

Aus dem
Charité Centrum für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie und Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Mikrostrukturelle Gewebecharakterisierung durch Diffusion Tensor Imaging - neue Möglichkeiten in der radiologischen Diagnostik

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. Michael Scheel
geboren am 01.02.1977 in Leipzig

Eingereicht: Januar 2014
Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich
1. Gutachter/in: Prof. Dr. O. Jansen
2. Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. J. Bernarding

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1. Einleitung und Fragestellung	4
2. Eigene Arbeiten	13
2.1. Optimierung DTI basierter Diagnostik bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (Originalarbeit 1)	13
2.2. DTI basierter Nachweis einer Demyelinisierung bei Patienten mit Schizophrenie (Originalarbeit 2)	20
2.3. Mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz bei Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (Originalarbeit 3)	27
2.4. Lokale und globale Veränderungen bei Patienten mit Niemann-Pick Typ C Möglichkeiten eines DTI basierten Therapie-Monitorings (Originalarbeit 4)	41
2.5. DTI basiertes Therapie-Monitoring nach Shunt-Therapie bei Patienten mit Hydrozephalus (Originalarbeit 5)	47
2.6. Möglichkeiten der nicht-invasiven Fasertypisierung von quergestreiftem Muskelgewebe (Originalarbeit 6)	56
3. Diskussion	62
3.1. Detektion mikrostruktureller Schädigung und Möglichkeiten zum Therapiemonitoring von neuropsychiatrischen Erkrankungen	62
3.2. DTI als Methode zur nicht-invasiven Charakterisierung und Fasertypisierung von quergestreiftem Muskelgewebe	65
3.3. Limitationen DTI basierter Diagnostik in der klinischen Routine	66
4. Zusammenfassung	68
5. Liste der für diese Habilitation zusammengefassten Publikationen	71
6. Literaturverzeichnis	72
Danksagung	80
Erklärung	81

Abkürzungen

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
DTI	Diffusion tensor imaging
DWI	Diffusion weighted imaging
FA	Fraktionelle Anisotropie
MD	Mittlere Diffusivität
MRT	Magnetresonanztomographie
PD	Parallele Diffusivität
RD	Radiale Diffusivität
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROI	Region of Interest
TBSS	Tract based spatial statistics

1 Einleitung und Fragestellung

1.1. Historische Entwicklung

Diffusion Tensor Imaging (DTI) wurde zu Beginn der 1990er Jahre entwickelt und beruht auf den technischen Entwicklungen der diffusionsgewichteten Bildgebung (Diffusion Weighted Imaging – DWI) in den 1960-80er Jahren. Zusätzlich zur Information über die Diffusionsstärke liefert DTI Informationen über das lokale räumliche Diffusionsprofil und ermöglicht damit Rückschlüsse auf die Mikrostruktur des untersuchten Gewebes.

Aufgrund der hohen Anforderung der Methode an die MRT-Gradienten war die Methode über viele Jahre weit entfernt von einer klinischen Anwendung. Erst durch die Entwicklung verbesserter Gradientensysteme konnten diffusionsgewichtete Aufnahmen stabil an klinischen Scannern gemessen werden. Ende der 1980er Jahre wurde von Michael Mosley beobachtet, dass sich ischämische Hirnareale deutlich hyperintens in DWI-Aufnahmen darstellen und dass dieser Effekt bereits wenige Minuten nach einem Gefäßverschluss auftritt (1). Diese Entdeckung und die Entwicklung von neuen DWI-Sequenzen führten danach relativ schnell zur klinischen Anwendung im Rahmen der Schlaganfallbildgebung, wo die DWI heute den Goldstandard in der Ischämiediagnostik darstellt.

Ein Phänomen, das bereits in den frühen DWI-Arbeiten zu Beginn der 1990er Jahre beobachtet wurde, war die Anisotropie der Diffusion in biologischen Geweben. Die gemessene Diffusion in der weißen Substanz zeigte eine klare Abhängigkeit von der Richtung des verwendeten Diffusionsgradienten (2; 3). Es wurde deshalb untersucht, wie sich diese Richtungsabhängigkeit für die Charakterisierung von Gewebe nutzen lässt. Den entscheidenden Durchbruch erbrachte 1994 Peter Basser in Zusammenarbeit mit Denis LeBihan durch eine elegante und relativ einfache mathematische Beschreibung des lokalen räumlichen Diffusionsprofils durch einen sogenannten Tensor zweiter Ordnung (4) (Details siehe Kapitel 1.2. Technische Grundlagen von DWI und DTI). Hieraus leitet sich der Name Diffusion Tensor Imaging ab. Zunächst fand DTI nur langsam Eingang in die wissenschaftliche Forschung und klinische Anwendung. Durch die Entwicklung und Einführung von vollautomatischen Analysen und skalaren DTI-Parametern änderte sich dies (5). Spätestens mit der Entwicklung der DTI basierten Traktographie und den damit verbundenen eindrucklichen Visualisierungen (Abbildung 1) erreichte DTI eine breite Öffentlichkeit und wird seitdem für die Erforschung einer Vielzahl von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt (6).



Abbildung 1 – Beispiel für eine DTI-basierte Traktographie des gesamten Gehirns

1.2. Technische Grundlagen von DWI und DTI

Grundlagen der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI)

Für die magnetresonanztomographische Abbildung von Diffusionsprozessen in biologischen Geweben werden MRT-Sequenzen um sogenannte Diffusionsgradienten erweitert. In einer Spin-Echo-Sequenz wird beispielsweise sowohl vor als auch nach dem 180° -Puls ein zusätzlicher richtungsabhängiger Magnetfeld-Gradient geschaltet (Abbildung 2). Der Diffusionsgradient führt zunächst zu einer ortsabhängigen Spin-Dephasierung und durch den 180° -Puls wird die Drehrichtung der Spins anschließend wieder umgekehrt. Anschließend wird derselbe Diffusionsgradient nochmal geschaltet und führt somit zu einer Rephasierung der Spins. Eine vollständige Rephasierung erfolgt aber nur dann, wenn die Spins an einem Ort bleiben. Die Bewegung in biologischem Gewebe, u.a. durch Diffusionsprozesse, führt zu einer unvollständigen Rephasierung und damit zu einem Signalverlust. Dabei ist die Signalabnahme umgekehrt proportional zur Diffusionsstärke, d.h. je stärker die Diffusion desto ausgeprägter die Signalabnahme.

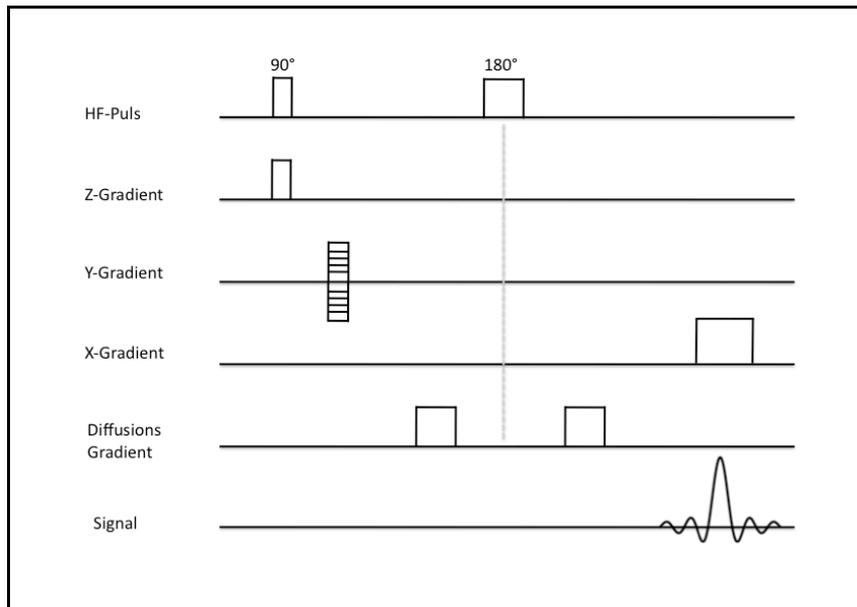


Abbildung 2 – Sequenz-Schema einer diffusionsgewichteten Spin-Echo-Sequenz

Der Zusammenhang zwischen Diffusionsstärke und Signalintensität unterliegt hierbei der verwendeten Gradientenstärke G , der Gradientenbreite δ und dem Abstand zwischen den Diffusionsgradienten Δ (siehe Formel 1).

$$S = S_0 \cdot e^{-bD}; \quad \text{wobei } b = -\gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \cdot \left(\Delta - \frac{\delta}{2} \right) \quad (1)$$

S = Diffusionsgewichtete Signaltintensität, S_0 = Signalintensität ohne Diffusionsgradient,
 D = Diffusionskoeffizient in mm^2/s , γ = Gyromagnetisches Verhältnis in MHz/T ,
 δ = Gradientenbreite in ms , G = Gradientenstärke in mT/m , Δ = Diffusionszeit entspricht dem Abstand zwischen den Diffusionsgradienten.

Grundlagen von Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Das Ausmaß und die Richtung von Diffusion in biologischen Geweben wird wesentlich durch die zelluläre und mikrostrukturelle Umgebung bedingt. Die weiße Substanz des Gehirns setzt sich zum überwiegenden Teil aus den Axonen der Nervenfasern zusammen. Die tubuläre Struktur der Axone und die sie umgebende Myelinschicht führt zu einer Anisotropie der Diffusion, d.h. die Diffusionsstärke ist dabei nicht in alle Richtungen gleich, sondern entlang der Nervenfaser deutlich größer als quer dazu (Faktor etwa 3-5). Zur Beschreibung des Diffusionsprofil eignet sich daher als einfachstes Modell ein Ellipsoid (Abbildung 3).

