

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Diffusionstensor-Bildgebung als diagnostisches Verfahren
mit Schwerpunkt auf Amyotropher Lateralsklerose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Torben Prokscha

aus Soltau

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abstract	3
Einführung	5
Methodik	7
Ergebnisse	10
Diskussion	12
Literaturverzeichnis	13
Eidesstattliche Versicherung	15
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	16
Lebenslauf	33
Publikationsliste	35
Danksagung	36

Diffusionstensor-Bildgebung als diagnostisches Verfahren mit Schwerpunkt auf Amyotropher Lateralsklerose

Abstract

Introduction: Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) can be difficult from clinical symptoms alone. Diffusion tensor imaging (DTI) as a specialized magnetic resonance imaging method has been suggested as an adjunct diagnostic technique. DTI parameter changes in ALS patients have been repeatedly demonstrated, especially in the corticospinal tract (CST) as the predominantly affected structure. However, a recent meta-analysis reported only a modest discriminatory capability, questioning the value of this method as a confirmatory test in single subjects with suspected ALS. In this doctoral thesis, the influence of methodological differences in CST delineation on discriminatory capability in ALS diagnostics was investigated.

Apart from this main project, I participated in the processing of DTI data and drafting of the manuscript of one project concerning schizophrenia patients, and I was responsible for processing the muscle DTI data of healthy subjects in another project.

Methods: DTI data were acquired in 13 ALS patients and an aged-matched healthy control group. Receiver operation characteristic (ROC) curves of four different analysis methods were compared. These methods differed in the approach used to delineate the CST as the region of interest (ROI): a) manual ROI, b) combination of the manual ROI with *tract-based spatial statistics* (TBSS), c) atlas-based ROI, d) combination of the atlas-based ROI with TBSS.

Results: The newly proposed analysis method combining atlas-based ROIs with TBSS yielded an area under the curve (AUC) of 0.936, a sensitivity of 100 % and specificity of 91.67 %. These are the best results among the four analysis methods evaluated: manual ROIs (AUC = 0.846, sensitivity: 69.23 %, specificity: 91.67 %), atlas-based ROIs (AUC = 0.917, sensitivity: 76.92 %, specificity: 91.67 %), manual ROIs in combination with TBSS (AUC = 0.885, sensitivity: 76.92 %, specificity: 91.67 %).

Conclusions: Sensitivity and specificity of DTI in ALS patients strongly depend on the CST delineation approach. The method proposed in this study, a combination of an atlas-based ROI with

TBSS, is a promising fully automatic method with improved discriminatory capability compared to other approaches. It could ultimately serve as a confirmatory test in single ALS patients.

Abstract

Einleitung: Es ist unter Umständen schwierig, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) allein auf Grund klinischer Symptome zu diagnostizieren. Als eine zusätzliche diagnostische Methode wurde hier die Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) – ein spezielles Magnetresonanztomographie-Verfahren – vorgeschlagen: Abnorme DTI-Parameter wurden insbesondere im corticospinalen Trakt (CST), der bei ALS-Patienten hauptsächlich betroffenen Struktur, in unterschiedlichen Untersuchungen gezeigt. Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse fand allerdings nur eine mäßige Sensitivität und Spezifität und stellte damit den Wert dieser Methode als Bestätigungstest bei einzelnen ALS-Verdachtsfällen in Frage. Im Rahmen dieser Promotion wurde deshalb untersucht, wie methodische Unterschiede in der CST-Markierung die Sensitivität und Spezifität der Methode zur Diagnostik von ALS beeinflussen.

Neben diesem Hauptprojekt war ich bei der Auswertung der DTI-Daten und dem Verfassen des Manuskripts bei einem Projekt mit Schizophrenie-Patienten beteiligt und bei einem weiteren Projekt für die Auswertung der DTI-Daten von Muskelgewebe gesunder Probanden verantwortlich.

Methodik: DTI-Daten wurden bei 13 ALS-Patienten und einer alters-gematchten Kontrollgruppe erhoben. Kurven zur *receiver operation characteristic* (ROC) von vier verschiedenen Analysemethoden wurden miteinander verglichen. Diese Methoden unterschieden sich in der Art und Weise, wie der CST als *region of interest* (ROI) festgelegt wurde: a) manuelle ROI, b) Kombination der manuellen ROI mit *tract-based spatial statistics* (TBSS), c) atlas-basierte ROI, d) Kombination der atlas-basierten ROI mit TBSS.

Ergebnisse: Die neuartige Analysemethode, die atlas-basierte ROIs mit TBSS kombinierte, erbrachte eine *area under the curve* (AUC) von 0,936, eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 91,67 %. Dies sind die besten Ergebnisse unter den vier untersuchten Analysemethoden: manuelle ROIs (AUC = 0,846, Sensitivität: 69,23 %, Spezifität: 91,67 %), atlas-basierte ROIs (AUC = 0,917, Sensitivität: 76,92 %, Spezifität: 91,67 %), manuelle ROIs in Kombination mit TBSS (AUC = 0,885, Sensitivität: 76,92 %, Spezifität: 91,67 %).

