice of the maximum b-value, number of diffusion-encoding gradients, the gradient-sampling scheme, image resolution, and echo and repetition times [85], and have to be kept in mind when analyzing and interpreting study results. Another important general issue arises from the use of the b-matrix, usually automatically generated by the scanning system. These typically do not consider, e.g., imaging gradient effects and coupling of imaging and diffusion gradients and provide constant b-matrix values across the whole imaging volume, leading to systematic errors, as previously described by Borkowski et al. [86] and Krzyzak et al. [87]. In those studies, a new approach called b-matrix spatial distribution in DTI (BSD-DTI) was presented investigating an anisotropic phantom with ground truth knowledge of spatial distribution of the diffusion tensor to gain information about the voxel-by-voxel spatial dependence of the b-matrix, independent of sequence-specific parameters. Comparing the application of the traditional scanner-related b-matrix and the BSD-DTI-based b-matrix, systematic intra- and interslice deviations are seen, leading to a more accurate determination of diffusion coefficients as well as the orientation of the diffusion tensor, thereby also affecting DTI-based parameters and related fiber tractography results. Even though only applied in some recent studies [88,89], applying a BSD-DTI phantom-

based approach to accurately defining the b-matrix and therefore also to more accurately estimating the diffusion tensor characteristics and related information could, in general, be considered to reduce uncertainty within the data.

However, certain limitations of the study should be mentioned that should be addressed in further investigations to support and broadly quantify these findings. First, limitations could be found in DWI data themselves, such as low spatial resolution, reduced signal-to-noise ratio, and artifacts due to susceptibility or pulsation, that might be accounted for to reduce physiological and physical bias. For example, a higher TE due to an increased maximum b-value, as used here, in comparison to acquisition of a standard DTI data set (maximum b-value of 1000 s/mm$^2$) might lead to a lower signal-to-noise ratio and increased susceptibility and distortion artifacts and thereby also might affect scalar parameters such as the FA, typically used for fiber tractography [85,90,91]. Non-linear geometric distortions, for example, could be addressed as they are supposed to affect the tractography of all three tracts, which can be accounted for by acquisition of additional DWI data with an inverse phase encoding direction. Additionally, the patient cohort was heterogeneous due to the location of the space-occupying lesion, with tracts variably being affected by a tumor or not. In addition, in this retrospective study, age significantly varied between healthy volunteers and patients, affecting diffusion parameters, even though no direct comparison was performed. Finally, there was a lack of a true gold standard to verify and validate fiber tractography, as tract volume, tract density, and tract appearance, not yielding immediate quantitative information on anatomical correctness. To validate the results, phantom studies (simulation or hardware model) or ex vivo specimens (e.g., postmortem MRI and dissection) can be used [92], but nevertheless, the application and evaluation in vivo needs to be further investigated, for example, using intrasurgical mapping techniques in a larger cohort of patients.

## 5. Conclusions

In this study, DKI- and DTI-based fiber tractography of three major white matter tracts, the CST, OR, and AF, was investigated in healthy volunteers and glioma patients to evaluate the potential of DKI to overcome limitations of DTI-based fiber tractography, often underestimating the spatial extent of major white matter tracts. The resulting fiber tracts were inspected visually due to neuroanatomical plausibility and appearance, as well as objectively compared using tract volume and fiber density.

In the case of the CST, DKI-based tractography led to more solid and compound tracts with a larger tract volume, also, in part, being capable of visualizing fibers connecting to the lateral motor cortex. Even in the absence of comparable studies in the case of the OR, our results are also in line with the theory of DKI's capability to resolve multi-fiber populations, especially of tracts crossing more or less perpendicularly, leading to enhanced tract visualization based on DKI. For the AF, inverse results were found, with DTI-based fiber tractography seeming to be comparable or even more plausible than DKI-based tractography according to visual inspection and tract volume. Particularly in patients, this effect is more considerable. As DKI-based fiber tractography of the AF has not been investigated so far, one can only speculate that DKI might be compromised in cases of multi-fiber populations crossing in small angles and in cases of strong curvature, such as for the AF.

These results (solid and compact vs. sparse reconstructions, along with larger tract volumes) indicate that DKI-based tractography possesses the potential to contribute to improved fiber tractography of the CST and OR in routine clinical practice, especially under clinical time constraints, compared to DTI but needs to be further investigated and evaluated in clinical applications (e.g., intraoperative stimulation for verification). However, for the AF, alternative approaches need to be explored to overcome the limitations of DTI-based fiber tractography, supporting the general consensus to define specific models and methods for application of single tract reconstructions to optimize white matter tract visualization. Nevertheless, DKI seems to be a promising method, complementary to

DTI, to provide robust visualization of selected major white matter tracts such as the CST and OR.