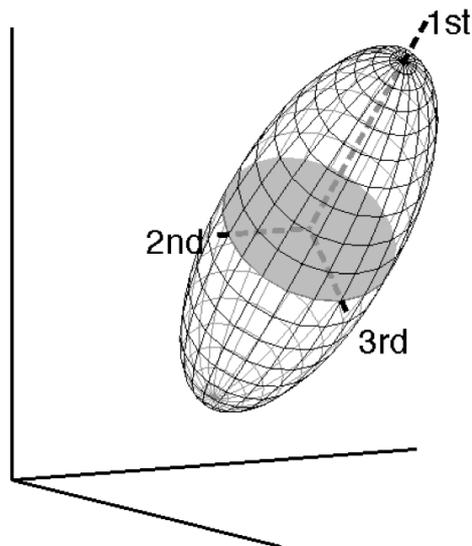


Abbildung 3 – Darstellung des Diffusionstensors als Ellipsoid mit den drei Hauptrichtungen. Die Hauptrichtungen beschreiben Lage und Form des Ellipsoids vollständig. Die jeweilige Vektorenlänge entspricht dabei den sogenannten Eigenwerten des Tensors λ_1 , λ_2 und λ_3 .

Ein Ellipsoid kann mathematisch durch einen Tensor zweiter Ordnung (entspricht einer 3x3 Matrix) eindeutig beschrieben werden. Über ein lineares Gleichungssystem kann in Kenntnis der Diffusionsgradientenrichtungen (Gradientenmatrix g) und der dazu gehörigen Signalabschwächung (S bzw. S_0 = Signalintensität ohne Diffusionsgradient) der Diffusionstensor D_T berechnet werden (Formel 2).

$$S = S_0 \cdot e^{-b \cdot g^T \cdot D_T} \quad (2)$$

S = Diffusionsgewichtete Signalintensität, S_0 = Signalintensität ohne Diffusionsgradient, g^T = Transponierte der Gradientenrichtungen-Matrix; D_T = Diffusionstensor

DTI-Parameter

Der Diffusionstensor ist als 3x3-Matrix für die weitere Verwendung und für den Vergleich von Patientengruppen nicht sinnvoll verwendbar. Aus der Tensormatrix werden daher die Richtungen der 3 Hauptachsen (Eigenrichtungen) und deren jeweilige Länge (Eigenwerte λ_{1-3}) des Diffusionsellipsoids bestimmt und auf dieser Grundlage physiologisch relevante Parameter berechnet. Die wichtigsten Diffusionsparameter, die im Rahmen der weiteren DTI Analyse verwendet werden sind: Parallele Diffusivität (PD), Radiale Diffusivität (RD), Mittlere Diffusivität (MD) und Fraktionelle Anisotropie (FA).

Die PD entspricht dabei dem Eigenwert, entlang der längsten Achse des Diffusionsellipsoids (λ_1) und damit theoretisch der Diffusion entlang des Nervenfaserbündels. RD ist definiert als der Mittelwert der beiden Eigenwerte (λ_2 und λ_3) quer zur Hauptrichtung des Ellipsoids und entspricht damit theoretisch der Diffusion quer zum Nervenfaserbündel. MD ist definiert als der Mittelwert aus den Eigenwerten ($[\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3] / 3$). Die FA hat sich für die Gesamtbeurteilung der mikrostrukturellen Integrität durchgesetzt und beschreibt das Ausmaß der Gerichtetheit von Diffusion (siehe Formel 3).

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (3)$$

Die FA-Formel ist so konzipiert, dass die Werte von 0 bis 1 reichen (5). Ein FA Wert von 0 entspricht dabei einer vollständig isotropen Diffusion, d.h. das Diffusionsellipsoid hat die Form einer Kugel. Ein FA-Wert von 1 liegt vor wenn Diffusion nur in einer Richtung messbar vorliegt. Eine Störung der mikrostrukturellen Integrität äußert sich in der Regel durch eine Abnahme der FA. Dies kann zum einen durch eine Abnahme der PD-Werte oder aber auch durch eine Zunahme der RD-Werte bedingt sein. Eine PD-Reduktion wird in Zusammenhang mit einer axonalen Degeneration und eine RD-Erhöhung mit einer gestörten Myelinisierung in Verbindung gebracht (7; 8). Die FA hat sich als robuster und sensitiver Parameter in Hinblick auf Mikrostrukturschädigungen gezeigt und wird im Großteil aller DTI Arbeiten als primärer Vergleichsparameter genutzt.

DTI-Analysestrategien – Lokale vs. globale Analysen

Neben der Suche nach den geeigneten Parametern zur Detektion von z.B. neurodegenerativen Effekten ist eine weitere Frage, welche Gehirnareale bei welcher Fragestellung bzw. Erkrankung untersucht werden sollen. Ein Ansatz sind Region-of-Interest (ROI) Analysen. Hierbei werden in zumeist anatomisch begrenzten Regionen die DTI-Parameter als Mittelwert ausgelesen. Die Nachteile dieses, in der Regel manuellen, Verfahrens liegen in der relativ aufwändigen und subjektiven Festlegung der Regionen und darüber hinaus in einer räumlich stark eingeschränkten Auswertung. Als alternativen Ansatz gibt es voxelbasierte Ganzhirnanalysen. Wesentlicher Bestandteil solch einer

Analyse ist die initiale Koregistrierung der individuellen Gehirne in einen Standardraum, um einen voxelbasierten Vergleich überhaupt erst zu ermöglichen. Entscheidend für eine zuverlässige Analyse ist die Korrektheit dieser initialen Koregistrierung. Für die Registrierungsoptimierung wurden verschiedene Ansätze entwickelt. Ein Ansatz der breite Anwendung findet und auch in einem Großteil der hier vorgestellten Arbeiten verwendet wurde, ist das sogenannte Tract Based Spatial Statistics Verfahren (TBSS) (9). Hierbei werden zunächst die individuellen FA-Maps in einer nicht-linearen Registrierung auf eine Standard-FA-Map koregistriert. Im Anschluss wird eine Mittlere-FA-Map berechnet und auf ein sogenanntes Skeleton reduziert, das das Zentrum aller Fasertrakte repräsentiert. Abschließend sucht der Algorithmus in jeder individuellen FA-Map nach dem Voxel mit dem höchsten FA-Wert in der jeweiligen Umgebung und projiziert diesen Wert zurück auf das Skeletonvoxel. Nur die Skeletonvoxel werden dann für die weitere statistische Auswertung verwendet. Dieses zweistufige Verfahren hat sich als sehr robust erwiesen und erlaubt einen validen Vergleich von verschiedenen Probanden und Patienten trotz teilweise erheblicher morphologischer Unterschiede der Gehirne (9).

1.3. Klinische Anwendung von DTI für Diagnostik und Therapiemonitoring

Nach der Entwicklung DTI-basierter Parameter wie der FA fanden sich schnell erste wissenschaftliche und klinische Anwendungsgebiete. Aufgrund der demographischen Entwicklung und der zunehmenden Prävalenz von neurodegenerativen Erkrankungen wurde DTI v.a. in Hinblick auf eine verbesserte Diagnostik dieser Erkrankungen evaluiert.

Alzheimer und andere Demenzformen

Aufgrund der hohen sozioökonomischen Relevanz wurde die Alzheimer Demenz am intensivsten untersucht. DTI hat dabei als MRT Methode den Vorteil, dass man im Vergleich zur aktuell etablierten PET-Diagnostik ohne die Exposition von ionisierender Strahlung auskommt. Erste Studien wurden bereits Ende der 1990er Jahre publiziert und zeigten sowohl eine Abnahme der FA in temporalen Regionen und eine Zunahme der RD in den Faser des Corpus callosum, insbesondere im Genu und Splenium (10; 11). Weiterführende Studien haben ein spezifisches Befundmuster von DTI-Veränderungen bei Alzheimer Patienten nachweisen können (12; 13). Interessant ist dabei, dass sich dieses Muster von dem Befundmuster bei Patienten mit einer Lewy-Body Demenz unterscheidet (14). Bei der Lewy-Body Demenz fanden sich die Veränderungen vor allem im Okzipitallappen und den Basalganglien (15). Auch Patienten mit einer frontotemporalen

Demenz zeigen ein spezifisches Muster der DTI-Veränderungen. Hier lassen sich mittels DTI sogar Unterschiede zwischen den beiden Hauptvarianten dieser Erkrankungen nachweisen (16).

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

ALS ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der initial vor allem die primären und sekundären Motorneurone betroffen sind. Obwohl in der Standardbildgebung meist unauffällig konnte in den bisherigen Studien zu diesem Thema eine Affektion des Tractus corticospinalis durch DTI sehr zuverlässig nachgewiesen werden. Es zeigen sich aber auch strukturelle Veränderungen weit über diese Region hinaus, was die Hypothese unterstützt, dass es sich bei ALS um eine Systemerkrankung handelt und nicht nur um eine selektive Erkrankung der Motorneurone. Eine Prognoseabschätzung scheint ebenfalls möglich, da die FA-Werte im Pedunculus cerebralis mit der Krankheitsprogression korrelieren (17).

Multiple Sklerose

Anders als bei den beiden oben diskutierten Erkrankungen zeigen Patienten mit einer Multiplen Sklerose bereits in den T2-gewichteten Sequenzen einen charakteristischen Befund von periventrikulären und juxtakortikalen hyperintensiven Läsionen. Mittels DTI lassen sich aber bei diesen Patienten strukturelle Schäden nachweisen, die deutlich über diese T2-Läsionen hinausgehen. Hierdurch kann die schlechte Korrelation von T2-Läsionslast und klinischer Symptomatik erklärt werden (18). Die mittels DTI nachweisbare Schädigung der sogenannten ‚Normal Appearing White Matter‘ korreliert mit der klinischen Symptomatik deutlich besser (19).