Schlussfolgerung: Sensitivität und Spezifität von DTI bei ALS-Patienten hängen stark vom Ansatz zur Markierung des CST ab. Die in dieser Studie vorgeschlagene Kombination einer atlasbasierten ROI mit TBSS ist eine vielversprechende vollautomatische Methode mit erhöhter Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu den anderen Ansätzen und könnte in Zukunft als Bestätigungstest bei einzelnen ALS-Verdachtsfällen Verwendung finden.

Einführung

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine schnell fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die gleichzeitig das erste und zweite Motoneuron betrifft und mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von nur zwei bis drei Jahren nach Symptombeginn einhergeht. Die Diagnose basiert hauptsächlich auf klinischen Zeichen des ersten und zweiten Motoneurons. Allerdings kann eine Affektion des ersten Motoneurons durch die klinische Untersuchung allein schwer zu ergründen sein.¹

Im Rahmen der bildgebenden ALS-Diagnostik kommt die Magnetresonanztomografie (MRT) zum Einsatz, allerdings v.a. um Krankheiten auszuschließen, die eine ALS-Symptomatik imitieren können. Dies sind insbesondere zervikale Myelopathien und Anomalien des kraniozervikalen Übergangs.^{2,3} Zwar wurden auch direkte Zeichen der ALS-Pathologie in konventionellen MRT-Sequenzen berichtet, z.B. eine Hyperintensität entlang des corticospinalen Trakts (CST) in *Fluid-attenuated-inversion-recovery*- (FLAIR) Sequenzen oder T2-Hypointensitäten im Motorkortex, diese Zeichen sind aber von geringer Sensitivität und Spezifität und haben damit nur begrenzten Wert.⁴

Bisherige Studien haben gezeigt, dass Diffusionstensor-Bildgebung (*diffusion tensor imaging*, DTI) – eine spezialisierte MRT-Methode – eine Beteiligung des ersten Motoneurons, also des CST, nachweisen kann. Der CST steht im Mittelpunkt von DTI-Studien bei ALS-Patienten, da pathologische Untersuchungen eine schwerpunktmäßige Neurodegeneration in diesem Bereich gezeigt haben⁵. Zahlreiche DTI-Studien haben bei ALS-Patienten auf Gruppenebene eine Reduktion der fraktionellen Anisotropie (FA) als Parameter für mikrostrukturelle Integrität demonstriert.⁶

Eine Meta-Analyse⁷ ergab allerdings jüngst nur eine mäßige Sensitivität und Spezifität für die DTI-basierten FA-Analysen und stellte damit den Wert von DTI als Bestätigungstest auf der Ebene einzelner ALS-Verdachtsfälle in Frage: Die Autoren fassten 30 Studien zusammen, in denen FA-Werte entlang des CST zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen verglichen

wurden, und berichteten eine gepoolte Sensitivität von 0,65 und eine Spezifität von 0,67 im Hinblick auf die diagnostische Test-Genauigkeit bei ALS. Für den Vergleich der FA-Werte im CST muss dieser als Zielstruktur in den MRT-Aufnahmen zunächst identifiziert und markiert werden. Hier nutzten die ausgewerteten Studien verschiedene Ansätze.

Ein üblicher Ansatz zur Markierung des CST in den MRT-Bildern ist, eine *region of interest* (ROI) in den hinteren Schenkel der *Capsula interna* (*posterior limb of the internal capsule*, PLIC) von Hand einzuzeichnen. Nachteilig hierbei ist die Notwendigkeit eines manuellen Arbeitsschrittes, der sehr zeitintensiv sein kann und insbesondere in der klinischen Routine den Nutzen dieser Methode begrenzt. Noch schwerwiegender ist womöglich der subjektive Einfluss, der mit dem manuellen Arbeitsschritt einhergeht, so dass das Ergebnis stark vom Untersucher und dessen Erfahrung abhängig ist. Ein anderer Ansatz ohne jede Subjektivität ist, jedes *subject* mit einem standardisierten Atlas zu koregistrieren und FA-Werte aus der durch den Atlas definierten CST-ROI zu extrahieren. Bei dieser Analysemethode hängen die Ergebnisse jedoch stark von der Güte der Koregistrierung der individuellen Patientendaten mit den Atlas-Koordinaten ab. Nichtlineare Registrierungsalgorithmen schneiden hier bereits sehr gut ab, können allerdings keine perfekte anatomische Übereinstimmung garantieren. *Tract-based spatial statistics* (TBSS) stellt eine Analysemethode dar, die robust gegenüber Registrierungsproblemen ist. Sie stellt sicher, dass immer nur die höchsten FA-Werte (die die Traktmitte repräsentieren) in die Analyse eingehen.

In der vorliegenden Arbeit wurden manuelle und atlas-basierte ROI-Ansätze jeweils mit und ohne TBSS benutzt. Diese vier unterschiedlichen Ansätze wurden verglichen und untersucht, wie stark diese methodischen Unterschiede bei der CST-Festlegung die Sensitivität und Spezifität von DTI bei ALS beeinflussen.

Bei den bis hier geschilderten Aspekten zur Benutzung von DTI in der Diagnose der ALS handelt es sich um das Hauptprojekt im Rahmen meiner Promotion. DTI findet darüber hinaus auch bei vielen anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems Verwendung: Wir haben untersucht, welche Diffusivitätsveränderungen die bei Schizophrenie-Patienten beobachtete FA-Reduktion bedingen.⁸ Hier war ich an der Auswertung der Daten und dem Verfassen des Manuskripts beteiligt. Auch zur Untersuchung von Muskelfasern eignet sich DTI: Im Rahmen einer Studie an gesunden Probanden haben wir untersucht, wie sich mit DTI nicht-invasiv der Anteil verschiedener Fasertypen am Muskel erfassen lässt.⁹ Hier war ich für die Auswertung der DTI-

Daten verantwortlich. In der vorliegenden Zusammenfassung werde ich detailliert nur auf das in der Einleitung skizzierte Hauptprojekt eingehen.

Methodik

Studienkollektiv

Patienten, die die Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum zwischen Mai und August 2012 besuchten, wurden für die Teilnahme an der Studie berücksichtigt. Einschlusskriterium war die Erfüllung der revidierten El-Escorial-Kriterien für eine wahrscheinliche oder sichere ALS² gemäß der Beurteilung durch einen erfahrenen Neurologen in der Ambulanz. Ausschlusskriterien umfassten andere neurologische Vorerkrankungen oder neurochirurgische Eingriffe. Die Patienten wurden prospektiv entweder während ihres Ambulanztermins oder bereits telefonisch im Voraus über die Studie informiert und zur Teilnahme eingeladen. Darüber hinaus wurden alters-gematchte gesunde Kontrollen ohne neurologische Vorerkrankungen rekrutiert.

Weitere Ausschlusskriterien sowohl für Patienten als auch für Kontrollen waren: nicht-MRT-geeignete Metallimplantate, Klaustrophobie und die Unfähigkeit, für die Dauer der Untersuchung flach zu liegen. Alle Teilnehmer erklärten vor Studieneinschluss schriftlich ihr Einverständnis. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt (Antragsnummer: EA1/058/12) und wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 und ihren späteren Zusätzen durchgeführt.

Zwei gesunde Kontrollen und zwei Patienten mussten aufgrund von Bewegungsartefakten und folglich schlechter Bildqualität ausgeschlossen werden, sodass 12 gesunde Kontrollen (7 männlich, 5 weiblich, mittleres Alter \pm Standardabweichung (SA): 57,00 \pm 12,86 Jahre) und 13 ALS-Patienten (5 männlich, 8 weiblich, mittleres Alter \pm Standardabweichung (SA): 57,92 \pm 13,24 Jahre) für die weitere Auswertung zur Verfügung standen. Ein Patient erfüllte die Kriterien einer sicheren ALS, die übrigen 12 die Kriterien einer wahrscheinlichen ALS gemäß den revidierten El-Escorial-Kriterien.

DTI-Datenerhebung und -analyse

Die MRT-Messungen wurden mit einem 1,5-T-Scanner (Sonata, Siemens, Deutschland) mit einer konventionellen 4-Kanal-Kopfspule und einer *Single-shot*-Echoplanar-DTI-Sequenz (TR/TE=8600/95 ms; FOV = 192 mm; Matrix 96 x 96, 54 Schichten, Schichtdicke = 2 mm ohne

Lücke, 12 nicht-kollineare Richtungen, 6 Mittelungen, b -Wert = 1000 s/mm²) durchgeführt. Die Dicom-Daten wurden mittels `dcm2nii`¹⁰ ins NIfTI-Format konvertiert. Die weitere Bearbeitung fand mithilfe von Werkzeugen aus der FMRIB-Software-Bibliothek (*FMRIB software library*, FSL)^{11,12} statt. Die Vorbearbeitung beinhaltete die Hirnextraktion und die Korrektur von *eddy currents*.¹³ Ein DTI-Tensor wurde mithilfe von FMRIB's Diffusion Toolbox (FDT) an die Daten angepasst und alle *subjects* wurden nicht-linear mit einem gemeinsamen *template* mittels FMRIB's Nonlinear Image Registration Tool (FNIRT) registriert.¹⁴ Dann wurde eine TBSS-Analyse durchgeführt: Die FA-Karten aller *subjects* wurden auf ein Skelett reduziert, sodass Partialvolumeneffekte abgeschwächt und periphere Areale weißer Substanz von hoher Variabilität ausgeschlossen wurden. Bei jedem *subject* wurde nach FA-Maxima orthogonal zum Skelett gesucht und diese dann auf das Skelett rückprojiziert.

ROI-Festlegung

Vier unterschiedliche Methoden zur Identifizierung von ROIs im CST wurden miteinander verglichen: a) *Manuelle ROI (MAN_ROI)*. Eine manuelle ROI wurde bei jedem *subject* in die PLIC jeder Hemisphäre gezeichnet. b) *Kombination der manuellen ROI mit TBSS (MAN_ROI+TBSS)*. ROIs wurden manuell in die PLIC des TBSS-Skeletts jeder Hemisphäre gezeichnet. c) *Atlas-basierte ROI (ATLAS_ROI)*. CST-ROIs aus dem *JHU white matter tractography atlas*¹⁵ wurden als Maske auf der nicht-linear registrierten FA-Karte benutzt. Die nicht-lineare Registrierung der FA-Karte jedes *subjects* mit einem Standard-*template* stellt den ersten Schritt in der TBSS-Prozedur dar. d) *Kombination der atlas-basierten ROI mit TBSS (ATLAS_ROI+TBSS)*. Die Schnittmenge der Atlas-CST-ROI mit dem TBSS-Skelett wurde für diese Analyse-Methode benutzt. Ein solcher Ansatz wird nach meinem Wissen zum ersten Mal in der Auswertung von DTI-Daten verwendet. Bei jeder der oben genannten Methoden wurde eine CST-ROI für jede Hemisphäre erstellt und die mittleren FA-Werte für beide Hemisphären in Kombination extrahiert (siehe Fig. 1).

Die atlas-basierten ROIs sind mit drei unterschiedlichen Schwellen erhältlich – abhängig von dem Prozentsatz aller *subjects* (0, 25 und 50 %), bei denen ein bestimmtes Voxel tatsächlich zum CST gehört. Wir wählten die Schwelle, die die besten Resultate im Hinblick auf die *area under the curve* (AUC) in einer *Receiver-operating-characteristic*- (ROC-) Analyse lieferte.

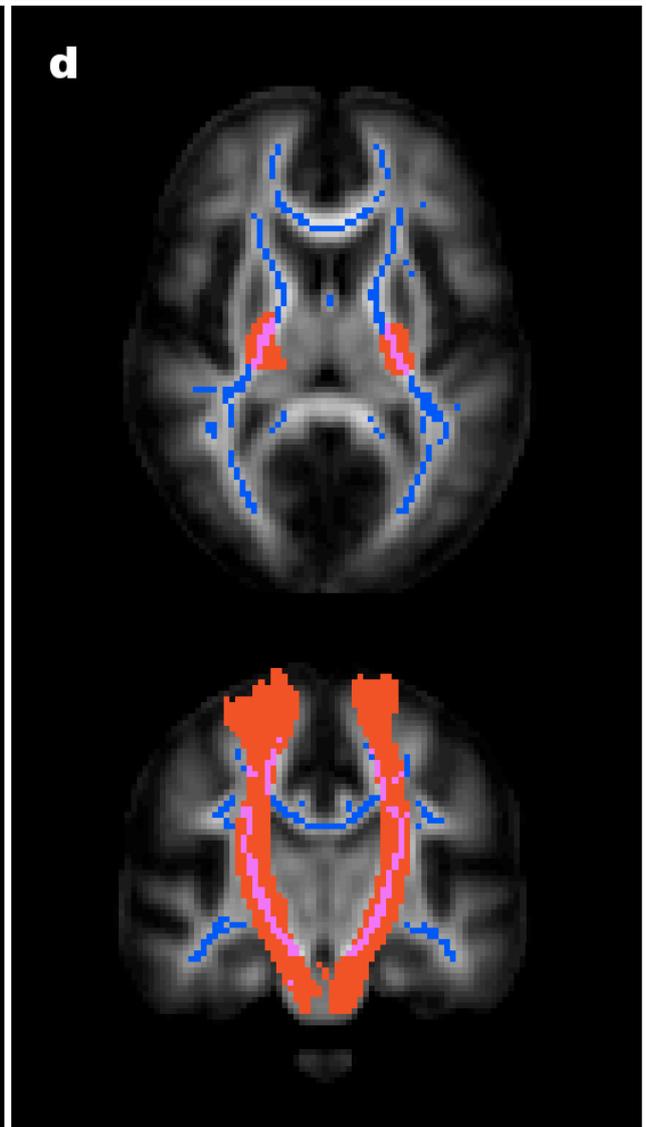
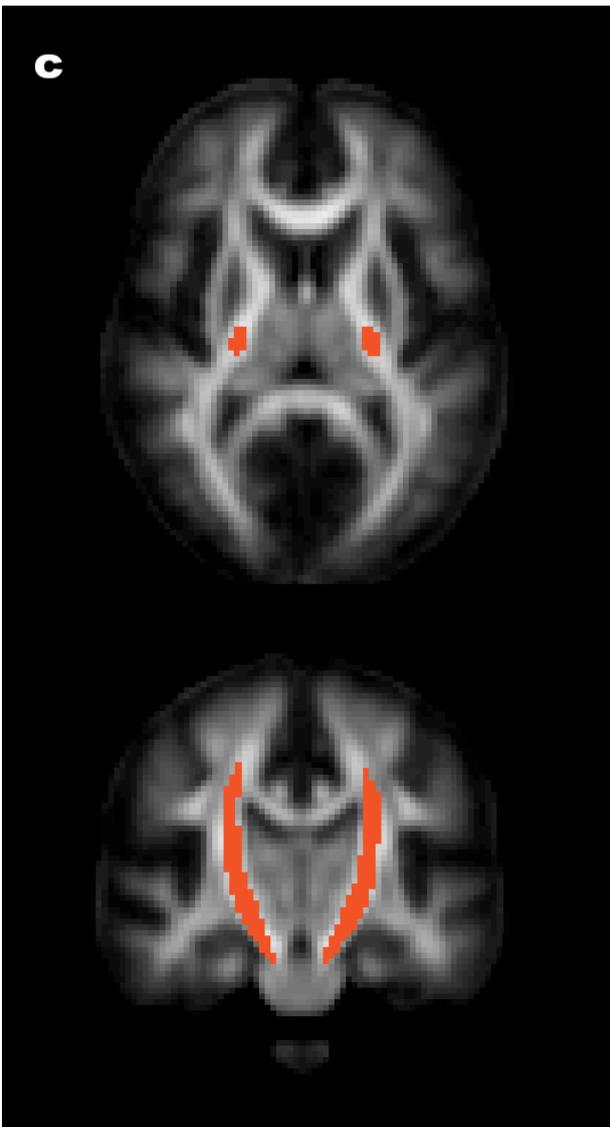
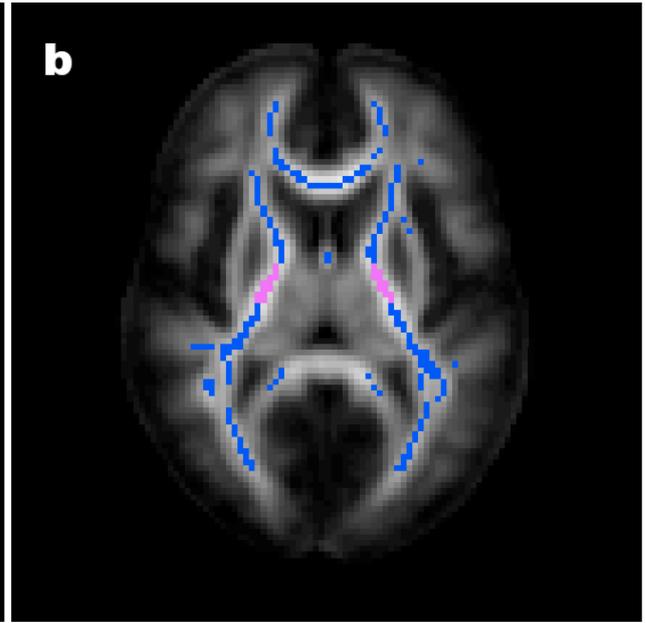
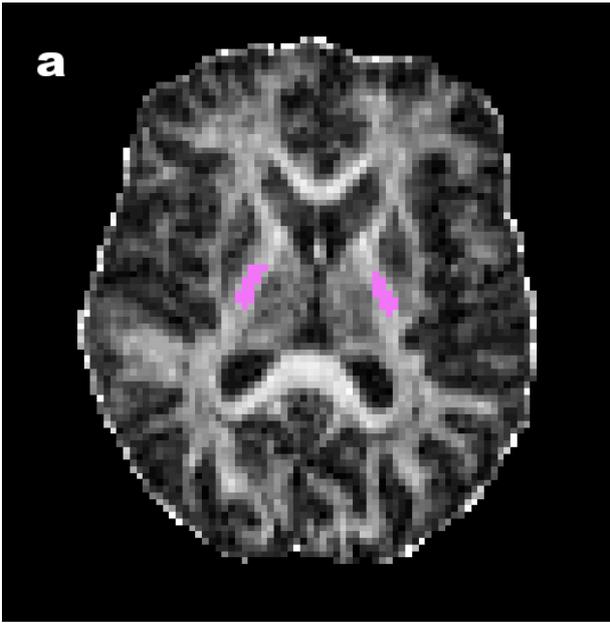


Fig. 1 Festlegung der ROIs in den vier unterschiedlichen Methoden. **a)** MAN_ROI. Eine axiale T2-Schicht eines exemplarischen *subjects*: Die ROI (violett) wurde manuell in die individuellen DTI-Daten eingezeichnet. **b, c, d)** Diese Methoden benötigen die Registrierung der *subjects*; die Daten werden deshalb auf dem T2-gewichteten JHU-*template* gezeigt. **b)** MAN_ROI+TBSS. Die ROI (violett) wurde manuell im TBSS-Skelett (blau) eingezeichnet. **c)** ATLAS_ROI. Die CST-ROIs (rot) des *JHU white matter tractography atlas* wurden benutzt. **d)** ATLAS_ROI+TBSS. Die zu analysierende ROI (violett) wurde durch Kombination der JHU-Atlas-CST-ROIs (rot) und des TBSS-Skeletts (blau) festgelegt.

Statistik

Für die statistische Analyse wurde Prism 6 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, California) benutzt. Ein ungepaarter T-Test wurde zum Vergleich der mittleren FA-Werte der Patienten- und Kontrollgruppe durchgeführt. Eine ROC-Analyse wurde durchgeführt und die entsprechenden AUCs berechnet.

Ergebnisse

Bei allen vier Analysemethoden war die mittlere FA bei ALS-Patienten niedriger als bei den gesunden Kontrollen (Tab. 1). Das Signifikanzniveau des T-Tests war bei dem kombinierten ATLAS_ROI+TBSS-Ansatz am höchsten ($p = 0,0002$), gefolgt von der atlas-basierten Methode ohne Skelett (ATLAS_ROI, $p = 0,0013$). Die Güte der beiden Methoden mit manuellen ROIs war etwas niedriger (MAN_ROI, $p = 0,0034$; MAN_ROI+TBSS, $p = 0,0026$).

Die AUC-Werte waren am höchsten im ATLAS_ROI+TBSS-Ansatz (0,936), gefolgt von ATLAS_ROI (0,917). Unter den beiden Methoden mit manuellen ROIs lieferte MAN_ROI+TBSS eine größere AUC (0,885) als MAN_ROI (0,846).

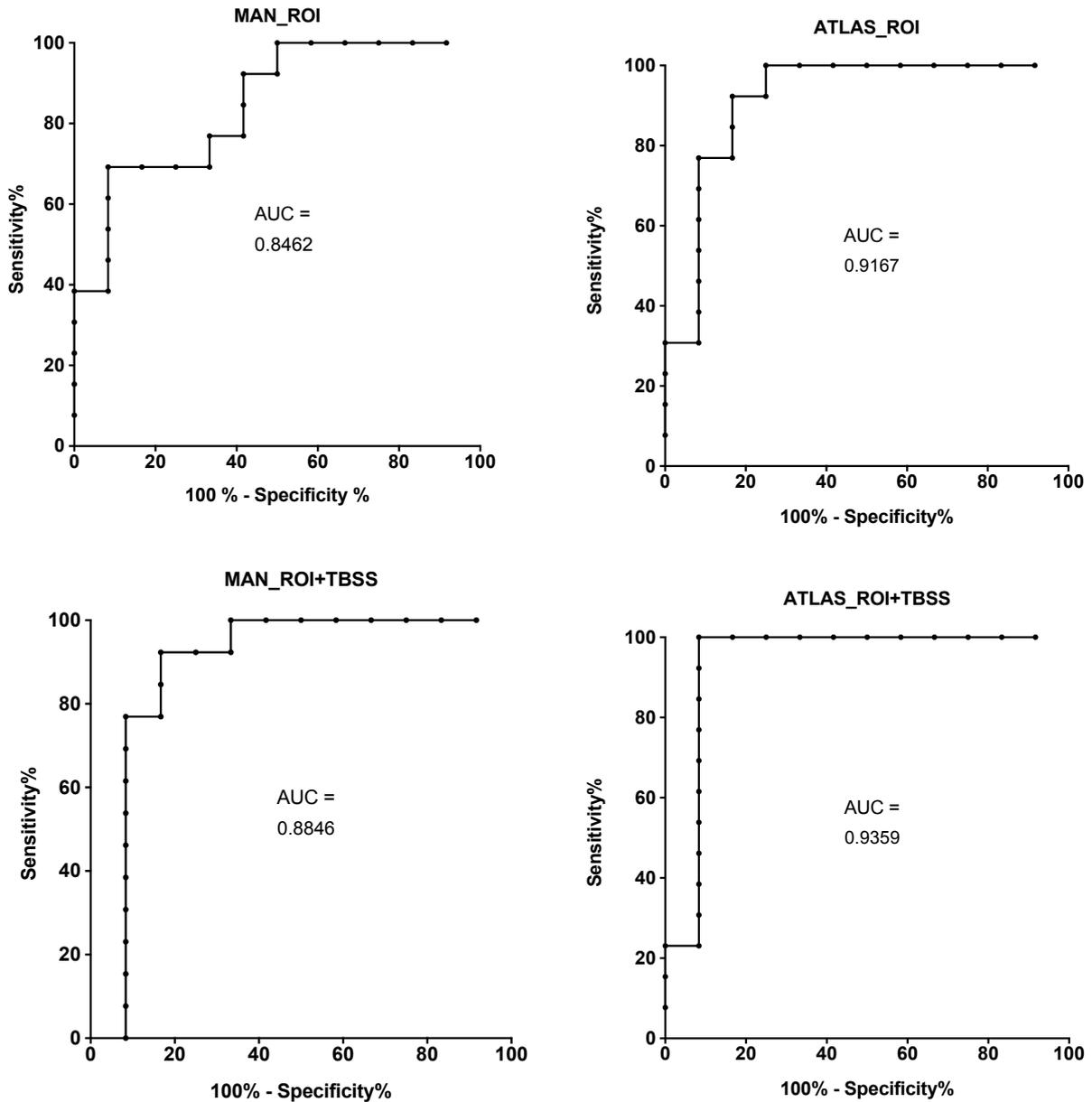


Fig. 2 ROC-Kurven und AUCs für jede der vier Analyse-Methoden.

	Kontrollen: mittlere FA ± SEM	Patienten: mittlere FA ± SEM	p-Wert	Sensitivität bei max. LR [%]	Spezifität bei max. LR [%]	AUC (95 % KI)
1. MAN_ROI	0.658 ± 0.009	0.611 ± 0.011	0.0034	69.23	91.67	0.846 (0.695 – 0.998)
2. MAN_ROI+ TBSS	0.672 ± 0.010	0.636 ± 0.005	0.0026	76.92	91.67	0.885 (0.723 – 1.046)
3. ATLAS_ROI	0.489 ± 0.003	0.461 ± 0.007	0.0013	76.92	91.67	0.917 (0.796 – 1.037)
4. ATLAS_ROI+ TBSS	0.591 ± 0.004	0.559 ± 0.006	0.0002	100	91.67	0.936 (0.813 – 1.059)

Tab. 1 Ergebnisse für kombinierte ROIs des linken und rechten CST.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen reduzierte FA-Werte im CST von ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, was auf eine mikrostrukturelle Desintegration der Fasern dieses Traktes hindeutet. Das Hauptziel der Studie war jedoch nicht, dieses etablierte Resultat⁶ zu replizieren, sondern zu untersuchen, wie verschiedene Ansätze zur CST-Markierung die Sensitivität und Spezifität beeinflussen.

Die vier untersuchten Methoden unterschieden sich in den AUC-Werten der entsprechenden ROC-Analysen: Die beiden Methoden, die manuelle ROIs benutzten (MAN_ROI und MAN_ROI+TBSS), lieferten die niedrigsten AUCs. Die beiden atlas-basierten ROI-Ansätze stellen eine Verbesserung gegenüber manuellen ROIs in doppelter Hinsicht dar: Erstens liegen ihre AUCs über denen der manuellen ROI-Ansätze. Zweitens vermeiden sie den zeitraubenden und subjektiven Vorgang der manuellen ROI-Festlegung.

Der ATLAS_ROI+TBSS-Ansatz zeigte die besten Resultate (AUC = 0,936, 100 % Sensitivität und 91,67 % Spezifität). Die atlas-basierte ROI ohne TBSS (ATLAS_ROI) enthielt aufgrund einer ungenügenden Registrierung möglicherweise extrazerebrales Gewebe oder zerebrales Gewebe, das nicht zum CST gehört; gleichzeitig fehlen solchen ROIs womöglich Teile des tatsächlichen CST. Die hohe Sensitivität und Spezifität des kombinierten Ansatzes lässt sich durch die Vorteile der TBSS-Methode erklären, die verlässlich die Traktmitte identifiziert.

Die bereits oben erwähnte Meta-Analyse⁷ untersuchte die Sensitivität und Spezifität von DTI auf der Basis von 30 Studien. Dabei wurden die FA-Werte entlang des CST zwischen ALS-Patienten und gesunden Kontrollen verglichen: Dabei zeigte sich eine gepoolte Sensitivität von 0,65 (95-Prozent-Konfidenzintervall (KI) 0,61–0,69), eine gepoolte Spezifität von 0,67 (95-Prozent-KI 0,63–0,72) und eine AUC von 0,76 (95-Prozent-KI 0,71–0,81). Es wird vermutet, dass die wahren Werte womöglich noch niedriger sind, da Meta-Analysen nur publizierte Ergebnisse berücksichtigen und Publikations-*bias* zu einer Unterdrückung von Studienergebnissen führt, die nicht die statistische Signifikanz erreichen.¹⁶

Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte Studie schlägt eine automatische DTI-Analysemethode vor, die Werte für Sensitivität, Spezifität und AUC liefert, die weit über den gepoolten Werten der früheren Studien liegen. Ein Grund dafür ist womöglich, dass diese fast ausschließlich manuell ROIs festgelegt haben und nur vereinzelt TBSS zum Einsatz kam. Au-

ßerdem beschränkte man sich häufig auf den PLIC als ROI und bezog nicht den gesamten CST in die Untersuchung mit ein, wie es in unseren atlas-basierten Ansätzen geschah.

Einschränkungen

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie ist die geringe Stichprobengröße. Ziel der Studie war es aber nicht, zuverlässige Grenzwerte für eine ALS-Diagnose zu ermitteln – dafür wäre ein deutlich größeres Studienkollektiv nötig. Bereits in dieser kleinen Stichprobe konnte jedoch gezeigt werden, dass Sensitivität und Spezifität stark von der verwendeten Methode zur CST-Festlegung abhängen. Es wurde bereits eine Reihe von Studien mit größeren Zahlen von ALS-Patienten veröffentlicht – es wäre interessant, wenn die vorgeschlagene Analyseverfahren auf diese Datensätze angewandt würde.

Eine weitere Einschränkung im Hinblick auf die Übertragung in die klinische Routine besteht darin, dass derzeit kein genereller FA-Grenzwert existiert und die DTI-basierten Parameter teilweise vom verwendeten Scanner und den jeweiligen Sequenzparametern abhängig sind.¹⁷ Daher müsste jede Klinik einen eigenen Kontrolldatensatz erheben, um einen verlässlichen Grenzwert festlegen zu können.

Schlussfolgerung

Sensitivität und Spezifität hängen stark von dem Ansatz zur CST-Festlegung ab. Die Kombination von TBSS mit einer atlas-basierten ROI stellt eine vollautomatische DTI-Analyseverfahren dar, die das Potenzial hat, als Bestätigungstest für Patienten mit ALS-Verdacht zu dienen.

Literaturverzeichnis

1. Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Motor Neuron Disorders and Related Diseases*. Elsevier; 2007. p. 249–78.
2. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000 Dec;1(5):293–9.
3. Filippi M, Agosta F, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol*. 2010 Apr;17(4):526–e20.
4. Agosta F, Chiò A, Cosottini M, et al. The present and the future of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Nov;31(10):1769–77.
5. Ince PG, Wharton SB. Cytopathology of the motor neuron. *Motor Neuron Disorders and Related Diseases*. Elsevier; 2007. p. 249–78.

6. Turner MR, Agosta F, Bede P, Govind V, Lulé D, Verstraete E. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomark Med.* 2012 Jun;6(3):319–37.
7. Foerster BR, Dwamena BA, Petrou M, Carlos RC, Callaghan BC, Pomper MG. Diagnostic Accuracy Using Diffusion Tensor Imaging in the Diagnosis of ALS: A Meta-analysis. *Academic radiology* [Internet]. 2012 Jun 27 [cited 2012]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749050>
8. Scheel M, Prokscha T, Bayerl M, Gallinat J, Montag C. Myelination deficits in schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging. *Brain structure & function.* 2012 Feb 12.
9. Scheel M, von Roth P, Winkler T, et al. Fiber type characterization in skeletal muscle by diffusion tensor imaging. *NMR Biomed.* 2013 Apr 4.
10. Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol.* 2000;12(4):191–200.
11. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage.* 2009 Mar;45(1 Suppl):S173–186.
12. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* 2006 Jul 15;31(4):1487–505.
13. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp.* 2002 Nov;17(3):143–55.
14. Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DL, Leach MO, Hawkes DJ. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging.* 1999 Aug;18(8):712–21.
15. Hua K, Zhang J, Wakana S, et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage.* 2008 Jan 1;39(1):336–47.
16. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet.* 1991 Apr 13;337(8746):867–72.
17. Pagani E, Hirsch JG, Pouwels PJW, et al. Intercenter differences in diffusion tensor MRI acquisition. *J Magn Reson Imaging.* 2010 Jun;31(6):1458–68.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Torben Prokscha, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Diffusionstensor-Bildgebung als diagnostisches Verfahren mit Schwerpunkt auf Amyotropher Lateralsklerose‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Torben Prokscha hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Prokscha T, Guo J, Hirsch S, et al. Diffusion Tensor Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis-Increased Sensitivity with Optimized Region-of-Interest Delineation. Clin Neuroradiol. 2013

Beitrag im Einzelnen: Design der Studie, Erhebung und Auswertung der Daten, Verfassen des Manuskripts

Publikation 2: Scheel M, Prokscha T, Bayerl M, Gallinat J, Montag C. Myelination deficits in schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging. Brain structure & function. 2012

Beitrag im Einzelnen: Auswertung der Daten, Verfassen des Manuskripts

Publikation 3: Scheel M, von Roth P, Winkler T, et al. Fiber type characterization in skeletal muscle by diffusion tensor imaging. NMR Biomed. 2013

Beitrag im Einzelnen: Auswertung der DTI-Daten

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Prokscha T, Guo J, Hirsch S, et al. Diffusion Tensor Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis-
Increased Sensitivity with Optimized Region-of-Interest Delineation. Clin Neuroradiol. 2013
May 14. <http://dx.doi.org/10.1007/s00062-013-0221-2>

Scheel M, Prokscha T, Bayerl M, Gallinat J, Montag C. Myelination deficits in schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging. *Brain structure & function*. 2012 Feb 12. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-012-0389-2>

Scheel M, von Roth P, Winkler T, et al. Fiber type characterization in skeletal muscle by diffusion tensor imaging. *NMR Biomed.* 2013 Apr 4. <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.2938>

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Scheel M, Prokscha T, Bayerl M, Gallinat J, Montag C. Myelination deficits in schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging. *Brain structure & function*. 2012 Feb 12.

Scheel M, von Roth P, Winkler T, et al. Fiber type characterization in skeletal muscle by diffusion tensor imaging. *NMR Biomed*. 2013 Apr 4.

Prokscha T, Guo J, Hirsch S, et al. Diffusion Tensor Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis- Increased Sensitivity with Optimized Region-of-Interest Delineation. *Clin Neuroradiol*. 2013 May 14.

Scheel M, Prokscha T, von Roth P, et al. Diffusion Tensor Imaging of Skeletal Muscle - Correlation of Fractional Anisotropy to Muscle Power. *Rofo*. 2013 Sep;185(9):857–61.

Danksagung

Mein Dank geht an Thomas Meyer und Michael Scheel für die hervorragende Betreuung meiner Doktorarbeit – sie hatten wirklich immer ein offenes Ohr für meine Fragen und Probleme und haben mir viele wertvolle Anregungen gegeben. Ich danke den Mitarbeitern der Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen für die wertvolle Unterstützung bei der Rekrutierung von Studienteilnehmern – und natürlich nicht zuletzt den Patienten und Probanden selbst, die sich freundlicherweise bereit erklärt haben, an den Studien teilzunehmen. Mein Dank geht auch an die Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Magnetresonanzelastographie für die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Trotz überraschender Wendungen in meinem Lebenslauf standen meine Eltern immer hinter mir – danke für eure fortwährende Unterstützung! Und ohne meine Partnerin gäbe es diese Arbeit sicherlich nicht – danke für deine Ermunterung, Fürsorge und Liebe!