**Author Contributions:** Conceptualization: M.H.A.B.; data curation: M.H.A.B. and J.E.; formal analysis: M.H.A.B. and J.E.; investigation: M.H.A.B. and J.E.; methodology: M.H.A.B. and B.C.; project administration: M.H.A.B. and C.N.; resources: M.H.A.B., B.C., C.N., and B.S.; supervision: M.H.A.B., C.N., and B.S.; validation: J.E.; visualization: M.H.A.B. and J.E.; writing—original draft: M.H.A.B. and B.S.; writing—review and editing: M.H.A.B., J.E., B.C., C.N., and B.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee of the University of Marburg (reference no. 09/13; March 2013).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on reasonable request from the corresponding author. The data are not publicly available due to ethical reasons.

**Acknowledgments:** We would like to thank J. W. Bartsch for proofreading the manuscript.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Appendix A

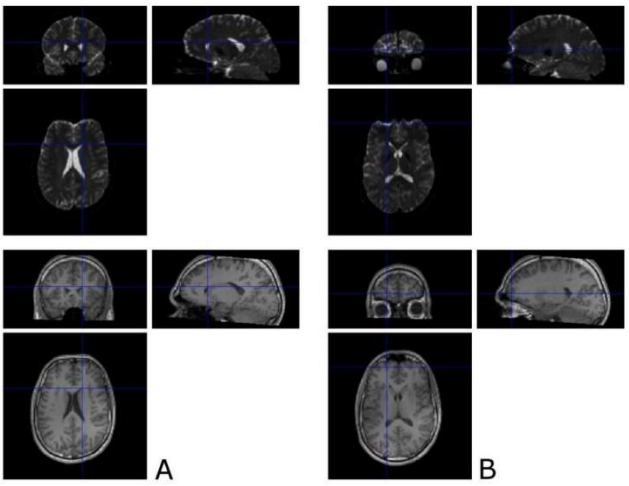


**Figure A1.** Visual inspection of registration quality (DWI: diffusion weighted imaging, T1) using the CheckReg tool implemented in Statistical Parametric Mapping (SPM) comparing the location of several anatomical landmarks such as the edge of the ventricles (**A**), showing a good match, and the frontal border (**B**) within the DWI data, showing a slight mismatch in the T1-weighted data sets due to non-linear distortions within the DWI data. This mismatch will be compensated for by the definition and enlargement of regions of interest for fiber tractography.

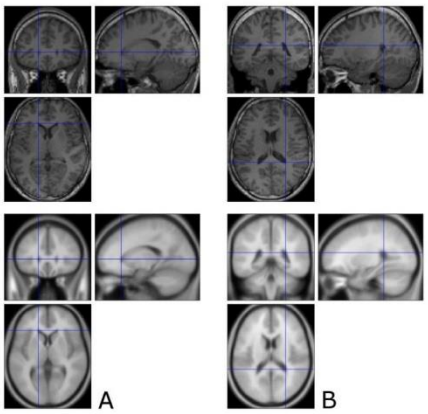


**Figure A2.** Visual inspection of registration quality during normalization using the CheckReg tool implemented in SPM comparing the location of several anatomical landmarks such as the edges of the ventricles ((**A**): ventral part, (**B**): dorsal part), showing a good correspondence between the template space (lower part) and the non-linearly deformed single-subject T1-weighted image (upper part).

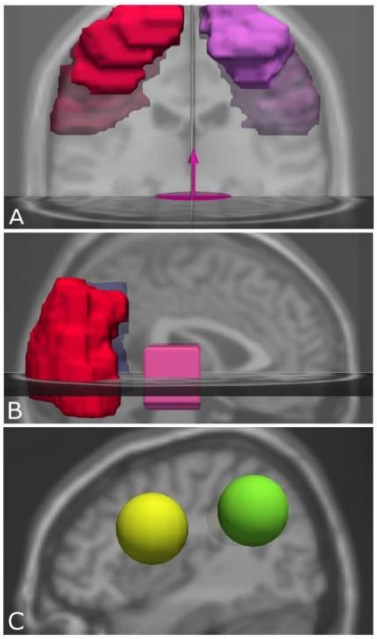


**Figure A3.** Definition of regions of interest (ROIs) for the CST (**A**), covering the precentral gyrus as well as the cerebral peduncles; for the OR (**B**), covering the visual cortex and the lateral geniculate nucleus (LGN); and for the AF (**C**), covering the regions of the horizontal part and the descending portion of the AF.

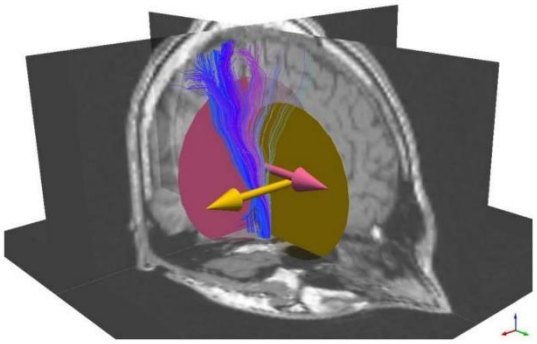

**Figure A4.** Definition of exemplary two exclude regions (2D circles) for initial refinement of the CST tractography results to eliminate fibers connecting to the cerebellum (pink ROI) and fibers crossing to the other hemisphere (yellow ROI).