Parkinson und Multisystem-Atrophie

Auch bei Bewegungsstörungen wie Parkinson und den Varianten der Multisystem-Atrophie zeigt sich DTI als vielversprechende Methode für die differentialdiagnostische Abgrenzung verschiedener Erkrankungen. Mehrere Studien zeigen in regionalen Analysen von Basalganglien und Hirnstamm keine wesentliche Unterschiede der Parkinson-Patienten im Vergleich zu normalen Kontrollen, dafür aber bei Patienten mit Multisystem-Atrophie, so dass eine Unterscheidung dieser klinisch sehr ähnlichen Krankheitsentitäten möglich ist

(20). Neuere Verfahren haben auch bei Patienten mit Parkinson Veränderungen von DTI Parametern in prämotorischen bzw. präfrontalen Regionen und der Substantia nigra nachweisen können (21–23).

Anwendung bei psychiatrischen Fragestellungen

Neben der Anwendung von DTI bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen nimmt DTI zunehmend eine Rolle bei der Erforschung psychiatrischer Fragestellungen ein. Bei Patienten mit Schizophrenie wurden bereits zahlreiche DTI Studien durchgeführt. Metanalysen dieser Studien haben gezeigt, dass sich die nachweisbaren DTI Veränderungen (insbesondere FA-Reduktionen) in frontalen und temporalen Regionen konzentrieren (24). Dies stimmt mit der Hypothese einer frontotemporalen Diskonnektivität bei der Schizophrenie überein. Bei Patienten mit einer Depression sind erniedrigte FA-Werte im anterioren Cingulum und im Bereich des dorsopräfrontalen Kortex beschrieben (25). Stark erniedrigte FA-Werte gelten dabei als negativer Prädiktor eine Therapieresponse (26). Allerdings sind die Studienergebnisse hier noch umstritten und andere Untersuchungen weisen auf eine erhöhte FA als Risikofaktor für einen therapierefraktären Verlauf hin (27). Wenige DTI Studien bei Patienten mit einer Bipolaren Störung liegen vor und zeigen kein einheitliches Bild. FA-Reduktion werden sowohl in frontalen, temporalen und occipitalen Regionen berichtet (28–30). Für die große Gruppe der Angsterkrankungen liegen für einzelne Krankheitsbilder bereits mehrere DTI Studien vor. Zu den Angsterkrankungen zählen die Generalisierte Angststörung, Spezifische Phobien, Panikstörung, Posttraumatische Belastungsstörung und Zwangsstörung. Interessanterweise finden sich aber trotz der Heterogenität dieser Erkrankungen gehäuft DTI Veränderungen im anterioren Cingulum (31). Zusammenfassend lässt sich für die psychiatrischen Erkrankungen feststellen, dass die Befunde teilweise noch sehr heterogen und uneinheitlich sind. Es bleibt abzuwarten wie zuverlässig und spezifisch verschiedene psychiatrischen Erkrankungen mittels DTI voneinander unterschieden werden können.

Charakterisierung von Muskelgewebe

Neben der Untersuchung des Gehirns wird DTI zunehmend auch für die Charakterisierung von anderen Geweben eingesetzt. Führend ist dabei die Anwendung zur mikrostrukturellen Charakterisierung von Muskelgewebe. DTI wird in diesem Kontext sowohl für die Visualisierung von Muskelfaserverläufen, als auch für die Untersuchung von

Veränderungen im Rahmen von Muskelpathologien untersucht. Die räumliche Fasergeometrie ganzer Muskelgruppen konnten so erstmals nicht-invasiv dargestellt werden (32).

1.4. Fragestellungen

DTI ist ein einzigartiges MRT-Verfahren, um mikrostrukturelle Veränderungen im Gewebe nicht-invasiv nachzuweisen und ist für viele wissenschaftliche und klinische Fragestellungen eine interessante Methode. Hauptziel der vorliegenden Habilitationsschrift und der darin enthaltenden Arbeiten ist es, den Nutzen dieser Methode für die radiologische Diagnostik zu untersuchen. Die konkreten Fragestellungen der einzelnen Arbeiten waren:

- 1) Kann im Rahmen der Diagnostik bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose durch eine Optimierung der ROI-Festlegung innerhalb des Tractus corticospinalis die diagnostische Zuverlässigkeit gesteigert werden?
- 2) Was sind die Ursachen der FA-Reduktion innerhalb der frontotemporalen weißen Substanz bei Patienten mit Schizophrenie und was sind die pathophysiologischen Korrelate?
- 3) Lassen sich mit Hilfe von DTI bei Patienten nach anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis strukturelle Schädigungen nachweisen und können dadurch die neurokognitiven Störungen in dieser Patientengruppe erklärt werden?
- 4) Eignet sich DTI bei Patienten mit Niemann-Pick Typ C für den Nachweis von mikrostrukturellen Schädigungen und erlaubt diese Methode eine Verlaufsbeurteilung unter Therapie?
- 5) Wie verändert sich die FA bei Patienten mit Hydrocephalus vor und nach einer ventrikuloperitonealen Shunttherapie? Ist DTI als bildgebender Verlaufsparameter zur Shuntkontrolle geeignet?
- 6) Ermöglicht DTI eine nicht-invasive Bestimmung der Typ-1 bzw. Typ-2 Faseranteile eines Muskels und somit die nicht-invasive Muskelfasertypisierung?

2 Eigene Arbeiten

2.1. Optimierung DTI basierter Diagnostik bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (Originalarbeit 1)

Prokscha T, Guo J, Hirsch S, Braun J, Sack I, Meyer T, Scheel M. *Diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis--increased sensitivity with optimized region-of-interest delineation*. Clin Neuroradiol. 2014 Mar;24(1):37–42.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00062-013-0221-2>

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine rasch fortschreitende neurodegenerative Erkrankung. Aktuell beruht die Diagnose auf der klinischen Symptomatik. Die bildgebende Diagnostik dient lediglich dem Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik. Bei ALS steht die Degeneration der primären Motorneurone im motorischen Kortex und der sekundären Motorneuronen in den Vorderhörnern des Myelons im Vordergrund. DTI ermöglicht eine direkte Evaluation der Schädigung der primären Motorneurone. Die meisten der bisher publizierten Arbeiten basieren auf einer ROI-Analyse von FA-Werten entlang des Tractus corticospinalis. Die ROI-Definition ist zwischen den Studien sehr heterogen und eine kürzlich erschienenen Metaanalyse zeigte, dass aktuell nur eine unzureichende Sensitivität (65%) und Spezifität (67%) erreicht wird (33).

In der hier vorliegenden Arbeit (34) wurde daher überprüft, ob eine optimierte ROI Festlegung die diagnostische Zuverlässigkeit erhöht. Dafür wurde eine Gruppe von 13 ALS Patienten und eine altersentsprechende Kontrollgruppe (n = 12) untersucht. Die diagnostische Zuverlässigkeit wurde über eine ROC-Auswertung zwischen vier verschiedenen Analyse-Strategien verglichen: 1) manuelle ROI, 2) atlasbasierte ROI, 3) Kombination aus manueller ROI mit TBSS (TBSS = Tract based spatial statistics – siehe Einleitung) und 4) atlasbasierte ROI mit TBSS. In der Arbeit wurde gezeigt, dass die Kombination einer atlas-basierten ROI mit TBSS eine verbesserte diagnostische Genauigkeit gegenüber den anderen Methoden aufweist. Dieser Analyseansatz erreichte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 91,7%. Die Arbeit zeigt somit, dass durch eine Optimierung des DTI-Auswerteverfahrens die bildgebende Diagnostik im Rahmen einer ALS Fragestellung nicht nur andere Erkrankungen ausschließen, sondern auch die Affektion des ersten Motorneurons mit einer hohen Zuverlässigkeit nachweisen kann.

2.2. DTI basierter Nachweis einer Demyelinisierung bei Patienten mit Schizophrenie (Originalarbeit 2)

Scheel M, Prokscha T, Bayerl M, Gallinat J, Montag C. *Myelination deficits in schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging*. Brain Struct Funct. 2013 Jan;218(1):151–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-012-0389-2>

Patienten mit einer Schizophrenie zeigen in der Regel einen weitgehend unauffälligen Befund in der Routinebildgebung. Aber auch hier haben Vorarbeiten gezeigt, dass sich mittels DTI strukturelle Veränderungen nachweisen lassen (35). Insbesondere der Befund einer frontotemporal betonten FA-Reduktion wurde mehrfach repliziert (24). Auch bei Personen mit einem sehr hohen Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken (z.B. Geschwister von Schizophrenie-Patienten), sind diese FA-Veränderungen nachweisbar (36).

Worauf aber diese FA Reduktion beruht, war bisher kaum untersucht. In der hier vorliegenden Arbeit wurde dieser Frage nachgegangen (37). Eine FA-Reduktion kann prinzipiell auf einer Reduktion der PD oder durch einen Anstieg der RD bzw. einer Kombination aus beiden beruhen. Eine Reduktion der PD wird auf zellulärer Ebene mit einer axonalen Degeneration in Verbindung gebracht, während eine RD-Erhöhung eher auf eine gestörte Myelinisierung zurückgeführt wird (7).

Es wurden 17 Patienten mit einer paranoider Schizophrenie und eine altersentsprechende Kontrollgruppe (n = 15) untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass eine RD-Erhöhung für die Reduktion des FA-Wertes verantwortlich ist. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die PD-Werte zwischen den Patienten und Kontrollen nicht signifikant. Dies spricht dafür, dass Schizophrenie durch eine gestörte frontotemporale Myelinisierung gekennzeichnet ist. Diese Interpretation der Ergebnisse stimmt sowohl mit anderen MRT-Sequenzen für die Myelinquantifizierung (Magnet Transfer Imaging) (38), als auch mit histopathologischen post-mortem Untersuchungen überein (39).

2.3. Mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz bei Patienten mit anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (Originalarbeit 3)

Finke C, Kopp UA, Scheel M, Pech L-M, Soemmer C, Schlichting J, Leyboldt F, Brandt AU, Wuerfel J, Probst C, Ploner CJ, Prüss H, Paul F. *Functional and structural brain changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis*. Ann Neurol. 2013 Aug;74(2):284–96. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23932>

Anti-NMDA-Rezeptor (anti-NMDAR) Enzephalitis wurde als eigene Krankheitsentität erst vor wenigen Jahren erstmals beschrieben (40). Im initialen Stadium ähneln die klinischen Symptome der Schizophrenie. Neben der psychotischen Symptomatik ist die Erkrankung im weiteren Verlauf aber durch epileptische Anfälle gekennzeichnet. Dem initialen Stadium folgen Dyskinesien, Hypoventilation und quantitative Bewusstseinsstörung. Eine intensivmedizinische Therapie ist daher in vielen Fällen nötig. Trotz des relativ schweren Krankheitsverlaufes zeigen die meisten Patienten ein überraschend gutes klinisches Outcome. Viele Patienten klagen langfristig aber über Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite, die sich auch in neurokognitiven Tests bestätigen lassen (41). Dieser Befund kontrastiert mit der weitgehend unauffälligen zerebralen Bildgebung in den Routine-Sequenzen (42; 43).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde erstmals in einer größeren Gruppe von Patienten (n = 24) untersucht, ob sich mittels DTI-Schädigungen der weißen Substanz bei dieser Erkrankung detektieren lassen (44). Die Ergebnisse der Studie haben gezeigt, dass ausgedehnte Veränderungen von DTI-Parametern in der gesamten weißen Substanz nachweisbar sind. Besonders betroffen sind dabei Teile des limbischen Systems, insbesondere die cingulären Fasertrakte, die das Frontalhirn mit dem Hippocampus verbinden. Neben einer signifikanten Reduktion der FA-Werte, konnte die Studie auch eine signifikante Korrelation zwischen FA und dem Schweregrad der Erkrankung nachweisen. Die FA-Veränderungen waren auch hier durch eine RD-Erhöhung bedingt, bei konstanten PD-Werten. Diese Studie liefert damit erstmals ein fassbares neurobiologisches Korrelat für die neurokognitiven Einschränkungen dieser Patienten.

2.4. Lokale und globale Veränderungen bei Patienten mit Niemann-Pick Typ C – Möglichkeiten eines DTI basierten Therapie-Monitorings (Originalarbeit 4)

Scheel M, Abegg M, Lanyon LJ, Mattman A, Barton JJ. *Eye movement and diffusion tensor imaging analysis of treatment effects in a Niemann-Pick Type C patient*. Mol Genet Metab. 2010 Mar;99(3):291–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.10.180>

Eine weitere Erkrankung, bei der die Routine-Bildgebung keinen wegweisenden Befund zeigt, ist die Niemann-Pick Typ-C (NPC) Erkrankung. NPC ist eine seltene metabolisch bedingte neurodegenerative Erkrankung. Der autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung liegt pathophysiologisch eine exzessive lysosomale Speicherung von Glycosphingolipiden und Cholesterol zugrunde. Diese Speicherung bewirkt einen Untergang von Purkinje-Zellen im Cerebellum und von Neuronen im rostralen interstitiellen Nucleus des Fasciculus longitudinalis medialis. Dies bedingt die führenden klinischen Symptome einer vertikalen Blickparese und einer cerebellären Ataxie (45; 46). Erst seit wenigen Jahren ist eine medikamentöse Therapie für die Behandlung von NPC Patienten verfügbar. Wegen möglicher Nebenwirkungen der Therapie und auch wegen der hohen Therapiekosten ist man auf der Suche nach objektiven Biomarkern, die frühzeitig den Verlauf der Erkrankung und einen Therapieerfolg oder Misserfolg anzeigen.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob mittels DTI globale Veränderungen und fokale Veränderungen bei NPC nachweisbar sind und wenn ja, wie sich diese Veränderungen unter Therapie verändern. Dafür untersuchten wir einen NPC-Patienten im Verlauf einer medikamentösen Therapie und verglichen ihn mit Normwerten von einer selbst erhobenen altersentsprechenden Kontrollgruppe (n=18) (47).

Eine Histogrammanalyse der gesamten weißen Substanz konnte ausgeprägte globale Veränderung der FA nachgewiesen werden. In einer voxelbasierten TBSS-Analyse zeigten sich darüber hinaus fokale Veränderungen im Hirnstamm und Cerebellum, die gut mit den klinisch führenden Symptomen einer cerebellären Ataxie und einer vertikalen Blickparese übereinstimmten. In Hinblick auf die lokalen Veränderungen war eine rückläufige Tendenz zu beobachten. Die globalen Veränderungen und der klinische Zustand des Patienten blieb über den Therapiezeitraum von einem Jahr konstant. DTI ist daher als objektive und quantifizierende Methode im Rahmen der Verlaufsbeurteilung von NPC-Patienten anzusehen.

2.5. DTI basiertes Therapie-Monitoring nach Shunt-Therapie bei Patienten mit Hydrocephalus (Originalarbeit 5)

Scheel M, Diekhoff T, Sprung C, Hoffmann K-T. *Diffusion tensor imaging in hydrocephalus--findings before and after shunt surgery*. Acta Neurochir (Wien). 2012 Sep;154(9):1699–706. <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-012-1377-2>

Patienten mit Hydrocephalus zeigen deutliche Veränderungen der Diffusionsparameter in der gesamten weißen Substanz. Im überwiegenden Anteil ist eine generelle Erhöhung der Diffusivität nachweisbar und eine Reduktion der FA-Werte. Interessant hierbei ist, dass innerhalb der Capsula interna keine FA-Reduktion sondern eine FA-Erhöhung zu beobachten ist. Hier bleiben die RD-Werte konstant und dies wiederum resultiert in den erhöhten FA-Werten innerhalb dieser Region. Eine mögliche Erklärung dafür liegt in der Kompression und Dehnung der Fasern entlang des Tractus corticospinalis (48; 49). Es wurde gezeigt, dass diese Besonderheit für die Differentialdiagnose von z.B. Normaldruckhydrocephalus gegenüber anderen klinisch ähnlichen Krankheitsbildern genutzt werden kann (50–52). Keine Studie hat aber untersucht, ob sich DTI Parameter auch zum Therapiemonitoring nach einer operativen Therapie eignen. Grundvoraussetzung hierfür wäre, dass es nach einer erfolgreichen operativen Therapie wieder zu einer Normalisierung der DTI-Parameter kommt.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht, wie sich DTI-Parameter nach einer Shunt-Therapie verändern. Dafür wurden 13 Hydrocephalus-Patienten vor und mehrere Wochen nach einer Shunt-Therapie untersucht und mit einer altersgematchten Kontrollgruppe (n = 13) verglichen. Bei den Patienten vor der Shunt-Therapie fanden sich die bereits bekannten FA-Erhöhlungen im Bereich der Capsula interna. Diese Veränderungen waren auch mehrere Wochen nach Shunt-Therapie nur wenig verändert. Offenbar unterliegen also die DTI Veränderungen nur einer sehr langsamen Veränderung und korrelieren schlecht mit der klinischen Besserung. Ein Verwendung der FA für das Therapiemonitoring von Hydrocephalus-Patienten erscheint daher nicht sinnvoll.

2.6. Möglichkeiten der nicht-invasiven Fasertypisierung von quergestreiftem Muskelgewebe (Originalarbeit 6)

Scheel M, von Roth P, Winkler T, Arampatzis A, Prokscha T, Hamm B, Diederichs G. *Fiber type characterization in skeletal muscle by diffusion tensor imaging*. NMR Biomed. 2013 Oct;26(10):1220–4. <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.2938>

Neben der Untersuchung der weißen Substanz im Gehirn sind auch andere Gewebe für eine mikrostrukturelle Charakterisierung mittels DTI geeignet. In der quergestreiften Muskulatur ist aufgrund der geordneten parallelen Anordnung der Muskelfasern eine deutliche Diffusionsanisotropie zu beobachten. Was bisher nur post-mortem möglich war - nämlich die Visualisierung der Fasergeometrie von ganzen Muskelgruppen - macht die DTI-basierte Traktographie nicht-invasiv möglich (53–55).

In der hier vorliegenden Arbeit wurde erstmals untersucht, ob es mit DTI möglich ist, den Typ-1 bzw. Typ-2 Faser-Anteil eines Muskels zu bestimmen. Typ-1-Fasern kontrahieren sich langsam und weisen durch ihre Ausstattung mit Mitochondrien, Myoglobin und Kapillaren und einem oxidativem Metabolismus eine große Ausdauer auf. Typ-2-Fasern dagegen kontrahieren sich schnell, weisen eine höhere maximale Muskelleistung auf und sind bei weniger Myoglobin und Kapillaren auf einen anaeroben Stoffwechsel angewiesen, der eine schnelle Ermüdbarkeit zur Folge hat. Da die beiden Fasertypen sich sowohl im mittleren Faserdurchmesser, als auch im intrazellulären Aufbau unterscheiden, müsste eine Unterscheidung über die Charakterisierung des Diffusionsverhaltens möglich sein. DTI Messungen des Unterschenkels wurden an gesunden Probanden (n=12) durchgeführt. Nach der MRT-Untersuchung wurde für die histologische Bestimmung des Muskelfaseranteils eine sonographisch gestützten Feinnadelbiopsie im M. soleus durchgeführt.

In der Analyse zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Anteil von Typ1-Fasern und den FA-Werten. Der FA-Effekt beruhte auf einer signifikanten negativen Korrelation der RD-Werte mit dem Typ1-Faseranteil. Die Diffusion quer zum Verlauf der Muskelfaser erscheint also in Typ-1 Fasern im Vergleich zu Typ-2 Fasern eingeschränkt. Mögliche Ursachen sind sowohl der kleinere Durchmesser der Typ-1 Fasern, als auch der höhere Gehalt an Mitochondrien und damit eine größere Anzahl von Diffusionsbarrieren. DTI ist somit auch eine vielversprechende Methode, um den Faseranteil eines Muskels abzuschätzen und könnte sowohl in der Beurteilung von neuromuskulären Erkrankungen, als auch für die Beobachtung von Trainingseffekten angewandt werden.