## References


1. Kuhnt, D.; Becker, A.; Ganslandt, O.; Bauer, M.; Buchfelder, M.; Nimsky, C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol.* **2011**, *13*, 1339–1348. [CrossRef]
2. Nimsky, C.; Ganslandt, O.; Buchfelder, M.; Fahlbusch, R. Intraoperative visualization for resection of gliomas: The role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI. *Neurol. Res.* **2006**, *28*, 482–487. [CrossRef] [PubMed]
3. Nimsky, C.; Ganslandt, O.; Hastreiter, P.; Wang, R.; Benner, T.; Sorensen, A.G.; Fahlbusch, R. Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery* **2005**, *56*, 130–137. [CrossRef] [PubMed]
4. Essayed, W.I.; Zhang, F.; Unadkat, P.; Cosgrove, G.R.; Golby, A.J.; O'Donnell, L.J. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art. *Neuroimage Clin.* **2017**, *15*, 659–672. [CrossRef] [PubMed]
5. Nimsky, C.; Bauer, M.; Carl, B. Merits and Limits of Tractography Techniques for the Uninitiated. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* **2016**, *43*, 37–60. [CrossRef]
6. Kinoshita, M.; Yamada, K.; Hashimoto, N.; Kato, A.; Izumoto, S.; Baba, T.; Maruno, M.; Nishimura, T.; Yoshimine, T. Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: Initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. *Neuroimage* **2005**, *25*, 424–429. [CrossRef]
7. Mohammadi, S.; Moller, H.E.; Kugel, H.; Muller, D.K.; Deppe, M. Correcting eddy current and motion effects by affine whole-brain registrations: Evaluation of three-dimensional distortions and comparison with slicewise correction. *Magn. Reson. Med.* **2010**, *64*, 1047–1056. [CrossRef] [PubMed]
8. Ruthotto, L.; Kugel, H.; Olesch, J.; Fischer, B.; Modersitzki, J.; Burger, M.; Wolters, C.H. Diffeomorphic susceptibility artifact correction of diffusion-weighted magnetic resonance images. *Phys. Med. Biol.* **2012**, *57*, 5715–5731. [CrossRef] [PubMed]
9. Merhof, D.; Soza, G.; Stadlbauer, A.; Greiner, G.; Nimsky, C. Correction of susceptibility artifacts in diffusion tensor data using non-linear registration. *Med. Image Anal.* **2007**, *11*, 588–603. [CrossRef]
10. Gerhardt, J.; Sollmann, N.; Hiepe, P.; Kirschke, J.S.; Meyer, B.; Krieg, S.M.; Ringel, F. Retrospective distortion correction of diffusion tensor imaging data by semi-elastic image fusion—Evaluation by means of anatomical landmarks. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2019**, *183*, 105387. [CrossRef]
11. Habib, J.; Auer, D.P.; Morgan, P.S. A quantitative analysis of the benefits of cardiac gating in practical diffusion tensor imaging of the brain. *Magn. Reson. Med.* **2010**, *63*, 1098–1103. [CrossRef] [PubMed]
12. Bopp, M.H.A.; Yang, J.; Nimsky, C.; Carl, B. The effect of pulsatile motion and cardiac-gating on reconstruction and diffusion tensor properties of the corticospinal tract. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 11204. [CrossRef] [PubMed]
13. Reinges, M.H.; Schoth, F.; Coenen, V.A.; Krings, T. Imaging of postthalamic visual fiber tracts by anisotropic diffusion weighted MRI and diffusion tensor imaging: Principles and applications. *Eur. J. Radiol.* **2004**, *49*, 91–104. [CrossRef]
14. Yang, J.; Carl, B.; Nimsky, C.; Bopp, M.H.A. The impact of position-orientation adaptive smoothing in diffusion weighted imaging-From diffusion metrics to fiber tractography. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0233474. [CrossRef] [PubMed]
15. Bopp, M.H.; Pietruk, P.M.; Nimsky, C.; Carl, B. Fiber tractography of the optic radiations: Impact of diffusion model, voxel shape and orientation. *J. Neurosurg. Sci.* **2019**. [CrossRef]
16. Fernandez-Miranda, J.C.; Pathak, S.; Engh, J.; Jarbo, K.; Verstynen, T.; Yeh, F.C.; Wang, Y.; Mintz, A.; Boada, F.; Schneider, W.; et al. High-definition fiber tractography of the human brain: Neuroanatomical validation and neurosurgical applications. *Neurosurgery* **2012**, *71*, 430–453. [CrossRef] [PubMed]