3 Diskussion

3.1. Detektion mikrostruktureller Schädigung und Möglichkeiten zum Therapiemonitoring von neuropsychiatrischen Erkrankungen

DTI nimmt seit einigen Jahren innerhalb der Neurowissenschaften eine wichtige Stellung für die Untersuchung der weißen Hirnsubstanz ein. Es ist aktuell die einzige Methode, die nicht-invasiv eine derartige Informationsfülle zur lokalen Mikrostruktur bietet. Die ersten drei Arbeiten dieser Habilitationsschrift haben gezeigt, dass bei verschiedenen Erkrankungen (Amyotrophe Lateralsklerose, Schizophrenie, Anti-NMDA-Rezeptor Antikörper Enzephalitis), die in der normalen Routinebildgebung einen meist unauffälligen Befund ergeben, mittels DTI zuverlässig pathologische Veränderungen nachgewiesen werden können.

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

ALS war eine der ersten Erkrankungen bei denen DTI als neues diagnostisches Verfahren evaluiert wurde. Bereits in der ersten DTI-Studie zu diesem Thema konnte eine signifikante Reduktion der FA im Tractus corticospinalis nachgewiesen werden (56). Bis heute aber hat sich DTI nicht als Verfahren in der Diagnostik von Patienten mit dieser Verdachtsdiagnose durchgesetzt. Weiterhin dienen Routine-MRT-Sequenzen lediglich dem Ausschluss von anderen Erkrankungen. Mehrere Studien sind zu diesem Thema inzwischen veröffentlicht und wurden 2012 in einer Metaanalyse zusammengefasst (33). Die in der Metaanalyse berichteten mittleren Sensitivitäts- bzw. Spezifitätswerte von lediglich 65% bzw. 67% zeigen, dass es vor einem Einsatz in der klinischen Routine weiteren Optimierungsbedarf gibt. In der hier vorgestellten Arbeit wurde gezeigt, wie durch eine Optimierung des Analyseprotokolls eine Steigerung von Sensitivität und Spezifität bei gleichzeitiger vollautomatischer Auswertung erreicht werden kann (34). Diese Arbeit, die an einer kleinen Gruppe von 13 Patienten durchgeführt wurde, muss sicherlich an einer größeren Stichproben verifiziert werden. Die Ergebnisse belegen aber, dass methodische Besonderheiten in der DTI-Datenanalyse einen großen Einfluss auf die diagnostische Zuverlässigkeit haben. Diese Aspekte müssen noch weiter bearbeitet werden, bevor DTI einen festen Stellenwert in der MRT-basierten Diagnostik von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose einnehmen kann.

Schizophrenie

Bisher ist DTI von einer Anwendung in der Routine-Bildgebung bei Patienten mit Schizophrenie weit entfernt. Die Methode hat aber zu einem verbesserten Verständnis der Erkrankung beigetragen. Verschiedene Vorarbeiten und Metaanalysen haben eine Reduktion von FA Werten insbesondere in der frontalen und temporalen weißen Substanz beschrieben (24; 57; 58). Die hier vorliegende Arbeit hat lokale Veränderungen der DTI-Parameter u.a. in folgenden Fasertrakten nachgewiesen: Cingulum, Fornix, Fasciculus uncinatus und Genu des Corpus callosum. Diese Ergebnisse replizieren die Ergebnisse der früheren Studien und bestätigen die Hypothese einer frontotemporalen Diskonnektivität. Um diese Veränderungen aber detaillierter zu bewerten und zu verstehen ist es notwendig, nicht nur den Standardparameter FA zu untersuchen, sondern in die Auswertung und Gesamtbetrachtung auch andere DTI-basierte Parameter wie zum Beispiel PD und RD einzubeziehen (59). Dies ist in dieser Arbeit erfolgt. Als relationaler Parameter kann eine Reduktion von FA-Werten sowohl durch eine Verminderung der PD-Werte, als auch durch eine Erhöhung der RD-Werte erklärt werden. Die Studie konnte zeigen, dass die FA-Reduktion in den genannten Trakten auf eine RD-Erhöhung zurückzuführen ist und die PD-Werte weitestgehend konstant bleiben. Eine RD-Erhöhung kann am ehesten auf eine gestörte Myelinisierung zurückgeführt werden (7; 8). Andere Untersuchungsmethoden bei Patienten mit Schizophrenie unterstützen diese Interpretation. So konnte mittels Magnetization Transfer Imaging, einer Methode die sensitiv für Myelinkonzentrationen ist, ebenfalls Hinweise auf eine Veränderung der Myelinisierung gefunden werden (38). Darüber hinaus berichten auch histopathologische Studien entsprechend über eine Abnahme von Oligodendrozyten in frontalen und hippocampalen Arealen (39; 60; 61). Inwieweit DTI für die Diagnostik bei Schizophrenie-Patienten eine Rolle spielen wird, bleibt abzuwarten. Aber auch hier fällt auf, dass die Routine-MRT-Sequenzen in der Regel einen unauffälligen Befund ergeben, während mit DTI Sequenzen zumindestens in Gruppenanalysen zuverlässig pathologische Veränderungen nachgewiesen werden können.

Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis

Eine weitere Erkrankung, die eine beträchtliche Diskrepanz zwischen radiologischem und klinischem Bild aufweist, ist die Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis. Diese erst 2007 erstmals beschriebene Erkrankung ist initial gekennzeichnet durch eine psychotische

Symptomatik und epileptische Anfälle, gefolgt von einer Bewusstseinsstörung und Hypoventilation, die eine intensivmedizinische Therapie notwendig machen (40; 42). Trotz dieses schweren Krankheitsverlaufes bleibt die MRT-Routinebildgebung in der Regel unauffällig. Viele Patienten erholen sich relativ gut von den akuten Symptomen, zeigen aber eine Einschränkung ihrer neurokognitiven Fähigkeiten, insbesondere von Gedächtnisfunktionen (41). Bisher waren die neurobiologischen Ursachen der Beschwerden unklar. In einer der hier vorliegenden Arbeiten konnte gezeigt werden, dass eine ausgedehnte, nahezu die gesamte weiße Substanz betreffende Schädigung der mikrostrukturellen Integrität existiert, wobei eine betonte Affektion der cingulären Fasertrakte besteht. Diese Schädigung der strukturellen Konnektivität korrelierte gut mit den Ergebnissen aus der funktionellen MRT-Bildgebung, die eine gestörte funktionelle Konnektivität der Hippocampus-Regionen mit frontalen Arealen belegen. Diese Veränderungen in aufmerksamkeits- und gedächtnisrelevanten Strukturen erklären auf struktureller Ebene die hohe Prävalenz von neurokognitiven Störungen bei dieser Patientengruppe (41). Insgesamt kann DTI als sensitives Untersuchungsverfahren bei dieser Erkrankung angesehen werden und trägt zur Auflösung der Diskrepanz zwischen radiologischem und klinischem Bild bei. In kommenden Studien gilt es zu überprüfen, ob DTI-Veränderungen bereits in der Akutphase der Erkrankung zu detektieren sind und sich somit als Biomarker für die Erkrankungsschwere in der Frühphase bzw. als Parameter für ein Therapiemonitoring eignen.

Niemann-Pick Typ C (NPC)

Wie ein DTI-basiertes Therapiemonitoring durchgeführt werden kann, wurde in einer weiteren der vorliegenden Arbeiten aufgezeigt. Bei Patienten mit NPC, einer seltenen metabolischen Erkrankung, kommt es aufgrund einer lysosomalen Speicherung von Glycosphingolipiden und Cholesterol zu einem neuronalem Untergang, insbesondere von Purkinje-Zellen im Cerebellum und von mesenzephalen Neuronen (45; 46). Die Arbeit hat gezeigt, wie sich sowohl globale als auch lokale Veränderungen von DTI-Parametern bei einem NPC-Patienten nachweisen lassen und als Verlaufsparemeter für das Monitoring einer neuen medikamentösen Therapie genutzt werden können. Inzwischen wurden die Ergebnisse von einer anderen Arbeitsgruppe in einer Fallserie mit 6 NPC-Patienten repliziert (62). Die DTI-Analysen stimmen darüber hinaus mit den tierexperimentellen Ergebnissen aus einem NPC-Mausmodell überein und die Interpretation der FA-Reduktion im Sinne einer gestörten Myelinisierung konnte durch die histopathologische

Untersuchung in diesem Tiermodell bestätigt werden (63). Die FA-Reduktion war unter Therapie in dem Tiermodell teilweise reversibel (63), was DTI als Biomarker und Monitoringmethode für ein Therapieansprechen bzw. Therapieversagen vielversprechend erscheinen lässt. Zukünftige Studien müssen diese tierexperimentellen Befunden an Patienten replizieren und nachweisen inwieweit DTI-Parameteränderungen einer klinischen Verschlechterung vorausgehen und somit für eine Therapiesteuerung verwendet werden können.

Hydrocephalus

In einer weiteren Arbeit zum Themenkomplex DTI-basiertes Monitoring wurde DTI als Methode für die Verlaufsbeurteilung von Hydrocephalus-Patienten nach operativer Therapie (ventrikuloperitonealer Shunt) untersucht. Vorausgehende Arbeiten haben nachgewiesen, dass im Gegensatz zu den klassisch neurodegenerativen Erkrankungen in bestimmten Regionen (Capsula interna) keine FA-Erniedrigung sondern eine FA-Erhöhung zu beobachten ist (48; 48; 51; 64; 65). Diese Arbeiten konnten zeigen, dass hierdurch eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Differentialdiagnose zwischen Normaldruckhydrocephalus und anderen klinischen ähnlichen Erkrankungen (z.B. Parkinson und Alzheimer Demenz) möglich ist. Um aber als Therapiemonitoring bei Hydrocephalus Verwendung zu finden, sollten die genannten DTI-Parameteränderungen sich nach Shunt-Therapie relativ schnell normalisieren und mit der klinischen Besserung korrelieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten allerdings, dass auch mehrere Wochen nach Shunt-Therapie trotz klinischer Besserung nur eine geringe Normalisierung der DTI-Veränderungen zu beobachten sind (66). Diese Ergebnisse wurden von einer anderen Arbeitsgruppe bestätigt (67). Damit scheint DTI zumindest als Verlaufsparemeter und Therapiemonitoring bei Hydrocephalus Patienten ungeeignet.

3.2. DTI als Methode zur nicht-invasiven Charakterisierung und Fasertypisierung von quergestreiftem Muskelgewebe

Aufgrund der tubulären Geometrie von Muskelfasern ist DTI auch für die mikrostrukturelle Charakterisierung von Muskelgewebe geeignet. Die letzte der hier vorgestellten Arbeiten hat untersucht, ob DTI auch Aussagen über den Anteil verschiedener Muskelfasertypen

zulässt (68). Die Ergebnisse haben gezeigt, dass der FA-Wert innerhalb eines Muskels mit dem Anteil an Typ-1 Fasern korreliert. Dies erklärt sich auf mikrostruktureller Ebene zum einen durch die Unterschiede im mittleren Durchmesser von Typ-1 Fasern (Mittelwert von 67 μm) und Typ-2 Fasern (Mittelwert von 72 μm) und zum anderen durch Unterschiede im intrazellulären Aufbau der beiden Fasertypen. Typ-1 Fasern zeigen einen höheren Anteil von Mitochondrien (6% des intrazellulären Raumes gegenüber 3% bei Typ-2 Fasern) und eine unterschiedliche Organisation der Mitochondrien in räumlich eng assoziierten Säulen (69). Der erhöhte Anteil von intrazellulären Membranen führt zu einer eingeschränkten Diffusion insbesondere quer zur Muskelfaser. Diese Interpretation wird auch durch die Analyse der PD bzw. RD-Werte unterstützt. Die PD-Werte zeigen keine Korrelation, während die RD-Werte negativ mit dem Typ-1 Faseranteil korrelieren. Dies ist die erste Studie, die eine Muskelfasertypisierung über DTI-Parameter untersucht hat. Vorhergehende Studien haben gezeigt, dass DTI-Parameter sensitiv für Trainingseffekte und pathologische Veränderungen (z.B. Denervation und Muskelischämie) sind (70; 71). Weitere Studien zeigten, dass die FA und andere DTI-Parameter neben der Muskelfaserausammensetzung auch von einer Reihe von zusätzlichen Faktoren abhängen. Zum einen sind diese sequenzspezifische Faktoren, z.B. die Stärke der Diffusionsrichtung, die Echozeit und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (72–74). Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass auch die Gelenkstellung und damit die passive Spannung im Muskel Veränderungen in den DTI-Parametern bewirken (54). Vor einer Anwendung im klinischen Umfeld muss der Einfluss dieser Parameter auf die DTI-Messung noch weiter evaluiert und Lösungen für eine standardisierte Untersuchung gefunden werden.

3.3. Limitationen DTI basierter Diagnostik in der klinischen Routine

Wie in den letzten Abschnitten gezeigt, weist DTI im Vergleich mit den MRT-Routinesequenzen eine höhere Sensitivität für die Detektion pathologischer Veränderungen auf und bietet einzigartige Möglichkeiten der Gewebecharakterisierung auf mikrostruktureller Ebene. Dennoch hat sich DTI in der klinischen Routine als Standard-Sequenz bisher nicht durchsetzen können. Es stellt sich daher die Frage nach den Ursachen für diese fehlende Akzeptanz im klinischen Alltag.

Ein möglicher Hinderungsgrund ist die technische Umsetzbarkeit in die klinische Routine. Zu Beginn der DTI-Entwicklung war die relativ hohe Hardware-Anforderung sicherlich ein

Hinderungsgrund. Heute aber sind alle neueren MR-Tomographen durch die verfügbaren sehr leistungsfähigen Gradientensysteme in der Lage qualitativ hochwertige DTI-Sequenzen zu messen. Die MRT-Software aller Herstellern ermöglicht inzwischen die vollautomatisierte Erstellung von allen wichtigen DTI-Parametermaps, so dass für die Erstellung der Parametermaps keine mathematischen Vorkenntnisse oder spezielle Softwarelösungen nötig sind.

Die aktuell vermutlich wichtigeren Hinderungsgründe liegen in einer bisher nicht abgeschlossenen Optimierung bzw. Standardisierung der DTI-Sequenzparameter und Auswerteverfahren. DTI ist als ein quantitatives Verfahren auf den Vergleich mit Referenzwerten angewiesen. Da die Absolutwerte der ermittelten DTI-Parameter aber teilweise von individuellen Sequenzparametern abhängen und darüber hinaus einer altersbedingten Veränderung unterliegen, müsste für jede Sequenz und für jede Altersgruppe spezifische Referenzwerte ermittelt werden. Dies ist in der Praxis so nicht umsetzbar. Auch in Hinblick auf die Auswertemethoden besteht derzeit keine Einigung, z.B. welche Regionen bei welcher Erkrankung analysiert werden sollte bzw. wie man globale voxelbasierte Verfahren optimal einsetzt. Manuelle Auswertungen sind für die klinische Routine in der Regel zu aufwändig und bringen außerdem ein hohes Maß an Subjektivität in den diagnostischen Prozess. Objektive vollautomatisierte Auswertesysteme, die auf einem voxelbasierten Vergleich mit einem Kontrollkollektiv basieren sind derzeit von keinem Hersteller verfügbar.

Damit DTI eine breitere Anwendung in der klinischen Versorgung einnehmen kann müssen die bisher bestehenden Methoden für einen geräte- und sequenzunabhängigen Vergleich mit Referenzwerten weiterentwickelt werden. Nur dann wird sich DTI als Verfahren im Alltag durchsetzen und zu einer verbesserten klinischen Versorgung beitragen können.

4 Zusammenfassung

Diffusion Tensor Imaging (DTI) erlaubt eine nicht-invasive diffusionsbasierte Gewebecharakterisierung und eröffnet über diesen Weg völlig neue Möglichkeiten in der radiologischen Diagnostik. Zum einen erlaubt die Methode eine deutlich sensitivere Detektion von pathologischen Veränderungen auf mikrostruktureller Ebene, welche in konventionellen MRT-Methoden häufig nicht nachweisbar sind. Zum anderen ergeben sich über die Quantifizierung und Verlaufsbeurteilung von Diffusionsparametern (z.B. Parallele, Radiale und Mittlere Diffusivität bzw. Fraktionelle Anisotropie – PD, RD, MD, FA) neue Ansätze für das Therapiemonitoring bei verschiedenen Krankheitsbildern. Darüber hinaus ist DTI - neben der primären Anwendung im Bereich der Neuroradiologie - auch für die Untersuchung und Charakterisierung anderer Gewebe, insbesondere quergestreifter Muskulatur sehr interessant. Alle Arbeiten, die im Rahmen dieser Habilitation durchgeführt wurden, haben untersucht, wie man die Methode DTI für die radiologische Diagnostik anwenden und weiter verbessern kann.

Der erste Teil, der hier vorgestellten Arbeiten zeigt bei drei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen (Amyotropher Lateralsklerose, Schizophrenie, anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis), dass DTI pathologische Veränderungen detektieren kann, auch wenn die Standardbildgebung unauffällig bleibt. Dies belegt beispielhaft die hohe Sensitivität der Methode für mikrostrukturelle pathologische Veränderungen.

In der ersten Arbeit wird am Beispiel von ALS-Patienten gezeigt, wie die Detektion krankheitsspezifischer Veränderungen verbessert werden kann. Die Diagnose einer ALS beruht aktuell im Wesentlichen auf den klinischen Zeichen und die Bildgebung dient lediglich dem Ausschluss anderer Erkrankungen, die eine ähnliche Symptomatik hervorrufen können. Die hier vorgestellte Arbeit belegt die zuverlässige Detektion mikrostruktureller Läsionen dieser Erkrankung, zeigt aber auch den Einfluss verschiedener Auswertestrategien auf die diagnostische Genauigkeit von DTI-Analysen. Die Ergebnisse demonstrieren, wie durch eine optimierte DTI-Methodik Sensitivitäts- und Spezifitätswerte erreicht werden, die eine zuverlässige Abklärung einer ALS-Verdachtsdiagnose möglich machen. In der zweiten hier vorgestellten Arbeit wurden Patienten mit einer Schizophrenie untersucht, ein Krankheitsbild, das in der Regel durch einen unauffälligen Befund in der MR-Routinebildgebung gekennzeichnet ist. In dieser Arbeit wurden die pathophysiologischen Ursachen einer bereits seit längerem diskutierten Affektion frontaler und temporaler Faserbahnen bei Patienten mit Schizophrenie untersucht. Die Arbeit hat

nachweisen können, dass die Reduktion von FA-Werten innerhalb der frontotemporalen weißen Substanz auf eine Erhöhung der Diffusivität quer zur Hauptfaserrichtung zurückzuführen ist, was wiederum auf eine gestörte Myelinisierung dieser Faserbahnen hindeutet. In der dritten Arbeit zu diesem Themenkomplex wurde bei Patienten mit einer anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis nachgewiesen, dass trotz unauffälliger Standardbildgebung ausgedehnte strukturelle Auffälligkeiten, insbesondere in den cingulären Fasertrakten bestehen. Diese Studie lieferte damit erstmals eine neurobiologische Ursache, für die von den Patienten häufig beklagten und auch neuropsychologisch nachweisbaren kognitiven Defizite.

Zwei weitere Arbeiten untersuchen inwieweit sich DTI für die Therapieverlaufsbeurteilung bei Patienten mit Niemann-Pick Typ C (NPC) unter einer medikamentöser Therapie bzw. bei Hydrocephalus Patienten nach operativer Therapie eignet.