17. Behrens, T.E.; Berg, H.J.; Jbabdi, S.; Rushworth, M.F.; Woolrich, M.W. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage* **2007**, *34*, 144–155. [CrossRef]
18. Tuch, D.S.; Reese, T.G.; Wiegell, M.R.; Makris, N.; Belliveau, J.W.; Wedeen, V.J. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn. Reson. Med.* **2002**, *48*, 577–582. [CrossRef] [PubMed]
19. Tuch, D.S. Q-ball imaging. *Magn. Reson. Med.* **2004**, *52*, 1358–1372. [CrossRef]
20. Wedeen, V.J.; Wang, R.P.; Schmahmann, J.D.; Benner, T.; Tseng, W.Y.; Dai, G.; Pandya, D.N.; Hagmann, P.; D'Arceuil, H.; de Crespigny, A.J. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers. *Neuroimage* **2008**, *41*, 1267–1277. [CrossRef]
21. Michailovich, O.; Rathi, Y.; Dolui, S. Spatially regularized compressed sensing for high angular resolution diffusion imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* **2011**, *30*, 1100–1115. [CrossRef] [PubMed]
22. Kuhnt, D.; Bauer, M.H.; Sommer, J.; Merhof, D.; Nimsky, C. Optic radiation fiber tractography in glioma patients based on high angular resolution diffusion imaging with compressed sensing compared with diffusion tensor imaging—Initial experience. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e70973. [CrossRef]
23. Kuhnt, D.; Bauer, M.H.; Egger, J.; Richter, M.; Kapur, T.; Sommer, J.; Merhof, D.; Nimsky, C. Fiber tractography based on diffusion tensor imaging compared with high-angular-resolution diffusion imaging with compressed sensing: Initial experience. *Neurosurgery* **2013**, *72* (Suppl. S1), 165–175. [CrossRef]
24. Jensen, J.H.; Helpern, J.A. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed.* **2010**, *23*, 698–710. [CrossRef] [PubMed]
25. Jensen, J.H.; Helpern, J.A.; Ramani, A.; Lu, H.; Kaczynski, K. Diffusional kurtosis imaging: The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.* **2005**, *53*, 1432–1440. [CrossRef]
26. Lazar, M.; Jensen, J.H.; Xuan, L.; Helpern, J.A. Estimation of the orientation distribution function from diffusional kurtosis imaging. *Magn. Reson. Med.* **2008**, *60*, 774–781. [CrossRef] [PubMed]
27. Steven, A.J.; Zhuo, J.; Melhem, E.R. Diffusion kurtosis imaging: An emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2014**, *202*, W26–W33. [CrossRef] [PubMed]
28. Lazar, M. Mapping brain anatomical connectivity using white matter tractography. *NMR Biomed.* **2010**, *23*, 821–835. [CrossRef] [PubMed]
29. Jensen, J.H.; Helpern, J.A.; Tabesh, A. Leading non-Gaussian corrections for diffusion orientation distribution function. *NMR Biomed.* **2014**, *27*, 202–211. [CrossRef] [PubMed]
30. Neto Henriques, R.; Correia, M.M.; Nunes, R.G.; Ferreira, H.A. Exploring the 3D geometry of the diffusion kurtosis tensor–impact on the development of robust tractography procedures and novel biomarkers. *Neuroimage* **2015**, *111*, 85–99. [CrossRef]
31. Abdalla, G.; Dixon, L.; Sanverdi, E.; Machado, P.M.; Kwong, J.S.W.; Panovska-Griffiths, J.; Rojas-Garcia, A.; Yoneoka, D.; Veraart, J.; Van Cauter, S.; et al. The diagnostic role of diffusional kurtosis imaging in glioma grading and differentiation of gliomas from other intra-axial brain tumours: A systematic review with critical appraisal and meta-analysis. *Neuroradiology* **2020**, *62*, 791–802. [CrossRef]
32. Van Cauter, S.; De Keyzer, F.; Sima, D.M.; Sava, A.C.; D'Arco, F.; Veraart, J.; Peeters, R.R.; Leemans, A.; Van Gool, S.; Wilms, G.; et al. Integrating diffusion kurtosis imaging, dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI, and short echo time chemical shift imaging for grading gliomas. *Neuro Oncol.* **2014**, *16*, 1010–1021. [CrossRef] [PubMed]
33. Jiang, R.; Jiang, J.; Zhao, L.; Zhang, J.; Zhang, S.; Yao, Y.; Yang, S.; Shi, J.; Shen, N.; Su, C.; et al. Diffusion kurtosis imaging can efficiently assess the glioma grade and cellular proliferation. *Oncotarget* **2015**, *6*, 42380–42393. [CrossRef] [PubMed]
34. Raja, R.; Sinha, N.; Saini, J.; Mahadevan, A.; Rao, K.N.; Swaminathan, A. Assessment of tissue heterogeneity using diffusion tensor and diffusion kurtosis imaging for grading gliomas. *Neuroradiology* **2016**, *58*, 1217–1231. [CrossRef]
35. Hempel, J.M.; Bisdas, S.; Schittenhelm, J.; Brendle, C.; Bender, B.; Wassmann, H.; Skardelly, M.; Tabatabai, G.; Vega, S.C.; Ernemann, U.; et al. In vivo molecular profiling of human glioma using diffusion kurtosis imaging. *J. Neurooncol.* **2017**, *131*, 93–101. [CrossRef]
36. Tietze, A.; Hansen, M.B.; Ostergaard, L.; Jespersen, S.N.; Sangill, R.; Lund, T.E.; Geneser, M.; Hjelm, M.; Hansen, B. Mean Diffusional Kurtosis in Patients with Glioma: Initial Results with a Fast Imaging Method in a Clinical Setting. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2015**, *36*, 1472–1478. [CrossRef]
37. Delgado, A.F.; Fahlstrom, M.; Nilsson, M.; Berntsson, S.G.; Zetterling, M.; Libard, S.; Alafuzoff, I.; van Westen, D.; Latt, J.; Smits, A.; et al. Diffusion Kurtosis Imaging of Gliomas Grades II and III—A Study of Perilesional Tumor Infiltration, Tumor Grades and Subtypes at Clinical Presentation. *Radiol. Oncol.* **2017**, *51*, 121–129. [CrossRef] [PubMed]
38. Goryawala, M.Z.; Heros, D.O.; Komotar, R.J.; Sheriff, S.; Saraf-Lavi, E.; Maudsley, A.A. Value of diffusion kurtosis imaging in assessing low-grade gliomas. *J. Magn. Reson. Imaging* **2018**, *48*, 1551–1558. [CrossRef] [PubMed]
39. Li, F.; Shi, W.; Wang, D.; Xu, Y.; Li, H.; He, J.; Zeng, Q. Evaluation of histopathological changes in the microstructure at the center and periphery of glioma tumors using diffusional kurtosis imaging. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2016**, *151*, 120–127. [CrossRef]
40. Zhang, J.; Jiang, J.; Zhao, L.; Zhang, J.; Shen, N.; Li, S.; Guo, L.; Su, C.; Jiang, R.; Zhu, W. Survival prediction of high-grade glioma patients with diffusion kurtosis imaging. *Am. J. Transl. Res.* **2019**, *11*, 3680–3688.
41. Glenn, G.R.; Helpern, J.A.; Tabesh, A.; Jensen, J.H. Optimization of white matter fiber tractography with diffusional kurtosis imaging. *NMR Biomed.* **2015**, *28*, 1245–1256. [CrossRef]

42. Leote, J.; Nunes, R.G.; Cerqueira, L.; Loucao, R.; Ferreira, H.A. Reconstruction of white matter fibre tracts using diffusion kurtosis tensor imaging at 1.5T: Pre-surgical planning in patients with gliomas. *Eur. J. Radiol. Open* **2018**, *5*, 20–23. [CrossRef]
43. Leote, J.; Nunes, R.; Cerqueira, L.; Ferreira, H.A. Corticospinal MRI tractography in space-occupying brain lesions by diffusion tensor and kurtosis imaging methods. *EJNMMI Phys.* **2015**, *2*, A82. [CrossRef] [PubMed]
44. Loução, R.; Nunes, R.G.; Neto-Henriques, R.; Correia, M.; Ferreira, H. Human brain tractography: A DTI vs DKI comparison analysis. In Proceedings of the IEEE 4th Portuguese Meeting on Bioengineering (ENBENG), Porto, Portugal, 26–28 February 2015.
45. Leemans, A.; Jones, D.K. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magn. Reson. Med.* **2009**, *61*, 1336–1349. [CrossRef] [PubMed]
46. Tabesh, A.; Jensen, J.H.; Ardekani, B.A.; Helpern, J.A. Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging. *Magn. Reson. Med.* **2011**, *65*, 823–836. [CrossRef]
47. Wang, R.; Benner, T.; Sorensen, A.; Wedeen, V.J. Diffusion Toolkit: A Software Package for Diffusion Imaging Data Processing and Tractography. In Proceedings of the 15th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Kumamoto, Japan, 18–21 June 2018.
48. Hattingen, E.; Rathert, J.; Jurcoane, A.; Weidauer, S.; Szelenyi, A.; Ogrezeanu, G.; Seifert, V.; Zanella, F.E.; Gasser, T. A standardised evaluation of pre-surgical imaging of the corticospinal tract: Where to place the seed ROI. *Neurosurg. Rev.* **2009**, *32*, 445–456. [CrossRef] [PubMed]
49. Reich, D.S.; Smith, S.A.; Jones, C.K.; Zackowski, K.M.; van Zijl, P.C.; Calabresi, P.A.; Mori, S. Quantitative characterization of the corticospinal tract at 3T. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2006**, *27*, 2168–2178. [PubMed]
50. Winston, G.P.; Daga, P.; Stretton, J.; Modat, M.; Symms, M.R.; McEvoy, A.W.; Ourselin, S.; Duncan, J.S. Optic radiation tractography and vision in anterior temporal lobe resection. *Ann. Neurol.* **2012**, *71*, 334–341. [CrossRef]
51. Yogarajah, M.; Focke, N.K.; Bonelli, S.; Cercignani, M.; Acheson, J.; Parker, G.J.; Alexander, D.C.; McEvoy, A.W.; Symms, M.R.; Koepp, M.J.; et al. Defining Meyer's loop-temporal lobe resections, visual field deficits and diffusion tensor tractography. *Brain* **2009**, *132*, 1656–1668. [CrossRef] [PubMed]
52. Wu, W.; Rigolo, L.; O'Donnell, L.J.; Norton, I.; Shriver, S.; Golby, A.J. Visual pathway study using in vivo diffusion tensor imaging tractography to complement classic anatomy. *Neurosurgery* **2012**, *70*, 145–156; discussion 156. [CrossRef] [PubMed]
53. Lin, J.J.; Riley, J.D.; Juranek, J.; Cramer, S.C. Vulnerability of the frontal-temporal connections in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* **2008**, *82*, 162–170. [CrossRef]
54. Vernooij, M.W.; Smits, M.; Wielopolski, P.A.; Houston, G.C.; Krestin, G.P.; van der Lugt, A. Fiber density asymmetry of the arcuate fasciculus in relation to functional hemispheric language lateralization in both right- and left-handed healthy subjects: A combined fMRI and DTI study. *Neuroimage* **2007**, *35*, 1064–1076. [CrossRef] [PubMed]
55. Eickhoff, S.B.; Paus, T.; Caspers, S.; Grosbras, M.H.; Evans, A.C.; Zilles, K.; Amunts, K. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *Neuroimage* **2007**, *36*, 511–521. [CrossRef]
56. Eickhoff, S.B.; Heim, S.; Zilles, K.; Amunts, K. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage* **2006**, *32*, 570–582. [CrossRef]
57. Eickhoff, S.B.; Stephan, K.E.; Mohlberg, H.; Grefkes, C.; Fink, G.R.; Amunts, K.; Zilles, K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* **2005**, *25*, 1325–1335. [CrossRef] [PubMed]
58. Woolrich, M.W.; Jbabdi, S.; Patenaude, B.; Chappell, M.; Makni, S.; Behrens, T.; Beckmann, C.; Jenkinson, M.; Smith, S.M. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage* **2009**, *45*, S173–S186. [CrossRef]
59. Jenkinson, M.; Beckmann, C.F.; Behrens, T.E.; Woolrich, M.W.; Smith, S.M. Fsl. *Neuroimage* **2012**, *62*, 782–790. [CrossRef]
60. Smith, S.M.; Jenkinson, M.; Woolrich, M.W.; Beckmann, C.F.; Behrens, T.E.; Johansen-Berg, H.; Bannister, P.R.; De Luca, M.; Drobnjak, I.; Flitney, D.E.; et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* **2004**, *23* (Suppl. S1), S208–S219. [CrossRef] [PubMed]
61. Catani, M.; Thiebaut de Schotten, M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* **2008**, *44*, 1105–1132. [CrossRef]
62. Dini, L.I.; Vedolin, L.M.; Bertholdo, D.; Grando, R.D.; Mazzola, A.; Dini, S.A.; Isolan, G.R.; da Costa, J.C.; Campero, A. Reproducibility of quantitative fiber tracking measurements in diffusion tensor imaging of frontal lobe tracts: A protocol based on the fiber dissection technique. *Surg. Neurol. Int.* **2013**, *4*, 51. [CrossRef] [PubMed]
63. Wassermann, D.; Makris, N.; Rathi, Y.; Shenton, M.; Kikinis, R.; Kubicki, M.; Westin, C.F. The white matter query language: A novel approach for describing human white matter anatomy. *Brain Struct. Funct.* **2016**, *221*, 4705–4721. [CrossRef]
64. Martino, J.; De Witt Hamer, P.C.; Vergani, F.; Brogna, C.; de Lucas, E.M.; Vazquez-Barquero, A.; Garcia-Porrero, J.A.; Duffau, H. Cortex-sparing fiber dissection: An improved method for the study of white matter anatomy in the human brain. *J. Anat.* **2011**, *219*, 531–541. [CrossRef] [PubMed]
65. Sydnor, V.J.; Rivas-Grajales, A.M.; Lyall, A.E.; Zhang, F.; Bouix, S.; Karmacharya, S.; Shenton, M.E.; Westin, C.F.; Makris, N.; Wassermann, D.; et al. A comparison of three fiber tract delineation methods and their impact on white matter analysis. *Neuroimage* **2018**, *178*, 318–331. [CrossRef]
66. Zhang, H.; Awate, S.P.; Das, S.R.; Woo, J.H.; Melhem, E.R.; Gee, J.C.; Yushkevich, P.A. A tract-specific framework for white matter morphometry combining macroscopic and microscopic tract features. *Med. Image Anal.* **2010**, *14*, 666–673. [CrossRef]
67. Nimsky, C. Fiber tracking—We should move beyond diffusion tensor imaging. *World Neurosurg.* **2014**, *82*, 35–36. [CrossRef] [PubMed]

68. Farquharson, S.; Tournier, J.D.; Calamante, F.; Fabinyi, G.; Schneider-Kolsky, M.; Jackson, G.D.; Connelly, A. White matter fiber tractography: Why we need to move beyond DTI. *J. Neurosurg.* **2013**, *118*, 1367–1377. [CrossRef]
69. Neher, P.F.; Descoteaux, M.; Houde, J.C.; Stieltjes, B.; Maier-Hein, K.H. Strengths and weaknesses of state of the art fiber tractography pipelines—A comprehensive in-vivo and phantom evaluation study using Tractometer. *Med. Image Anal.* **2015**, *26*, 287–305. [CrossRef]
70. Wilkins, B.; Lee, N.; Gajawelli, N.; Law, M.; Lepore, N. Fiber estimation and tractography in diffusion MRI: Development of simulated brain images and comparison of multi-fiber analysis methods at clinical b-values. *Neuroimage* **2015**, *109*, 341–356. [CrossRef] [PubMed]
71. Cote, M.A.; Girard, G.; Bore, A.; Garyfallidis, E.; Houde, J.C.; Descoteaux, M. Tractometer: Towards validation of tractography pipelines. *Med. Image Anal.* **2013**, *17*, 844–857. [CrossRef]
72. Fillard, P.; Descoteaux, M.; Goh, A.; Gouttard, S.; Jeurissen, B.; Malcolm, J.; Ramirez-Manzanares, A.; Reisert, M.; Sakaie, K.; Tensaouti, F.; et al. Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion MR phantom. *Neuroimage* **2011**, *56*, 220–234. [CrossRef] [PubMed]
73. Tournier, J.D.; Mori, S.; Leemans, A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn. Reson. Med.* **2011**, *65*, 1532–1556. [CrossRef] [PubMed]
74. Marrale, M.; Collura, G.; Brai, M.; Toschi, N.; Midiri, F.; La Tona, G.; Lo Casto, A.; Gagliardo, C. Physics, Techniques and Review of Neuroradiological Applications of Diffusion Kurtosis Imaging (DKI). *Clin. Neuroradiol.* **2016**, *26*, 391–403. [CrossRef]
75. Glenn, G.R.; Kuo, L.W.; Chao, Y.P.; Lee, C.Y.; Helpern, J.A.; Jensen, J.H. Mapping the Orientation of White Matter Fiber Bundles: A Comparative Study of Diffusion Tensor Imaging, Diffusional Kurtosis Imaging, and Diffusion Spectrum Imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2016**, *37*, 1216–1222. [CrossRef] [PubMed]
76. Lim, J.C.; Phal, P.M.; Desmond, P.M.; Nichols, A.D.; Kokkinos, C.; Danesh-Meyer, H.V.; Kaye, A.H.; Moffat, B.A. Probabilistic MRI tractography of the optic radiation using constrained spherical deconvolution: A feasibility study. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0118948. [CrossRef] [PubMed]
77. Dayan, M.; Kreutzer, S.; Clark, C.A. Tractography of the optic radiation: A repeatability and reproducibility study. *NMR Biomed.* **2015**, *28*, 423–431. [CrossRef]
78. Yamamoto, T.; Yamada, K.; Nishimura, T.; Kinoshita, S. Tractography to depict three layers of visual field trajectories to the calcarine gyri. *Am. J. Ophthalmol.* **2005**, *140*, 781–785. [CrossRef] [PubMed]
79. Sherbondy, A.J.; Dougherty, R.F.; Napel, S.; Wandell, B.A. Identifying the human optic radiation using diffusion imaging and fiber tractography. *J. Vis.* **2008**, *8*, 12.1–12.11. [CrossRef]
80. Sincoff, E.H.; Tan, Y.; Abdulrauf, S.I. White matter fiber dissection of the optic radiations of the temporal lobe and implications for surgical approaches to the temporal horn. *J. Neurosurg.* **2004**, *101*, 739–746. [CrossRef] [PubMed]
81. Yamamoto, A.; Miki, Y.; Urayama, S.; Fushimi, Y.; Okada, T.; Hanakawa, T.; Fukuyama, H.; Togashi, K. Diffusion tensor fiber tractography of the optic radiation: Analysis with 6-, 12-, 40-, and 81-directional motion-probing gradients, a preliminary study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2007**, *28*, 92–96.
82. Mandelstam, S.A. Challenges of the anatomy and diffusion tensor tractography of the Meyer loop. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **2012**, *33*, 1204–1210. [CrossRef] [PubMed]
83. Catani, M.; Jones, D.K.; Donato, R.; Ffytche, D.H. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain* **2003**, *126*, 2093–2107. [CrossRef] [PubMed]
84. Yap, Q.J.; Teh, I.; Fusar-Poli, P.; Sum, M.Y.; Kuswanto, C.; Sim, K. Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: Insights from diffusion tensor imaging studies. *J. Neural Transm.* **2013**, *120*, 1369–1395. [CrossRef] [PubMed]
85. Barrio-Arranz, G.; de Luis-Garcia, R.; Tristan-Vega, A.; Martin-Fernandez, M.; Aja-Fernandez, S. Impact of MR Acquisition Parameters on DTI Scalar Indexes: A Tractography Based Approach. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0137905. [CrossRef]
86. Borkowski, K.; Krzyzak, A.T. Analysis and correction of errors in DTI-based tractography due to diffusion gradient inhomogeneity. *J. Magn. Reson.* **2018**, *296*, 5–11. [CrossRef] [PubMed]
87. Krzyzak, A.T.; Olejniczak, Z. Improving the accuracy of PGSE DTI experiments using the spatial distribution of b matrix. *Magn. Reson. Imaging* **2015**, *33*, 286–295. [CrossRef]
88. Mazur, W.; Urbanczyk-Zawadzka, M.; Banys, R.; Obuchowicz, R.; Trystula, M.; Krzyzak, A.T. Diffusion as a Natural Contrast in MR Imaging of Peripheral Artery Disease (PAD) Tissue Changes. A Case Study of the Clinical Application of DTI for a Patient with Chronic Calf Muscles Ischemia. *Diagnostics* **2021**, *11*, 92. [CrossRef]
89. Andrews, E.; Eierud, C.; Banks, D.; Harshbarger, T.; Michael, A.; Rammell, C. Effects of Lifelong Musicianship on White Matter Integrity and Cognitive Brain Reserve. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 67. [CrossRef] [PubMed]
90. Qin, W.; Yu, C.S.; Zhang, F.; Du, X.Y.; Jiang, H.; Yan, Y.X.; Li, K.C. Effects of echo time on diffusion quantification of brain white matter at 1.5 T and 3.0 T. *Magn. Reson. Med.* **2009**, *61*, 755–760. [CrossRef] [PubMed]
91. Helmer, K.G.; Chou, M.C.; Preciado, R.I.; Gimi, B.; Rollins, N.K.; Song, A.; Turner, J.; Mori, S. Multi-site Study of Diffusion Metric Variability: Characterizing the Effects of Site, Vendor, Field Strength, and Echo Time using the Histogram Distance. *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.* **2016**, *9788*. [CrossRef]
92. Schilling, K.G.; Nath, V.; Hansen, C.; Parvathaneni, P.; Blaber, J.; Gao, Y.; Neher, P.; Aydogan, D.B.; Shi, Y.; Ocampo-Pineda, M.; et al. Limits to anatomical accuracy of diffusion tractography using modern approaches. *Neuroimage* **2019**, *185*, 1–11. [CrossRef]

# 13. Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Adamkiewicz
Ahrens
Aigner
Apitzsch
Bartsch
Bauer
Baum
Baumann
Becker
Becker
Best
Bette
Bliemel
Bopp
Bösner
Braun
Bücking
Carl
Cassebaum
Cetin
Czubayko
Daut
Debus
Decher
Del Rey
Depboylu
Dietz
Dodel
Donner-Banzhoff
Fendrich
Feuser
Frink
Geks
Görg
Gress
Greulich
Heyse
Hoyer
Irqsusi
Jacobson
Jansen
Jerrentrup
Jerrentrup
Josephs
Kalder
Kann
Kanngießer
Kill
Kinscherf
Kircher
Kirschbaum
Knake
Koczulla
Köhler
Kühnert
Leonhardt
Lill
Lohoff
Maier
Moll
Moosdorf
Mutters
Neubauer
Neumüller
Nimsky
Oberkircher
Oliver
Opitz
Pagenstecher
Pankuweit
Parahuleva
Patrascan
Peterlein
Plant
Preisig-Müller
Reese
Renz
Richter
Riera-Knorrenschild
Ries
Rost
Ruchholz
Stahl
Schäfer
Schäfer
Schieffer
Schratt
Schröder
Schu
Schütz
Seifart
Sekundo
Sevinc
Skrobek
Steiniger
Steinkamp
Strik
Tackenberg
Teymoortash
Vogt
Wagner
Weihe
Werner
Westermann
Wißniowski
Wrocklage
Wulf
Zavorotnyy
Zwiorek

# 14. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Klinik für Neurochirugie des Universitätsklinikums Marburg erstellt. Für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Promotionsarbeit dort durchzuführen, danke ich Herrn Prof. Dr. Nimsky.
Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Miriam Bopp für ihre stete Unterstützung bei der Themenfindung angefangen, der Beratung bei der Erstellung dieser Arbeit und ihre Hilfe bei der statistischen Analyse, sowie für die wertvollen Korrekturvorschläge.

Ich danke von ganzem Herzen meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und auf deren bedingungslose Unterstützung ich jederzeit zählen durfte. Ebenfalls gilt mein Dank meinem Ehemann Steffen, meinem Bruder Dominik und meinen besten Freundinnen Ricarda und Daniela, bei denen ich allezeit ein offenes Ohr gefunden habe und bei denen ich fachkompetente Ratschläge und Korrekturen einholen konnte.