Für Patienten mit NPC, einer metabolisch bedingten neurodegenerativen Erkrankung, steht seit wenigen Jahren eine medikamentöse Therapie zur Verfügung. Um frühzeitig ein Ansprechen auf die Therapie nachweisen bzw. den Therapieverlauf genauer überwachen zu können, sind objektive Biomarker nötig. In einer weiteren hier vorliegenden Arbeit wurde DTI verwendet, um den Krankheitsverlauf vor bzw. nach einem Jahr medikamentöser Therapie zu evaluieren. Die Ergebnisse zeigten bei NPC-Patienten signifikant niedrigere FA-Werte, die sich unter Therapie aber nicht weiter verschlechterten. Diese Arbeit demonstriert zum einen noch einmal die hohe Sensitivität in der Beurteilung mikrostruktureller Integrität und zeigt darüber hinaus beispielhaft wie durch lokale und globale Analysemethoden eine DTI basiertes Therapiemonitoring möglich ist.

In einer weiteren Arbeit, die ein DTI-basiertes Monitoring evaluiert hat, wurde bei Patienten mit Hydrocephalus überprüft, ob es bei diesen Patienten nach einer erfolgreichen operativen Therapie wieder zu einer Normalisierung von DTI-Parametern kommt. Dies wäre die Grundvoraussetzung, um DTI bei dieser Erkrankung als postoperatives Therapiemonitoring einsetzen zu können. In dieser Arbeit zeigte sich allerdings, dass die DTI-Veränderungen auch noch mehrere Wochen postoperativ im Wesentlichen unverändert nachweisbar sind. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass DTI als Therapiemonitoring für dieses Krankheitsbild offenbar nicht geeignet ist.

Auch außerhalb des Hirngewebes bietet DTI interessante Möglichkeiten für die radiologische Diagnostik, wie in der letzten hier vorgestellten Arbeit gezeigt wird. In dieser Arbeit wurde die Unterschenkelmuskulatur von gesunden Probanden mittels DTI

untersucht. In Kombination mit einer Muskelbiopsie und histologischen Aufarbeitung konnte erstmals ein Zusammenhang zwischen der Muskelfaserzusammensetzung und DTI-Parametern nachgewiesen werden. Eine nicht-invasive Muskelfasertypisierung erscheint damit realisierbar. Dies eröffnet neue diagnostische Möglichkeiten zum Beispiel bei neuromuskulären Erkrankungen aber auch für das Monitoring von Trainingsprozessen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass DTI eine einzigartige Methode ist, um nicht-invasiv die Gewebemikrostruktur zu untersuchen. Hierdurch ergeben sich vielfältige neue Möglichkeiten für die Anwendung in der Radiologie. Vor einer breiten Verwendung in der klinischen Routine sind weitere Optimierungen und Standardisierungen im Hinblick auf die Aufnahmeprotokolle und Auswerteverfahren nötig. Gelingt dies, wird DTI schon bald zu den unverzichtbaren Methoden innerhalb der radiologischen Diagnostik gehören.

5 Liste der für diese Habilitation zusammengefassten Publikationen

1. Prokscha T, Guo J, Hirsch S, Braun J, Sack I, Meyer T, **Scheel M**
Diffusion Tensor Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis-Increased Sensitivity with Optimized Region-of-Interest Delineation.
Clinical Neuroradiology 2013 [epub] IF 1,4
2. **Scheel M**, Prokscha T, Bayerl M, Gallinat J, Montag C.
Myelination deficits in schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging.
Brain Structure and Function 2013;218(1):151–6. IF 7,8
3. Finke C, Kopp UA, **Scheel M**, Pech L-M, Soemmer C, Schlichting J, et al.
Functional and structural brain changes in anti-NMDAR encephalitis.
Annals of Neurology 2013 [epub] IF11,2
4. **Scheel M**, Abegg M, Lanyon LJ, Mattman A, Barton JJ.
Eye movement and diffusion tensor imaging analysis of treatment effects in a Niemann-Pick Type C patient.
Molecular Genetics and Metabolism 2010;99(3):291–5. IF 3,5
5. **Scheel M**, Diekhoff T, Sprung C, Hoffmann K-T.
Diffusion tensor imaging in hydrocephalus - findings before and after shunt surgery.
Acta Neurochirurgica. 2012;154(9):1699–706. IF 1,5
6. **Scheel M**, von Roth P, Winkler T, Arampatzis A, Prokscha T, Hamm B, et al.
Fiber type characterization in skeletal muscle by diffusion tensor imaging.
NMR in Biomedicine 2013;26(10):1220-4 IF 3,4

6 Literaturverzeichnis

1. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, *et al.* (1990): Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 14: 330–346.
2. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, *et al.* (1990): Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 176: 439–445.
3. Moseley ME, Kucharczyk J, Asgari HS, Norman D (1991): Anisotropy in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* 19: 321–326.
4. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994): Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 103: 247–254.
5. Pierpaoli C, Basser PJ (1996): Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 36: 893–906.
6. Nucifora PGP, Verma R, Lee S-K, Melhem ER (2007): Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology* 245: 367–384.
7. Budde MD, Xie M, Cross AH, Song S-K (2009): Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. *J Neurosci* 29: 2805–2813.
8. Song S-K, Yoshino J, Le TQ, Lin S-J, Sun S-W, Cross AH, Armstrong RC (2005): Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *NeuroImage* 26: 132–140.
9. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, *et al.* (2006): Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 31: 1487–1505.
10. Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Imon Y, Iwamoto T, Takasaki M, *et al.* (1999): Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging of the corpus callosum in Alzheimer's disease.

J Neurol Sci 167: 37–44.

11. Hanyu H, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K (1998): Diffusion-weighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 156: 195–200.
12. Bozzali M, Falini A, Franceschi M, Cercignani M, Zuffi M, Scotti G, *et al.* (2002): White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 742–746.
13. Rose SE, Chen F, Chalk JB, Zelaya FO, Strugnell WE, Benson M, *et al.* (2000): Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 528–530.
14. Bozzali M, Falini A, Cercignani M, Baglio F, Farina E, Alberoni M, *et al.* (2005): Brain tissue damage in dementia with Lewy bodies: an in vivo diffusion tensor MRI study. *Brain J Neurol* 128: 1595–1604.
15. Firbank MJ, Blamire AM, Krishnan MS, Teodorczuk A, English P, Gholkar A, *et al.* (2007): Diffusion tensor imaging in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 155: 135–145.
16. Borroni B, Brambati SM, Agosti C, Gipponi S, Bellelli G, Gasparotti R, *et al.* (2007): Evidence of white matter changes on diffusion tensor imaging in frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 64: 246–251.
17. Ciccarelli O, Behrens TE, Johansen-Berg H, Talbot K, Orrell RW, Howard RS, *et al.* (2009): Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tract-based spatial statistics. *Hum Brain Mapp* 30: 615–624.
18. Kacar K, Rocca MA, Copetti M, Sala S, Mesaros S, Stosic Opincal T, *et al.* (2011): Overcoming the clinical-MR imaging paradox of multiple sclerosis: MR imaging data assessed with a random forest approach. *AJNR Am J Neuroradiol* 32: 2098–2102.
19. Rovaris M, Gallo A, Valsasina P, Benedetti B, Caputo D, Ghezzi A, *et al.* (2005): Short-term

- accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI. *NeuroImage* 24: 1139–1146.
20. Cnyrim CD, Kupsch A, Ebersbach G, Hoffmann K-T (2014): Diffusion tensor imaging in idiopathic Parkinson's disease and multisystem atrophy (parkinsonian type). *Neurodegener Dis* 13: 1–8.
21. Chan L-L, Rumpel H, Yap K, Lee E, Loo H-V, Ho G-L, *et al.* (2007): Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1383–1386.
22. Nicoletti G, Lodi R, Condino F, Tonon C, Fera F, Malucelli E, *et al.* (2006): Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain J Neurol* 129: 2679–2687.
23. Nicoletti G, Rizzo G, Barbagallo G, Tonon C, Condino F, Manners D, *et al.* (2013): Diffusivity of cerebellar hemispheres enables discrimination of cerebellar or parkinsonian multiple system atrophy from progressive supranuclear palsy-richardson syndrome and Parkinson disease. *Radiology* 267: 843–850.
24. Ellison-Wright I, Bullmore E (2009): Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 108: 3–10.
25. Bae JN, MacFall JR, Krishnan KRR, Payne ME, Steffens DC, Taylor WD (2006): Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biol Psychiatry* 60: 1356–1363.
26. Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Latoussakis V, Kanellopoulos D, Klimstra S, *et al.* (2008): Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry* 165: 238–244.
27. Taylor WD, Kuchibhatla M, Payne ME, Macfall JR, Sheline YI, Krishnan KR, Doraiswamy PM (2008): Frontal white matter anisotropy and antidepressant remission in late-life depression.

PloS One 3: e3267.

28. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weiss KL, Pan H, Strakowski SM (2004): Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 6: 197–203.
29. Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, *et al.* (2006): Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 163: 322–324.
30. Bruno S, Cercignani M, Ron MA (2008): White matter abnormalities in bipolar disorder: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 10: 460–468.
31. Ayling E, Aghajani M, Fouche J-P, van der Wee N (2012): Diffusion tensor imaging in anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 14: 197–202.
32. Sinha S, Sinha U, Edgerton VR (2006): In vivo diffusion tensor imaging of the human calf muscle. *J Magn Reson Imaging JMRI* 24: 182–190.
33. Foerster BR, Dwamena BA, Petrou M, Carlos RC, Callaghan BC, Pomper MG (2012): Diagnostic accuracy using diffusion tensor imaging in the diagnosis of ALS: a meta-analysis. *Acad Radiol* 19: 1075–1086.
34. Prokscha T, Guo J, Hirsch S, Braun J, Sack I, Meyer T, Scheel M (2013): Diffusion Tensor Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis-Increased Sensitivity with Optimized Region-of-Interest Delineation. *Clin Neuroradiol*. doi: 10.1007/s00062-013-0221-2.
35. Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, Gudbjartsson H, Lu D, Hazlett EA, *et al.* (1998): MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport* 9: 425–430.
36. Karlsgodt KH, Niendam TA, Bearden CE, Cannon TD (2009): White matter integrity and prediction of social and role functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis. *Biol Psychiatry* 66: 562–569.
37. Scheel M, Prokscha T, Bayerl M, Gallinat J, Montag C (2013): Myelination deficits in

- schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging. *Brain Struct Funct* 218: 151–156.
38. Kubicki M, Park H, Westin CF, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE, *et al.* (2005): DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *NeuroImage* 26: 1109–1118.
39. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD, Rachmanova VI (2004): Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res* 67: 269–275.
40. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R (2011): Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10: 63–74.
41. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger K-P, Ploner CJ (2012): Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 195–198.
42. Wandinger K-P, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J (2011): Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 231: 86–91.
43. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, *et al.* (2010): N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain J Neurol* 133: 1655–1667.
44. Finke C, Prüss H, Scheel M, Ostendorf F, Harms L, Borowski K, *et al.* (2012): Anti-NMDA receptor antibodies in a case of MELAS syndrome. *J Neurol* 259: 582–584.
45. Vanier MT, Millat G (2003): Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet* 64: 269–281.
46. Solomon D, Winkelman AC, Zee DS, Gray L, Büttner-Ennever J (2005): Niemann-Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. *Ann N Y Acad Sci* 1039: 436–445.
47. Scheel M, Abegg M, Lanyon LJ, Mattman A, Barton JJ (2010): Eye movement and diffusion

- tensor imaging analysis of treatment effects in a Niemann-Pick Type C patient. *Mol Genet Metab* 99: 291–295.
48. Hattori T, Yuasa T, Aoki S, Sato R, Sawaura H, Mori T, Mizusawa H (2011): Altered microstructure in corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 32: 1681–1687.
49. Hattori T, Ito K, Aoki S, Yuasa T, Sato R, Ishikawa M, *et al.* (2012): White Matter Alteration in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Tract-Based Spatial Statistics Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 33: 97–103.
50. Hattingen E, Jurcoane A, Melber J, Blasel S, Zanella FE, Neumann-Haefelin T, Singer OC (2010): Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery* 66: 917–924.
51. Lenfeldt N, Larsson A, Nyberg L, Birgander R, Eklund A, Malm J (2011): Diffusion tensor imaging reveals supplementary lesions to frontal white matter in Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 68: 1586–1593.
52. Osuka S, Matsushita A, Yamamoto T, Saotome K, Isobe T, Nagatomo Y, *et al.* (2010): Evaluation of ventriculomegaly using diffusion tensor imaging: correlations with chronic hydrocephalus and atrophy. *J Neurosurg* 112: 832–839.
53. Zijta FM, Froeling M, van der Paardt MP, Lakeman MME, Bipat S, van Swijndregt ADM, *et al.* (2011): Feasibility of diffusion tensor imaging (DTI) with fibre tractography of the normal female pelvic floor. *Eur Radiol* 21: 1243–1249.
54. Sinha U, Sinha S, Hodgson JA, Edgerton RV (2011): Human soleus muscle architecture at different ankle joint angles from magnetic resonance diffusion tensor imaging. *J Appl Physiol Bethesda Md* 110: 807–819.
55. Froeling M, Nederveen AJ, Heijtel DFR, Lataster A, Bos C, Nicolay K, *et al.* (2012): Diffusion-tensor MRI reveals the complex muscle architecture of the human forearm. *J Magn Reson*

Imaging JMRI 36: 237–248.

56. Ellis CM, Simmons A, Jones DK, Bland J, Dawson JM, Horsfield MA, *et al.* (1999): Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology* 53: 1051–1058.
57. Konrad A, Winterer G (2008): Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? *Schizophr Bull* 34: 72–92.
58. Peters BD, Blaas J, de Haan L (2010): Diffusion tensor imaging in the early phase of schizophrenia: what have we learned? *J Psychiatr Res* 44: 993–1004.
59. Seal ML, Yücel M, Fornito A, Wood SJ, Harrison BJ, Walterfang M, *et al.* (2008): Abnormal white matter microstructure in schizophrenia: a voxelwise analysis of axial and radial diffusivity. *Schizophr Res* 101: 106–110.
60. Hof PR, Haroutunian V, Copland C, Davis KL, Buxbaum JD (2002): Molecular and cellular evidence for an oligodendrocyte abnormality in schizophrenia. *Neurochem Res* 27: 1193–1200.
61. Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL Jr, Byne W, Buitron C, Perl DP, Davis KL (2003): Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53: 1075–1085.
62. Walterfang M, Fahey M, Desmond P, Wood A, Seal ML, Steward C, *et al.* (2010): White and gray matter alterations in adults with Niemann-Pick disease type C: a cross-sectional study. *Neurology* 75: 49–56.
63. Lope-Piedrafita S, Totenhagen JW, Hicks CM, Erickson RP, Trouard TP (2008): MRI detects therapeutic effects in weanling Niemann-Pick type C mice. *J Neurosci Res* 86: 2802–2807.
64. Assaf Y, Ben-Sira L, Constantini S, Chang LC, Beni-Adani L (2006): Diffusion tensor imaging in hydrocephalus: initial experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 27: 1717–1724.
65. Osuka S, Matsushita A, Yamamoto T, Saotome K, Isobe T, Nagatomo Y, *et al.* (2010): Evaluation of ventriculomegaly using diffusion tensor imaging: correlations with chronic hydrocephalus and atrophy. *J Neurosurg* 112: 832–839.

66. Scheel M, Diekhoff T, Sprung C, Hoffmann K-T (2012): Diffusion tensor imaging in hydrocephalus-findings before and after shunt surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 154: 1699–1706.
67. Kim MJ, Seo SW, Lee KM, Kim ST, Lee JI, Nam DH, Na DL (2011): Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 32: 1496–1503.
68. Scheel M, von Roth P, Winkler T, Arampatzis A, Prokscha T, Hamm B, Diederichs G (2013): Fiber type characterization in skeletal muscle by diffusion tensor imaging. *NMR Biomed* 26: 1220–1224.
69. Sjöström M, Angquist KA, Bylund AC, Fridén J, Gustavsson L, Scherstén T (1982): Morphometric analyses of human muscle fiber types. *Muscle Nerve* 5: 538–553.
70. Heemskerk AM, Strijkers GJ, Drost MR, van Bochove GS, Nicolay K (2007): Skeletal muscle degeneration and regeneration after femoral artery ligation in mice: monitoring with diffusion MR imaging. *Radiology* 243: 413–421.
71. Zaraiskaya T, Kumbhare D, Noseworthy MD (2006): Diffusion tensor imaging in evaluation of human skeletal muscle injury. *J Magn Reson Imaging JMRI* 24: 402–408.
72. Saupe N, White LM, Stainsby J, Tomlinson G, Sussman MS (2009): Diffusion tensor imaging and fiber tractography of skeletal muscle: optimization of B value for imaging at 1.5 T. *AJR Am J Roentgenol* 192: W282–290.
73. Sinha U, Yao L (2002): In vivo diffusion tensor imaging of human calf muscle. *J Magn Reson Imaging JMRI* 15: 87–95.
74. Damon BM (2008): Effects of image noise in muscle diffusion tensor (DT)-MRI assessed using numerical simulations. *Magn Reson Med* 60: 934–944.

Danksagung

Mein Dank geht zunächst an Prof. Dr. Hamm. Er hat mir durch seine fortwährende Unterstützung in den letzten Jahren die Freiräume ermöglicht, die eine selbstständige Forschungstätigkeit erst erlauben. Das exzellente wissenschaftlichen Arbeitsumfeld an unserer Klinik und die sehr gute Balance zwischen Fördern und Fordern von seiner Seite hat einen ganz wesentlichen Anteil an dieser Habilitation.

Ich möchte mich außerdem bei allen Mitarbeitern des Institutes für Radiologie bedanken, ohne deren engagierten Einsatz die Durchführung der Studien nicht möglich gewesen wäre. Darüber hinaus geht ein spezieller Dank an alle Patienten, die sich trotz zum Teil schwerwiegender Erkrankungen bereit erklärt haben an den Studien teilzunehmen.

Weiterhin geht mein Dank an die Stiftung Charité und die Volkswagen-Stiftung für die Förderung im Rahmen des „Friedrich Luft Clinical Scientists“ Programm. Mein Dank geht hier insbesondere an Fr. Annika Weschler und Frau Prof. Dr. Siegmund. Die umfangreiche und nicht nur finanzielle Unterstützung war am Zustandekommen der meisten, der hier vorgelegten Arbeiten in erheblichem Maße beteiligt.

Ich möchte mich darüber hinaus bei allen Kooperationspartner bedanken, ohne die keine meiner Forschungsarbeiten möglich gewesen wäre. Ein spezieller Dank geht an Mathias Abegg, Jason Barton, Christian Bauknecht, Georg Bohner, Jens Dreier, Carsten Finke, Torsten Diekhoff, Gerd Diederichs, Randolph Klingebiel, Christoph Leithner, Thomas Meyer, Christoph Ploner, Torben Prokscha, Anthony Romano, Ingolf Sack und Edzard Wiener.

Abschließend geht ein ganz besonderer Dank an meine Familie. Zum einen an meine Eltern, die mich immer bedingungslos unterstützt haben und mir dabei alle Freiheiten erlaubten. Zum anderen an meine Frau und meine beiden Kinder. Viele Forschungsprojekte wurden nicht zuletzt durch ihre Unterstützung zu einem erfolgreichen Abschluss gebracht. Dabei danke ich Ihnen besonders dafür, die Dinge auch immer wieder ins rechte Licht zu rücken.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

1. weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
2. die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
3. mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift