

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie**

**Optimierte hochaufgelöste Darstellung der  
Thalamuskerngebiete mittels MRT**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Wagner, Stefan**

**2017**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. U. Klose

2. Berichterstatter:

Professor Dr. L. Schöls

Tag der Disputation 12.06.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Klinische und technische Grundlagen .....</b>	<b>9</b>
2.1 Thalamuskerngebiete und Tiefenhirnstimulation .....	9
2.2 Die MRT zur Darstellung der Thalamuskerngebiete .....	12
2.2.1 Grundlagen der MRT .....	12
2.2.2 Darstellbarkeit der Thalamuskerngebiete mittels MRT .....	14
2.2.2.1 Die MPRAGE-Sequenz zur Darstellung der Thalamuskerngebiete .....	16
2.2.2.2 Die SWI-Sequenz zur Darstellung der Thalamuskerngebiete .....	17
<b>3 Stand der Technik .....</b>	<b>19</b>
3.1 Anatomische Gehirnatlantent .....	19
3.2 Arbeiten zur Darstellung der Thalamuskerngebiete mittels MRT .....	23
<b>4 Material und Methoden .....</b>	<b>31</b>
4.1 Probandenkollektiv .....	31
4.2 Messtechnik und Auswertetechnik .....	31
4.2.1 Arbeitsschritt 1: Entwicklung der optimierten SWI-Sequenz und Extraktion der Phasendaten .....	32
4.2.1.1 Entwicklung der optimierten SWI-Sequenz .....	32
4.2.1.2 Extraktion der Phasendaten .....	34
4.2.2 Arbeitsschritt 2: Optimierte Darstellung und Evaluierung der Thalamuskerngebiete .....	37
4.2.2.1 Räumliche Kongruenz von MPRAGE- und Phasendaten .....	38
4.2.2.2 MRT-Daten in der Schaltenbrand und Wahren Anatomie und Wahl der Referenzschicht .....	41
4.2.2.3 Evaluierung der Abgrenzbarkeit der Kerngebiete durch zwei Rater .....	48
4.2.2.3.1 Interrater-Reliabilität: Weighted Cohen's kappa .....	50
4.2.2.4 Entwicklung des Kombinationsbildes MPRAGE* .....	53
4.2.2.4.1 Darstellbarkeit der Thalamuskerngebiete im MPRAGE*-Bild .....	53
4.2.2.4.2 Entwicklung des Gewichtungsfaktors $\mu$ zur Generierung des MPRAGE*-Bildes .....	54
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>58</b>
5.1 Arbeitsschritt 1: Filterung der Phasendaten und Auswahl der optimierten SWI-Sequenz .....	58
5.1.1 Filterung der Phasendaten .....	58
5.1.2 Auswahl der optimierten SWI-Sequenz .....	62
5.2 Arbeitsschritt 2: Optimierte Darstellung und Evaluierung der Thalamuskerngebiete .....	65
5.2.1 Räumliche Kongruenz von MPRAGE- und Phasendaten .....	65
5.2.2 Generierung und Evaluierung des gemittelten Kombinationsbildes MPRAGE* .....	67
5.2.2.1 Güte der normalisierten und gemittelten Probandendatensätze .....	67
5.2.2.2 Evaluierung der gemittelten MPRAGE- und Phasenbilder zur Generierung des MPRAGE*-Bildes .....	70
5.2.2.3 Evaluierung des gemittelten Kombinationsbildes MPRAGE* .....	73
5.2.3 Evaluierung der neun Probandendatensätze .....	75
<b>6 Diskussion .....</b>	<b>86</b>

6.1	Nutzbarkeit der Phasenbilder der SWI-Sequenz.....	86
6.2	Optimierte Darstellung der Thalamuskerngebiete .....	88
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>99</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>102</b>
<b>9</b>	<b>Erklärungen zum Eigenanteil .....</b>	<b>105</b>
<b>10</b>	<b>Veröffentlichungen.....</b>	<b>106</b>
<b>11</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>107</b>

# Abkürzungsverzeichnis

## Thalamuskerngebiete (Nomenklatur nach Schaltenbrand und Wahren (1))

A.tr.W	Area triangularis
Ce	Nucleus centralis thalami
F.M	Fasciculus retroflexus Meynertii
Fa	Nucleus fasciculosus thalami
Li	Nucleus limitans thalami
Lpo	Nucleus lateropolaris thalami
Pf	Nucleus parafascicularis thalami
Pu	Pulvinar thalami
sHb	Nucleus subhabenularis
T.mth	Tractus mamillo-thalamicus
V.c	Nucleus ventrocaudalis
V.im	Nucleus ventrointermedius
V.o.a	Nucleus ventrooralis anterior
V.o.i	Nucleus ventrooralis internus
V.o.p	Nucleus ventrooralis posterior

## Thalamuskerngebiete (Nomenklatur nach Morel et al. (2), Teil 1)

CM	centre median nucleus
Hb	habenular nucleus
LD	lateral dorsal nucleus
Li	limitans nucleus
LP	lateral posterior nucleus
MD	mediodorsal nucleus
MTT	mammillothalamic tract
MV	medioventral nucleus
Pf	parafascicular nucleus
PuA	anterior pulvinar
PuI	inferior pulvinar
PuL	lateral pulvinar
PuM	medial pulvinar

## **Thalamuskerngebiete (Nomenklatur nach Morel et al. (2), Teil 2)**

VA	ventral anterior nucleus
VLa	ventral lateral anterior nucleus
VLp	ventral lateral posterior nucleus
VM	ventral medial nucleus
VPL	ventral posterior lateral nucleus
VPM	ventral posterior medial nucleus

## **Weitere Abkürzungen**

AC	Anteriore Kommissur
CB	Calbindin
CR	Calretinin
DBS	Deep Brain Stimulation
FOV	Field of view
GRE	Gradient Echo
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Magnetization Transfer
PC	Posteriore Kommissur
PV	Parvalbumin
QSM	Quantitative Susceptibility Mapping
SD	Standardabweichung
SE	Spin Echo
SHARP	Sophisticated Harmonic Artifact Reduction on Phase data
SNR	Signal to Noise Ratio
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 Einleitung

Der Thalamus spielt mit seinen verschiedenen Kerngebieten eine bedeutende Rolle in der Verarbeitung sensorischer und motorischer Reize und höherer kognitiver Funktionen. In diesem Zusammenhang war er schon frühzeitig ein Zielgebiet der neurochirurgischen Therapie bei Bewegungsstörungen (z. B. Adams und Rutkin 1965 (3)). Die erste Tiefenhirnstimulation von spezifischen Thalamuskerngebieten zur Therapie von Parkinsonpatienten wurde aber erst 22 Jahre später von Benabid et al. (4) durchgeführt. Viele weitere Arbeiten zur Stimulation von spezifischen Thalamuskerngebieten mit therapeutischem Erfolg folgten, wie z.B. die Therapie der myoklonen Dystonie (5) oder von neuropathischen Schmerzen (6). Auch andere Studien belegen die therapeutische Wirksamkeit der Tiefenhirnstimulation von Thalamuskerngebieten in diversen neurologischen und psychiatrischen Fragestellungen, wodurch die Tiefenhirnstimulation zukünftig noch mehr an Bedeutung gewinnen wird (7).

Zunehmend wird bei der Implantation der Stimulationselektroden auf Stereotaxie-Protokolle zurückgegriffen. Hierbei werden präoperativ 3D-Datensätze aufgenommen, die als intraoperative Navigationshilfe dienen. Die Substrukturen des Thalamus sind mit den gängigen Magnetresonanztomographie-Sequenzen (MRT-Sequenzen) nicht klar abgrenzbar. Deswegen werden zur Navigation zusätzlich Informationen aus Stereotaxie-Atlanten verwendet (z. B. Schaltenbrand und Wahren (1); Morel et al. (2)), die aus histologischen Untersuchungen hervorgegangen sind. Die Atlanten beruhen auf unterschiedlichen Schnitten verschiedener Gehirne und weisen deswegen bekanntermaßen räumliche Inkonsistenzen auf (8). Die bekannten individuellen Unterschiede im Aufbau des Thalamus (2) machen jedoch eine für jeden individuellen Patienten präoperativ optimierte Bestimmung des Zielgebietes weiterhin unmöglich. Daher ist eine individuelle Planung der Implantation von Stimulationselektroden auf der Basis von MRT-Daten wünschenswert.

Um den dargestellten Problemen zu begegnen, wurde in einer vorangegangenen Arbeit eine neue MRT-Sequenz (eine optimierte Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo-Sequenz (MPRAGE-Sequenz)) entwickelt (9), die es ermöglicht, an einem 3T MRT-Gerät in einer für die klinische Routine akzeptablen Zeitspanne von < 20 min Bilddaten

aufzunehmen, die die größeren Kerngebiete des Thalamus reproduzierbar abbildet. Da sich unterschiedliches Gewebe der Thalamuskerngebiete in verschiedenen MRT-Sequenzen qualitativ anders darstellt (10), konnten auch schon kleinere Kerngebiete mit Hilfe spezifischer MRT-Sequenzen dargestellt werden (z. B. Lemaire et al. (11)). Daher scheint es ein großes Potential in der Entwicklung und Evaluierung von spezifischen MRT-Sequenzen zu geben, um mit diesen MRT-Sequenzen alleine oder auch in Kombination mit anderen MRT-Sequenzen eine verbesserte Darstellung der Thalamuskerngebiete zu erzielen.

Es hat sich gezeigt, dass es Unterschiede im Kontrast der Thalamuskerngebiete in Betragsbildern der optimierten MPRAGE-Sequenz von Bender et al. (9) und in Phasenbildern von suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen (SWI) gibt (z.B. Abosch et al. (12)). In wie weit sich diese Kontraste unterscheiden bzw. ergänzen, soll in dieser Arbeit untersucht werden.

MRT-Aufnahmen des Thalamus, die noch weitere Substrukturen des Thalamus darstellen, könnten hier zu einer optimierten Bestimmung des Zielgebietes bei der Tiefenhirnstimulation in der Neurochirurgie führen.



## 2 Klinische und technische Grundlagen

### 2.1 Thalamuskerngebiete und Tiefenhirnstimulation

Der Thalamus ist einer der komplexesten Strukturen im zentralen Nervensystem (ZNS). Er befindet sich im Zwischenhirn und besteht aus diversen Kerngebieten, die in spezifische und unspezifische Kerngebiete unterteilt werden.

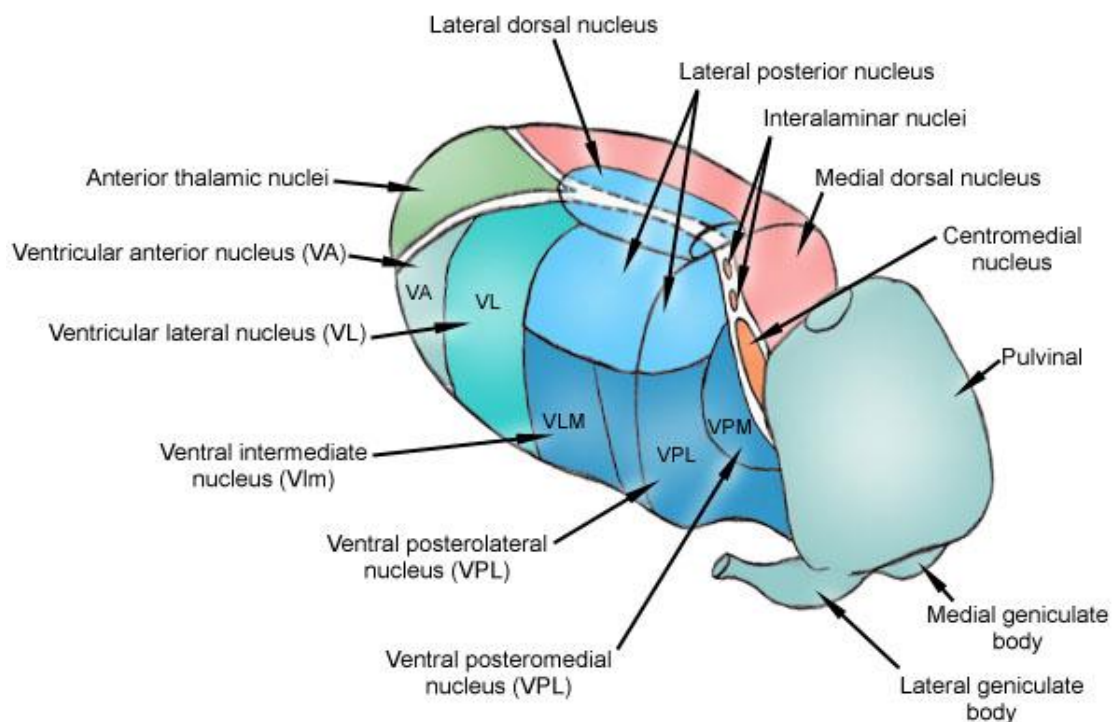


Abbildung 1: Struktur und Aufbau der großen Thalamuskerngebiete (13)

Die spezifischen Kerne machen den Großteil des Thalamus aus und sind für die Umschaltung der Sinneswahrnehmungen (Afferenzen) zu spezifischen Bereichen der Großhirnrinde verantwortlich. Außerdem ziehen motorische Bahnen aus dem Kleinhirn und den Basalganglien zum Thalamus, werden dort umgeschaltet und zum Motorkortex weitergeleitet.

Die unspezifischen Kerne erhalten vor allem Impulse aus dem Kleinhirn und den Basalganglien und leiten diese efferent an die spezifischen Kerne und an die Großhirnrinde weiter.

Das Ziel der Tiefenhirnstimulation (engl.: Deep Brain Stimulation (DBS)) ist es nun, in dieses Leitungssystem einzugreifen und dieses zu manipulieren. Dabei sind die Hauptindikationen für die Tiefenhirnstimulation Bewegungsstörungen wie Tremor, Parkinson und Dystonien, aber auch andere neurologische und psychiatrische Krankheitsbilder wie Epilepsie, Depression und neuropathische Schmerzen. Bei der DBS wird in jeder Hemisphäre eine kleine Elektrode in das Zielgebiet implantiert und mit einem subkutan liegenden Schrittmacher verbunden. Elektrische Stromimpulse stimulieren das Zielgebiet und führen, je nach Zielgebiet und Stromimpuls, zu einer Stimulation oder Deaktivierung.

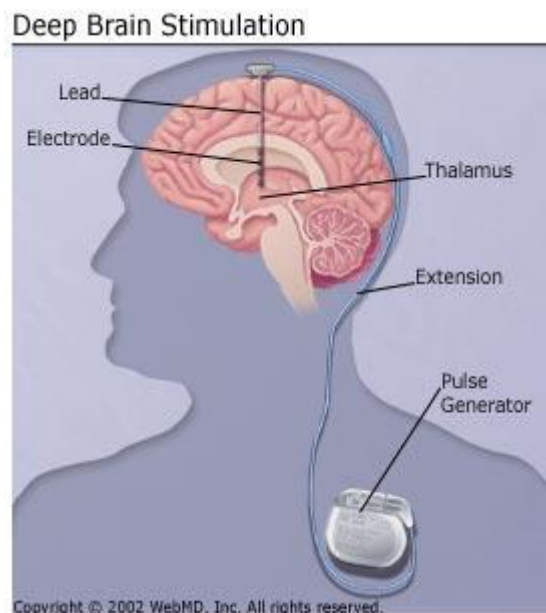


Abbildung 2: Schema der Tiefenhirnstimulation (14)

Die Implantation der Elektroden erfolgt dabei navigationsgesteuert und es gibt prinzipiell drei Wege die Zielstruktur zu bestimmen (15):

Ein Weg führt über die Aufnahme eines konventionellen MRT-Bildes, bei dem anatomische Landmarken, wie die posteriore und anteriore Kommissur, als Referenzsystem bestimmt werden, wobei die Thalamuskerngebiete auf diesen MRT-

Bildern nicht direkt dargestellt werden können. Die stereotaktischen Koordinaten der Zielstruktur werden anschließend mit Hilfe stereotaktischer Atlanten (z. B. Schaltenbrand und Wahren Atlas (1)) bestimmt.

Ein zweiter Weg führt auch über die Aufnahme eines konventionellen MRT-Bildes, mit dem die entsprechende Schicht des stereotaktischen Atlas direkt registriert wird, um die entsprechenden Strukturen des Atlas direkt auf der MRT-Schicht abzubilden.

Der dritte und genaueste Weg (16), der auch Bestandteil dieser Arbeit ist, beinhaltet die Aufnahme einer spezifischen MRT-Sequenz, bei der die Zielstruktur im aufgenommenen MRT-Bild direkt sichtbar ist und dadurch die individuelle Anatomie der Zielstruktur und des umliegenden Gewebes berücksichtigt wird und keine Bildverarbeitungsfehler durch die Koregistrierung oder Koordinatenbestimmung entstehen können. Dabei ist es vor allem schwierig, eine MRT-Sequenz zu entwickeln, die die kleinen, kontrastarmen Zielstrukturen möglichst genau abbildet.

Es gibt verschiedene Nomenklaturen der Thalamuskerngebiete, die die Autoren anatomischer Atlanten festgelegt haben. In dieser Arbeit wurden die Nomenklaturen vom Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) und Morel Atlas (2) benutzt, die in der Arbeit von Lemaire et al. (11) einander zugeordnet wurden. Details zu den anatomischen Atlanten befinden sich im Kapitel 3.1.

Für die Tiefenhirnstimulation funktionell wichtige Zielstrukturen sind unter anderen die spezifischen Kerne, die in der ventralen und anterioren Kerngruppe vertreten sind. Zu der ventralen Kerngruppe gehört der Nucleus ventrointermedius (V.im) (entspricht dem ventral lateral posterior nucleus (VLp) im Morel Atlas (2)), der Nucleus ventrocaudalis (V.c) (entspricht dem ventral posterior medial nucleus (VPL) im Morel Atlas (2)), der Nucleus ventrooralis anterior (V.o.a), der Nucleus ventrooralis internus (V.o.i) und der Nucleus ventrooralis posterior (V.o.p) (entsprechen dem ventral lateral anterior nucleus (VLa) im Morel Atlas (2)). Der V.im wurde bei der Tiefenhirnstimulation als Zielgebiet der Wahl bei pharmakoresistenten Patienten mit essentiellen Tremor ausgewählt (17). Außerdem wird er, wie der VLa, für die Therapie der myoklonen Dystonie (5) und bei Parkinsonpatienten (6) stimuliert. Der V.c wird bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen zur Ultima Ratio Therapie als Zielgebiet gewählt (6). Zur anterioren Kerngruppe gehören unter anderen der Nucleus fasciculosus Thalami (Fa) (entspricht dem medioventral nucleus (MV) im Morel Atlas (2)) und der Tractus

mammillo-thalamicus (T.mth) (entspricht im Morel Atlas (2) dem mammillothalamic tract (MTT)), die ein wichtiges Zielgebiet zur Behandlung von pharmakoresistenter Epilepsie darstellen, bei der auch eine Resektion der fokalen Epilepsieherde nicht zum erwünschten Therapieerfolg führen würde (7). Für die Tiefenhirnstimulation funktionell wichtiger unspezifischer Kern ist vor allem der Nucleus centralis thalami (Ce) (entspricht dem centre median nucleus (CM) im Morel Atlas (2)), der neben dem V.im, als Zielgebiet für die Behandlung für Parkinson gewählt wird (18). Weitere wichtige Strukturen sind die im Epithalamus liegenden Habenulae (Schaltenbrand und Wahren Atlas (1): sHb; Morel Atlas (2): Hb), die zur Behandlung der Depression stimuliert werden können (7). Daneben gibt es noch viele weitere Studien, in denen entweder bei Tier- oder Humanversuchen auch andere thalamische Substrukturen mit therapeutischen Erfolg stimuliert wurden, die aber noch nicht in der klinischen Routine als Zielstruktur verwendet werden (7).

## **2.2 Die MRT zur Darstellung der Thalamuskerngebiete**

### **2.2.1 Grundlagen der MRT**

Die Magnetresonanztomographie ist eine Bildgebungstechnik, die hier nur in den Grundzügen beschrieben werden soll.

Das MRT-Gerät erzeugt Bilddaten, in dem der Kernspin der Atomkerne des zu untersuchenden Gewebes durch ein statisches Magnetfeld ausgerichtet und durch ein hochfrequentes Magnetfeld phasensynchron zu einer Bewegung angeregt wird. Dabei werden die Kernspins über eine Längs- und Transversalmagnetisierung beschrieben. Abhängig von der Art des Gewebes kann nach dem Hochfrequenzimpuls ein entsprechendes Signal aufgenommen werden, das vor allem über zwei Parameter, die Repetitionszeit  $T_R$  und die Echozeit  $T_E$  beeinflusst werden kann. Die Repetitionszeit ist die Zeit zwischen zwei Anregungsimpulsen. Die Echozeit gibt an, nach welcher Zeit das vom Gewebe ausgesendete Signal aufgenommen wird. Durch die Wahl unterschiedlicher Kombinationen dieser beiden Sequenzparameter lassen sich im MRT-Bild unterschiedliche Gewebekontraste erzielen.

Die zwei wichtigsten Wichtungen bei Spin Echo (SE) Sequenzen sind die T1-Gewichtung und T2-Gewichtung.

Bei der T1-Gewichtung wird die  $T_R$  und  $T_E$  kurz gewählt (z.B.  $T_R$  340 ms  $T_E$  13 ms), so dass sich das untersuchte Gewebe überwiegend über seine T1-Relaxation darstellt. Die T1-Relaxation beschreibt den Übergang der Längsmagnetisierung in ihren Gleichgewichtszustand nach dem Ende des Hochfrequenzimpulses. Die T1-Relaxation ist unter anderem abhängig von der Temperatur und der Zusammensetzung des Gewebes und eignet sich gut zur Darstellung von Organstrukturen und fetthaltigen Substanzen.

Bei der T2-Gewichtung wird die  $T_R$  und  $T_E$  lang gewählt (z.B.  $T_R$  2000 ms  $T_E$  100 ms), so dass sich das untersuchte Gewebe über die T2-Relaxation darstellt. Die T2-Relaxation beschreibt den Übergang der Transversalmagnetisierung in ihren Gleichgewichtszustand. Die T2-Relaxation ist auch abhängig vom untersuchten Gewebe und eignet sich unter anderem zur Darstellung von flüssigkeitsgefüllten Strukturen, wie Liquorräume. Davon zu unterscheiden ist die T2\*-Gewichtung, bei der sich das Gewebe über die T2\*-Relaxation darstellt und dessen T2\*-Relaxationszeit kürzer ist. Diese T2\*-Relaxation ist eine Kombination aus „echter“ T2-Relaxation und der Relaxation, die durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten entsteht. Diese lokalen Magnetfeldinhomogenitäten entstehen unter anderem durch unterschiedliche Suszeptibilitäten im Gewebe und Inhomogenitäten des Magnetfeldes des MRT-Gerätes. Diese zusätzliche Dephasierung wird in Spin-Echo Sequenzen über einen zusätzlichen  $180^\circ$  Impuls unterdrückt, wodurch sich das Gewebe bei einer T2-gewichteten Sequenz über eine reine T2-Relaxation darstellt. Bei Gradient Echo-Sequenzen (GRE-Sequenzen) gibt es diesen  $180^\circ$  Impuls nicht, wodurch T2\*-gewichtete GRE-Sequenzen unterschiedliche Suszeptibilitäten in Geweben darstellen können. Dabei kann eine GRE-Sequenz mit Hilfe der  $T_E$ - und  $T_R$ -Zeit und dem Flipwinkel (engl.: flip angle, Winkel des Hochfrequenzimpulses) T2\*-gewichtete werden. Die klassischen T1- und T2-gewichteten Sequenzen gibt es bei Gradient-Echo Sequenzen nicht. Die suszeptibilitätsgewichtete Sequenz ist eine T2\*-gewichtete Sequenz, deren typische Parameter bei Siemens MRT-Geräten bei 3T folgende sind:  $T_R$  20ms,  $T_E$  30ms und flip angle  $15^\circ$ .

Das aufgenommene Signal besteht für jedes Voxel aus einem komplexen Wert, der nicht nur einen Betrag aufweist, sondern auch eine Phase. Für die meisten MRT-Sequenzen werden nur die Betragsbilder berechnet, indem dem Betrag des Vektors jedes Voxels ein

Grauwert zugeordnet wird und dadurch ein Grauwertbild generiert werden kann. Dahingegen wird z. B. bei susceptibilitätsgewichteten MRT-Sequenzen zusätzlich die Phaseninformation des Vektors als Grauwert dargestellt und man erhält neben anatomischen Informationen auch Informationen über die magnetische Suszeptibilität des Gewebes. Dieses komplexe Signal kann über eine unterschiedliche Anzahl von Empfängerspulen aufgenommen werden. Bei den Aufnahmen dieser Arbeit wurde eine 32-Kanal Empfängerspule (32 Empfangsspulen) für den Kopf benutzt, wodurch ein sehr hohes Signal to Noise Ratio (SNR) erreicht werden kann. Die 32 Kanäle der Empfangsspule sind konzentrisch um den Kopf angeordnet und nehmen zur gleichen Zeit lokal unterschiedliche Signale auf. Die jeweiligen Spulenelemente nehmen abhängig von der Nähe zum Zentrum der Spule, von der Art des Gewebes und Magnetfeldinhomogenitäten Signale mit unterschiedlich hohem SNR auf und es gibt eine Sensitivitätsverteilung der 32-Kanal Spule, die nicht bekannt ist. In dem für diese Arbeit benutztem Siemens 3T MRT-Gerät sind zwei Algorithmen implementiert, die die Kombination der 32 Kanäle realisieren. Der Sum of Squares Algorithmus (19) führt eine ungewichtete Kombination der 32 Kanäle durch. Der adaptive Combine Algorithmus (20) analysiert jeden einzelnen der 32 Kanäle bezüglich des SNR bzw. der Sensitivität und führt automatisch eine Gewichtung der Kanäle durch. Bei der Benutzung des implementierten Adaptive Combine Algorithmus (20) im Vergleich zum Sum of Squares Algorithmus (19) ist es jedoch nicht möglich, die 32 Einzelkanäle zusätzlich zu den kombinierten Daten abzuspeichern.

Standardmäßig werden heutzutage in der klinischen Routine MRT-Geräte zwischen 1,5 und 3,0 Tesla (T) verwendet. An Universitätsklinken finden sich jedoch vermehrt auch Geräte mit noch höherer Feldstärke, z. B. 7T MRT-Geräte für Forschungszwecke und spezielle diagnostische Indikationen.

### **2.2.2 Darstellbarkeit der Thalamuskerngebiete mittels MRT**

Die Schwierigkeit bei der Darstellung der Thalamuskerngebiete ist die geringe Größe der Kerne (teilweise nur einige mm) und die schlechte Abgrenzbarkeit aufgrund des fehlenden Kontrastes zum umgebenden Gewebe. Der Thalamus besteht zum größten Teil aus grauer Gehirns substanz (11). Die Kerne unterschieden sich, soweit es heute bekannt

ist, in ihrer geweblichen Zusammensetzung meist nur marginal, z. B. durch die Größe, Form, Dichte, Myelinisierung und dem Eisengehalt der Neuronen (2,10). Trotz der nur geringfügig anderen Gewebeeigenschaften ist es aber möglich, über verschiedene MRT-Sequenzen die einzelnen Thalamuskerngebiete unterschiedlich gut darzustellen. Deoni et al. hat gezeigt (10), dass die Thalamuskerngebiete unterschiedliche T1- und T2-Relaxationszeiten haben und diese somit über entsprechende MRT-Sequenzen visualisiert werden können (siehe Abbildung 3).

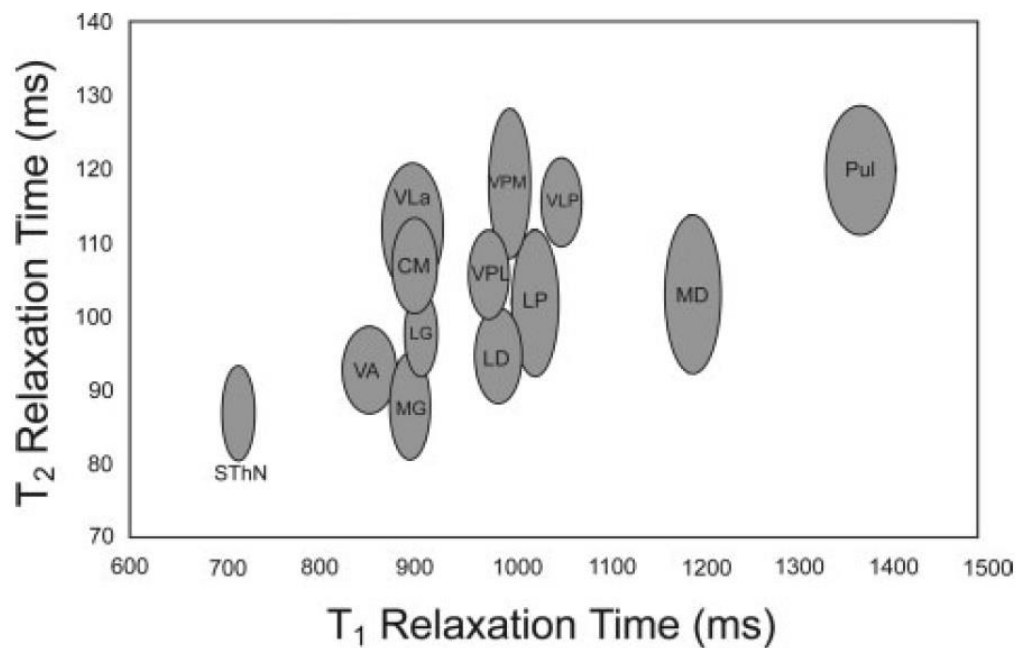


Abbildung 3: Übersicht der T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Relaxationszeiten für unterschiedliche Thalamuskerngebiete (10)

Deoni et al. (10) gehen davon aus, dass die T<sub>1</sub>-Relaxation der Kerngebiete mit der Myelinisierung der Oligodendrozyten korreliert. Die T<sub>2</sub>-Relaxation bringen sie mit der Dichte der Oligodendrozyten in Zusammenhang, die von allen Nervenzellen den größten Anteil an Eisen beinhalten. Daher scheint es einen Zusammenhang zwischen T<sub>1</sub>-Relaxation und Myelinisierung und T<sub>2</sub>-Relaxation und Eisengehalt der Neuronen zu geben. Somit zeigt sich in der Arbeit von Deoni et al. (10), dass mit Hilfe spezifischer MRT-Sequenzen unterschiedliche Gewebeeigenschaften der Thalamuskerngebiete differenziert dargestellt werden können.

### 2.2.2.1 Die MP-RAGE-Sequenz zur Darstellung der Thalamuskerngebiete

Bei der in dieser Arbeit benutzten MP-RAGE-Sequenz handelt es sich um eine GRE-Sequenz, der zusätzlich ein  $180^\circ$  Inversionspuls vorgeschaltet wird, um einen Teil des Signals der grauen Gehirnschicht abzuschwächen und somit die restlichen Gewebeeigenschaften des Thalamus hervorzuheben. Hierfür gibt es einen weiteren wichtigen MRT-Parameter, die Inversion Time  $T_I$ , die für die bestmögliche Darstellung der Thalamuskerngebiete in der Arbeit von Bender et al. (9) optimiert wurde. Bei den Aufnahmen des Thalamus mit der MP-RAGE-Sequenz fällt auf, dass mit Hilfe der Invertierung der Grauwerte des MP-RAGE-Bildes ein ähnlicher Kontrast wie der der Myelin Färbungen des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) erzielt werden kann und dieser daher eine gute Referenz zur Lokalisierung der Thalamuskerngebiete in den MP-RAGE-Bildern darstellt (siehe Abbildung 4). Die vollständige optimierte MP-RAGE-Sequenz hat folgende Parameter (9):

144 sagittale Schichten mit einer Schichtdicke von 1 mm; Field of View (FOV) =  $256 \times 256 \text{ mm}^2$ ; Matrix =  $256 \times 256$ ;  $T_E$  3,4 ms;  $T_R$  2300 ms;  $T_I$  700 ms; Flipwinkel  $8^\circ$ ; Aufnahmezeit 19,39 min.

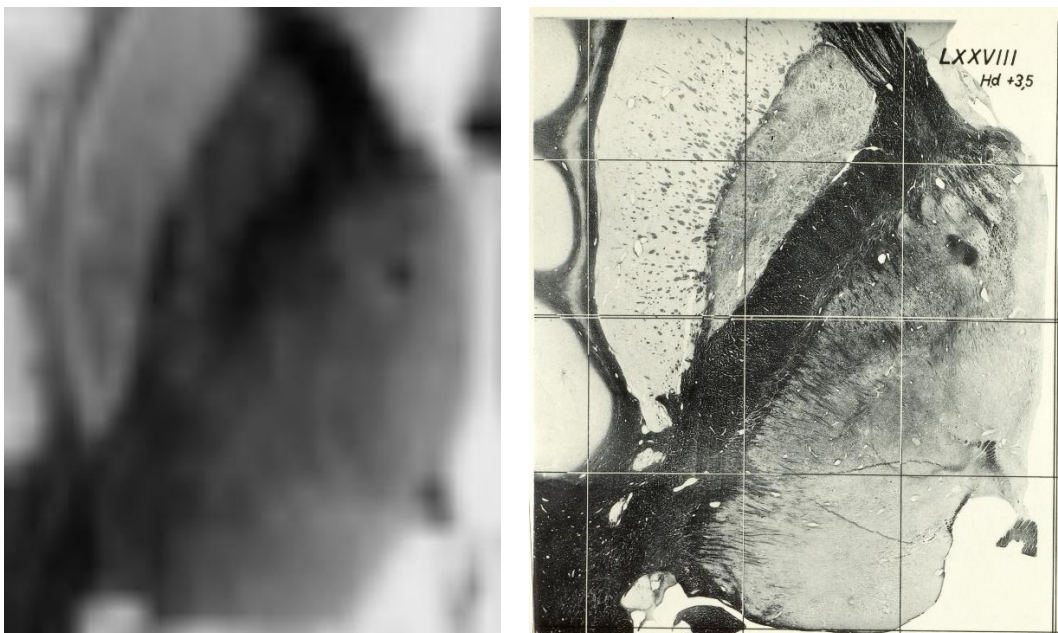


Abbildung 4: MP-RAGE-Sequenz von Proband Nr. 10: Axiale grauwertinvertierte Schicht in der Höhe des Thalamus (links) und die entsprechende Myelin gefärbte axiale Schicht aus dem Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) (rechts). Deutlich zu erkennen sind die ähnlichen Kontraste in den Bereichen des Thalamus zwischen MP-RAGE-Bild und Myelin gefärbter Atlasschicht.



### 2.2.2.2 Die SWI-Sequenz zur Darstellung der Thalamuskerngebiete

Die suszeptibilitätsgewichtete (SWI) MRT-Sequenz kann die unterschiedliche magnetische Suszeptibilität des Gewebes durch eine T2\*-Gewichtung darstellen. Dabei ist für die klinische Anwendung vor allem die unterschiedliche Suszeptibilität von oxygeniertem und nicht oxygeniertem Hämoglobin und Hämosiderin sehr hilfreich, um das venöse Gefäßsystem oder intrazerebrale Blutungen zu beurteilen. Dabei werden normalerweise bei der SWI-Sequenz die Betragsbilder und die Phasenbilder kombiniert, da man dadurch eine besonders gute Darstellung der Gefäße und der umgebenden Anatomie erzielt.

Die Suszeptibilität eines Gewebes wird neben dem Gehalt von Eisen und Calcium des Gewebes auch über die Myelinisierung der Neuronen beeinflusst und eignet sich daher im Thalamus neben der Darstellung von besonders eisenhaltigen Nervenzellen auch zur Darstellung von Kerngebieten unterschiedlicher Myelinisierung (21). Bei der Darstellung der Kerngebiete des Thalamus sind nur die Phasenbilder von entscheidender Bedeutung, um besonders sensitiv die unterschiedlichen Suszeptibilitäten der Kerngebiete darzustellen und diese dadurch bestmöglich abzugrenzen.

Um die Phasenbilder auswerten zu können, müssen Phasensprünge, die bei jeder Aufnahme abhängig von der T<sub>E</sub>-Zeit, durch makroskopische Inhomogenitäten im Magnetfeld und Übergängen im Gewebe entstehen, eliminiert werden (siehe Abbildung 5). Dabei werden schnelle Folgen von Phasensprüngen (z. B. im Bereich der Nasennebenhöhlen), die eine großflächige Inhomogenität des Magnetfeldes anzeigen, durch geringe Werte im Frequenzraum (nach der Fouriertransformation der Daten) beschrieben, während lokal begrenzte Inhomogenitäten des Magnetfeldes (z. B. im medioposterioren Thalamus) durch hohe Werte im Frequenzraum beschrieben werden.

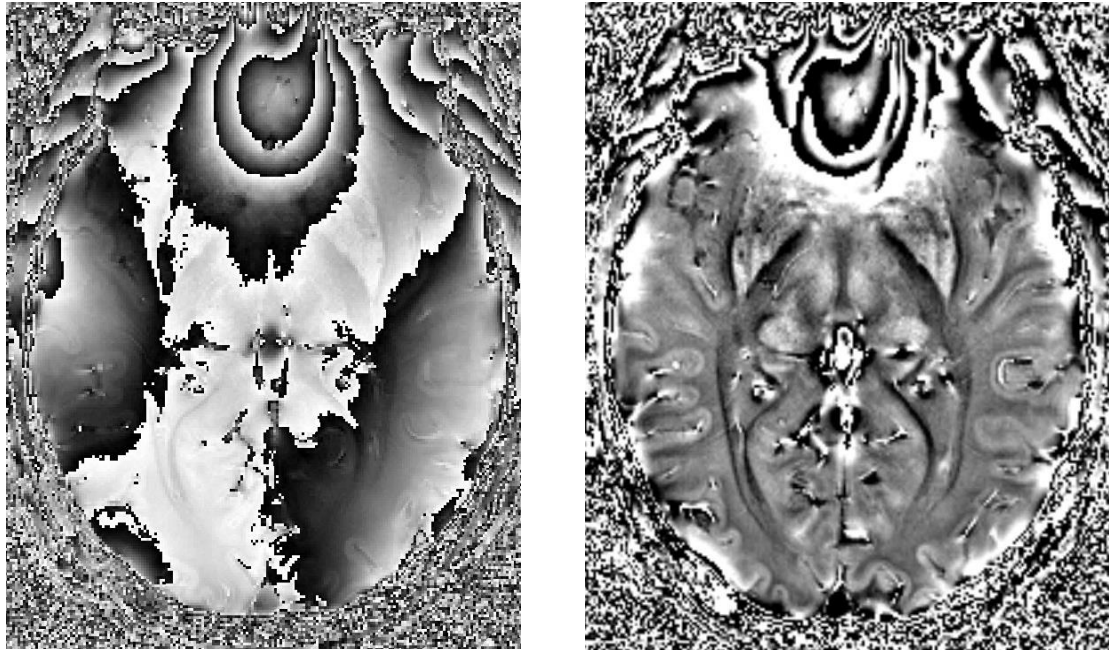


Abbildung 5: Ungefiltertes (links) und gefiltertes (rechts) Phasenbild der SWI-Sequenz des Probanden Nr. 10 in der Höhe des Thalamus. Viele Phasensprünge ergeben sich vor allem in Bereichen, in denen Gewebe unterschiedlicher Suszeptibilität aufeinander trifft, wie z.B. in dem Bereich der luftgefüllten Nasennebenhöhlen oder im Bereich von Gefäßen.

### 3 Stand der Technik

#### 3.1 Anatomische Gehirnatlanten

Die differenzierte Darstellung der Thalamuskerngebiete ist eine hoch komplexe Aufgabe, die bisher nur ansatzweise gelöst werden konnte. Die genauen Abgrenzungen konnten bisher nur mit Hilfe postmortalen Anatomieatlanten, die auf histologischen und immunochemischen Anfärbungen beruhen, bestimmt werden. Die zwei am häufigsten zitierten Atlanten werde im Folgenden vorgestellt.

Der Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) ist bis heute einer der meist zitierten Atlanten des Thalamus (22). Der Atlas besteht aus einem makroskopischen und einem mikroskopischen Teil, für den in sagittaler, koronarer und horizontaler Richtung jeweils ein postmortales Gehirn benutzt wurde. Der auf myeloarchitektur basierende Atlas besteht aus Myelin gefärbten Schichten, denen eine transparente Schicht mit eingezeichneten Kerngebieten überlagert werden kann (siehe Abbildung 6). Der Schichtabstand der Atlasschichten variiert zwischen 0,5 mm und 3,0 mm.

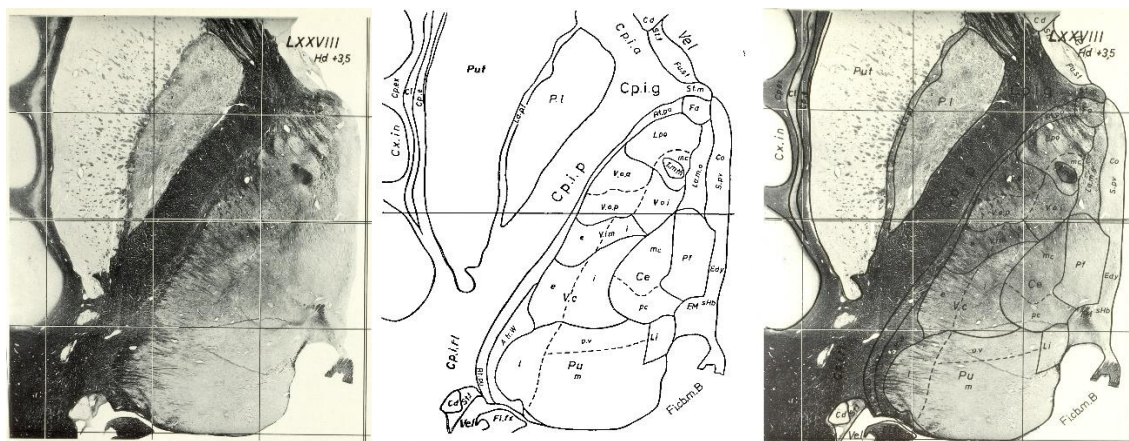


Abbildung 6: Horizontale Schicht des Thalamus aus dem Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) 3,5 mm über Reid's Plane eines Präparates: Myelin gefärbte Schicht (links), transparente Überlagerung (mitte) und Myelin gefärbte Schicht mit transparenter Überlagerung (rechts).

Als stereotaktisches Referenzsystem wurde für die axialen Schichten die Reid's plane und für die sagittalen und koronaren Schichten die interkommissurale Ebene benutzt. Die Reid's plane wird nach Schaltenbrand und Wahren (1) über die zwei unteren Ränder der

Orbitae und dem Zentrum der äußeren Gehörgänge aufgespannt. Da sich aber mittlerweile als stereotaktische anatomische Marker die anteriore und posteriore Kommissur (AC, PC) wegen der besseren Lokalisierbarkeit durchgesetzt haben, lässt sich die Reid's plane auch im Bezug zu AC und PC bestimmen (23). Sie kann über eine Verbindungslinie zwischen Unterkante von PC und Oberkante von AC und einer rechtwinkligen Ebene zur Symmetrieebene (Falx cerebri) aufgespannt werden. Die interkommisurale Ebene unterscheidet sich nur dadurch, dass die Verbindungslinie AC-PC zwischen den Zentren der Kommissuren aufgespannt wird und ist im Vergleich zur Reid's Plane um ca. 7° Richtung anteriokaudal bzw. posteriokraniel verschoben (2,23). Für beide Referenzsysteme gilt der Mittelpunkt der AC-PC Verbindungslinie als Koordinatensystemursprung.

Der Morel Atlas (2) entstand aus der Motivation heraus, neben der Myeloarchitektur, die Thalamuskerngebiete auch mit Hilfe von immunohistochemischen Methoden zu definieren. Dafür wurden Calcium bindende Proteine eingesetzt (Calbindin CB, Calretinin CR, Parvalbumin PV), die weit verbreitet als neurochemische Marker verwendet werden und dessen Bindung funktionelle Bereiche identifizieren lässt. Zum Beispiel bindet u. a. PV an primär somatosensorische Bereiche, CB an spezifische Thalamuskerngebiete, wie die anterioren Kerngebiete und CR an spinothalamische Leitungsbahnen und ventral posteriore Kerngebiete. Über diese immunohistochemischen Färbungen wurden dann die Thalamuskerngebiete markiert, dessen Abgrenzungen im Allgemeinen mit der Myeloarchitektur übereinstimmt, aber diese funktionell weiter charakterisieren (siehe Abbildung 7).

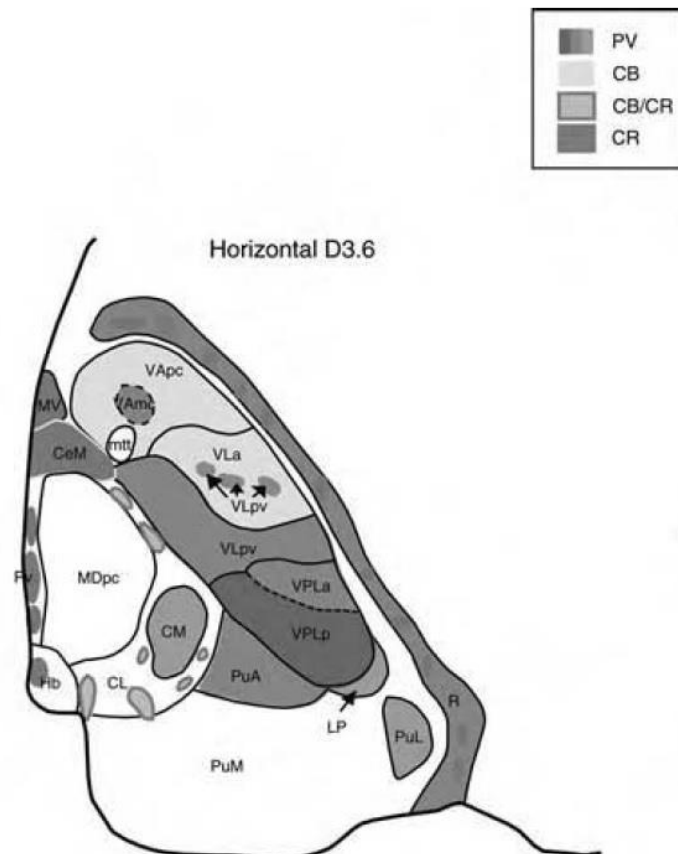


Abbildung 7: Horizontale Schicht des Thalamus aus dem Morel Atlas (2) mit 3,6 mm über der interkommissuralen Ebene eines Präparates. Abgebildet sind die Kernabgrenzungen, die auf immunohistochemische (Grautöne) und myelohistologische Untersuchungen (Linien) basieren und dessen Abgrenzungen im Allgemeinen übereinstimmen. Mit verschiedenen Grautönen dargestellt sind die Bereiche, in denen verschiedene Calcium-bindende Proteine an das Gewebe gebunden haben: PV Parvalbumin; CB Calbindin; CR Calretinin.

Man erkennt in Abbildung 7, dass die Abgrenzungen der Kerngebiete über das immunohistochemische Verfahren (Grautöne) zum größten Teil die Gleichen sind, die auch über die myelohistologischen Verfahren gefunden wurden (Abgrenzungslinien). Daher liegt hier der Informationsgewinn vor allem in der weiteren funktionellen Definition der Kerngebiete.

Sieben Gehirne wurden für den Morel Atlas (2) benutzt. Der Atlas bildet axiale, coronare und sagittale Schichten ab. Fotos von den myelin gefärbten Schichten sind nur exemplarisch vorhanden. Als stereotaktisches Referenzsystem wurde sowohl für sagittal und koronar als auch für axial die interkommissurale Ebene verwendet. Als Ursprung des Koordinatensystems gilt auch der Mittelpunkt der Linie zwischen AC und PC.

Zehn Jahre später wurde der Morel Atlas (2) aktualisiert (24), in dem als Erweiterung funktionelle Verbindungen zwischen Kerngebieten beschrieben wurden.

Ein großes Problem bei der in vivo Aufnahme von Bilddaten mit der MRT ist die richtige Zuordnung der Kerngebiete des Thalamus, die bisher nur über histologische, postmortale Atlanten verifiziert werden kann. Die Thalamuskerngebiete im Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) und im Morel Atlas (2) sind unterschiedlich definiert, da diese zum Teil unterschiedliche Methoden zur Lokalisierung der Kerngebiete benutzen, jedes evaluierte Präparat individuelle Unterschiede in Größe, Form und Lokalisation der Kerngebiete hat und unterschiedliche Schichten untersucht wurden. Auch die Nomenklatur der Kerngebiete wurde anders gewählt. Morel et al. (2) haben exemplarisch für zwei Präparate mit gleichem AC-PC Abstand gezeigt, wie enorm sich die individuelle Thalamusanatomie unterscheidet (siehe Abbildung 8).

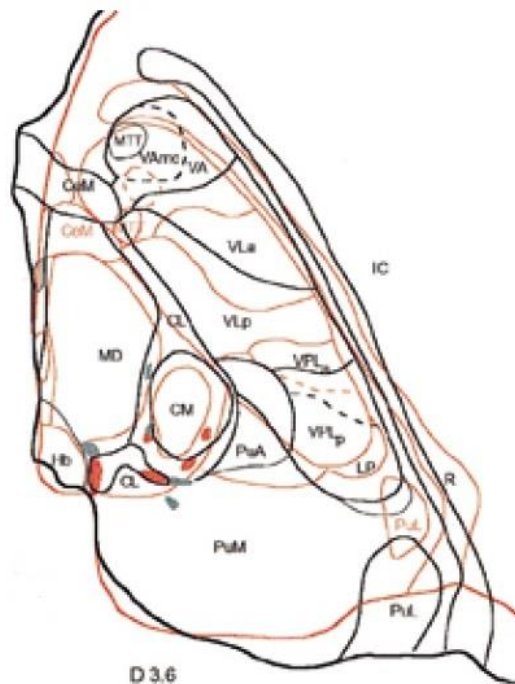


Abbildung 8: Zwei überlagerte horizontale Schichten des Thalamus aus dem Morel Atlas (2) der gleichen Schicht für zwei verschiedene Präparate

Daher kann man bei der Evaluierung unserer Probandendaten nicht sicher von der richtigen Lokalisierung der Kerngebiete ausgehen. Die histologischen Atlanten dienen viel mehr als eine Hilfe für die generelle Anordnung und die räumliche Beziehungen der Kerngebiete zueinander.

In dieser Arbeit wird der Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) als Referenz genommen, da die Myelin gefärbten Schichten, die in dem Morel Atlas (2) nur exemplarisch vorhanden sind, in etwa dem invertierten Kontrast der MPRAGE-Bilder entsprechen und auch bei den Phasenbildern die Zuordnung der Kerngebiete mit Hilfe der Myelin gefärbten Schichten erleichtert wird.

### **3.2 Arbeiten zur Darstellung der Thalamuskerngebiete mittels MRT**

Diverse Arbeiten wurden schon zur Darstellung der Thalamuskerngebiete mittels MRT veröffentlicht. Doch keine dieser Arbeiten machte es bisher möglich, die Thalamuskerngebiete an 1,5T oder 3T MRT-Geräten in einer akzeptablen Aufnahmezeit differenziert und reproduzierbar darzustellen.

Deoni et al. (10) haben einen multimodalen Ansatz gewählt und bewiesen, dass die Thalamuskerngebiete unterschiedliche T1- und T2-Relaxationszeiten haben und dadurch differenziert dargestellt werden können. Sie generierten hochaufgelöste, isotrope ( $0.34 \text{ mm}^3$ ) T1- und T2-gewichtete Datensätze und konnten mit Hilfe des Morel Atlas (2) sieben Thalamuskerngebiete identifizieren. Um das schlechte SNR bei 1,5T zu erhöhen, wurden 55 T1-gewichtete Aufnahmen und 25 T2-gewichtete Aufnahmen von dem gleichen Proband akquiriert und gemittelt. Die Aufnahmezeit für eine T1-Aufnahme betrug 12 min und für eine T2-Aufnahme 4 min, wodurch die gesamte Aufnahmezeit von ca. 660 min. (T1-gewichtete Aufnahme) bzw. ca. 100 min. (T2-gewichtete Aufnahme) für die klinische Routine inakzeptabel ist.

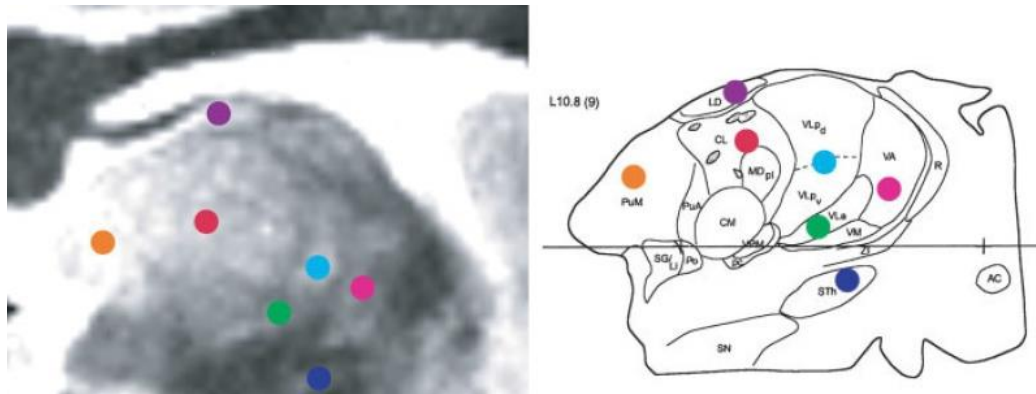


Abbildung 9: Sagittalschicht einer T1-gewichteten gemittelten Aufnahme des Thalamus aus der Arbeit von Deoni et al. (10) (links) mit entsprechender Schicht aus dem Morel Atlas (2) mit farblicher Markierung der identifizierten Thalamuskerngebiete (rechts)

Gringel et al. (25) haben mit Hilfe einer speziellen Magnetization Transfer-Sequenz (MT-Sequenz) mit einem 3T MRT-Gerät den Kontrast im Thalamus optimiert. Der durch diese Sequenz generierte Kontrast wird durch die unterschiedliche Konzentration von Makromolekülen hervorgerufen und ist dadurch sehr sensitiv für Myelin und kann die Thalamusgruppen gut abbilden. Die Aufnahmezeit betrug 25 min, aber eine aufwändige Nachbearbeitung der Bilder war notwendig, um die Multiparameter Maps zu berechnen. Ein weiterer Nachteil ist, dass die benutzte Sequenz in konventionellen MRT-Geräten nicht kommerziell verfügbar ist.

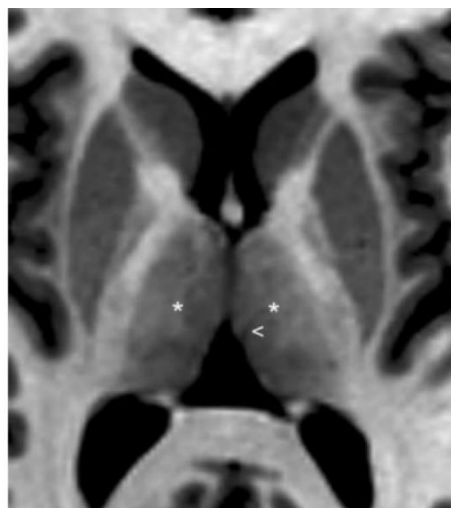


Abbildung 10: Axiale Schicht des Thalamus aus der Arbeit von Gringel et al. (25) mit der Darstellung der Thalamushauptgruppen. Mit einem Stern markiert ist die internal medullary lamina und der Pfeil zeigt ein Gefäß.



Lemaire et al. (11) haben mittels eines 4,7T MRT-Gerätes eine T1-gewichtete Sequenz eines Gehirns eines postmortalen Humanpräparates aufgenommen. Dafür wurde eine isotrope Voxelgröße von  $0.25 \text{ mm}^3$  gewählt und es ergab sich eine Aufnahmezeit von 14,30 h. Lemaire et al. (11) stellten fest, dass der invertierte T1-Kontrast sehr ähnlich mit dem Kontrast der Myelin gefärbten Schichten des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) ist. Er konnte mit seinem Verfahren fast alle Thalamuskerngebiete, die im Schaltenbrand und Wahren und Morel Atlas (2) beschrieben werden, reproduzierbar darstellen.

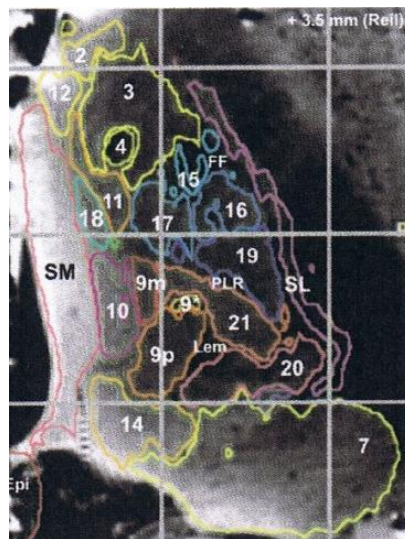


Abbildung 11: Axiale MRT-Schicht des Thalamus aus der Arbeit von Lemaire et al. (11), in der diverse Kerngebiete des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) eingezeichnet sind

Abosch et al. (12) haben mit einem 7T MRT-Gerät eine SWI-Sequenz mit einer Echozeit von 20 ms aufgenommen und mit Hilfe des extrahierten Phasenbildes die Thalamuskerngebiete dargestellt. Sie benutzen isotrope Voxel mit  $0,67 \text{ mm}^3$  und es ergab sich eine Aufnahmezeit von 15 min. Für einige Kerne, vor allem für den Nucleus ventrointermedius und Nucleus ventrocaudalis, ergab sich ein sehr guter Kontrast, der bei anderen MRT-Sequenzen bisher nicht beobachtet wurde.

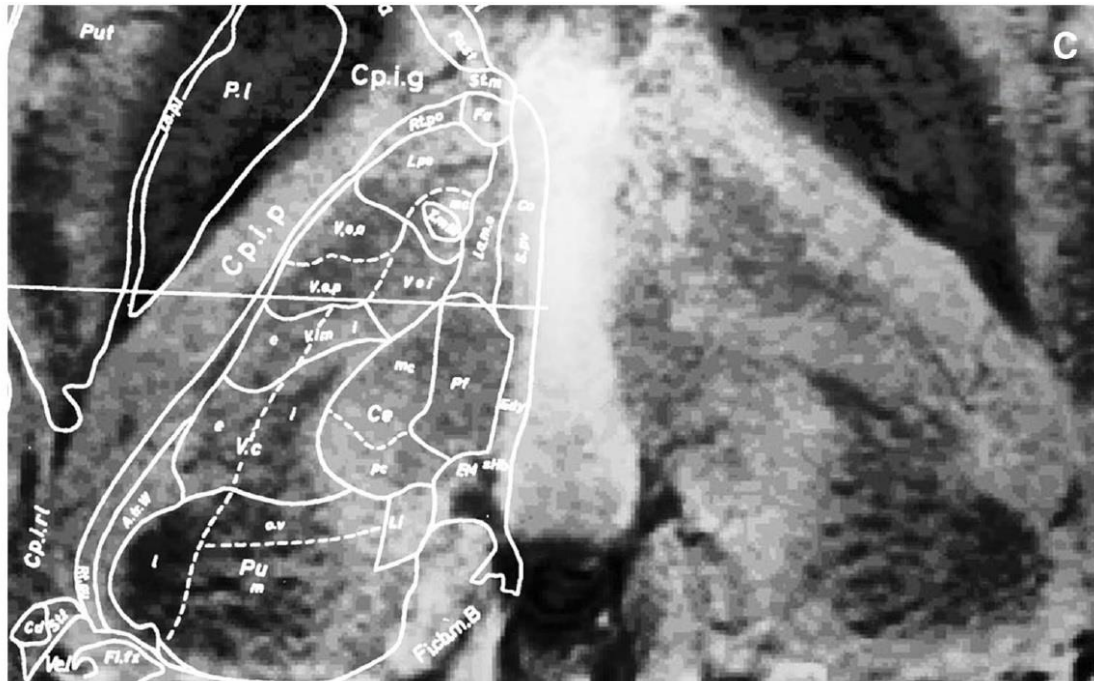


Abbildung 12: Axiale Schicht des Thalamus aus der Arbeit von Abosch et al. (12) mit der Überlagerung der entsprechenden Schicht aus dem Schaltenbrand und Wahren Atlas (1)

Bender et al. (9) entwickelten die optimierte MPRAGE Sequenz bei 3T, in dem über einen modifizierten Inversionsimpuls die graue Gehirnschicht zur besseren Visualisierung der Thalamuskerngebiete abgeschwächt wurde. Mit Hilfe der MPRAGE-Sequenz wurden Bilddaten mit einer Voxelgröße von  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  erzeugt und eine Aufnahmezeit von 19,39 min benötigt. Mit Hilfe dieser Sequenz war es hauptsächlich möglich die großen Kerngruppen und auch teilweise kleinere Kerngebiete darzustellen. Der invertierte Kontrast stellt sich sehr ähnlich zu dem der Myelin gefärbten Schichten im Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) dar.

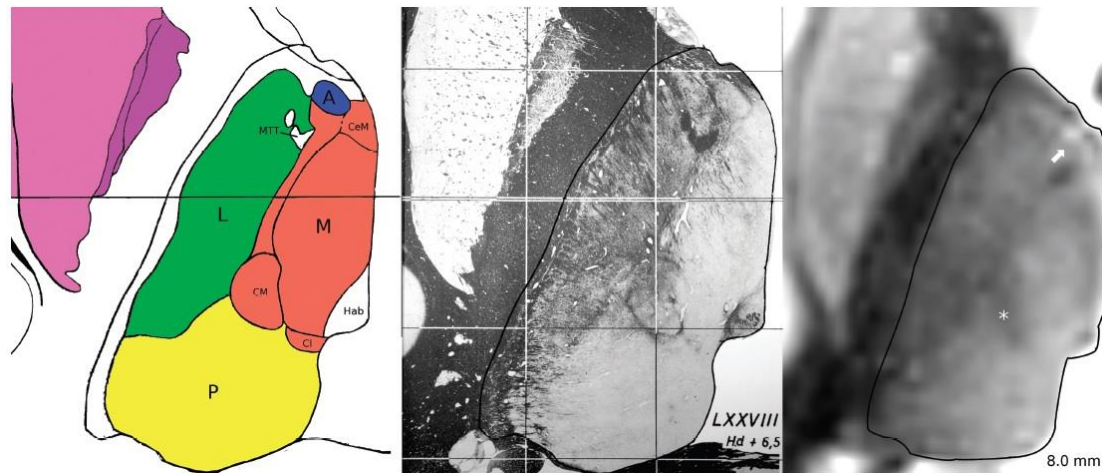


Abbildung 13: Axiale MRT-Schicht des Thalamus in der Höhe von 8 mm über Reid's Plane aus der Arbeit von Bender et al. (9) (rechts). In der Mitte befindet sich die entsprechende Myelin gefärbte Schicht aus dem Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) und links die schematische Einzeichnung der Thalamushauptgruppen. Mit einem Stern markiert der centre median nucleus und mit einem Pfeil markiert ist die anteriore Kerngruppe.

Deistung et al. (21) haben mit Hilfe eines 7T MRT-Gerätes SWI-Sequenzen akquiriert. Im Vergleich zu Abosch et al. (12) benutzen Deistung et al. (21) bei ihren Aufnahmen eine kürzere Echozeit von 10 ms und wendeten eine neue Methodik zur Filterung der Phasenbilder an. Das Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) soll hierbei eine bessere Filterung der Phasendaten bewerkstelligen, wobei es aber notwendig ist, drei Aufnahmen von einem Probanden in verschiedenen Positionen zu machen, um Artefakte, die bei suszeptibilitätsgewichteten Aufnahmen unter anderem durch die Richtung des einstrahlenden Magnetfeldes entstehen, zu eliminieren. Die Aufnahmedauer betrug 16,57 min pro Aufnahme bei einer Voxelgröße von  $0,4 \times 0,4 \times 0,4 \text{ mm}^3$ . Mit der Methodik von Deistung et al. (21) konnten bis zu 19 Kerngebiete des Thalamus abgegrenzt werden.

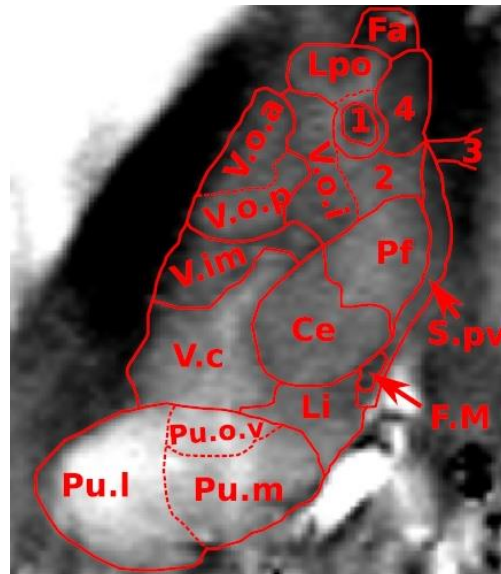


Abbildung 14: Darstellung der Thalamuskerngebiete mit Hilfe der Methodik von Deistung et al. (21). Eingezeichnet wurden die Kerngebiete entsprechend des Schaltenbrand und Wahrens Atlas (1).

Tourdis et al. (26) entwickelten eine ähnliche Sequenz wie Bender et al. (9), aber auf der Basis eines 7T MRT-Gerätes und mit Invertierung der weißen Substanz. Die Aufnahmezeit betrug 20,4 min bei einer Voxelgröße von  $0,94 \times 0,94 \times 1,50 \text{ mm}^3$ . Durch das bessere SNR bei 7T als bei 3T konnten 15 Thalamuskerngebiete aus dem Morel Atlas (2) identifiziert werden.

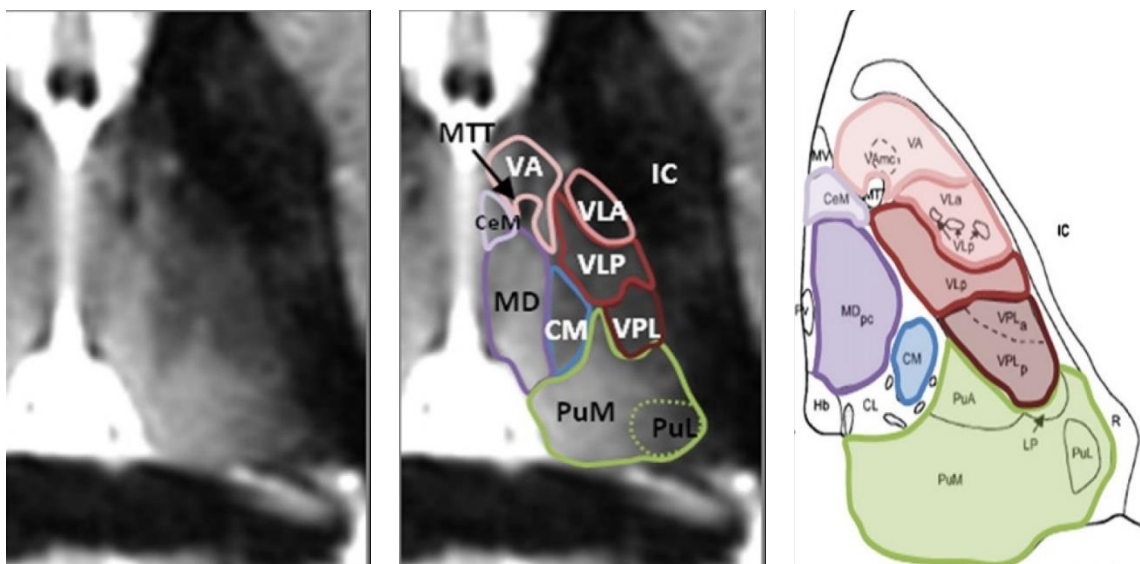


Abbildung 15: Axiale Schichten des Thalamus aus der Arbeit von Tourdias et al. (26). Links ist das MPRAGE-Bild, in der Mitte die Überlagerung mit eingezeichneten Kernstrukturen aus dem Morel Atlas (2) und rechts die entsprechende Schicht aus dem Morel Atlas (2) abgebildet.

Tabelle 1: Zusammenfassung der bisherigen Arbeiten zur optimierten Abgrenzung der Thalamuskerngebiete

<b>Bisherige Arbeiten</b>	<b>Abgrenzbarkeit Thalamusstrukturen</b>	<b>Aufnahmezeit</b>	<b>Sequenz kommerziell verfügbar?</b>
<b>T1- und T2-Bilder bei 1.5 T (10)</b>	Abgrenzbarkeit von 7 Thalamuskerngebieten des Morel Atlas (2)	T1: 55 x 12 min = 660 min T2: 25 x 4 min = 100 min	Ja
<b>Magnetization transfer bei 3 T (25)</b>	Abgrenzbarkeit des medialen, lateralen, anterioren Thalamus und dem Pulvinar	25 min	Nein
<b>T1-Bilder bei 4.7 T (11)</b>	Abgrenzbarkeit fast aller Thalamuskerngebiete des Morel und Schaltenbrand und Wahren Atlas (1)	14,3 Std.	Ja
<b>Suszeptibilitätsgewichtete Sequenz (SWI) bei 7 T (12)</b>	Abgrenzbarkeit der Thalamusgruppen und vor allem der lateralen Substrukturen: Pu, V.im und V.c	15 min	Ja
<b>Optimierte MPRAGE bei 3T (9)</b>	Abgrenzbarkeit des medialen, lateralen und anterioren Thalamus, des Pulvinar, des T.mth und des sHb	19,39 min	Ja
<b>Optimierte SWI bei 7T (21)</b>	Abgrenzbarkeit von 19 Thalamuskerngebieten aus dem Schaltenbrand und Wahren Atlas (1)	3 x 16,57 min = 50,51 min	Ja
<b>Optimierte MPRAGE bei 7T (26)</b>	Abgrenzbarkeit von 15 Thalamuskerngebieten aus dem Morel Atlas (2)	20,40 min.	ja

Wie man aus Tabelle 1 entnehmen kann, war es bisher noch nicht möglich, ein Verfahren zu entwickeln, das es möglich macht, alle Thalamuskerngebieten, die im Morel (2) oder Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) dargestellt sind, in einer für die klinische Routine akzeptablen Zeit reproduzierbar darzustellen und dieses Verfahren auch standardmäßig in der klinischen Routine mit kommerziellen Sequenzen an 1,5T oder 3,0T MRT-Geräten zu nutzen. Aufnahmen auf der Basis von 7T MRT-Geräten zeigen sehr gute Ergebnisse mit einer akzeptablen Aufnahmedauer, wobei 7T MRT-Geräte im Vergleich zu 1,5T oder 3,0T MRT-Geräten in der klinischen Routine nicht zur Verfügung stehen. Mit Hilfe mehrerer Mittelungen einzelner Datensätze (10) oder sehr langer Aufnahmezeit (11) ist es möglich das SNR zu erhöhen und dadurch die Thalamuskerngebiete besser darzustellen. Diese Ansätze sind jedoch für die klinische Routine ungeeignet.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Probandenkollektiv**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 20 gesunde Probanden, 15 Männer und 5 Frauen, im Alter zwischen 20 und 32 Jahren (Mittelwert 26,4 Jahre; SD 3,2) untersucht. Die Studie wurde vor Beginn durch die Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt. Alle Probanden wurden vor den MRT-Aufnahmen umfassend über die Studie informiert und über mögliche Risiken aufgeklärt.

### **4.2 Messtechnik und Auswertetechnik**

In dieser Arbeit waren zur optimierten Darstellung und Evaluierung der Thalamuskerngebiete zwei Arbeitsschritte erforderlich.

Im ersten Arbeitsschritt wurden SWI-Datensätze mit verschiedenen Parametern bei den ersten acht Probanden des Probandenkollektivs (Proband Nr. 1 bis Proband Nr. 8) aufgenommen und daraus die optimalen Parameter zur Darstellung des Thalamus, die Methodik zur Kombinierung der 32-Kanal Phasendaten und der Phasenfilterung ermittelt. Im zweiten Arbeitsschritt wurden jeweils zwei Aufnahmen für die restlichen 12 Probanden des Probandenkollektivs (Proband Nr. 12 bis Proband Nr. 20) durchgeführt. Zuerst wurde ein MPRAGE-Datensatz mit Hilfe der optimierten MPRAGE-Sequenz (9) aufgenommen. Im Anschluss wurde ein, durch die im ersten Arbeitsschritt ermittelten Parameter, optimierter SWI-Datensatz aufgenommen und die Phasendaten mit der entwickelten Methodik extrahiert. Mit Hilfe der MPRAGE- und Phasenbildern der zwei Sequenzen wurde anschließend das Kombinationsbild MPRAGE\* generiert.

Bei beiden Arbeitsschritten war es besonders wichtig, dass sich die Probanden während der Datenaquirierung möglichst nicht bewegten. Hierzu wurden die Probanden entsprechend instruiert und die Köpfe der Probanden in der 32-Kanal Kopfspule sehr akkurat fixiert. Zum einen können Bewegungsartefakte bei der Bewegung des Probanden während der Aufnahme entstehen, wodurch die Aufnahme durch z. B. Streifenbildung oder Unschärfe unbrauchbar wird. Zum anderen können sich die Probanden zwischen den verschiedenen Einzelsequenzen bewegen, wodurch die zwei aufgenommenen Datensätze

nicht mehr kongruent zueinander sind. In diesem Fall ist eine nachträgliche Koregistrierung für die anschließende Evaluation nötig. Doch durch diesen Arbeitsschritt entstehen zusätzliche Fehlerquellen.

Aufgrund von Bewegungsartefakten mussten die Datensätze Proband Nr. 11 und 19 von der Auswertung ausgeschlossen werden. Bei Proband Nr. 13 wurden wegen eines technischen Fehlers nur 12 statt der 32 Kanäle aufgenommen, wodurch der Datensatz ebenfalls von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurde.

#### **4.2.1 Arbeitsschritt 1: Entwicklung der optimierten SWI-Sequenz und Extraktion der Phasendaten**

##### **4.2.1.1 Entwicklung der optimierten SWI-Sequenz**

Die neu zu entwickelnde SWI-Sequenz musste so konfiguriert sein, dass das Phasenbild ein maximal hohen Kontrast bei maximalem SNR im Bereich des Thalamus zur bestmöglichen Abgrenzung der Thalamuskerngebiete bei akzeptabler Aufnahmezeit (< 30 min) aufweist. Darüber hinaus ist es sinnvoll, dass die benutzte SWI-Sequenz kommerziell verfügbar ist und an einem 1,5T oder 3,0T MRT-Gerät aufgenommen werden kann, da 1,5T und 3,0T MRT-Geräte in vielen Krankenhäusern und auch in ambulanten Bereichen zur Verfügung stehen und daher in der klinischen Routine genutzt werden können. Außerdem ist es wünschenswert, eine nicht zu aufwändige Bildverarbeitung durchführen zu müssen, wodurch sich die Zeitdauer zwischen Aufnahme und Auswertung verlängern würde.

Für die an dem in dieser Arbeit benutzten Siemens 3T MRT-Gerät kommerziell verfügbare, standardmäßig implementierte SWI-Sequenz gibt es hauptsächlich zwei wichtige Parameter, über die die Güte des Bildes beeinflusst werden kann: die  $T_E$ -Zeit und die Ortsauflösung.

Die  $T_E$ -Zeit ist ein wichtiger Aufnahmeparameter für den Kontrast des Bildes, bei der bei einer Erhöhung ein größerer Phasenunterschied und dadurch ein besserer Kontrast generiert wird, aber sich dadurch auch gleichzeitig das SNR verschlechtert. Die  $T_R$ -Zeit passt sich entsprechend der  $T_E$ -Zeit an, da erst ein neuer Hochfrequenzimpuls gesendet



werden kann, wenn die Auslesung des Signals beendet ist. Daher verlängert die  $T_E$ -Zeit auch die Aufnahmedauer.

Der zweite wichtige Aufnahmeparameter ist die Ortsauflösung, bei dem der Kompromiss zwischen unerwünschtem partiellem Volumeneffekt bei zu niedriger Auflösung und erniedrigtem SNR bei zu hoher Auflösung gefunden werden musste. Außerdem resultiert durch eine höhere Auflösung auch eine längere Aufnahmezeit.

Für die Entwicklung der neuen SWI-Sequenz wurden sieben verschiedene Sequenzen mit unterschiedlichen  $T_E$ -Zeiten und Ortsauflösungen gewählt, die in folgender Tabelle aufgeführt sind.

*Tabelle 2: Entwicklung der optimierten SWI-Sequenz: Untersuchung von sieben verschiedenen SWI-Sequenzen mit unterschiedlichen  $T_E$ -Zeiten und Ortsauflösungen*

Sequenz	$T_E$ -Zeiten	Auflösung
1	20 ms	0,6*0,5*2,0 mm <sup>3</sup>
2	30 ms	0,6*0,5*2,0 mm <sup>3</sup>
3	40 ms	0,6*0,5*2,0 mm <sup>3</sup>
3	40 ms	0,7*0,6*1,0 mm <sup>3</sup>
5	40 ms	0,7*0,7*0,8 mm <sup>3</sup>
6	50 ms	0,6*0,5*2,0 mm <sup>3</sup>
7	50 ms	0,7*0,7*0,8 mm <sup>3</sup>

Für die Bewertung der Bildgüte der sieben Sequenzen wurden der Kontrast und als Maß für das SNR die Standardabweichung der Grauwerte für ein bestimmtes Volumen bestimmt. Der Kontrast wurde dabei über zwei VOI (Volume of Interest) (2 x 2 x 2 cm<sup>3</sup>) im Zentrum von Pulvinar und Nucleus centralis thalami bestimmt. Dafür wurde in beiden VOI jeweils der Mittelwert der Grauwerte berechnet und diese voneinander subtrahiert. Je höher die Grauwertdifferenz ist, desto höher ist der Kontrast.

Die Standardabweichung SD wurde auch für eine VOI (2 x 2 x 2 cm<sup>3</sup>) im Zentrum des Pulvinar und des Nucleus centralis thalami berechnet und über beide Kerngebiete gemittelt. Je höher die SD ist, desto höher ist auch das Bildrauschen und entsprechend schlechter ist das SNR.

Zur Bewertung der Bildgüte wurde der Quotient aus Kontrast und SD berechnet. Je höher der Kontrast und je niedriger die SD ist, desto größer wird der Quotient und umso besser wird die Bildgüte.

Die folgende Abbildung zeigt exemplarisch die Platzierung der VOI in einem extrahierten Phasenbild (siehe nächstes Kapitel) zur Messung des Kontrastes und der SD im Pulvinar und im Nucleus centralis thalami mit Hilfe der 3D-Bildverarbeitungs- und Visualisierungssoftware Amira (27).

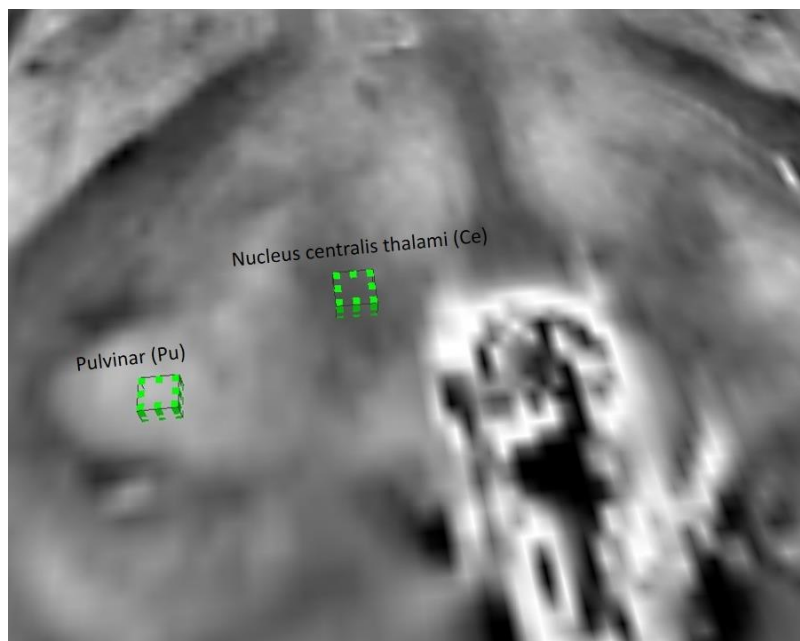


Abbildung 16: Messung des Kontrastes und der SD mit zwei Volume of Interests (VOI) im Pulvinar und im Nucleus centralis thalami in einem extrahierten Phasenbild

#### 4.2.1.2 Extraktion der Phasendaten

Die Extraktion der Phasendaten beinhaltet die Kombination der Phasendaten der 32 Kanäle und die anschließende Filterung der kombinierten Phasendaten.

Bei der Aufnahme der Phasendatensätze dieser Arbeit wurden jeweils alle 32 Kanäle abgespeichert, so dass die Einzelkanäle auf Artefakte geprüft werden konnten und im nach hinein noch alle Optionen für eine weitere Verarbeitung der Daten der Einzelkanäle gegeben waren. Dadurch war es aber nur möglich, den im MRT-Gerät implementierten Sum of Squares Algorithmus (19) zu nutzen (siehe Kapitel 2.2.1). Dieser Algorithmus

führt dazu, dass auch Phasendaten der 32-Kanalspule mit einem niedrigen SNR mit gleicher Gewichtung in das kombinierte Phasenbild aufgenommen werden. Im Vergleich dazu führt der Adaptive Combine Algorithmus (20) eine gewichtete Kombination der Kanäle entsprechend der Sensitivität der Kanäle durch. Daher wurde in dieser Arbeit der Adaptive Combine Algorithmus (20) mit Hilfe der Software Matlab (28) nachträglich auf die Daten der 32 Einzelkanäle angewendet, um eine optimierte Kombination der Einzelkanäle zu erzielen. Dabei wurde die Implementierung des Algorithmus in Matlab (29) für diese Arbeit nur zweckmäßig durchgeführt und nicht auf Geschwindigkeit optimiert, so dass die Berechnung an einem Computersystem mit 96Gb RAM und 12 Intel XEON CPUs (Typ x3075) mit jeweils 2,66 GHz bis zu 8 Std dauerte.

Der Unterschied in der Bildgüte zwischen dem mit Hilfe des MRT-Gerätes angewendeten Sum of Squares Algorithmus (19) und dem nachträglich angewendeten Adaptive Combine Algorithmus (20) auf die 32 Einzelkanäle ist im Folgenden an einem Datensatz exemplarisch dargestellt.

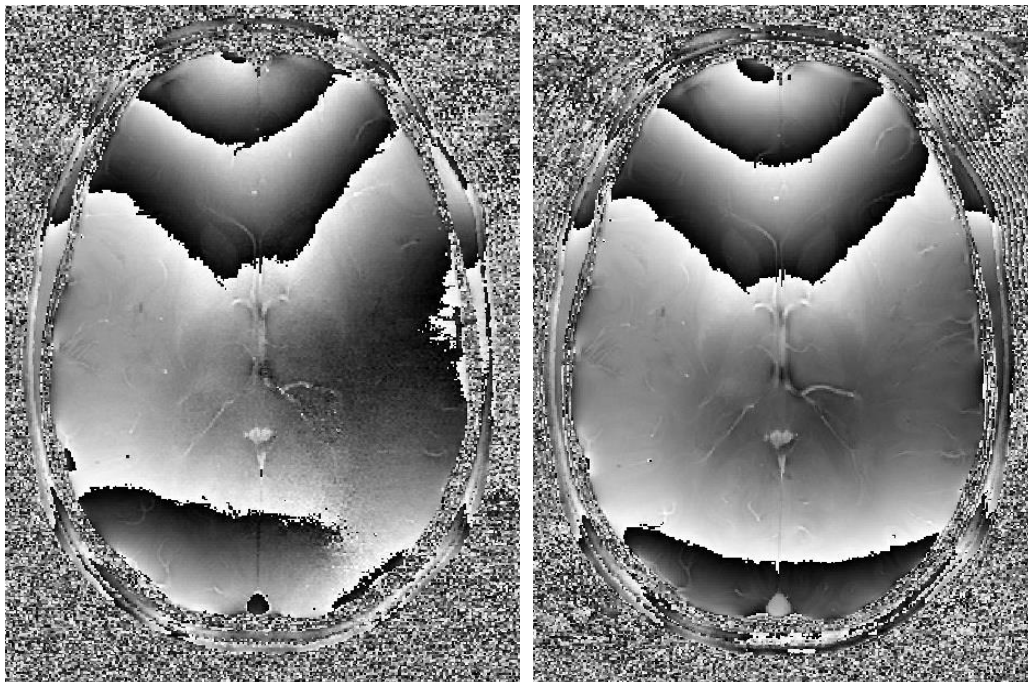


Abbildung 17: Kombination der Bilddaten der 32-Kanalspule mit dem Sum of Squares Algorithmus (19) (links) und dem Adaptive Combine Algorithmus (20) (rechts). Deutlich zu erkennen ist das Bildrauschen im linken Bild durch die nicht gewichtete Kombination der Kanäle.

Besonders gut zu erkennen ist das Bildrauschen in der nicht gewichteten Sum of Squares Kombination (19) der 32 Kanäle in der rechten Hälfte des linken Bildes in Abbildung 17. Durch die optimierte Kombination der Kanäle mittels des Adaptive Combine Algorithmus (20) wird über die Berechnung der Sensitivitätskarte der 32-Kanalspule die Kanäle entsprechend gewichtet und man erhält ein sehr rauscharmes Bild (siehe Abbildung 17 rechts).

Des Weiteren ist es zur Evaluation der Phasenbilder notwendig, die Phasendaten zu filtern, indem die Phasensprünge eliminiert werden. In dieser Arbeit wurde dazu der Homodyne Algorithmus von Noll et al. (30) verwendet, der mit Hilfe der Brain Imaging Software Toolbox implementiert wurde (31) und auf einem herkömmlichen Laptop innerhalb weniger als 1 min durchgeführt werden kann. Dieser Filter führt im Frequenzraum des Bildes eine Hochpassfilterung durch und kann dadurch großflächige Phasenänderungen, die durch tiefe Frequenzen beschrieben werden, eliminieren. Höhere Frequenzen, die unter anderem den Kontrast widerspiegeln, bleiben erhalten. Bei diesem Algorithmus lässt sich der Durchmesser des Filterkerns als Parameter einstellen, wodurch eine unterschiedliche Stärke der Filterung der Phasenänderungen erzielt werden kann. Die Größe des Filterkerns wurde in dieser Arbeit zwischen einem Durchmesser von 4 mm bis 20 mm variiert. Je kleiner der Kern gewählt wird, desto stärker wird das Bild gefiltert. Bei der Wahl des Kerns wurde so vorgegangen, dass der Kern von 20 mm sukzessiv millimeterweise verkleinert wurde, bis keine großflächigen Phasensprünge mehr im Bereich des Thalamus zu verzeichnen waren. Es war wichtig, so vorzugehen, da die Wahl eines zu kleinen Kerns dazu führen würde, dass nicht nur die Phasensprünge, sondern sich gleichzeitig auch der Kontrast verschlechtert. Daher wurde die optimale Kerngröße über diese Prozedur festgelegt. In der folgenden Abbildung erkennt man die Abhängigkeit der Phasensprungfilterung von der Größe des Filterkerns.

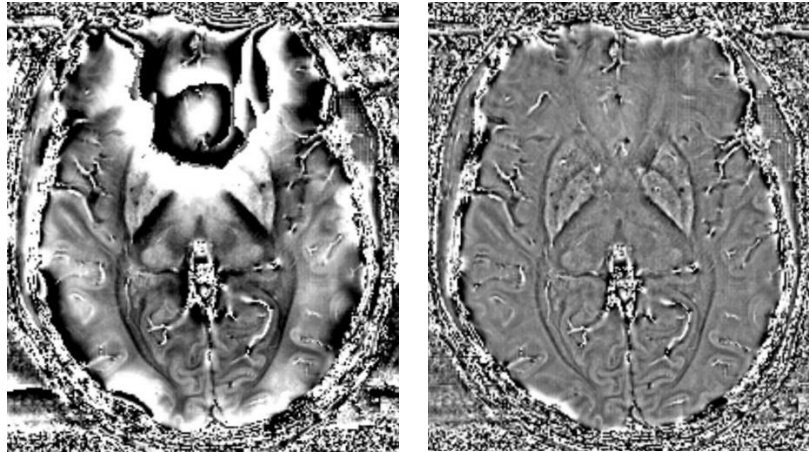


Abbildung 18: Axiale Schicht eines gefilterten Phasenbildes eines Probanden für die Anwendung verschiedener Filterkernel. Links wurde ein Filterkernel von 16 mm und rechts ein Filterkernel von 4 mm angewendet.

#### **4.2.2 Arbeitsschritt 2: Optimierte Darstellung und Evaluierung der Thalamuskerngebiete**

Im Folgenden werden die Methoden zur optimierten Darstellung und Evaluierung der Thalamuskerngebiete mit Hilfe von MP-RAGE- und Phasenbildern vorgestellt. In den ersten drei Unterkapiteln (Kapitel 4.2.2.1 bis 4.2.2.3) werden die Bildverarbeitungsschritte beschrieben, die dazu notwendig sind, die MP-RAGE-Daten und die Phasendaten zu evaluieren. Dazu gehören die Überprüfung der räumlichen Kongruenz von MP-RAGE- und Phasendaten, die rigide Transformation der Datensätze in die Schaltenbrand und Wahren Anatomie und die anschließende Evaluation der Datensätze durch zwei Rater. Zur besseren Übersicht sind die Schritte im folgenden Diagramm dargestellt.

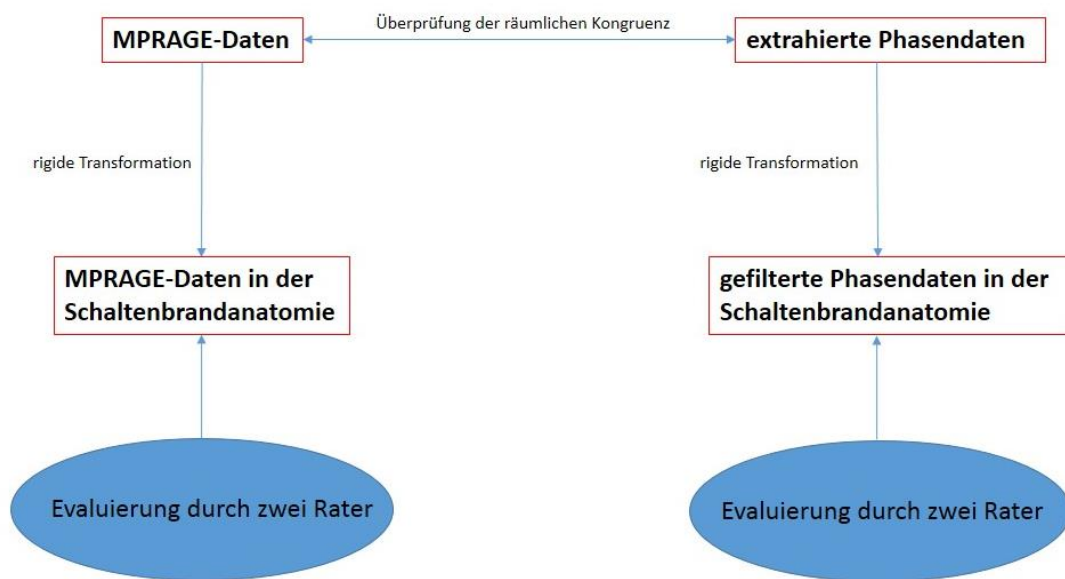


Abbildung 19: Übersicht der notwendigen Schritte zur Evaluierung der Thalamuskerngebiete

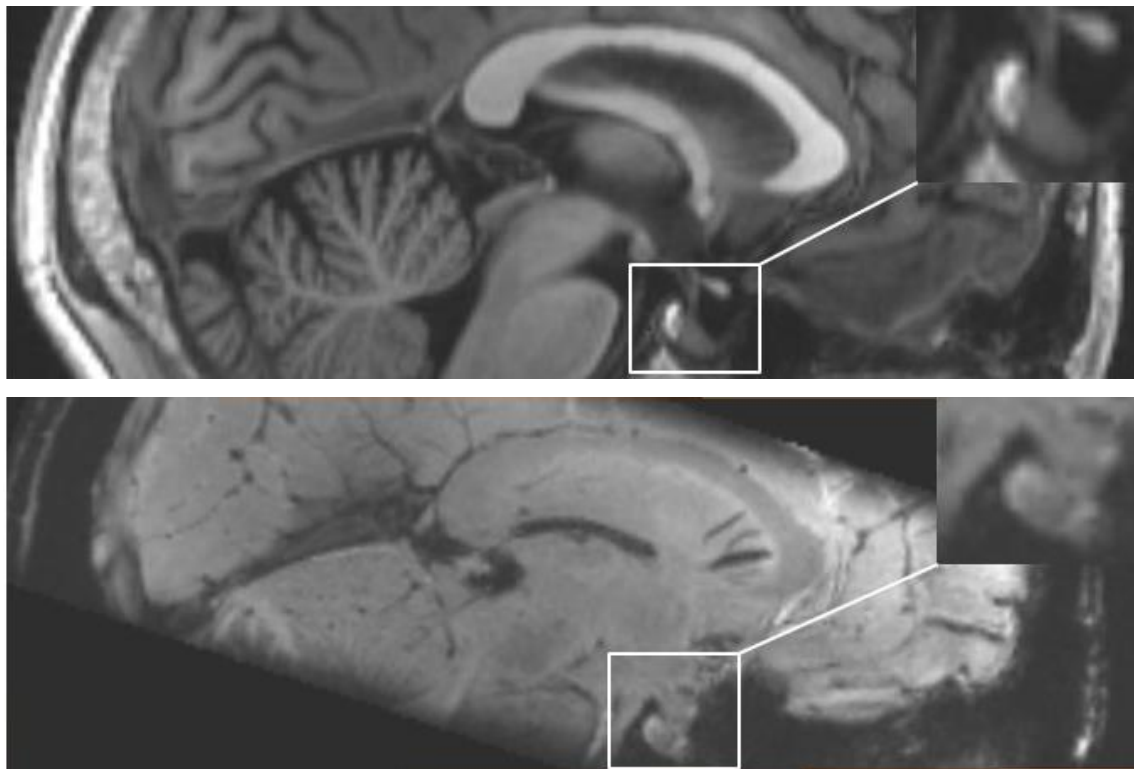
Im vierten und letzten Unterkapitel (Kapitel 4.2.2.4) des Kapitels Material und Methoden wird schließlich die Entwicklung des Kombinationsbildes MPRAGE\* beschrieben.

#### 4.2.2.1 Räumliche Kongruenz von MPRAGE- und Phasendaten

Für die Evaluierung der Thalamusstrukturen in den MPRAGE- und Phasendaten mit Hilfe des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) und für die Kombination der Datensätze zum Kombinationsbild MPRAGE\* ist es wichtig, dass beide Datensätze kongruent zueinander sind und sich somit gleiche anatomischen Strukturen aufeinander abbilden. Die MPRAGE-Sequenz und die SWI-Sequenz wurden zeitlich hintereinander in einem Zeitraum von 32,15 min aufgenommen. Hierfür wurde der Kopf sehr gut in der 32-Kanal Kopfspule fixiert, so dass zwischen den Aufnahmen kaum eine relevante Bewegung des Kopfes stattfinden konnte. Trotzdem ist es wichtig, die Kongruenz der Datensätze zu verifizieren. Hierfür wurde die Methode nach Nelles et al. (32) gewählt, mit der mit Hilfe von anatomischen Markern die Genauigkeit der Kongruenz bzw. der Koregistrierung zwischen zwei Datensätzen überprüft werden kann. Für die Überprüfung der Koregistrierung wurde das MPRAGE-Bild mit dem Betragsbild der SWI-Sequenz verglichen, da das Phasenbild der SWI-Sequenz nicht über genügend anatomische

Informationen verfügt und somit die anatomischen Marker nicht genau genug bestimmt werden können. Da die Betrags- und Phasendaten aus dem gleichen SWI-Datensatz generiert werden, beweist die korrekte Koregistrierung der Betragsdaten der SWI-Sequenz mit den MPRAGE-Daten auch die korrekte Koregistrierung der Phasendaten der SWI-Sequenz mit den MPRAGE-Daten.

Zur Evaluierung der Koregistrierung wurde im ersten Schritt die Lage des Bodens der Hypophyse aus dem MPRAGE-Datensatz mit der des Betragbildes der SWI-Sequenz in Sagittal-, Koronar- und Axialebene verglichen, um den translatorischen Registrierungsfehler zu bestimmen (siehe Abbildung 20 exemplarisch für die Sagittalebene).



*Abbildung 20: Darstellung der Hypophyse im MPRAGE-Datensatz (oben) und im Betragbild des SWI-Datensatzes (unten) zur Evaluierung des translatorischen Registrierungsfehlers in der Sagittalebene*

Zur Bestimmung der Registrierungsfehler in Rotationsrichtung wurden in der Axial- und Koronarebene Linien entlang der Falx cerebri eingezeichnet. In der Sagittalebene wurde eine Linie zwischen dem Knochenkamm des Ala minor, der coronar im Bereich der Augenhöhlen eine konstante Höhe aufweist, und der Spitze der Petrosus Pyramide konstruiert. Zur Bestimmung des Registrierungsfehlers in Rotationsrichtung wurde in den

jeweiligen Ebenen der Winkel der korrespondierenden Linien berechnet (siehe rote Linien in folgender Abbildung).

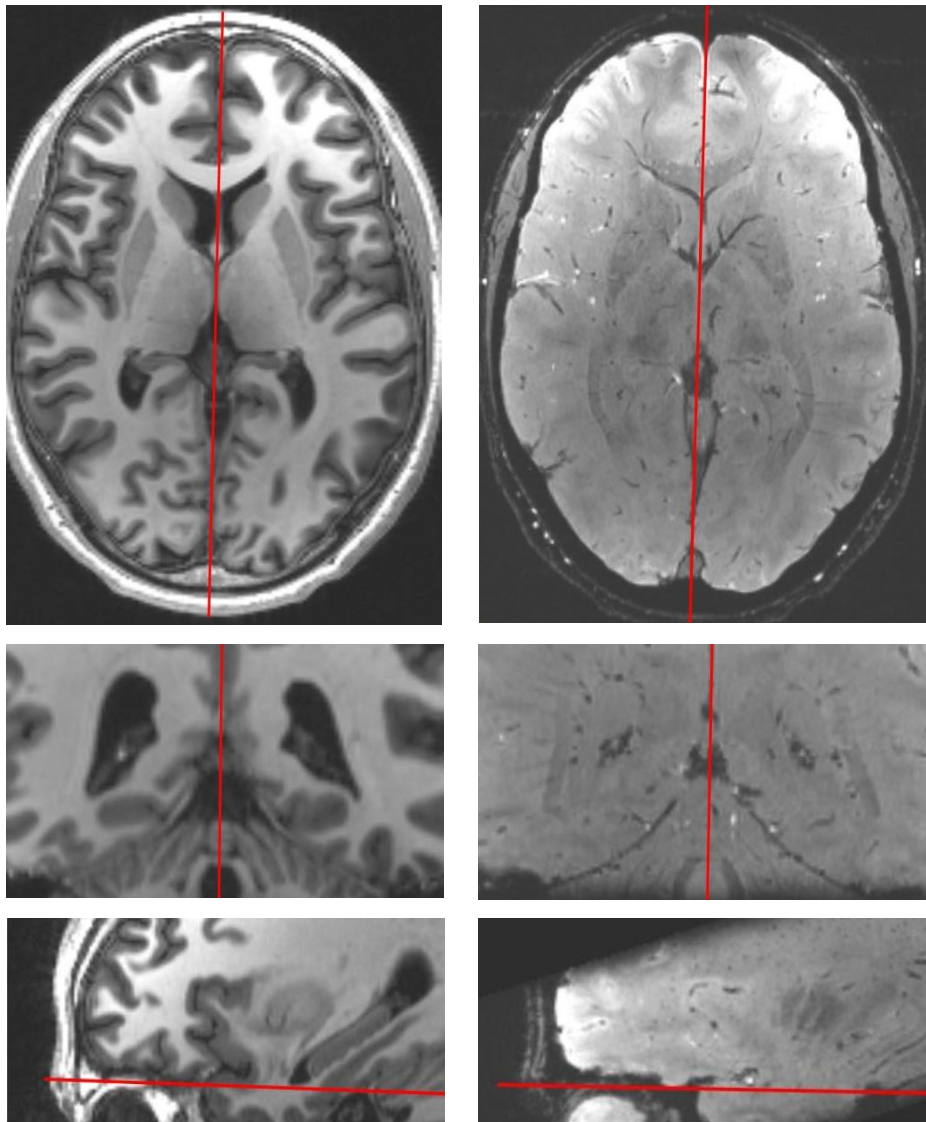


Abbildung 21: Bestimmung des Registrierungsfehlers in Rotationsrichtung in der axialen Ebene (oben), koronaren Ebene (mitte) und sagittalen Ebene (unten). Auf der linken Seite ist der MPRAGE-Datensatz und auf der rechten Seite das Betragsbild des SWI-Datensatzes dargestellt. Die roten Hilfslinien, die mit Hilfe von anatomischen Landmarken konstruiert wurden, dienen zur Berechnung des entsprechenden Winkels zwischen zwei korrespondierenden Linien, um den Registrierungsfehler in Rotationsrichtung zu bestimmen.

Der Messfehler bei der Bestimmung der Messgrößen nach dieser Methode liegt nach Nelles et al. (32) bei 1,06 mm translatorisch und  $1,7^\circ$  in Rotationsrichtung.



#### **4.2.2.2 MRT-Daten in der Schaltenbrand und Wahren Anatomie und Wahl der Referenzschicht**

Um die Thalamuskerngebiete in den MRT-Daten den Thalamusstrukturen des anatomischen Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) zuordnen zu können, ist es notwendig, diese in die Schaltenbrand und Wahren Anatomie zu überführen. Dazu müssen die MRT-Daten in die Reid's Plane (siehe Kapitel 3.1) rigide transformiert werden. In einem ersten Schritt wurde hierzu der MPRAGE-Datensatz transformiert, da bei diesem die AC, PC und die Falx cerebri besser zu erkennen sind als beim SWI-Datensatz, die als anatomische Marker für die Transformation benötigt werden. In einem zweiten Schritt wurde die gleiche Transformation auf die kongruenten Phasendaten angewendet, so dass die zwei Datensätze wieder die gleiche Ausrichtung hatten und sich somit beide Datensätze in der Schaltenbrand und Wahren Anatomie befanden. In der folgenden Abbildung sind die notwendigen Schritte zur Ausrichtung der Daten gemäß der Reid's Plane mit Hilfe der 3D-Bildverarbeitungs- und Visualisierungssoftware Amira dargestellt, die für alle MPRAGE-Daten der neun Probandendatensätze durchgeführt wurden.

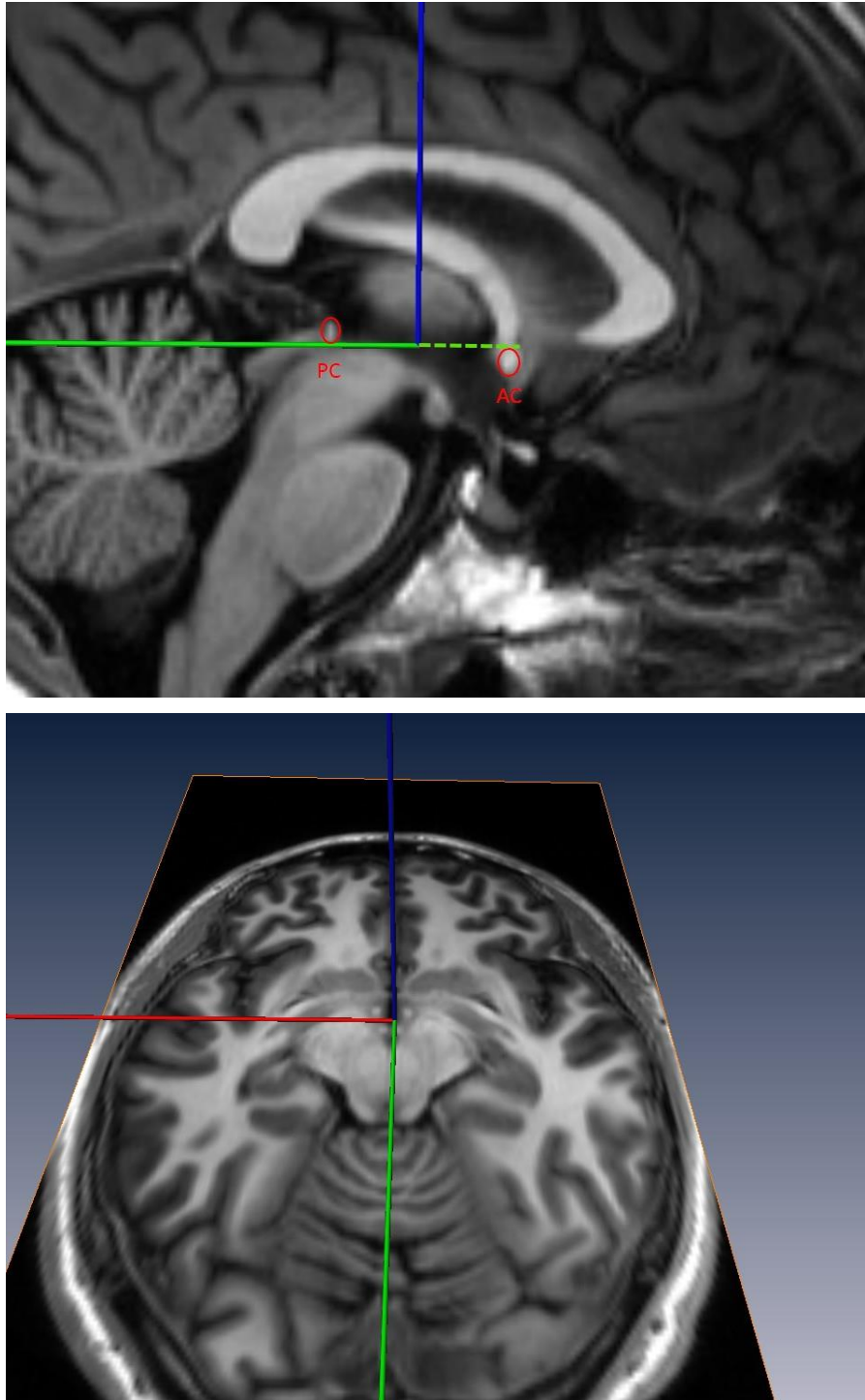


Abbildung 22 (Teil 1): Transformation des MPRAGE-Datensatzes in die Schaltenbrand und Wahren Anatomie (1). Dabei wurde der Datensatz sagittal (oben) an einer Tangente unterhalb von PC und oberhalb von AC ausgerichtet und axial (unten) an jeweils mehreren Schichten an der Falx cerebri ausgerichtet. Der Nullpunkt des Koordinatensystems liegt in der mitte der Verbindungslinie AC-PC: im Schnittpunkt des mit der blauen, roten und grünen Koordinatenachse aufgespannten Koordinatensystems.

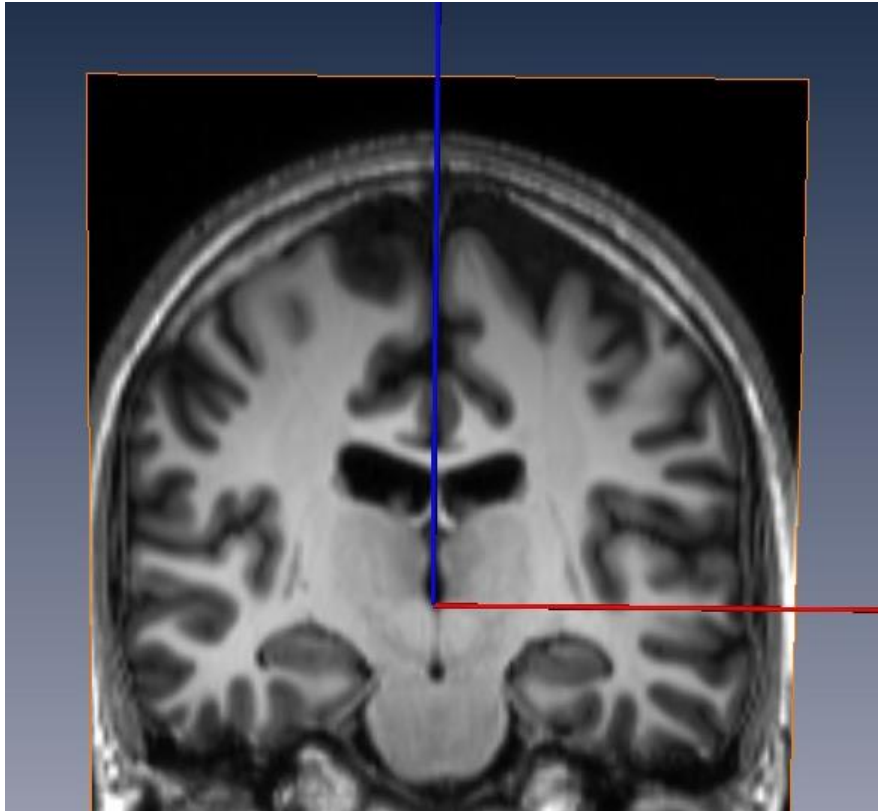


Abbildung 22 (Teil 2): Transformation des MPRAGE-Datensatzes in die Schaltenbrand und Wahren Anatomie (1). Dabei wurde der Datensatz in der Koronarebene an jeweils mehreren Schichten an der Falx cerebri ausgerichtet.

Für die Ausrichtung der Datensätze in die Schaltenbrand und Wahren Anatomie müssen die rote (x-Achse) und grüne (y-Achse) Koordinatenachse die Reid's Plane aufspannen. Dafür muss die grüne Koordinatenachse die PC unterhalb und die AC oberhalb tangieren und das Zentrum des Koordinatensystems in der Mitte der Verbindungslinie AC-PC liegen. Des Weiteren muss die mit der blauen (z-Achse) und grünen Koordinatenachse aufgespannte Ebene parallel zur Falx cerebri sein, der die beiden Gehirnhälften trennt und die Symmetrieebene des Gehirns festlegt. Daher wurde im ersten Schritt (siehe Abbildung 22 (Teil 1) oben) die horizontale Ausrichtung in der Sagittalebene durchgeführt, um den Datensatz entsprechend AC und PC anzupassen. Im zweiten Schritt wurde die Ausrichtung des Datensatzes in der Axialebene um die blaue Koordinatenachse durchgeführt, um die Falx cerebri entsprechend der grünen Koordinatenachse auszurichten (siehe Abbildung 22 (Teil 1) unten). Im letzten Schritt wurde in der Koronarebene die Falx cerebri entsprechend der blauen Koordinatenachse ausgerichtet, so dass die Falx cerebri zur mit der blauen und grünen Koordinatenachse aufgespannten

Ebene parallel ist (siehe Abbildung 22 (Teil 2)) und somit der Datensatz entsprechend der Reid's plane im rechten Winkel zur Symmetrieebene des Gehirns ausgerichtet ist.

Bei der Wahl der Referenzschicht des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) musste zum einen die Richtung der Referenzebene (axial, coronar oder sagittal) und zum anderen eine spezifische Schicht ausgewählt werden, um die Abgrenzbarkeit der Kerngebiete im Vergleich zum Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) beurteilen zu können. Daher wurden die Darstellbarkeit der Kerngebiete in Sagittalebene, Koronarebene und Axialebene für mehrere Phasendatensätze verglichen, da besonders Phasendatensätze zu ortsbezogenen Artefakten neigen. Im Folgenden ist exemplarisch ein gefilterter Phasendatensatz für die verschiedenen Ebenen dargestellt.

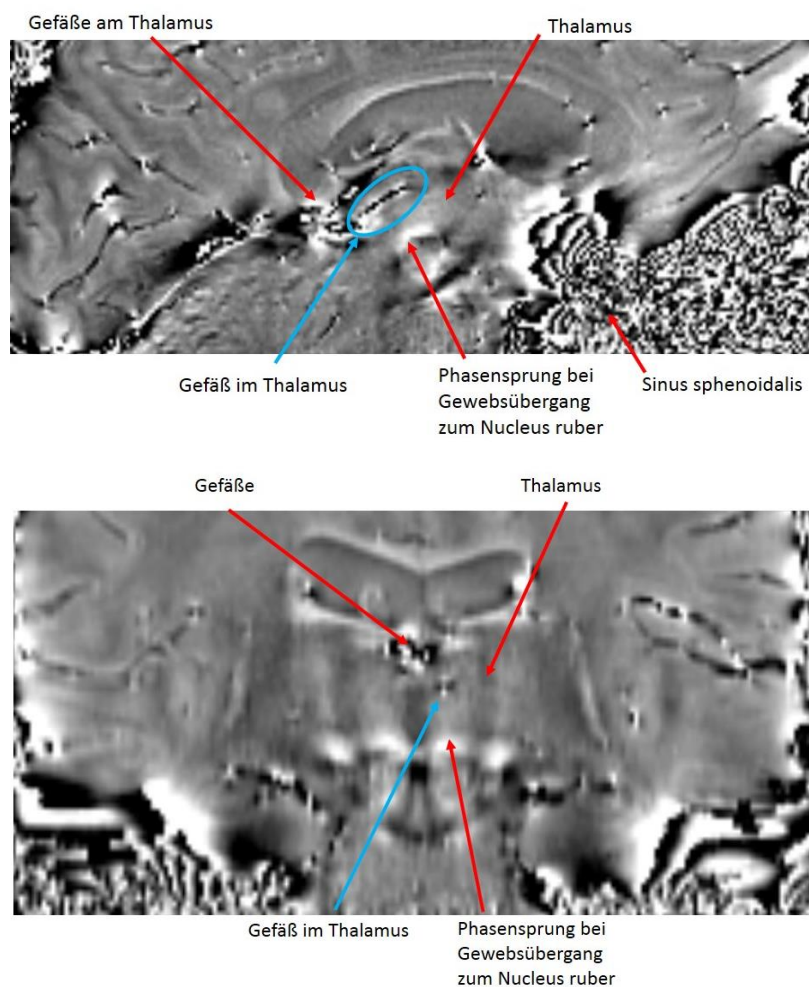


Abbildung 23 (Teil 1): Darstellung von Artefakten durch Phasensprünge am Beispiel eines extrahierten Phasenbildes zur Selektion der Referenzschicht: sagittales Phasenbild (oben), koronares Phasenbild (unten). Mit dem blauen Pfeil ist sagittal, koronar und axial (siehe Abbildung 23 (Teil 2)) das gleiche Gefäß dargestellt.

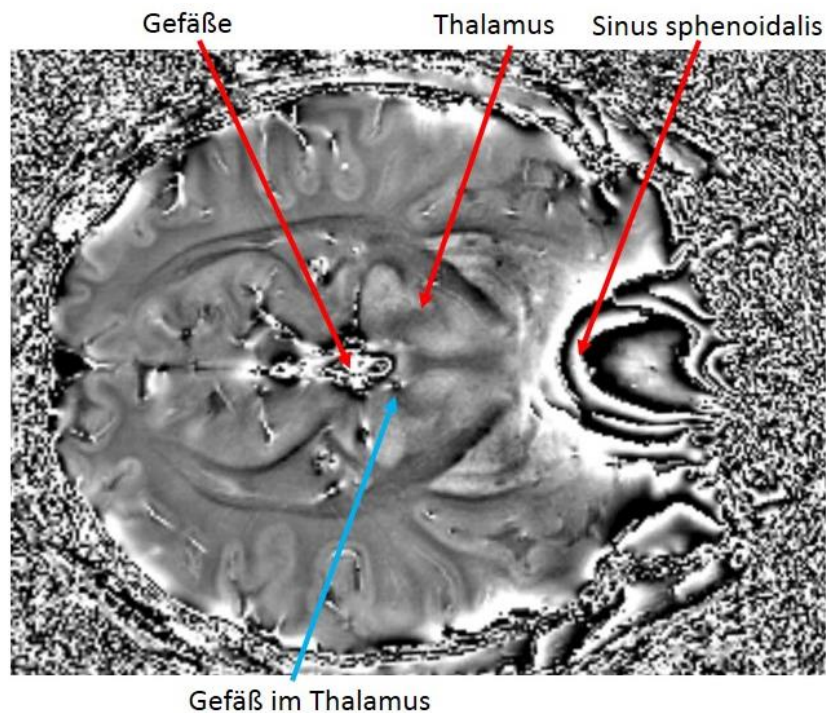


Abbildung 23 (Teil 2): Darstellung von Artefakten durch Phasensprünge am Beispiel eines extrahierten Phasenbildes in der Axialebene zur Selektion der Referenzschicht. Mit dem blauen Pfeil ist sagittal, koronar und axial das gleiche Gefäß dargestellt (siehe Abbildung 23 (Teil 1)).

In den dargestellten Abbildungen erkennt man, dass in allen Ebenen in den angrenzenden Gefäßen des Thalamus und in dem Sinus sphenoidalis viele Phasensprünge zu verzeichnen sind, die aber die Darstellbarkeit des Thalamus nicht einschränken. Wenn man das Phasenbild in der Sagittalebene betrachtet, erkennt man ein Gefäß (mit dem blauen Pfeil markiert), das etwa in einem  $45^\circ$  Winkel verläuft und auch in der Umgebung des Gefäßes Artefakte verursacht und somit die Analyse von den Thalamuskerngebieten in diesem Bereich erschwert. Ähnliche Gefäßverläufe waren auch in anderen Probandendatensätzen in der Sagittalebene zu erkennen, wodurch die Darstellung des Thalamus in der Sagittalebene nicht als sinnvoll erscheint. Das gleiche Gefäß im Axial- und im Koronarbild generiert nur geringe Artefakte ohne große Auswirkung auf die Darstellung der Thalamusstrukturen. Des Weiteren ergeben sich Phasensprünge im Bereich des Nucleus ruber, die hauptsächlich die Darstellung des Thalamus in Sagittal- und Koronarrichtung beeinflussen. Das axiale Bild wird hingegen nicht beeinflusst, daher scheint die Wahl der axialen Ebene als Referenzschicht zur Evaluation der

Thalamuskerngebiete als sinnvoll. Auch andere Arbeitsgruppen, die sich bisher mit der Frage der Wahl der Referenzebene beschäftigten, haben sich für die axiale Schicht als Referenzschicht entschieden (12,21).

Bei der Auswahl der axialen Schicht fiel die Entscheidung auf die Schicht 3,5 mm über Reid's Plane, da sich einerseits auf dieser Schicht alle für die Tiefenhirnstimulation wichtigen Kerngebiete befinden und andererseits diese Schicht schon in einer anderen Arbeit von Abosch et al. (12) erfolgreich als Referenzschicht zur Lokalisierung der Thalamuskerngebiete in einem Phasenbild einer SWI-Sequenz (siehe Kapitel 3.2) verwendet wurde.

Für die Evaluation der Bilddaten durch zwei Rater (siehe folgendes Kapitel) ist es unter anderem nützlich, die gewählte axiale Schicht 3,5 mm über Reid's Plane des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) direkt auf der entsprechenden axialen MRT-Schicht überlagert darzustellen, um die Abgrenzbarkeit der Kerngebiete besser beurteilen zu können. Dafür wurde eine Strecke von 3,5 mm entlang der blauen Koordinatenachse abgemessen und die transparente Schicht in der gemessenen Höhe parallel zur Reid's plane ausgerichtet (siehe Abbildung 24). In dieser Höhe wurde dann auch für jeden der neun Probandendatensätze die axiale MRT-Schicht eingestellt.

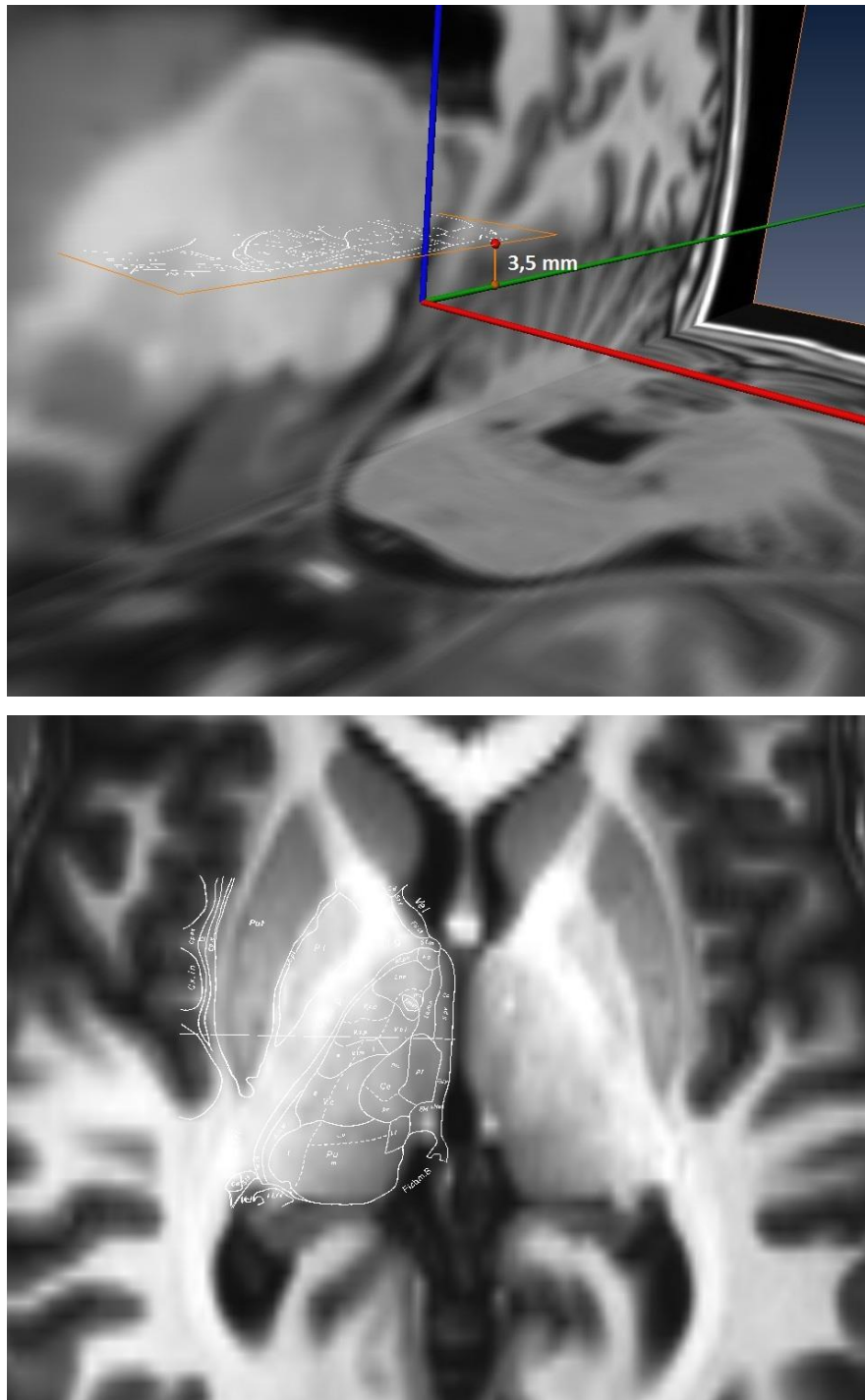


Abbildung 24: Methodik zur Transformation der transparenten Schicht 3,5 mm über Reid's Plane und zur Einstellung der entsprechenden axialen MRT-Schicht, die sich 3,5 mm über Reid's plane befindet (oben). Die Überlagerung der transparenten Schicht des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) auf die axiale MRT-Schicht des Probanden Nr. 10, die sich nach der Transformation beide 3,5 mm über Reid's Plane befinden, ist unten abgebildet.

Bei der Überlagerung der transparenten Schicht des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) auf die MRT-Schicht wurde zur besseren Kongruenz eine Streckung bzw. Stauchung der

transparenten Schicht in x- und y-Richtung durchgeführt, um die Schicht entsprechend der individuellen Größe des Thalamus des Probanden anzugleichen.

#### 4.2.2.3 Evaluierung der Abgrenzbarkeit der Kerngebiete durch zwei Rater

Für die Evaluierung der Abgrenzbarkeit der Kerngebiete wurden 13 Substrukturen auf der axialen Schicht 3,5 mm über Reid's Plane des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) selektiert. Die Selektion folgte der Bedeutung der Kerne für die Tiefenhirnstimulation und der Darstellbarkeit der Kerne der generierten Datensätze.

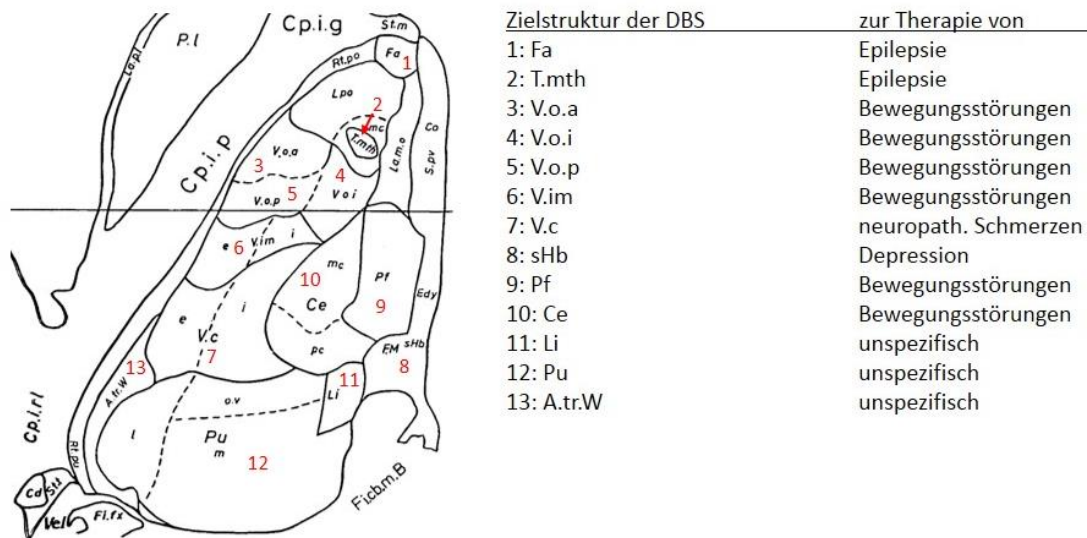


Abbildung 25: 13 ausgewählte Thalamuskerngebiete, die durch zwei Rater bewertet wurden (links) und die entsprechenden neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, die durch die Tiefenhirnstimulation (DBS) dieser Kerne therapiert werden können (rechts) (siehe Kapitel 2.1)

Die Begutachtung wurde von zwei Ratern, Stefan Wagner (SW) und Benjamin Bender (BB), unabhängig durchgeführt. Dabei wurden für die MPRAGE-, die Phasen- und die MPRAGE\*-Datensätze (siehe folgendes Kapitel 4.2.2.4) der neun Probandendatensätze und für die zwei normalisierten, gemittelten Datensätze zur Berechnung des Gewichtungsfaktors  $\mu$  (siehe auch folgendes Kapitel 4.2.2.4), die axiale MRT-Schicht 3,5 mm über Reid's Plane einzeln und mit der Überlagerung der entsprechenden transparenten Schicht des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) betrachtet. Gleichzeitig hatten die Rater ein Foto mit der Myelin gefärbten Schicht 3,5 mm über Reid's Plane und



der transparenten Überlagerung der eingezeichneten Kerngebiete zur Hand. Im Folgenden ist exemplarisch für einen Datensatz das Bildmaterial dargestellt, mit dem die zwei Rater die Bewertung der Thalamuskerngebiete durchführten. Dabei wurde die visuelle Abgrenzbarkeit der 13 Thalamuskerngebiete mit einem Score von 0 (poor) bis 4 (excellent) bewertet.

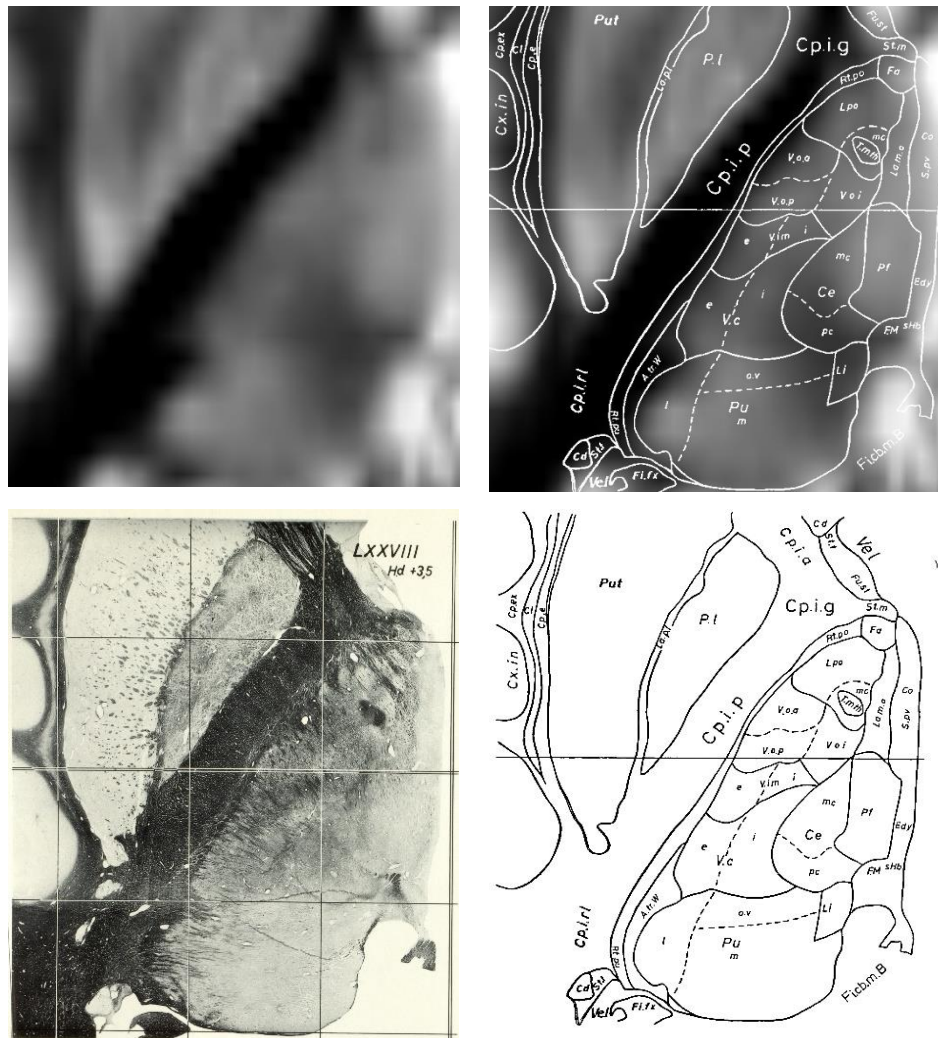


Abbildung 26: Bildmaterial zur Bewertung der Thalamuskerngebiete durch die zwei Rater am Beispiel eines MPRAGE-Bildes. Das MPRAGE-Bild befindet sich links oben, das MPRAGE-Bild mit der zusätzlichen transparenten Überlagerung des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) befindet sich rechts oben, die zugehörige Myelin gefärbte Schicht befindet sich links unten und die zugehörige transparente Schicht mit den eingezeichneten Kerngebieten rechts unten.

#### 4.2.2.3.1 Interrater-Reliabilität: Weighted Cohen's kappa

Um die Bewertungen der zwei Rater zu objektivieren, ist es notwendig, die Übereinstimmung der abgegebenen Bewertungen der zwei Rater zu evaluieren. Da es sich bei dem Bewertungssystem um eine Ordinalskala handelt, eignet sich hierfür besonders das weighted Cohen's kappa (33). Dieser Algorithmus analysiert für jede bewertete Substruktur die Abweichungen des abgegebenen Scores, bezieht darüber hinaus die zufällig erwartete Übereinstimmung ein und gewichtet die Abweichungen der Bewertungen der zwei Rater. Die zufällig erwartete Übereinstimmung und die Gewichtung der Bewertungsabweichungen sind sehr sinnvolle Elemente des Algorithmus, da zum einen dadurch Bewertungen, die mathematisch nur dem Ausmaß des Zufalls entsprechen, berücksichtigt werden und zum anderen die Höhe der Abweichungen der abgegebenen Scores durch eine entsprechende Gewichtung mit in die Bewertung einfließt.

Insgesamt sind also in der Berechnung des Cohen's weighted kappa's drei Matrizen involviert:

$w_{ij}$ : die Matrix der beobachteten Abweichungen

$m_{ij}$ : die Gewichtungsmatrix

$x_{ij}$ : die Matrix der zufällig erwarteten Übereinstimmungen

In der folgenden Abbildung ist exemplarisch die Matrix  $w_{ij}$  für die Bewertung der gemittelten Datensätze MPRAGE, Phase und MPRAGE\* durch Rater SW (=Observer B) und Rater BB (=Observer A) dargestellt, mit der sich ein  $\kappa$  von 0,70 berechnet (siehe Formel 1):

Observer A	SW					
Observer B	BB					

Observer B	Observer A					
	0	1	2	3	4	
0	0	1	1	0	0	2 (5,1%)
1	0	4	1	0	0	5 (12,8%)
2	0	4	3	4	0	11 (28,2%)
3	0	1	3	8	1	13 (33,3%)
4	0	0	0	4	4	8 (20,5%)
	0 (0,0%)	10 (25,6%)	8 (20,5%)	16 (41,0%)	5 (12,8%)	39

Abbildung 27: Matrix  $w_{ij}$  zur Analyse der Übereinstimmungen der Bewertungen der gemittelten Datensätze

In der abgebildeten Matrix lassen sich in der Diagonalen die Anzahl der absoluten Übereinstimmungen für die Scores von 0 bis 4 ablesen. Die Nicht-Diagonalelemente beschreiben die Anzahl und Größe der Nicht-Übereinstimmungen der 39 Bewertungen (13 Kerne für jeweils drei Datensätze (MPRAGE, Phase, MPRAGE\*) = 39). Die Prozentzahlen geben an, zu wie viel Prozent Observer A oder B mit dem Score 0, 1, 2, 3 oder 4 bewertet hat. Über diese Prozentzahlen kann nun auch die Matrix  $x_{ij}$  der zufällig erwarteten Übereinstimmungen berechnet werden. Zum Beispiel ist die zufällig erwartete Übereinstimmung, das Observer A sich für einen Score von 3 entscheidet und Observer B für einen Score von 2 entscheidet,  $0,41 * 0,28 = 0,11 = 11\%$ . Dahin gegen ist die zufällig erwartete Übereinstimmung, dass Observer A sich für einen Score von 4 entscheidet und Observer B für einen Score von 0, nur  $0,13 * 0,05 = 0,007 = 0,7\%$ . Über diese Berechnungen lassen sich folglich die Matrixelemente der Matrix  $x_{ij}$  berechnen. Für die Generierung der Gewichtungsmatrix  $m_{ij}$  entstehen für eine Ordinalskala von 0 bis 4 bei einer lineare Gewichtung folgende Gewichtungsfaktoren:

Tabelle 3: Zuordnung der linearen Gewichtungsfaktoren zu den Abweichungen der abgegebenen Scores

Abweichung des abgegebenen Scores durch die zwei Rater	Linearer Gewichtungsfaktor
0 (absolute Übereinstimmung)	1
1	0,75
2	0,5
3	0,25
4 (absolute Nicht-Übereinstimmung)	0

Die Gewichtungsmatrix  $m_{ij}$  lässt sich nun generieren, indem in die diagonalen Matrixelemente der absoluten Übereinstimmung, der Gewichtungsfaktor 1 und den nicht Diagonalelementen entsprechend deren Abweichung 0,75, 0,5, 0,25 oder 0 eingetragen wird.

Wenn man nun Formel 1 betrachtet, wird deutlich, dass bei einer niedrigen zufällig zu erwarteten Übereinstimmung (Zähler) und einer hohen Gewichtung der Matrix Elemente (Nenner) sich ein kleiner Quotient berechnet und damit ein großes weighted Kappa berechnet wird und somit eine hohe Interrater-Reliabilität vorliegt.

Das weighted Cohen's Kappa berechnet sich schließlich über folgende Formel:

Formel 1:

$$\kappa = 1 - \frac{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k w_{ij} x_{ij}}{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k w_{ij} m_{ij}}$$

Die Bewertung des weighted Cohen's kappa wird nach Altman (34) wie folgt vorgeschlagen:

Tabelle 4: Bewertung des weighted Cohen's kappa nach Altman (34)

Wert von $\kappa$	Stärke der Übereinstimmung
< 0,2	Poor
0,21 – 0,4	Fair
0,41 – 0,6	Moderate
0,61 – 0,8	Good
0,81 – 1,0	Very good

#### 4.2.2.4 Entwicklung des Kombinationsbildes MPRAGE\*

##### 4.2.2.4.1 Darstellbarkeit der Thalamuskerngebiete im MPRAGE\*-Bild

Die Entwicklung des Kombinationsbildes MPRAGE\* basiert auf der Idee, dass das Phasen- und das MPRAGE-Bild unterschiedliche Kontraste aufweisen und eine Kombination beider Bilder die Thalamuskerngebiete noch besser darstellt.

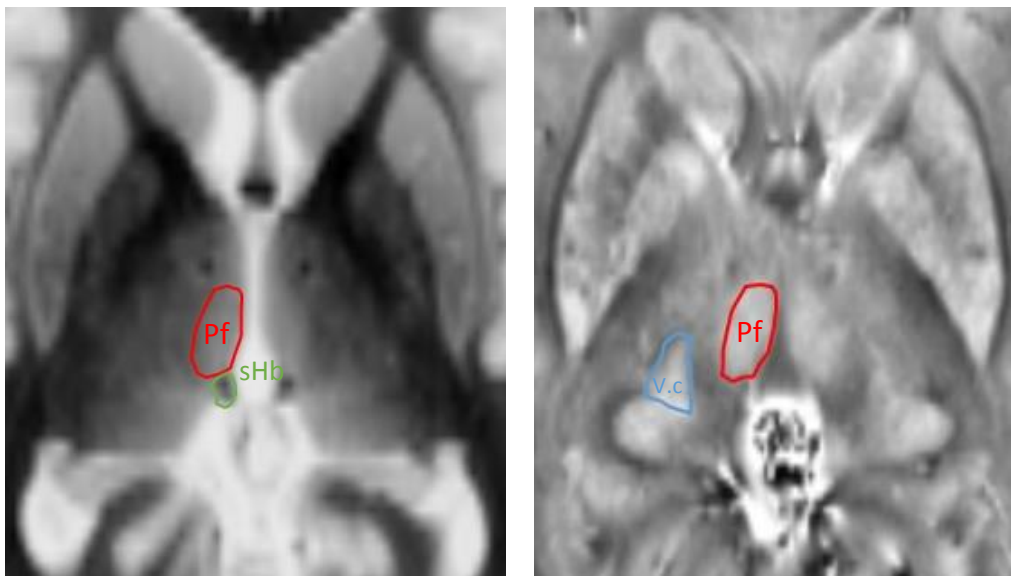


Abbildung 28: Axiale Schichten des Thalamus von Proband Nr. 10. Links befindet sich das invertierte MPRAGE- und rechts das Phasenbild. Exemplarisch markiert sind folgende Bereiche: Rot markiert sind der gut abgrenzbare Nucleus parafascicularis thalami (Pf) in beiden Bildern, grün markiert der gut abgrenzbare Nucleus subhabenularis (sHb) im MPRAGE-Bild und blau markiert der gut abgrenzbare Nucleus ventrocaudalis (V.c) im Phasenbild.

Man erkennt in Abbildung 28 verschiedene Thalamuskerngebiete, die teilweise einen ähnlichen Kontrast haben, wie z.B. hyperintense Bereiche im medialen Thalamus wie der Nucleus parafascicularis thalami (rot markiert) und auch Bereiche mit unterschiedlichen Kontrasten, wie z.B. der Nucleus ventrocaudalis (blau markiert), der in dem Phasenbild hyperintens und in dem MPRAGE-Bild nur schlecht abgegrenzt werden kann. Der Nucleus subhabenularis wiederum ist im MPRAGE-Bild sehr hypointens dargestellt und kann im Phasenbild nur schlecht abgegrenzt werden. Mit Hilfe einer gewichteten Mittelung der Datensätze möchte man nun verschiedene Thalamuskerngebiete, die entweder nur in dem einen oder in dem anderen Datensatz vorhanden oder besser abgegrenzt werden können, im Kombinationsbild zusammen darstellen. Hierdurch soll ein Informationsgewinn im Kombinationsbild gegenüber der Einzelbilder erzielt werden. Der Gewichtungsfaktor für die gewichtete Mittelung wurde in dieser Arbeit über die Bewertung der jeweils über alle neun Datensätze gemittelten MPRAGE- und Phasendatensätze generiert. Hierdurch soll die Sequenz, die durch beide Rater besser bewertet wurde, mit einem entsprechend höheren Gewicht in das Kombinationsbild einfließen, so dass im Kombinationsbild, entsprechend der Gewichtung, eine optimierte Abgrenzbarkeit der Kerngebiete erzielt werden kann.

#### **4.2.2.4.2 Entwicklung des Gewichtungsfaktors $\mu$ zur Generierung des MPRAGE\*-Bildes**

In dem folgenden Schaubild sind schematisch die Schritte zur Berechnung des Gewichtungsfaktors  $\mu$  zur Generierung des Kombinationsbildes MPRAGE\* dargestellt, die im weiteren Verlauf des Kapitels erörtert werden.

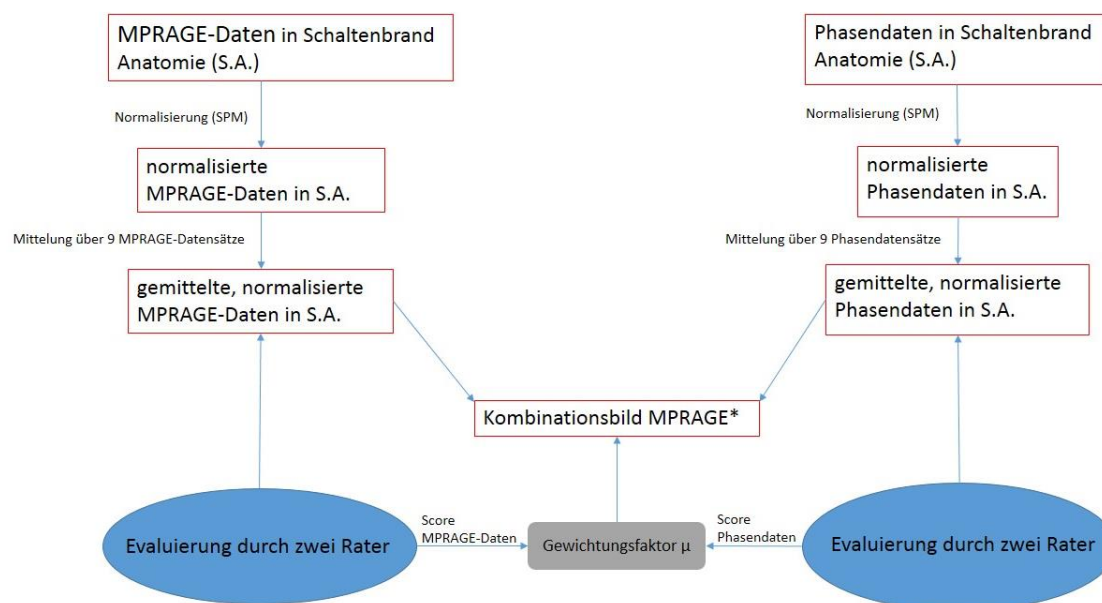


Abbildung 29: Übersicht der Schritte zur Ermittlung des Gewichtungsfaktor  $\mu$ , um das Kombinationsbild MPRAGE\* zu berechnen

Die Kombination der MPRAGE-Daten und der Phasendaten der SWI-Sequenz zum Kombinationsbild MPRAGE\* setzt die Ermittlung eines geeigneten allgemeinen Gewichtungsfaktors  $\mu$  voraus. Um diesen zu bestimmen, müssen im ersten Schritt sowohl die neun MPRAGE- als auch die neun Phasendatensätze der SWI-Sequenz normalisiert werden, dass für den nächsten Schritt der Mittelung der Datensätze gleiche Strukturen aufeinander abgebildet werden, da jeder Probandendatensatz eine individuelle Anatomie aufweist. Die Datensätze wurden, wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben, auf Kongruenz geprüft und in die Schaltenbrand und Wahren Anatomie (1) überführt, so dass eine sinnvolle Kombination von MPRAGE- und Phasendatensatz möglich ist und dass der Schaltenbrand und Wahren Atlas zur Evaluation des Kombinationsbildes als Referenz genutzt werden kann. Die Normalisierung der auf die Schaltenbrand und Wahren Anatomie (1) ausgerichteten neun MPRAGE- und Phasendatensätze wurde mit der statistischen Bildverarbeitungssoftware SPM (29) durchgeführt. Normalerweise wird hierfür ein von SPM zur Verfügung gestelltes Standardhirn als Template (Referenzhirn) genutzt und jeder Datensatz auf dieses Template normalisiert. Um bessere Normalisierungsergebnisse zu erzielen, wurde ein eigenes Template auf Basis des

MPRAGE-Datensatzes Nr. 10 erstellt und wie das SPM Standardhirn mit einem Gauß Filter mit einem Kernel von 8 mm geglättet. Der Grund hierfür ist der, dass bei der Normalisierung mit Hilfe eines Probandendatensatzes als Template bessere Ergebnisse als mit den von SPM zur Verfügung gestellten Standardhirnen erzielt werden können, da im SPM Standardhirn wichtige Strukturen wie der Thalamus, auf die sich unserer Zweck der Normalisierung ja ausrichtet, nicht gut abgebildet sind. Außerdem besteht der Vorteil, dass der Kontrast des neu generierten Templates dem Kontrast der zu normalisierenden MPRAGE-Daten entspricht und somit der SPM Normalisierungsalgorithmus exakter arbeiten kann. Die Normalisierung wurde so durchgeführt, dass für jeweils jeden der acht MPRAGE-Probandendatensätze die Transformationsmatrix auf das neu generierte Template berechnet wurde und diese dann auf den jeweiligen MPRAGE- und den Phasendatensatz angewendet wurde. Der neunte Probandendatensatz musste nicht normalisiert werden, da dieser ja das Template darstellt.

Die Überprüfung der Normalisierung wurde visuell durchgeführt, indem jeweils die räumliche Anordnung der Anatomie des Thalamus und dessen Umgebung, wie z. B. der Globus Pallidus und der Nucleus Caudatus in den MPRAGE-Datensätze und den Phasendatensätzen auf Kongruenz begutachtet wurde.

Im nächsten Schritt wurden jeweils die neun normalisierten MPRAGE- und Phasendatensätze gemittelt, um eine allgemeine Bewertung über die Darstellbarkeit der Thalamuskerngebiete in MPRAGE- und Phasenbildern durchführen zu können. Der Vorteil der Bewertung der Thalamuskerngebiete der gemittelten Bilddaten gegenüber der Einzeldaten liegt zum einen darin begründet, dass Bildartefakte in den Einzelbildern als Thalamuskerngebiete gedeutet werden könnten. Kommen diese Artefakte nur in einzelnen Datensätzen vor, werden diese durch die Mittelung eliminiert. Zum anderen wird ein allgemein gültiger Gewichtungsfaktor gesucht, der bei der Bewertung der Einzeldatensätze variieren könnte und man über die Bewertung der gemittelten Datensätze einen reproduzierbareren Gewichtungsfaktor ermitteln kann.

Durch die Bewertung der Thalamuskerngebiete der gemittelten Datensätze durch zwei Rater (siehe Kapitel 4.2.2.3) kann anschließend der allgemeine Gewichtungsfaktor  $\mu$  berechnet werden. Dieser spiegelt das Verhältnis des gemittelten Scores zwischen dem Phasen- und dem MPRAGE-Bild wider und kann nach folgender Formel (für  $N=13$  Thalamuskerngebiete) berechnet werden.



Formel 2:

$$\mu_{Rater} = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^{i=N} \text{Score}(\text{Phasenbild})}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^{i=N} \text{Score}(\text{MPRAGE\_Bild})}$$

Dieser wurde für beide Rater berechnet ( $\mu_{SW}$  bzw.  $\mu_{BB}$ ) und daraus der Mittelwert ( $\mu_{\text{Mittelwert}}$ ) generiert, der für die Berechnung des Kombinationsbildes MPRAGE\* genutzt wurde.

Das Kombinationsbild MPRAGE\* kann nun mit Hilfe der gewichteten Mittelung des MPRAGE- und des Phasenbildes berechnet werden. Für die gewichtete Mittelung wurde das Arithmetik Modul von Amira mit folgender Formel angewendet:

Formel 3:

$$\text{MPRAGE}^* = \frac{(\mu_{\text{Mittelwert}} \cdot \text{Phasenbild}) + \text{MPRAGE\_Bild}}{2}$$

Dazu passt das arithmetische Modul automatisch die Voxelgröße, das Field of View (FOV) und den Grauwertbereich der Phasendaten auf die MPRAGE-Daten an und führt anschließend die arithmetische Operation durch.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Arbeitsschritt 1: Filterung der Phasendaten und Auswahl der optimierten SWI-Sequenz

#### 5.1.1 Filterung der Phasendaten

Vor der Evaluierung der Phasenbilder der optimierten SWI-Sequenz im nächsten Unterkapitel 5.1.2 ist es notwendig, die Extraktion der Phasendaten durchgeführt zu haben, um den Kontrast und das SNR im Bereich des Thalamus quantifizieren zu können. Im Material- und Methodenteil hingegen war die Entwicklung der SWI-Sequenz der Extraktion der Phasendaten vorangestellt, da für die Phasendatenextraktion die aufgenommenen SWI-Sequenzen schon vorhanden sein mussten.

Für die Phasendatenextraktion wurden in einem ersten Schritt die Phasendaten der 32 Kanäle mit Hilfe des Adaptive Combine Algorithmus (20) kombiniert, wie es schon im Kapitel Material und Methoden beschrieben wurde. Anschließend wurde dann die Filterung der Phasendaten durchgeführt, deren Ergebnisse im Folgenden beschrieben werden.

Bei der Begutachtung der Phasenbilder unterschiedlicher  $T_E$ -Zeiten konnte man deutlich erkennen, dass die Intensität der Phasensprünge mit der Erhöhung der  $T_E$ -Zeit steigt und daher zur Filterung der Phasendaten, entsprechend der  $T_E$ -Zeiten, unterschiedliche Filterkernel benutzt werden mussten (siehe folgende Abbildung).

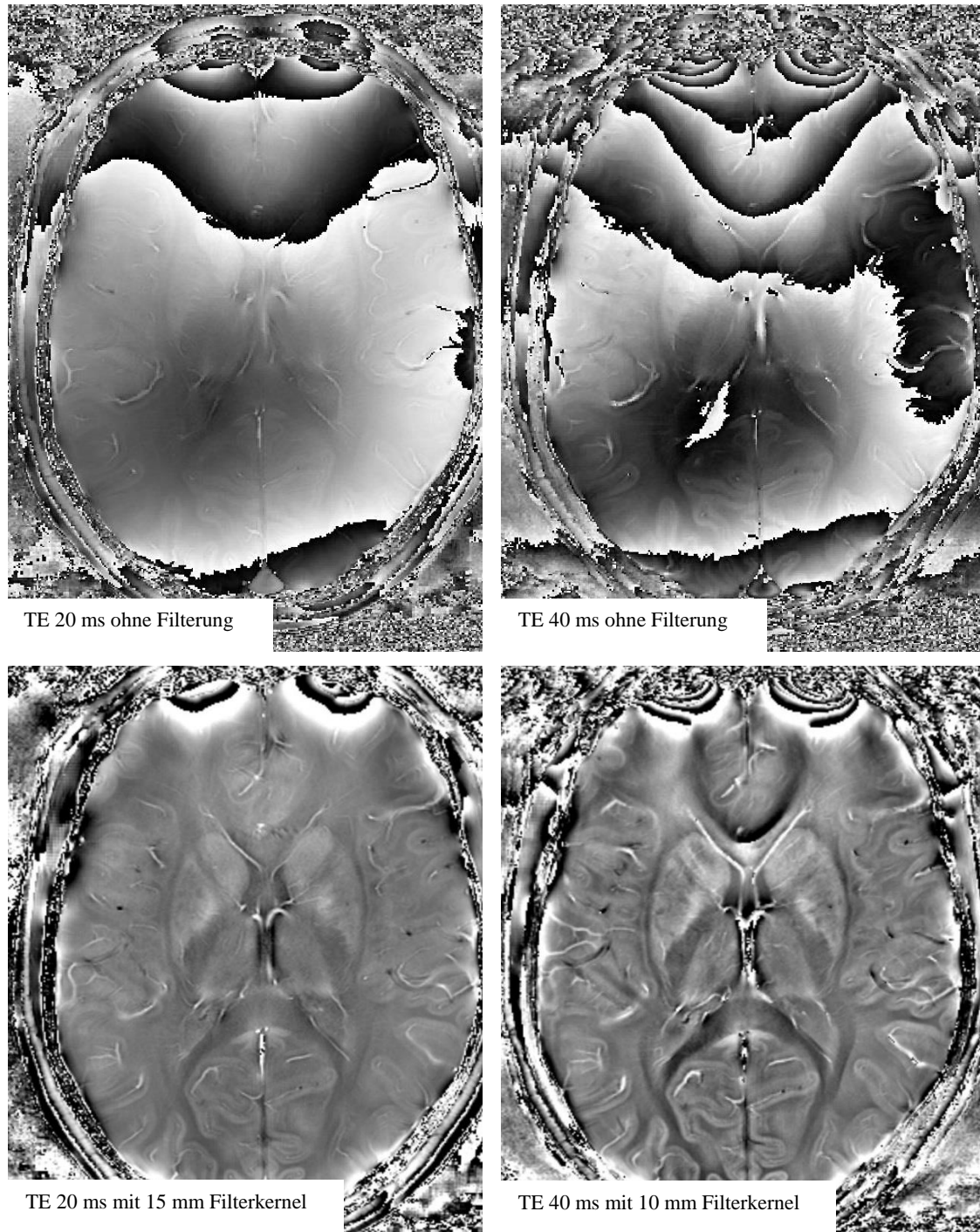
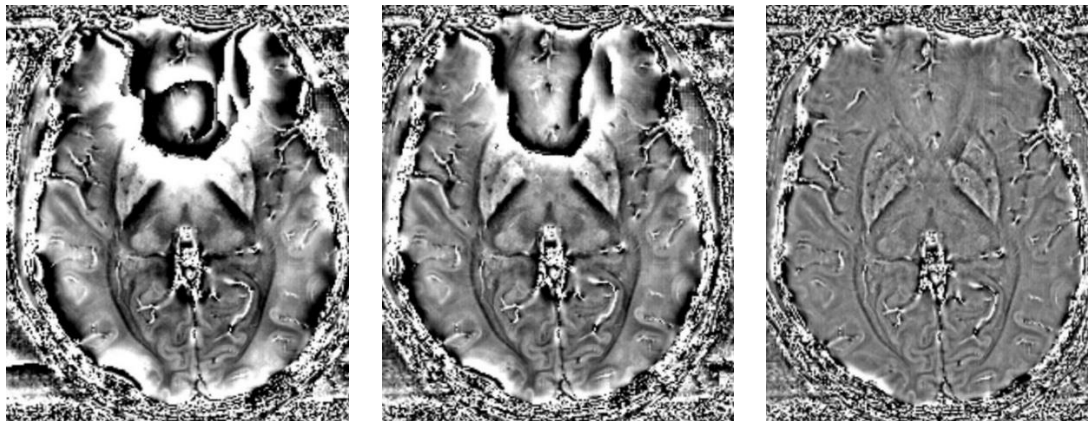


Abbildung 30: Gleiche axiale MRT-Schicht des Phasenbildes von Proband Nr. 3: Links oben bei  $T_E=20$  ms ohne Filterung; rechts oben bei  $T_E=40$  ms ohne Filterung. Links unten bei  $T_E=20$  ms mit einem Filterkernel von 15 mm; rechts oben bei  $T_E=40$  ms mit einem Filterkernel von 10 mm. Deutlich zu erkennen ist die Zunahme der Phasensprünge, aber auch des Kontrastes, in Abhängigkeit der  $T_E$ -Zeit.

Des Weiteren erkennt man in Abbildung 30 auch eine Zunahme des Kontrastes mit der Erhöhung der  $T_E$ -Zeit. Daher ergibt sich durch eine höhere Wahl der  $T_E$ -Zeit zwar ein

höherer Kontrast, aber auch vermehrte Phasensprünge, die dadurch entsprechend intensiver (kleinerer Filterkernel) gefiltert werden mussten und dadurch wiederum Kontrast verloren ging. Trotzdem konnte bei den gefilterten Phasenbildern bei  $T_E$  40 ms im Vergleich zu den gefilterten Phasenbildern bei  $T_E$  20 ms ein besserer Kontrast erzielt werden, obwohl bei  $T_E$  40 ms mit einem kleineren Filterkernel gefiltert werden musste, um die Phasensprünge zu eliminieren. Somit scheint die Wahl des etwas kleineren Filterkernels von 10 mm bei  $T_E$  40 ms den Kontrast nicht bemerkenswert zu reduzieren. Bei den Phasenbildern der SWI-Sequenzen dieser Arbeit wurden jeweils Filterkernels, wie im Kapitel Material und Methoden beschrieben, absteigend von 20 mm bis 4 mm angewendet, um den optimalen Filterkernel zu finden. In Abbildung 31 ist exemplarisch das Filterungsergebnis für ein Phasenbild des Probanden Nr. 5 mit  $T_E$  40 ms für einen Filterkernel von 16 mm, 10 mm und 4 mm dargestellt. Dabei wurde ab einem Filterkernel von 10 mm eine vollständige Eliminierung der großflächigen Phasensprünge im Bereich des Thalamus erzielt und damit für dieses Phasenbild der optimale Filterkernel bestimmt.



*Abbildung 31: Optimale Wahl der Kernelgröße für die Filterung der Phasensprünge bei Erhaltung des maximal möglichen Kontrastes. Abgebildet ist jeweils eine axiale Schicht im Bereich des Thalamus des Probanden Nr. 5 bei  $T_E$  40 ms. Folgende Kernelgrößen wurden verwendet: 16 mm (links), 10 mm (mitte), 4 mm (rechts). Deutlich zu erkennen ist die Abnahme an Kontrast und Phasensprünge von links nach rechts. Der optimale Filterkernel liegt in diesem Fall bei 10 mm, da hierdurch der maximale Kontrast bei ausreichender Eliminierung der großflächigen Phasensprünge im Bereich des Thalamus gegeben ist.*

Des Weiteren erkennt man in Abbildung 32, dass bei Phasenbildern mit  $T_E$  50 ms im Mittel ein optimaler Filterkernel von 7 mm für die Eliminierung der Phasensprünge im Bereich des Thalamus notwendig war. Bei niedrigeren  $T_E$ -Zeiten von 20 ms bzw. 30 ms erzielten schon größere Filterkernel von 15 mm bzw. 12 mm im Mittel eine Eliminierung

der Phasensprünge im Bereich des Thalamus. Insofern ergibt sich in etwa ein linearer Zusammenhang mit negativer Steigung zwischen der optimalen Filterkernelgröße zur Eliminierung der Phasensprünge und der  $T_E$ -Zeiten der SWI-Sequenzen (siehe Abbildung 32).

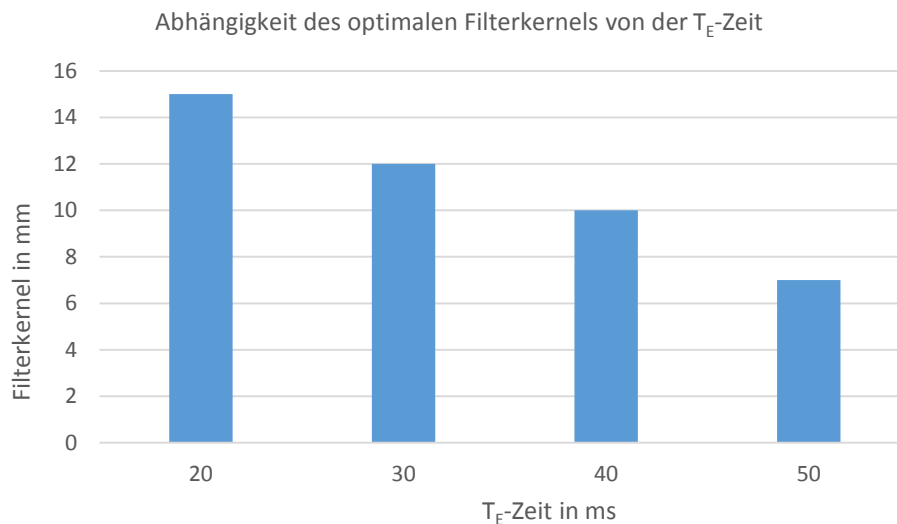


Abbildung 32: Darstellung der Abhängigkeit des optimalen Filterkernels zur Eliminierung der Phasensprünge im Bereich des Thalamus von der  $T_E$ -Zeit für die Probandendatensätze des ersten Arbeitsschrittes

Abbildung 32 zeigt dabei nur die relative Tendenz der Abhängigkeit des optimalen Filterkernels von der  $T_E$ -Zeit, aber nicht genau den optimalen Filterkernel bei einer entsprechenden  $T_E$ -Zeit für jede individuelle SWI-Aufnahme. Denn für unterschiedliche Anatomien können abhängig von den Gewebsübergängen mal mehr oder weniger Phasensprünge auftreten und sich dadurch der optimale Filterkernel geringfügig ändern. Bei einer weiteren Verkleinerung des Filterkernels von 10 mm auf 4 mm bei dem Phasenbild mit  $T_E$  40 ms in Abbildung 31 wird deutlich, dass die schnellen Folgen von Phasensprüngen im Bereich der Nasennebenhöhlen fast vollständig verschwinden, aber der Kontrast im Thalamus auch deutlich abnimmt. Phasensprünge, die durch lokal begrenzte Phasenänderungen im medioposterioren Bereich des Thalamus und in intrathalamische Gefäße entstehen, können nicht eliminiert werden, da diese durch hohe Werte im Frequenzraum beschrieben werden und mit der Homodyne Filterung nicht erfasst werden können.

### 5.1.2 Auswahl der optimierten SWI-Sequenz

Die Ergebnisse der Evaluation der sieben SWI-Sequenzen (Seq.1 – Seq.7) sind in Tabelle 5 dargestellt. Exemplarisch für die jeweilige Sequenz wurde eine optimal gefilterte axiale Schicht des Phasenbildes in Höhe des Thalamus in Abbildung 33 dargestellt.

*Tabelle 5: Bewertung der SWI-Sequenzen 1 bis 7 bezüglich des Kontrastes, der Standardabweichung, des Quotienten aus Kontrast und Standardabweichung, des optimalen Filterkernels und der Aufnahmezeit*

<b>Sequenz</b>	<b>Kontrast</b>	<b>SD</b>	<b>Kontrast/SD</b>	<b>Optimaler Filterkernel</b>	<b>Aufnahmezeit</b>
<b>Sequenz 1</b> T <sub>E</sub> 20 ms, 0,6*0,5*2,0 mm <sup>3</sup>	0,23	0,07	3,5	15 mm	06,38 min
<b>Sequenz 2</b> T <sub>E</sub> 30 ms, 0,6*0,5*2,0 mm <sup>3</sup>	0,32	0,07	4,92	12 mm	09,00 min
<b>Sequenz 3</b> T <sub>E</sub> 40 ms, 0,6*0,5*2,0 mm <sup>3</sup>	0,44	0,09	4,88	8 mm	11,22 min
<b>Sequenz 4</b> T <sub>E</sub> 40 ms, 0,7*0,6*1,0 mm <sup>3</sup>	0,22	0,11	2	8 mm	13,23 min
<b>Sequenz 5</b> T <sub>E</sub> 40 ms, 0,7*0,7*0,8 mm <sup>3</sup>	<b>0,58</b>	<b>0,12</b>	<b>5,04</b>	<b>10 mm</b>	<b>12,36 min</b>
<b>Sequenz 6</b> T <sub>E</sub> 50 ms, 0,6*0,5*2,0 mm <sup>3</sup>	0,28	0,13	2,15	7 mm	13,44 min
<b>Sequenz 7</b> T <sub>E</sub> 50 ms, 0,7*0,7*0,8 mm <sup>3</sup>	0,66	0,16	4,125	7 mm	15,50 min

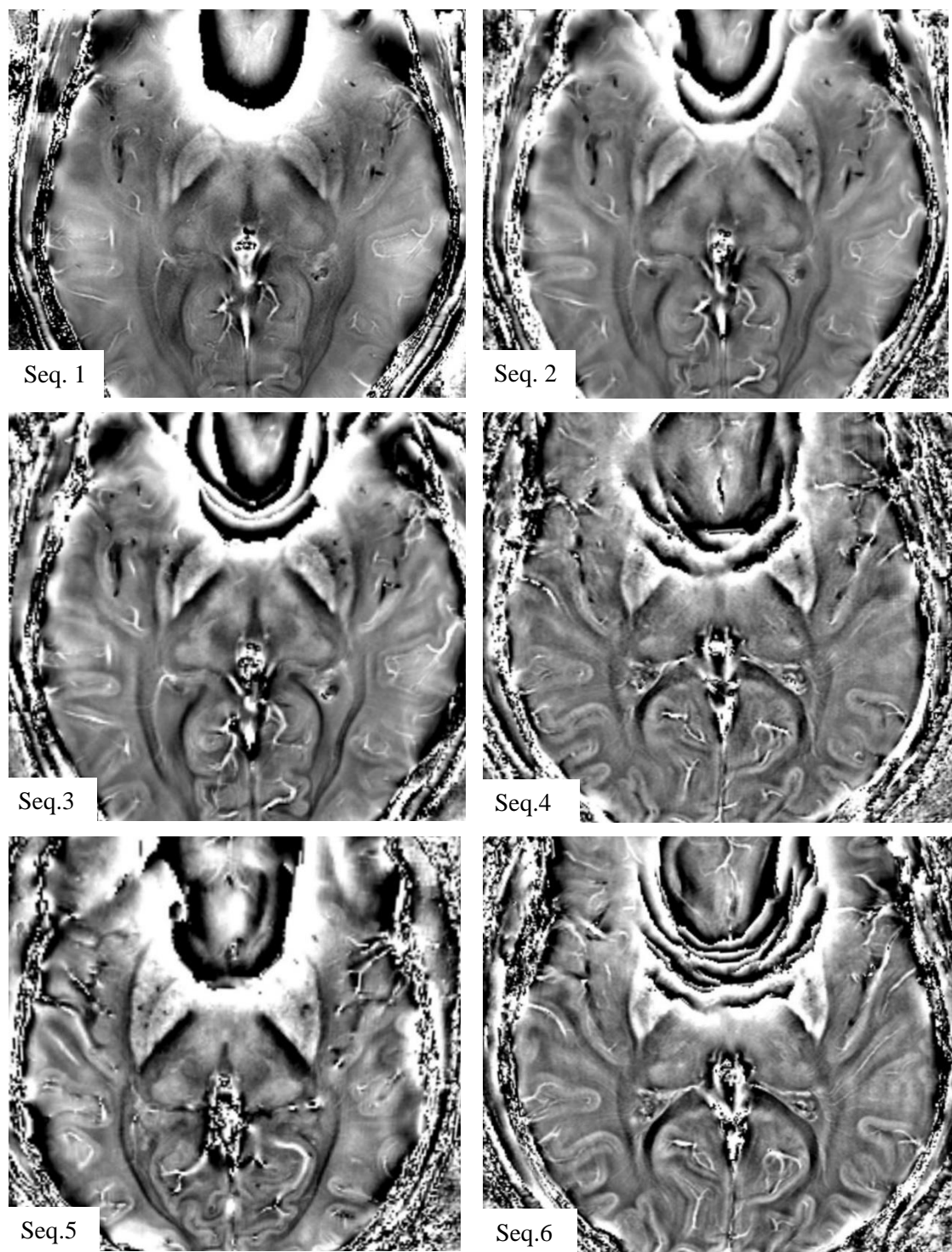


Abbildung 33 (Teil 1): Axiale Schichten der optimal gefilterten Phasenbilder in der Höhe des Thalamus für verschiedene  $T_E$ -Zeiten und Auflösungen (siehe Tabelle 5). Abgebildet sind die Phasenbilder der SWI-Sequenzen 1 bis 6, wobei die Sequenz 5 als optimale SWI-Sequenz gewählt wurde.

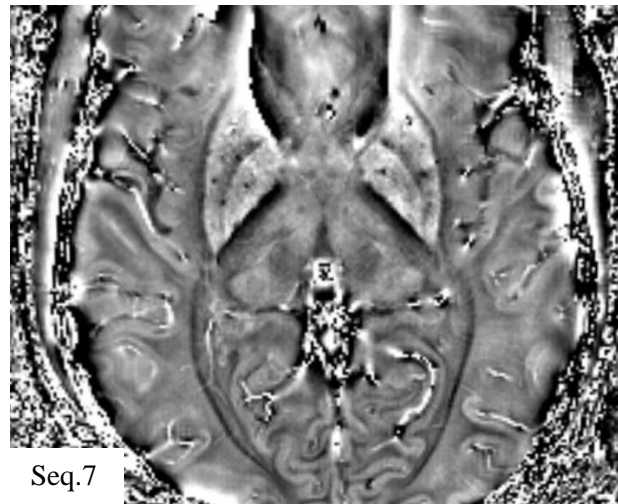


Abbildung 33 (Teil 2): Axiale Schichten des optimal gefilterten Phasenbildes in der Höhe des Thalamus der SWI-Sequenz 7

Man erkennt in Tabelle 5 und in Abbildung 33, dass mit der Zunahme der  $T_E$ -Zeit der Kontrast, aber auch die Standardabweichung zunimmt. Außerdem entstehen gleichzeitig mehr Phasensprünge, wodurch ein kleinerer Filterkernel verwendet werden muss und hierdurch wieder etwas Kontrast verloren geht (vgl. Kapitel 5.1.1). Die verwendete Voxelgröße korreliert mit der Standardabweichung. Je kleiner die Voxelgröße, desto höher ist die Standardabweichung, aber umso geringer ist der unerwünschte partielle Volumeneffekt. Auffällig waren die Bilddaten der SWI-Sequenz 4 und 6, die bezüglich Kontrast und Standardabweichung sehr schlecht ausfielen, obwohl die Aufnahmeparameter von den anderen Sequenzen sich nicht in diesem Maße unterschieden. Hier muss man davon ausgehen, dass weitere Faktoren wie z. B. Bewegungsartefakte, Magnetfeldinhomogenitäten oder eine ungünstige interindividuelle Anatomie (z. B. große Nasennebenhöhlen) zu einer drastischen Verschlechterung der Bildgüte bei diesen Aufnahmen beigetragen haben.

Unter den anderen Sequenzen musste nun bezüglich der Aufnahmeparameter ein Kompromiss aus Kontrast, Auflösung, Standardabweichung und Aufnahmezeit gefunden werden und ausgewählt wurde SWI-Sequenz 5 mit folgenden Parametern:

$T_E$  40 ms,  $T_R$  48 ms, Auflösung =  $0,7*0,7*0,8$  mm<sup>3</sup>. Weitere Parameter der Sequenz sind 88 axiale Schichten mit einer Schichtdicke von 0,8 mm; FOV=167 x 223 mm<sup>2</sup>, Matrix=240 x 320 und ein Flipwinkel von 15°.



Gründe für die Auswahl der SWI-Sequenz 5 waren:

- Hoher Kontrast (0,58) bei akzeptablen Phasensprüngen
- Akzeptable Standardabweichung (0,12)
- Beste Bildgüte (5,04)
- Hohe Auflösung in allen drei Dimensionen mit geringem partiellem Volumeneffekt
- Akzeptable Aufnahmezeit (12,36 min)

## **5.2 Arbeitsschritt 2: Optimierte Darstellung und Evaluierung der Thalamuskerngebiete**

Im zweiten Arbeitsschritt wurden für alle neun Probanden, neben der optimierten MPRAGE-Sequenz (9), die optimierte SWI-Sequenz 5 des ersten Arbeitsschrittes aufgenommen und die im ersten Arbeitsschritt optimierte Methodik zur Kombination der 32-Kanal Phasendaten und Filterung der Phasendaten angewendet. Dabei konnte mit einem Filterkernel von 10 mm für alle Phasendaten der neun Probandendatensätze des zweiten Arbeitsschrittes eine optimale Filterung, d.h. Eliminierung der Phasensprünge im Bereich des Thalamus bei maximaler Erhaltung des Kontrastes, erzielt werden.

### **5.2.1 Räumliche Kongruenz von MPRAGE- und Phasendaten**

Die Ergebnisse der Prüfung der Kongruenz bzw. Koregistrierung der MPRAGE- und Phasenbilder sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Abweichungen der Koregistrierungen der neun Probandendatensätze zwischen MPRAGE- und Phasendaten

Proband Nr.	Abweichung in Rotationsrichtung			Abweichung in Translationsrichtung	
	axial	Koronar	sagittal	Vektor	Betrag
9	0°	0°	2°	$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} mm$	0 mm
10	1°	0°	0°	$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} mm$	0 mm
12	0°	0°	0°	$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} mm$	0 mm
14	0°	0°	0°	$\begin{pmatrix} 1,5 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} mm$	1,5 mm
15	0°	0°	0°	$\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ -1,5 \end{pmatrix} mm$	1,5 mm
16	0°	1°	0°	$\begin{pmatrix} -1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} mm$	1 mm
17	0°	0°	0°	$\begin{pmatrix} -1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} mm$	1 mm
18	0°	0°	0°	$\begin{pmatrix} -1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} mm$	1 mm
20	0°	0°	0°	$\begin{pmatrix} -1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} mm$	1 mm

In Tabelle 6 ist zu erkennen, dass nur minimale translatorische Abweichungen bis zu 1,5 mm und rotatorische Abweichungen bis zu 2° zu verzeichnen sind. Da es nach Nelles et al. (32) schon ein Messfehler von 1,06 mm (translatorisch) und 1,7° (rotatorisch) einzurechnen gilt und auch durch die Auflösung der Datensätze Messfehler bis ca. 1 mm auftreten können, kann man hier von einer sehr guten Kongruenz der Datensätze ausgehen. Somit hat zwischen den Aufnahmen keine relevante Bewegung stattgefunden.

Für die weitere Bildverarbeitungskette kann man jetzt auf Folgendes schließen: Da die aufgenommenen zueinander kongruenten MPRAGE- und Phasendatensätze mit der gleichen rigiden Transformation in die Schaltenbrand und Wahren Anatomie (1) überführt wurden (siehe Kapitel 4.2.2.2), sind die MPRAGE- und Phasendaten in der Schaltenbrand und Wahren Anatomie (1) wieder kongruent zueinander. Daher kann nun das Kombinationsbild MPRAGE\* generiert und die Evaluation der Abgrenzbarkeit der Thalamuskerngebiete von MPRAGE- und Phasendaten durchgeführt werden, da nun gewährleistet ist, dass sich gleiche anatomische Bereiche des Gehirns beider Sequenzen aufeinander abbilden.

## 5.2.2 Generierung und Evaluierung des gemittelten Kombinationsbildes MPRAGE\*

### 5.2.2.1 Güte der normalisierten und gemittelten Probandendatensätze

Das Ergebnis der Normalisierung als Vorverarbeitungsschritt zur Mittelung der neun Probandendatensätze ist exemplarisch an einer axialen Schicht des MPRAGE-Bildes von Proband Nr. 12 in Abbildung 34 dargestellt.

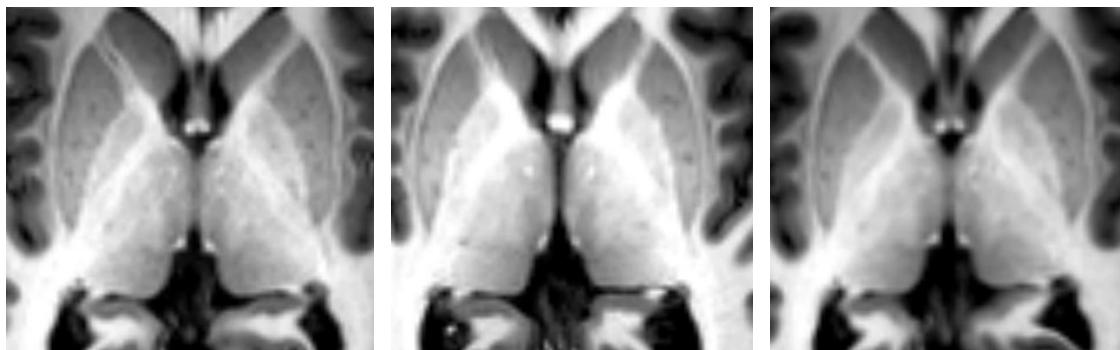


Abbildung 34: Axiale Schicht des MPRAGE-Bildes des Probanden Nr. 12 (links), axiale Schicht des Templates (mitte), axiale Schicht des auf das Template normalisierten MPRAGE-Datensatzes des Probanden Nr. 12

Man erkennt nur minimale Unterschiede zwischen den Datensätzen vor und nach der Normalisierung. Schon vor der Normalisierung weist die Anatomie der Probanden untereinander eine sehr hohe Ähnlichkeit auf. Der Grund hierfür ist, dass die Datensätze

schon vor der Normalisierung entsprechend der Schaltenbrand und Wahren Anatomie (1) sehr gut aufeinander ausgerichtet wurden und somit nur noch minimale strukturelle Anpassungen, abhängig von der individuellen Anatomie der Probanden mit Hilfe des Normalisierungsalgorithmus durchgeführt wurden. Auch die visuelle Überprüfung der weiteren acht Datensätze ergab eine sehr gute Kongruenz der thalamischen Strukturen und deren Umgebung untereinander. Ein weiterer Beweis dafür, dass sich nach der Normalisierung die anatomischen Strukturen der neun Datensätze weitgehend aufeinander abbilden, lässt sich auch gut in den gemittelten Bildern (siehe Abbildung 35) darstellen. Die relativ scharfe Abgrenzung der thalamischen Strukturen, des Globus Pallidus und des Putamen machen deutlich, dass diese Strukturen bei der Mittelung eine sehr ähnliche Lokalisation aufwiesen, da diese Strukturen ansonsten im Vergleich zu den nicht gemittelten Bildern, z.B. bei einer Überlappung, stark vergrößert und sehr unscharf begrenzt wären (vgl. Abbildung 34 und Abbildung 35).

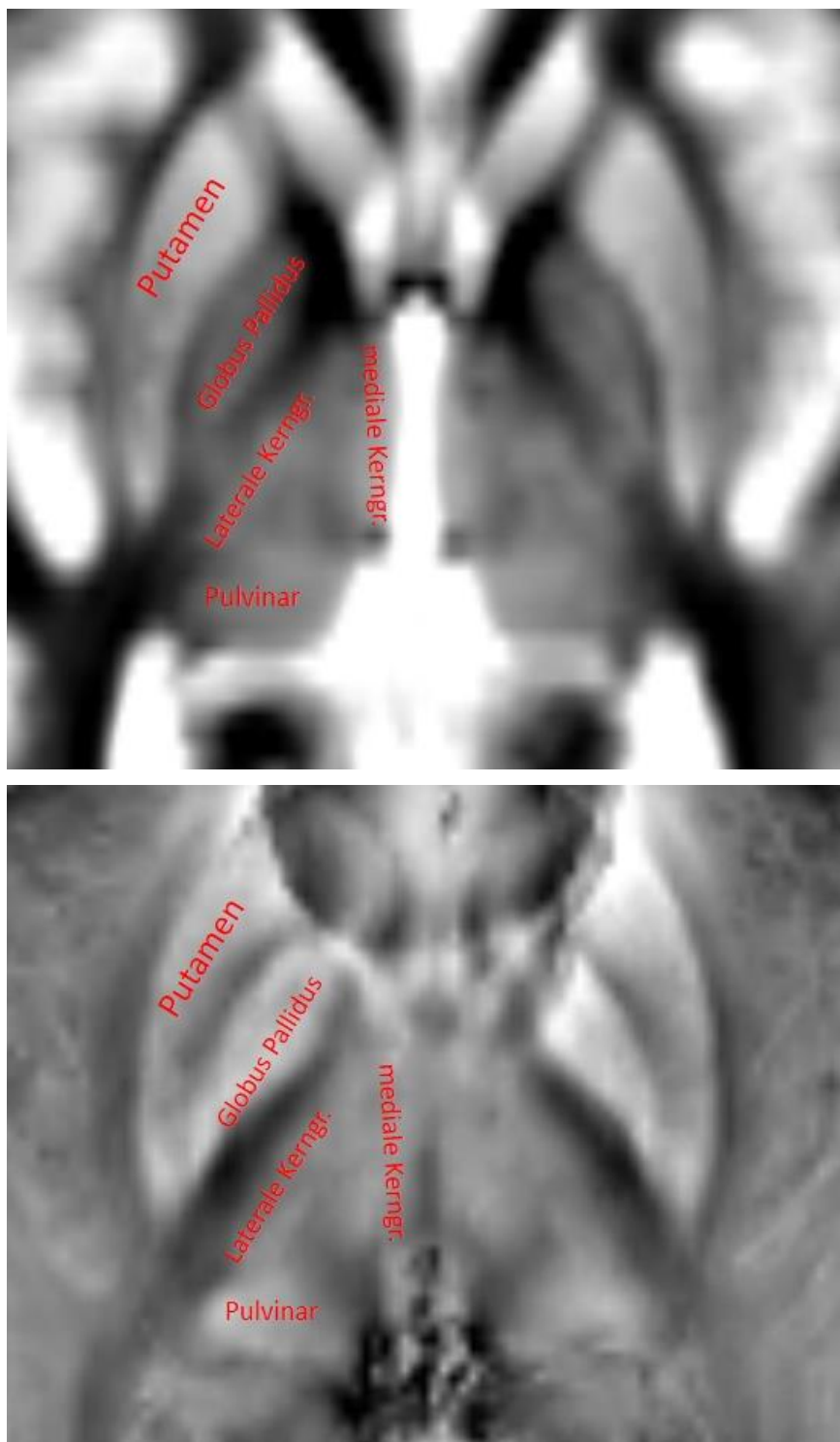


Abbildung 35: Mittelung der neun normalisierten MPRAGE- und Phasendatensätze. Das über neun MPRAGE-Datensätze gemittelte MPRAGE-Bild ist oben und das über neun Phasendatensätze gemittelte Phasenbild unten abgebildet.

Aufgrund der Mittelung der neun Datensätze kann man auf der einen Seite einen leichten Verlust des Kontrastes der Thalamusstrukturen verzeichnen, aber auf der anderen Seite auch eine Erhöhung des SNR beobachten, das durch die Reduzierung des Rauschens resultiert. Es bilden sich wesentliche Thalamuskerngebiete noch deutlicher ab als in den Einzelbildern, wie z. B. das Pulvinar, die mediale und die lateralen Kerngruppen und beweisen dadurch die Existenz der Kerngruppen, die daher nicht auf Artefakte zurückzuführen sind. Die gemittelten Bilder bilden hierdurch eine gute Basis zur Bewertung der Darstellbarkeit der Thalamusstrukturen bei der Ermittlung des Gewichtungsfaktors  $\mu$  zur Generierung des Kombinationsbildes MPRAGE\*.

#### **5.2.2.2 Evaluierung der gemittelten MPRAGE- und Phasenbilder zur Generierung des MPRAGE\*-Bildes**

In Tabelle 7 ist die Bewertung der Abgrenzbarkeit der 13 Thalamuskerngebiete für die gemittelten MPRAGE- und Phasenbilder dargestellt, um daraus anschließend den Gewichtungsfaktor  $\mu$  zu ermitteln und schließlich das MPRAGE\*-Bild zu generieren. Die bewerteten gemittelten MPRAGE- und Phasenbilder des Thalamus mit der zugehörigen Referenzschicht des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) sind in Abbildung 36 dargestellt.

Tabelle 7: Bewertung von 13 Thalamuskerngebieten auf den gemittelten MPRAGE- und Phasenbildern von 0 = poor bis 4 = excellent von den zwei Ratern SW und BB

Kerngebiete	Rater SW		Rater BB	
	MPRAGE	PHASE	MPRAGE	PHASE
Fa	1	2	1	3
T.mth	3	2	3	1
V.o.a	2	1	1	1
V.o.i	2	1	2	1
V.o.p	2	2	2	1
V.im	1	3	1	3
V.c	2	3	2	3
sHb	4	2	4	3
Pf	3	3	3	4
Ce	2	3	4	4
Li	1	2	0	2
Pu	3	3	3	3
A.tr.W	3	3	4	4
<b>Mittelwert ± SD</b>	2,2±0,9	2,3±0,8	2,3±1,3	2,5±1,2
<b>Weighted Cohen's kappa κ</b>	<b>0,75</b>			

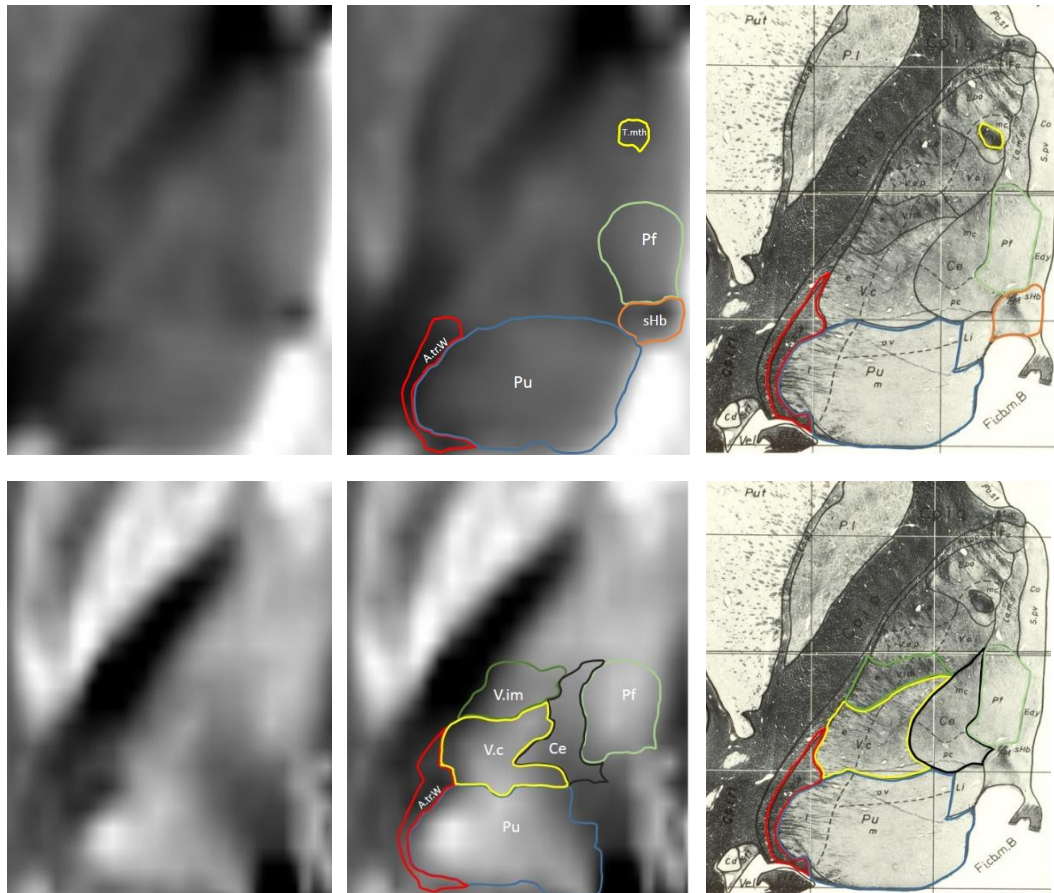


Abbildung 36: Bewertung des gemittelten MPRAGE- und Phasenbildes zur Generierung des Gewichtungsfaktors. Für das MPRAGE-Bild (oben) und für das Phasenbild (unten) ist jeweils das gemittelte Bild (links), die per Hand mit Hilfe des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) eingezeichnete Überlagerung der gut abgrenzbaren Kerngebiete (Score beider Rater  $\geq 3$ ) (Mitte) und die entsprechende Myelin gefärbte Schicht des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) (rechts) abgebildet. Gleiche Kerne sind jeweils mit der gleichen Farbe markiert.

Man erhält für den gemittelten MPRAGE-Datensatz einen gemittelten Score von 2,2 (SW) bzw. 2,3 (BB) und für den gemittelten Phasendatensatz einen gemittelten Score von 2,3 (SW) bzw. 2,5 (BB). Das weighted Cohen's kappa liegt bei 0,75 und kann somit nach Altman (34) mit „good“ bewertet werden. Für den Gewichtungsfaktor ergibt sich somit aus Formel 2 für Rater SW ein  $\mu_{SW}$  von 1,05 und für Rater BB ein  $\mu_{BB}$  von 1,09 und somit ein allgemeiner Gewichtungsfaktor  $\mu_{Mittelwert}$  von 1,07.

Im Phasenbild gut abzugrenzen (Score beider Rater  $\geq 3$ ) sind der V.im, V.c, Ce, Pf, Pu und A.tr.W und im MPRAGE-Bild der T.mth, sHb, Pf, Pu und A.tr.W. Somit lässt sich in beiden Bildern der Pf, Pu, und A.tr.W gut abgrenzen. Zusätzlich zeigt sich, dass sowohl im Phasenbild (V.im, V.c, Ce) als auch im MPRAGE-Bild (T.mth, sHb) unterschiedliche Kerne gut abgrenzbar sind und somit beide Sequenzen entsprechend der individuellen



Kernabgrenzung ähnlich gute Darstellungsergebnisse erzielen. Auch der gemittelte Score des MPRAGE- und Phasenbildes beider Rater spiegelt wider, dass das MPRAGE- und das Phasenbild in der Summe sehr ähnlich (2,2 zu 2,3 (SW) bzw. 2,3 zu 2,5 (BB)) bewertet wurden und dass somit beide Bilder mit einer nur geringfügig unterschiedlichen Gewichtung ( $\mu_{\text{Mittelwert}} = 1,07$ ) in das Kombinationsbild einfließen müssen.

Die eingezeichneten Kerngebiete unterscheiden sich etwas in der Form, Größe und Lokalisation von denen des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1), da sich die individuelle Anatomie der Thalamus unterscheidet und der Referenzatlas ein postmortales Präparat abbildet, das sich durch den Fixationsprozess in Größe und Form verändert. Trotzdem erhält man im Allgemeinen eine gute Übereinstimmung der räumlichen Zuordnung der einzelnen gut abgrenzbaren Thalamusstrukturen zur Darstellung der Kerngebiete in der Referenzschicht des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) (vgl. Abbildung 36).

### **5.2.2.3 Evaluierung des gemittelten Kombinationsbildes MPRAGE\***

Das Kombinationsbild MPRAGE\* wurde mit dem berechneten Gewichtungsfaktor  $\mu$  von 1,07 für die gemittelten MPRAGE- und Phasendaten nach Formel 3 berechnet und anschließend der Informationsgewinn des gemittelten Kombinationsbildes gegenüber der gemittelten MPRAGE- und Phasenbilder evaluiert.

In der folgenden Tabelle befindet sich neben der Bewertung des gemittelten Kombinationsbildes MPRAGE\* übersichtshalber noch einmal die Bewertung der gemittelten MPRAGE- und Phasenbilder und das entsprechende weighted Cohen's kappa für die Bewertung aller drei Datensätze. Das bewertete gemittelte MPRAGE\*-Bild mit der zugehörigen Referenzschicht des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) ist in Abbildung 37 dargestellt.

Tabelle 8: Bewertung von 13 Thalamuskerngebieten auf den gemittelten MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern von 0 = poor bis 4 = excellent von den zwei Ratern SW und BB

Kerngebiete	Rater SW			Rater BB		
	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*
Fa	1	2	2	1	3	2
T.mth	3	2	3	3	1	3
V.o.a	2	1	3	1	1	1
V.o.i	2	1	1	2	1	2
V.o.p	2	2	2	2	1	2
V.im	1	3	3	1	3	3
V.c	2	3	3	2	3	3
sHb	4	2	4	4	3	4
Pf	3	3	3	3	4	4
Ce	2	3	3	4	4	4
Li	1	2	3	0	2	3
Pu	3	3	3	3	3	3
A.tr.W	3	3	3	4	4	4
<b>Mittelwert ± SD</b>	2,2±0,9	2,3±0,8	<b>2,8±0,7</b>	2,3±1,3	2,5±1,2	<b>2,9±1,0</b>
<b>Weighted Cohen's kappa κ</b>	<b>0,70</b>					

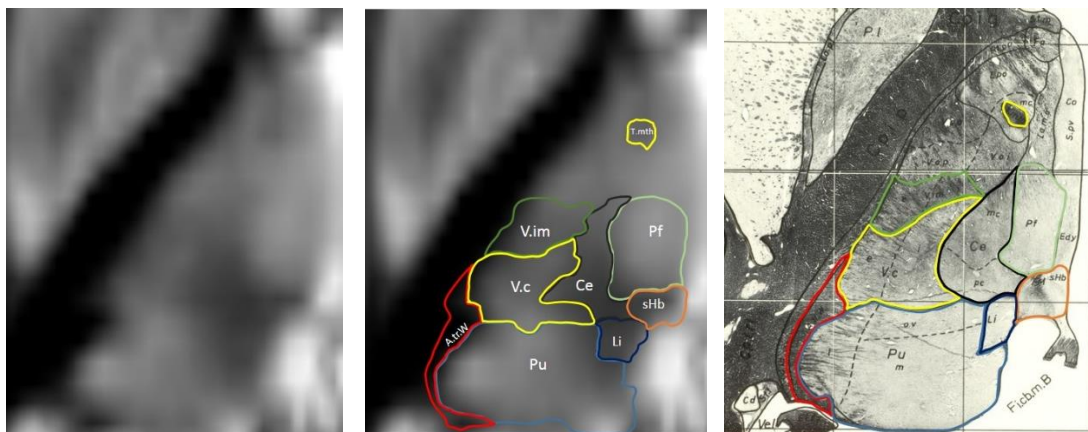


Abbildung 37: Bewertung des gemittelten Kombinationsbildes MPRAGE\* mit und ohne Überlagerung der Kerngebiete. Links ist das MPRAGE-Bild\*, in der Mitte die per Hand mit Hilfe des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) eingezeichneten, gut abgrenzbaren Kerne (Score beider Rater  $\geq 3$ ) und rechts die entsprechende Myelin gefärbte Schicht des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) abgebildet. Gleiche Kerne sind jeweils mit der gleichen Farbe markiert.

Für das Kombinationsbild MPRAGE\* ergibt sich ein gemittelter Score von 2,8 (SW) bzw. 2,9 (BB) und schneidet sowohl besser als das Phasenbild mit 2,3 (SW) bzw. 2,5 (BB)

als auch besser als das MPRAGE-Bild mit 2,2 (SW) bzw. 2,3 (BB) ab. Das weighted Cohen's kappa liegt bei 0,70 und kann somit nach Altman (34) mit „good“ bewertet werden.

Das Kombinationsbild MPRAGE\* macht es möglich, die optimierte Abgrenzung der einzelnen Kerngebiete der jeweiligen Einzelbilder in dem Kombinationsbild zu kombinieren. In dem gemittelten MPRAGE\*-Bild können in fast allen Fällen (12 von 13 Kernen (SW und BB)) die Kerngebiete genauso so gut abgegrenzt werden, wie in der Sequenz, die das Kerngebiet am besten darstellt. Beim Nucleus limitans ist es sogar möglich, im MPRAGE\*-Bild eine bessere Abgrenzung als bei dem MPRAGE- und Phasenbild zu erzielen (siehe Abbildung 37). Beim MPRAGE-Bild lässt sich der Nucleus limitans nicht vom Pulvinar abgrenzen, aber es gibt eine Abgrenzung nach medial. Beim Phasenbild lässt sich der Nucleus limitans vom Pulvinar abgrenzen, aber es gibt keine Abgrenzung nach medial (siehe Abbildung 36). Daher ergänzen sich die beiden Sequenzen und der Nucleus limitans lässt sich im gemittelten Kombinationsbild MPRAGE\* besser darstellen als in den Einzelsequenzen.

Besonders gut im MPRAGE\*-Bild abgrenzbar (Score beider Rater  $\geq 3$ ) sind die Kerne T.m.th, V.im, V.c, sHb, Li, Ce, Pf, Pu und A.tr.W. Auch hier erhält man im Allgemeinen eine gute Übereinstimmung der räumlichen Zuordnung der einzelnen gut abgrenzbaren Thalamusstrukturen zur Darstellung der Kerngebiete der Referenzschicht des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) (siehe Abbildung 37).

### **5.2.3 Evaluierung der neun Probandendatensätze**

Bei der Evaluierung der Einzeldatensätze wurden für jeden der neun Probandendatensätze das Kombinationsbild MPRAGE\* mit dem allgemeinen Gewichtungsfaktor von  $\mu = 1,07$  berechnet. Anschließend wurden die 13 Kerngebiete in den MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern der neun Probandendatensätze durch die zwei Rater bewertet. Dabei musste der Nucleus subhabenularis im Datensatz Nr. 15 und Nr. 16 in einer anderen Schicht beurteilt werden, da dieser sich aufgrund der individuellen Anatomie weiter kranial befand.

Die MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bilder der neun Probandendatensätze sind im Folgenden dargestellt.

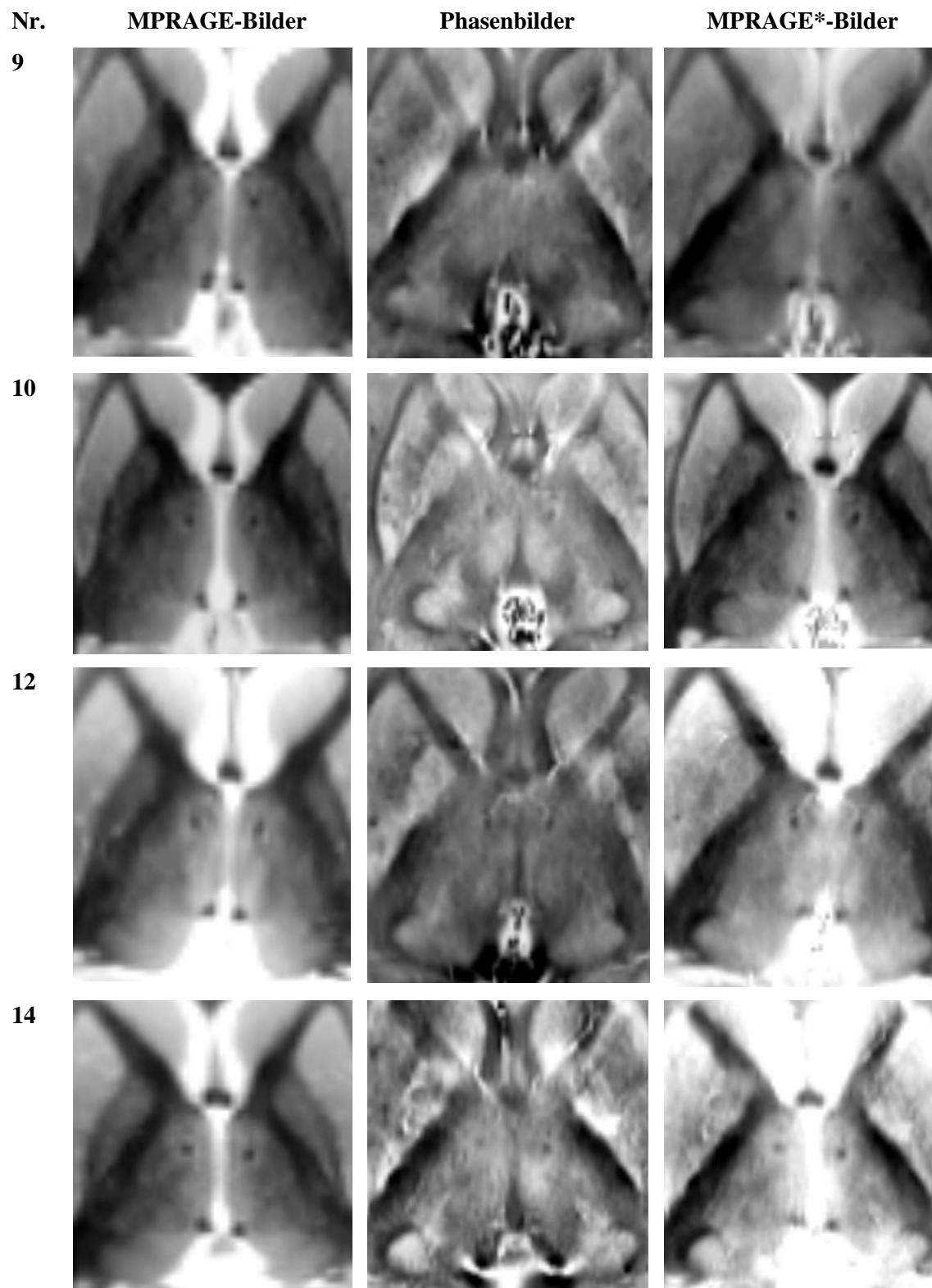


Abbildung 38 (Teil 1): Abbildung der axialen MRT-Schicht 3,5 mm über Reid's plane von den MPRAGE-(links), Phasen-(Mitte) und MPRAGE\*-Bildern (rechts) der neun Probandendatensätze. Es wurde jeweils das Grauwertfenster so angepasst, dass die Thalamuskerngebiete gut sichtbar sind.

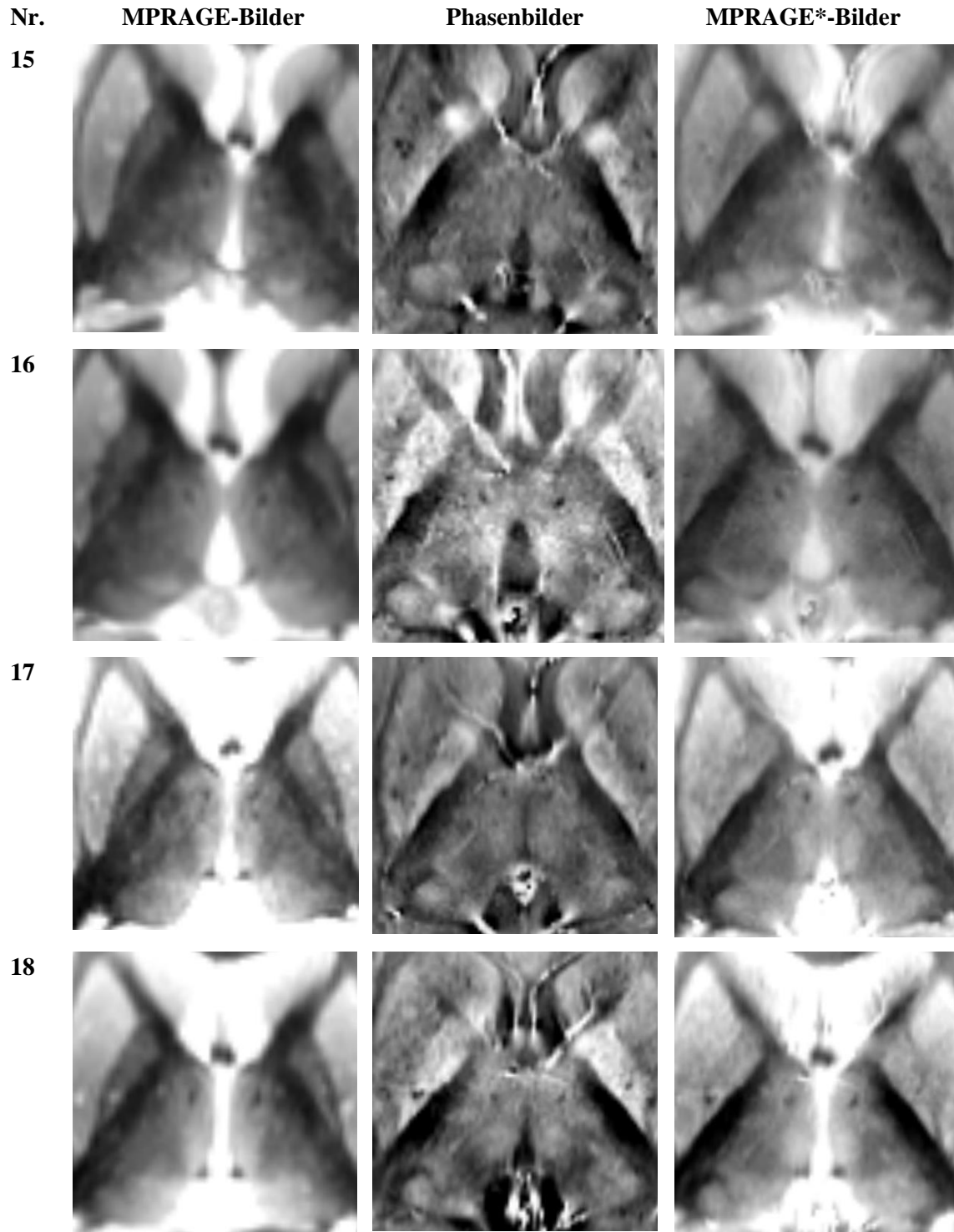


Abbildung 38 (Teil 2): Abbildung der axialen MRT-Schicht 3,5 mm über Reid's plane von den MPRAGE-(links), Phasen-(Mitte) und MPRAGE\*-Bildern (rechts) der neun Probandendatensätze. Es wurde jeweils das Grauwertfenster so angepasst, dass die Thalamuskerngebiete gut sichtbar sind.

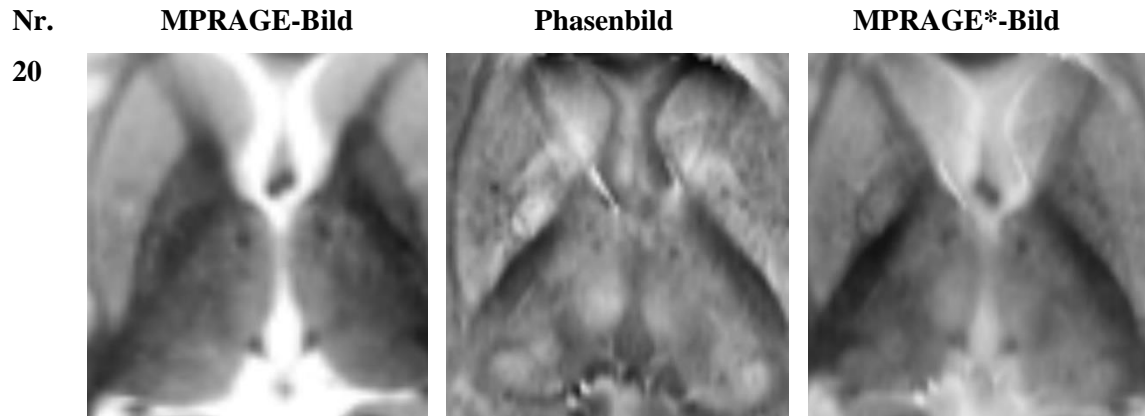


Abbildung 38 (Teil 3): Abbildung der axialen MRT-Schicht 3,5 mm über Reid's plane von dem MPRAGE-(links), Phasen-(Mitte) und MPRAGE\*-Bild (rechts) des Probandendatensatzes Nr. 20. Es wurde jeweils das Grauwertfenster so angepasst, dass die Thalamuskerngebiete gut sichtbar sind.

Die vollständigen Tabellen der Bewertungen der neun Datensätze durch die zwei Rater befinden sich im Anhang (Kapitel 11). Der gemittelte Score über die 13 Thalamuskerngebiete (Mittelwert von SW und BB) und das weighted Cohen's kappa für die Bewertung der MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bilder der neun Datensätze kann der folgenden Tabelle entnommen werden.

*Tabelle 9: Übersicht der über 13 Kerngebiete gemittelten Scores für die neun Probandendatensätze und das entsprechende weighted Cohen's kappa für die Bewertung der Interrater-Reliabilität. Für die gemittelten Scores wurde der Mittelwert für Rater SW und BB berechnet.*

Probandendatensatz Nr.	Mittelwert des Scores der <b>MPRAGE- Bilder</b>	Mittelwert des Scores der <b>Phasenbilder</b>	Mittelwert des Scores der <b>MPRAGE* Bilder</b>	Weighted Cohen's kappa
<b>9</b>	2,0	2,1	2,9	0,64
<b>10</b>	2,5	2,5	2,8	0,70
<b>12</b>	2,6	2,6	2,9	0,55
<b>14</b>	2,3	2,5	2,7	0,74
<b>15</b>	2,4	2,5	3,0	0,60
<b>16</b>	2,1	2,3	2,7	0,75
<b>17</b>	2,7	2,3	2,8	0,74
<b>18</b>	2,4	2,5	2,9	0,76
<b>20</b>	2,4	2,4	2,8	0,68
<b>Mittelwert und SD über alle neun Probandendatensätze</b>	2,4±0,22	2,4±0,15	2,8±0,10	0,68±0,07

Der Tabelle 9 ist zu entnehmen, dass auch für die neun Einzeldatensätze das MPRAGE\*-Bild bezüglich der Abgrenzung der Kerngebiete am besten bewertet wurde. Über alle neun Probandendatensätze gemittelt erhielten die MPRAGE\*-Bilder einen gemittelten Score von 2,8 im Vergleich zu den Phasen- und MPRAGE-Bildern, die über alle neun Probandendatensätze gemittelt jeweils einen gemittelten Score von 2,4 erhielten. Zur besseren Analyse der Tabelle 9 sind die gemittelten Scores für die neun MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Datensätze als Verlaufsdiagramm und in Box Plots im Folgenden dargestellt.

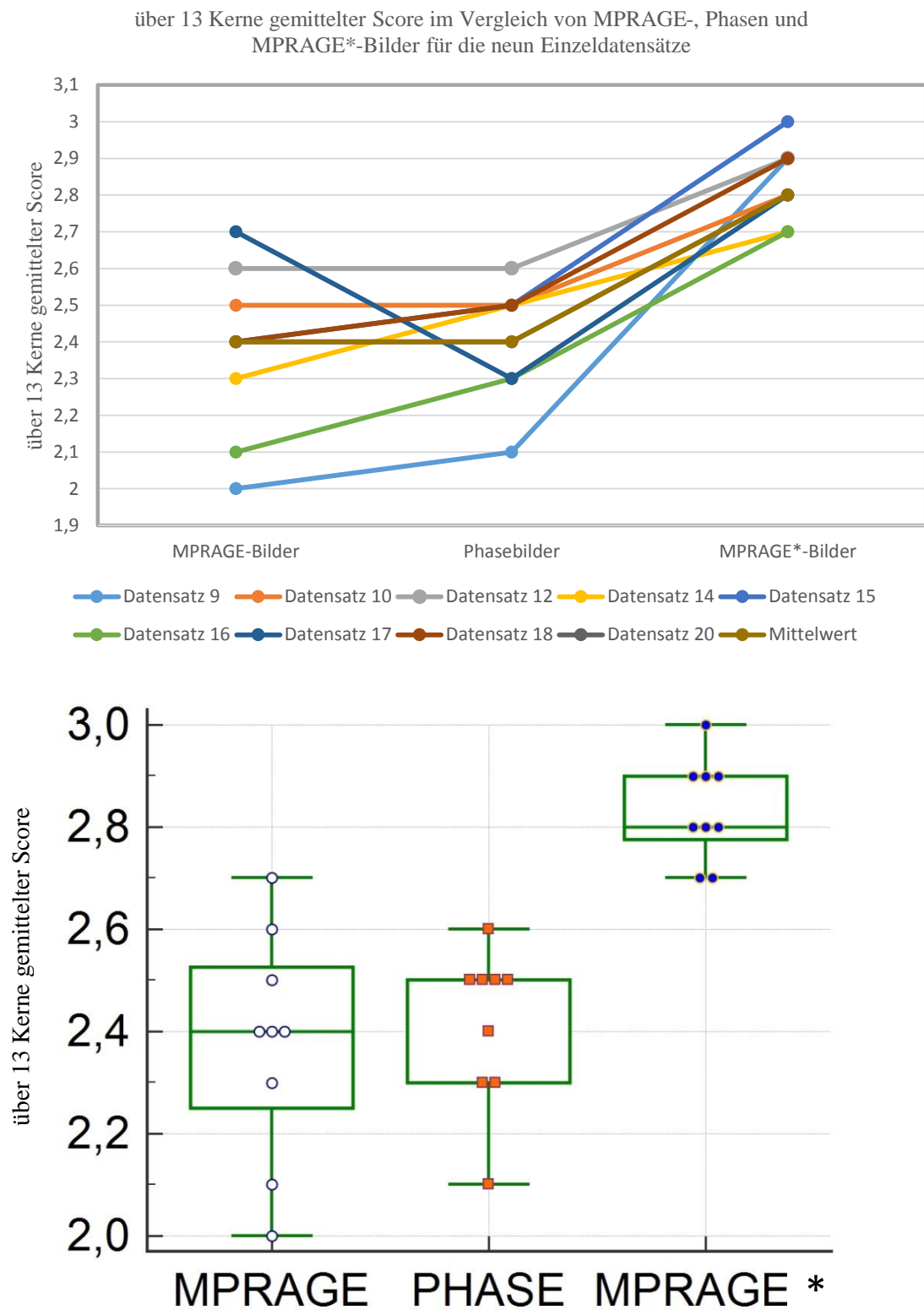


Abbildung 39: Gemittelter Score über 13 Kerngebiete für neun MPRAGE-, Phasen und MPRAGE\*-Bilder. Oben ist der Verlauf des gemittelten Scores und unten die entsprechenden Box Plots für die MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bilder der neun Datensätze dargestellt.



Tendenziell schneidet das Phasenbild im Vergleich zum MPRAGE-Bild in den jeweiligen Einzeldatensätzen, bis auf Datensatz 17, minimal besser oder gleich ab. Der Mittelwert der gemittelten Scores über alle neun Datensätze für MPRAGE- und Phasenbilder fällt jedoch mit jeweils 2,4 gleich aus, da der Ausreißer der Bewertung des Datensatzes 17 die leicht besseren Bewertungen der Phasenbilder in der Summe wieder kompensiert. Außerdem lässt sich im Phasenbild im Vergleich zum MPRAGE-Bild eine kleinere SD und entsprechend im Box Plot ein kleinerer Interquartilsabstand erkennen, wodurch sich im Phasenbild eine etwas bessere Darstellungskonsistenz aufzeigen lässt. Zur Analyse des statistischen Unterschieds zwischen den gemittelten Scores von MPRAGE- und Phasenbild der neun Einzeldatensätze wurde ein gepaarter T-Test durchgeführt, indem sich mit einem  $p$  von 0,59 kein statistischer signifikanter Unterschied der Bewertungsergebnisse zwischen MPRAGE- und Phasenbilder erkennen lässt.

Im Verlaufsdiagramm Abbildung 39 (oben), lässt sich eine große positive Steigung zwischen MPRAGE-/Phasenbilder und MPRAGE\*-Bilder verzeichnen, wodurch die optimierte Darstellungsgüte der MPRAGE\*-Bilder der neun Einzeldatensätze im Vergleich zu den MPRAGE- und Phasenbildern deutlich wird. Außerdem erkennt man mit Hilfe der Box Plots in Abbildung 39 (unten), dass vor allem bei den gemittelten Scores der MPRAGE- und Phasenbildern der neun Einzeldatensätze eine höhere Spannweite und ein höherer Interquartilsabstand als bei den gemittelten Scores der MPRAGE\*-Bilder der neun Einzeldatensätze zu verzeichnen ist. Somit zeigt sich, dass die Darstellung der Kerngebiete innerhalb der neun einzelnen MPRAGE- und Phasendatensätze teilweise stärker variiert und das Kombinationsbild MPRAGE\* eine konsistentere Darstellungsgüte aufweist. Auch der gepaarte T-Test spiegelt den statistischen signifikanten Unterschied der Bewertungsergebnisse zwischen den gemittelten Scores der MPRAGE-/Phasenbilder der neun Einzeldatensätze und der MPRAGE\*-Bilder der neun Einzeldatensätze mit einem  $p$  von 0,0001 bzw. 0,003 wider. Das weighted Cohen's kappa liegt relativ konstant zwischen 0,55 und 0,77 und kann somit nach Altman (34) zwischen „moderate“ und „good“ bewertet werden. Die folgende Abbildung stellt detailliert den Verlauf des weighted Cohen's kappa über die neun Einzeldatensätze und deren Bewertungsgrenzen dar.

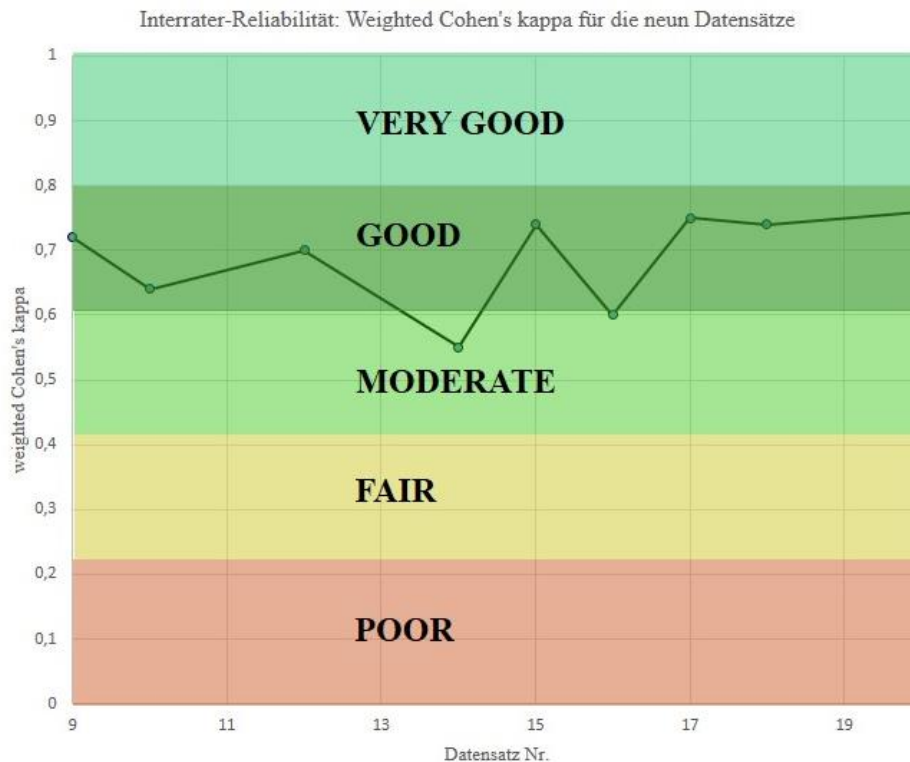


Abbildung 40: Übersicht des weighted Cohen's kappa für die neun bewerteten Datensätze und die Bewertungsbereiche des kappa nach Altman (34)

Man erkennt deutlich, dass das weighted Cohen's kappa zum größten Teil im Bereich „good“ liegt und somit eine hohe Interrater-Reliabilität erzielt wurde.

Die Ergebnisse der Evaluation haben deutlich gemacht, dass das MPRAGE\*-Bild bei dem gemittelten Score über die 13 Kerngebiete besser als das MPRAGE- und Phasenbild abschneidet. Im Folgenden wird aufgezeigt, wie die MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bilder der neun Einzeldatensätze in Bezug auf die Darstellung der einzelnen Kerngebiete zu bewerten sind. Daher befinden sich in der folgenden Abbildung jeweils für die neun MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bilder drei Balkendiagramme, aus denen ersichtlich wird, in wie viel Prozent aller neun Probandendatensätze der jeweilige Kern der 13 Kerngebiete gut abgrenzbar war (Score beider Rater  $\geq 3$ ). Die Kerne, die mit einem „\*“ markiert sind, waren auch in dem entsprechenden gemittelten Bild gut abgrenzbar.

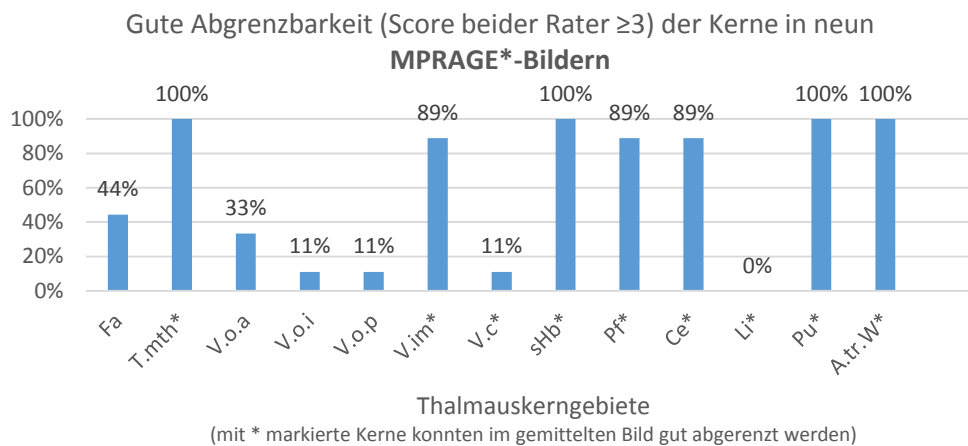
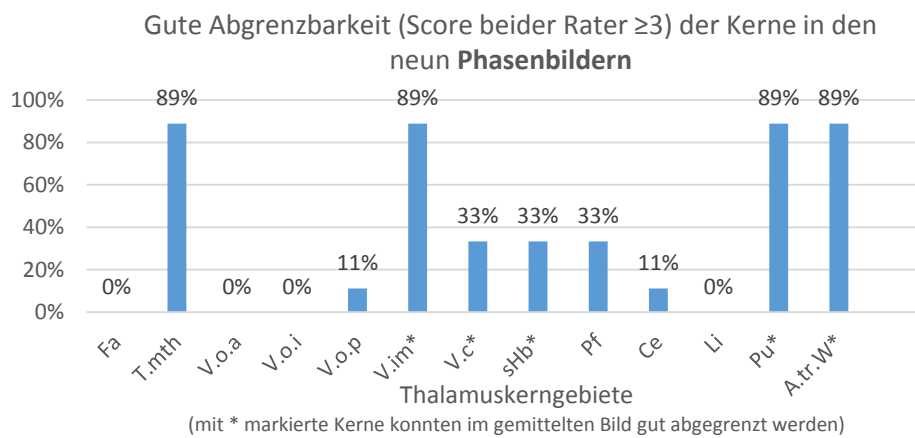
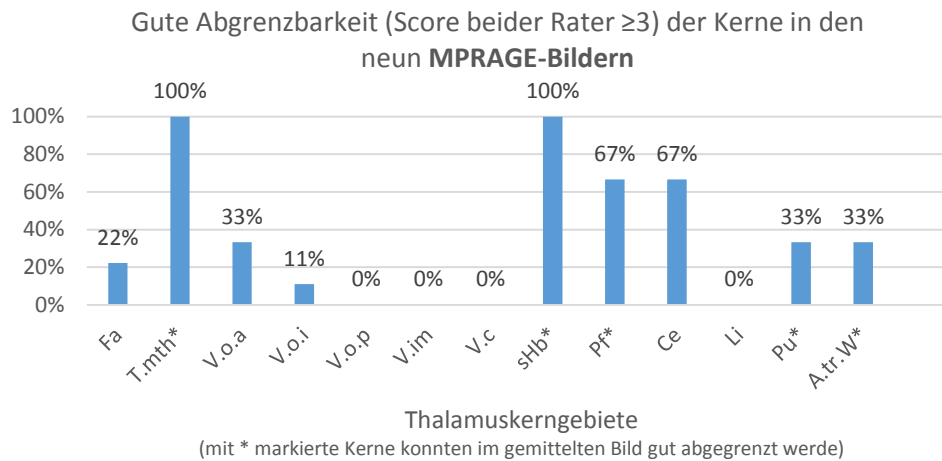


Abbildung 41: Abgrenzbarkeit der einzelnen Thalamusstrukturen in den neun Probandendatensätzen jeweils für die MPRAGE-Bilder (oben), die Phasenbilder (Mitte) und die MPRAGE\*-Bilder (unten). Die Prozentzahlen geben an, in wie viel Prozent der neun Probandendatensätze der jeweilige Kern gut abgrenzbar (Score beider Rater  $\geq 3$ ) war. Die mit \* markierten Kerne, waren auch in dem entsprechenden gemittelten Bild gut abgrenzbar.

Aus Abbildung 41 wird ersichtlich, dass in den MPRAGE-Bildern der T.mth und der sHb in allen neun Einzeldatensätzen (100%) und der Pf und Ce in über 67% der Einzeldatensätze gut abgrenzbar waren. Diese Kerngebiete waren auch schon im gemittelten MPRAGE-Bild gut abgrenzbar (siehe mit \* markierte Kerne). Die Kerne sHb, Pu und A.tr.W waren im gemittelten MPRAGE-Bild gut abgrenzbar, aber nur in 33% der MPRAGE-Bilder der neun Einzeldatensätze. Die Kerne V.o.p, V.im, V.c und Li waren in keinem der MPRAGE-Bilder der Einzeldatensätze gut abgrenzbar.

In den Phasenbildern der Einzeldatensätze hingegen ergaben sich andere Abgrenzungen der Kernstrukturen. Hier konnte zwar auch der Tractus mammillo-thalamicus in fast allen Probandendatensätzen (89%) gut abgegrenzt werden, aber im Gegensatz zu den MPRAGE-Bildern konnte zusätzlich der V.im, Pu und A.tr.W in den meisten Fällen (89%) gut abgegrenzt werden. Diese Kerne waren auch schon im gemittelten Phasenbild gut abgrenzbar. Dafür konnte hier im Vergleich zum MPRAGE-Bild der Nucleus subhabenularis nur in 22% der Fälle abgegrenzt werden. Die Kerne V.c und sHb, die im gemittelten Phasenbild gut abgrenzbar waren, konnten in den neun Einzeldatensätzen nur in 33% der neun Datensätze gut abgegrenzt werden. Die Kerne Pf, Ce und V.o.p waren auch nur in weniger als 33% der neun Datensätze gut abgrenzbar. Der Fa, V.o.i, V.o.a und Li konnte in keinem der Phasenbilder der neun Einzeldatensätze gut abgegrenzt werden.

In den MPRAGE\*-Bildern konnte im Vergleich zu den MPRAGE- und Phasenbildern eine generell bessere Abgrenzbarkeit der Strukturen erzielt werden. Hier konnten der T.mth, V.im, sHb, Pf, Ce, Pu und A.tr.W in über 89% der MPRAGE\*-Bilder der Einzeldatensätze gut abgegrenzt werden. Diese Kerne konnten auch schon im gemittelten MPRAGE\*-Bild gut abgegrenzt werden. Der Fa konnte in 44%, der V.o.a in 33% und der V.o.i, V.o.p und V.c nur in 11% der MPRAGE\*-Bilder der Einzeldatensätze gut abgegrenzt werden. Diese Kerne konnten bis auf den V.c im gemittelten MPRAGE\*-Bild auch nicht gut abgegrenzt. Der Nucleus Limitans konnten in keinem der MPRAGE\*-Bilder der Einzeldatensätze gut abgegrenzt werden, war aber im gemittelten MPRAGE\*-Bild gut darstellbar.

Zusammenfassend für die Einzeldatensätze lässt sich beobachten, dass sowohl mit den MPRAGE-Bildern als auch mit den Phasenbildern jeweils qualitativ andere Kerngebiete gut abgegrenzt werden können. Somit erkennt man, dass die MPRAGE-Bilder vor allem

zur Darstellung des T.mth und des sHb und die Phasenbilder vor allem zur Darstellung des V.im, Pu und A.tr.W geeignet sind. Das MPRAGE\*-Bild kombiniert die gute Darstellbarkeit der Kerngebiete der beiden Sequenzen und es konnte sowohl der T.mth und der sHb aus den MPRAGE-Bildern als auch der V.im, Pu und A.tr.W aus den Phasenbildern in über 89% der Einzeldatensätze gut dargestellt werden. Es gibt aber auch Kerngebiete wie der Pf und Ce, die abhängig vom Probandendatensatz nur im MPRAGE-Bild oder nur im Phasenbild gut abgrenzbar waren und trotzdem zu über 89% in den MPRAGE\*-Bildern der Einzeldatensätze gut dargestellt werden konnten. Das Nucleus fasciculosus thalami konnte sowohl in den MPRAGE-Bildern als auch in Phasenbildern nur sehr selten gut abgegrenzt werden (22% der MPRAGE-Bilder bzw. 0% der Phasenbilder der Einzeldatensätze). Trotzdem war er in 44% der MPRAGE\*-Bilder der neun Einzeldatensätze gut abgrenzbar.

## 6 Diskussion

### 6.1 Nutzbarkeit der Phasenbilder der SWI-Sequenz

Zur Darstellung der Thalamuskerngebiete in den Phasenbildern war eine aufwändige Bildverarbeitungskette notwendig, um zum einen das Phasenbild aus 32 Kanälen zu generieren und zum anderen anschließend die Daten zu filtern. Durch die große Datenmenge, die bei der Aufnahme mit 32 Kanälen entsteht (32 x 88 Schichten = 2816 Schichten, bei 236 kB/Schicht → ~ 665 MB pro Phasendatensatz), war die Kombination der Daten sehr umfangreich. Der Adaptive Combine Algorithmus (20), der in Matlab implementiert wurde, muss jede dieser 2816 Schichten analysieren, um die Sensitivitätskarte berechnen zu können. Die Dauer hierfür betrug an einem Computersystem mit 96 GB RAM und 12 Intel XEON CPUs (Typ x3075) mit jeweils 2,66 GHz bis zu 8 Std. Das lag auch daran, dass der Algorithmus für diese Arbeit sehr einfach programmiert und nicht auf Schnelligkeit implementiert wurde. Da aber für die Anwendung in der klinische Routine keine Einzelkanäle abgespeichert werden müssen, kann das MRT-Gerät die Kombination der Einzelkanäle mit Hilfe des Adaptive Combine Algorithmus (20) durchführen, wodurch eine erhebliche Reduzierung der Berechnungszeit erzielt werden kann.

Anschließend mussten die Phasensprünge gefiltert werden, wodurch ein zweiter Bearbeitungsschritt notwendig wurde. Bei der Filterung der Phasenbilder mit dem Homodyne Algorithmus (30) wurde die optimale Größe des Filterkerns von 10 mm bestimmt, wodurch für die optimierte SWI-Sequenz 5 für alle Probandendatensätze in weniger als einer Minute eine zufriedenstellende Filterung der großflächigen Phasenänderungen bewerkstelligt werden konnte. Des Weiteren konnte man jedoch beobachten, dass lokal begrenzte Phasenänderungen im Bereich von Gefäßen (intrathalamische Gefäße und Gefäße im Bereich des medioposterioren Thalamus) und im Bereich des Nucleus ruber (kaudaler Bereich des Thalamus) zu Artefakten führten, die mit der in dieser Arbeit angewendeten Filtertechnik nicht eliminiert werden konnten. Diese variierten auch individuell für die einzelnen Probandendatensätze und führten somit auch zu unterschiedlichen Darstellungsgütern in den Einzeldatensätzen. Es hat sich auch in den einzelnen Probandendatensätzen gezeigt, dass Gefäße im Thalamus vermehrt

in anteriokranieler Richtung verlaufen, so dass vor allem Bilder in der Sagittalebene und auch teilweise in der Koronarebene durch lokal begrenzte Phasensprünge zur Darstellung der Thalamusstrukturen in entsprechenden Schichten schlechter geeignet sind.

Andere Arbeitsgruppen, die sich auch mit der optimierten Darstellung der Thalamuskerngebiete mit Hilfe von Phasenbildern beschäftigt haben, veröffentlichten bisher nur axiale Bilder des Thalamus (12,21), da diese anscheinend ähnliche Probleme bei der Darstellung in Sagittal- und Koronarebene hatten.

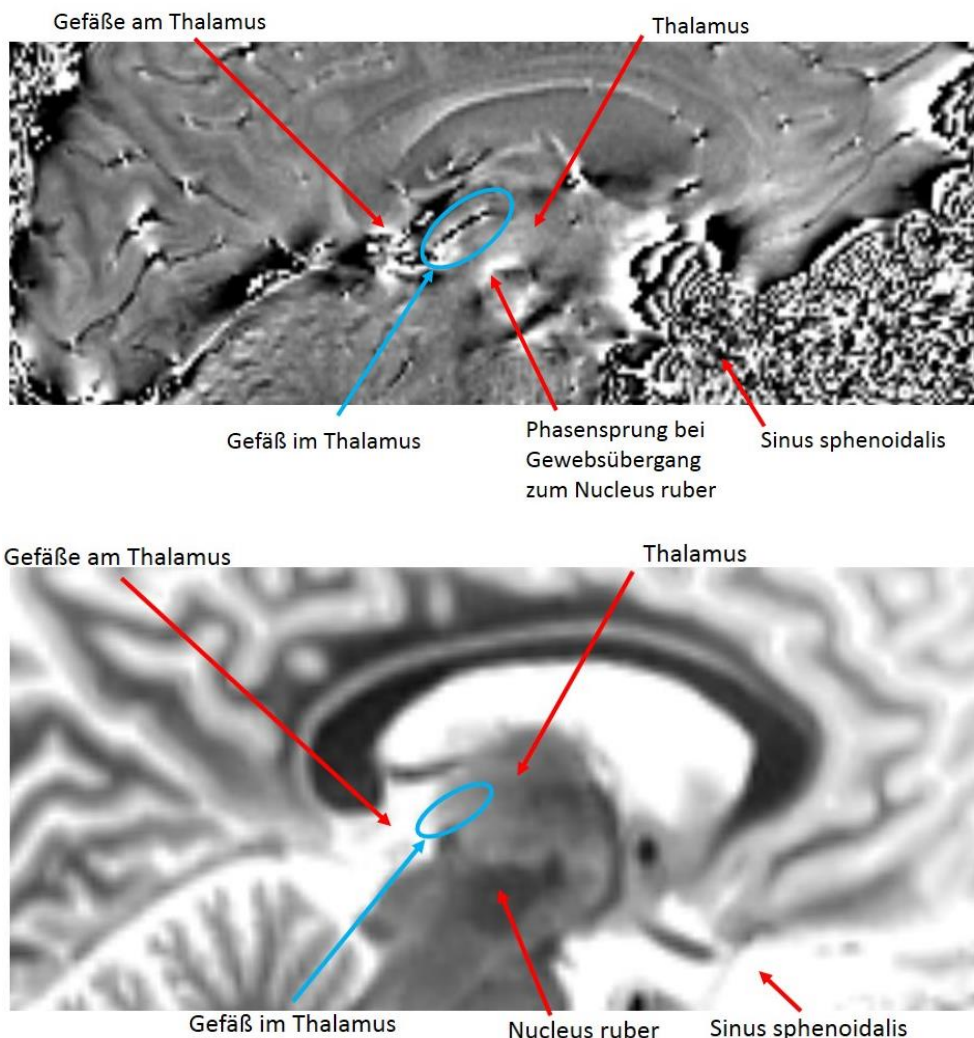


Abbildung 42: Darstellung von Phasen- und MPRAGE-Bild in der Sagittalebene im Vergleich: Im Phasenbild (oben) erzeugen unter anderem das Gefäß (blauer Pfeil), der Gewebsübergang zum Nucleus ruber und der Sinus sphenoidalis Phasensprünge. Das MPRAGE-Bild ist frei von Artefakten.

In Abbildung 42 wird der Vergleich von Phasen- und MPRAGE-Bild in der Sagittalebene verdeutlicht. Phasensprünge durch luftgefüllte Hohlräume (z.B. Sinus sphenoidalis), Gefäße und Gewebsübergänge (z. B. im Bereich des Nucleus ruber), die vor allem im Sagittalbild gut zu erkennen sind, treten in großem Maße im Phasenbild auf. Das MPRAGE-Bild ist frei von Artefakten und ermöglicht auch eine gute Darstellung des Thalamus in der Sagittalebene. Insofern sind Phasenbilder ohne suffiziente Filterung zur Darstellung von anatomischen Strukturen nur bedingt geeignet, da Gewebsübergänge entsprechende Phasenänderungen induzieren können und die daraus resultierenden lokal begrenzten Phasensprünge sehr schwer zu eliminieren sind. Eine kleinere Wahl der  $T_E$  Zeit wäre eine Möglichkeit, die Phasenänderungen zu reduzieren und somit weniger Phasensprünge zu induzieren. Dies würde aber auch gleichzeitig den erwünschten Kontrast reduzieren.

Eine neue Technik zur optimierten Darstellung von Phasenbildern heißt Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) (21). Diese Technik beinhaltet unter anderem eine neue Filterungstechnik, die als Sophisticated Harmonic Artifact Reduction on Phase Data (SHARP) bezeichnet wird und neben den großflächigen Phasenänderungen auch eine Eliminierung der lokal begrenzten Phasensprünge bei Erhaltung des Kontrastes bewerkstelligen soll. Jedoch ist diese Technik bzgl. der Datenaquirierung mit einem erhöhten Aufwand verbunden, da pro Proband drei Aufnahmen in verschiedenen Positionen durchgeführt werden müssen (21). Es wäre zu überlegen, in einer zukünftigen Arbeit die Phasendaten bei 3T oder 7T entsprechend zu akquirieren und mit Hilfe der QSM zu filtern, um einen besseren Kontrast bei reduzierten Artefakten zu erzielen.

## **6.2 Optimierte Darstellung der Thalamuskerngebiete**

Die Interraterrealibilität zwischen 0,55 und 0,77 zeigt eine hohe Übereinstimmung der abgegebenen Bewertungen der zwei Rater und konnte in den meisten Fällen nach Altman (34) mit „good“ bewertet werden (vgl. Abbildung 40). Somit kann man davon ausgehen, dass die Kerne wirklich an der entsprechenden Position gut abgrenzbar waren, da beide Rater unabhängig voneinander die jeweiligen Zielstrukturen sehr ähnlich bewertet haben. Trotzdem gibt es Unsicherheiten, wo sich die Thalamuskerngebiete wirklich befinden, weil die benutzen anatomischen Atlanten nur einen Anhaltspunkt für die tatsächliche



Position und Ausdehnung der Kerne darstellen. Da es sich bei den anatomischen Atlanten um postmortale Präparate handelt, kommt es durch den Fixationsprozess des Gehirns zu Veränderungen der Anatomie und es kann sich entsprechend die Position und Form der Thalamuskern verändern. Des Weiteren muss die Anatomie des Thalamus empirisch erfasst werden, um individuelle Abweichungen in Größe, Form und Lokalisation abschätzen zu können. Die Schichten in den anatomischen Atlanten stellen hingegen immer nur ein Präparat dar. Außerdem gibt es Inkonsistenzen zwischen den verschiedenen anatomischen Atlanten, da unterschiedliche Schichten mit unterschiedlicher Schichtdicke von verschiedenen Präparaten abgebildet sind. Nach dem aktuellen Stand der Technik ist es aber nur möglich, die vorhandenen histologischen Atlanten zu benutzen, da diese momentan als einzige Referenz zur Lokalisierung der Thalamusstrukturen dienen. In zukünftigen Arbeiten sollten von postmortalen Präparaten verschiedene spezifische MRT-Sequenzen aufgenommen werden und diese mit den histologischen Untersuchungen der postmortalen Präparate verglichen werden, um eine eindeutige Zuordnung der Darstellung der Kerngebiete in den MRT-Sequenzen zu den histologischen Untersuchungen herzustellen zu können. Des Weiteren könnten intrakranielle elektrophysiologische Untersuchungen in vivo eine exaktere Zuordnung von funktionellen, für die Tiefenhirnstimulation relevanten Kerngebieten zu den Darstellungen der Kerngebiete in der MRT erfolgen.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten der Lokalisation der Kerngebiete in den Referenzatlanten, konnte sowohl in den gemittelten als auch in den neun Einzeldatensätzen eine hohe Ähnlichkeit der Lokalisation der Thalamuskerngebiete in den aufgenommenen Probandendaten zum Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) erzielt werden. Dies kann vor allem an der unterschiedlichen Dichte und Lokalisation der myelinisierten Neuronen liegen, die sowohl im Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) als auch in den MPRAGE- und Phasendaten dargestellt werden können (10,21). Außerdem wurde bei der Bewertung der Kerngebiete vor allem die gegenseitige Lage der Kerngebiete zueinander betrachtet, wodurch die individuelle Anatomie der Kerngebiete in den MRT-Daten berücksichtigt wurde.

Bei der Bewertung der Abgrenzbarkeit der Kerngebiete der Einzeldatensätze konnte man beobachten, dass in den MPRAGE-Bildern die Kerne T.mth und sHb und in den Phasenbildern die Kerne T.mth, V.im, Pu und A.tr.W in mehr als 89% der

Einzeldatensätze gut abgegrenzt (Score beider Rater  $\geq 3$ ) werden konnten und somit beide Sequenzen unterschiedliche Sensitivitäten für spezifische Kerne aufweisen. Eine Erklärung hierfür könnte darin begründet liegen, dass sich die Kerngebiete über ihre T1- und T2-Relaxationen unterscheiden und diese über entsprechende Wichtungen mit Hilfe der MRT visualisiert werden können (10). Die Relaxationszeiten wiederum korrelieren unter anderem mit der Höhe des Eisen- und Calciumgehalts der Nervenzellen und ihrer Myelinisierung (10). Daher scheinen die zwei verwendeten Sequenzen durch ihre unterschiedlichen Wichtungen andere Gewebszusammensetzungen darstellen zu können und somit jeweils sensitiv für verschiedene Kerngebiete zu sein. Dabei stellt sich die Frage, in wie fern sich z. B. der Eisen- und auch der Calciumgehalt der Kerngebiete auf die Darstellung der Thalamuskerngebiete auswirkt und wie sich die Gewebszusammensetzung von Individuum zu Individuum unterscheidet und sich dadurch individuelle Unterschiede in der Darstellung der Kerngebiete ergeben können. Außerdem kann es auch eine altersabhängige oder pathophysiologische Komponente geben, die die Darstellung der Kerngebiete beeinflusst. Die pathophysiologische Komponente sollte aber in dieser Arbeit aufgrund des jungen Probandenkollektivs keinen Einfluss auf die Kerndarstellung haben. Genauso kann sich auch die Myelinisierung der Neuronen altersabhängig oder aufgrund von neurodegenerativen Erkrankungen verändern, so dass sich sowohl für die MPRAGE-Sequenz als auch für die SWI-Sequenz die Darstellung der Kerngebiete verändern könnte. Außerdem könnten auch weitere histologische Eigenschaften der Kerngebiete einen Einfluss auf die Relaxationszeiten haben und somit die Darstellung der Kerngebiete beeinflussen. Daher ist es schwierig abschließend zu beurteilen, woher genau die unterschiedlichen Darstellungsqualitäten der zwei Sequenzen resultieren und wie reproduzierbar die Ergebnisse sind. Diese Untersuchungen sollten mit Hilfe eines größeren und diversifizierteren Probandenkollektivs in zukünftigen Arbeiten evaluiert werden.

Nichtsdestotrotz lässt sich experimentell mit Hilfe der aufgenommenen Daten beobachten, dass beide benutzten Sequenzen unterschiedliche Darstellungsqualitäten aufweisen, wodurch die Kombination der Bilddaten der zwei Sequenzen sehr sinnvoll ist. In den MPRAGE\*-Bildern der Einzeldatensätze konnten alle Kerngebiete, die in MPRAGE- und Phasendaten in den jeweiligen Einzeldatensätzen gut darstellbar waren, mindestens genauso gut dargestellt werden, da das MPRAGE\*-Bild die unterschiedlichen

Kontraste der gut darstellbaren Kerngebiete beider Sequenzen vereint. Dabei kann es verschiedene Phänomene geben, die zu der optimierten Darstellung der einzelnen Kerngebiete im Kombinationsbild MPRAGE\* führten:

Der Tractus mammillo-thalamicus war sowohl im MPRAGE-Bild als auch im Phasenbild in mehr als 89% der Einzeldatensätze gut darstellbar. Daher lässt sich dieser Kern auch gut in allen MPRAGE\*-Bildern der Einzeldatensätze abgrenzen.

Der sHb konnte häufiger in den MPRAGE-Bildern (100% im MPRAGE-Bild zu 33% im Phasenbild) und der V.im (89% im Phasenbild zu 0% im MPRAGE-Bild), Pu (89% im Phasenbild zu 33% im MPRAGE-Bild) und A.tr.W (89% im Phasenbild zu 33% im MPRAGE-Bild) häufiger in den Phasenbildern gut abgegrenzt werden. Man erhält in den MPRAGE\*-Bildern aller Einzeldatensätze eine gute Darstellung von allen genannten Kernen, die überwiegend nur in einer der jeweiligen Sequenz gut darstellbar waren, obwohl man bei der gewichteten Mittelung der zwei Datensätze von einem geringen Kontrastverlust ausgehen muss. Der Grund dafür, dass in den MPRAGE\*-Bildern dennoch eine gute Abgrenzung erzielt werden konnte ist, dass die entsprechenden Kerne zum einen relativ groß sind und zum anderen in den einzelnen Sequenzen schon sehr kontrastreich sind und dadurch auch im Kombinationsbild auch mit etwas gemindertem Kontrast noch gut abgrenzbar sind. Außerdem werden über die Mittelung der Datensätze eine Reduzierung des Rauschens und damit eine Erhöhung des SNR erzielt.

Bei den Kernen Nucleus parafascicularis thalami (Pf) und Nucleus centralis thalami (Ce) konnte man beobachten, dass diese nur in manchen MPRAGE-Bildern (mit jeweils 67%) und auch nur in manchen Phasenbildern (mit 33% bzw. 11%) gut abgegrenzt werden konnten. Aber auch in diesem Fall ergänzen sich die zwei Sequenzen (Pf und Ce sind jeweils in 89% der Datensätze in den MPRAGE\*-Bildern gut abgrenzbar), da die jeweilige Sequenz die Kerngebiete in unterschiedlichen Einzeldatensätzen gut darstellt und daher die optimierte Darstellbarkeit vom Nucleus parafascicularis thalami und Nucleus centralis thalami fast immer (8 von 9 Datensätzen) in einer der beiden Sequenzen gegeben war. Generell scheint die MPRAGE-Sequenz sensitiver für die Gewebzusammensetzung vom Nucleus parafascicularis thalami und Nucleus centralis thalami zu sein. Aber z.B. Unterschiede in der Gewebzusammensetzung der Kerne bzgl. des Eisen- und Calciumgehaltes kann es möglich machen, dass der Nucleus parafascicularis thalami und der Nucleus centralis thalami in den Phasenbildern einzelner

Datensätze (Pf: Datensatz Nr. 10, 16 und 20; Ce: Datensatz Nr. 10) besser abgrenzbar sind als in den MPRAGE-Bildern, in denen die Kerngebiete bei diesen Datensätzen nicht gut abgrenzbar waren. In diesen Probandendatensätzen scheint die SWI-Sequenz der MPRAGE-Sequenz bzgl. der Darstellung vom Nucleus parafascicularis thalami und Nucleus centralis thalami überlegen zu sein und stellt daher eine ideale Ergänzung zur MPRAGE-Sequenz dar. Generell ist zu berücksichtigen, dass abhängig von der Gewebzusammensetzung der Kerngebiete des aufgenommenen Individuums, aber auch durch aufnahmebedingte Artefakte, eine erhöhte Variation in der Darstellungsgüte der Kerngebiete auftreten kann.

Bei der Begutachtung des Kerngebietes Nucleus fasciculosus thalami (Fa) wiederum scheint ein anderes Phänomen zur optimierten Abgrenzbarkeit in den MPRAGE\*-Bildern zu führen. Vorab ist zu erwähnen, dass dieser Kern aufgrund seiner Größe (wenige mm) und seines schlechten Kontrastes generell schwer abzugrenzen ist. Daher konnte der Nucleus fasciculosus thalami in den MPRAGE-Bildern nur in 22% der Einzeldatensätze und in den Phasenbildern in keinem der Einzeldatensätze gut abgegrenzt werden. Trotzdem war es möglich, den Nucleus fasciculosus thalami in den MPRAGE\*-Bildern in 44% aller neun Einzeldatensätze darzustellen. Mit den Phasenbildern alleine konnte der Nucleus fasciculosus thalami zwar in keinem Datensatz gut (Score beider Rater  $\geq 3$ ) abgegrenzt werden, aber teilweise lässt sich eine Abgrenzung des Nucleus fasciculosus thalami nach lateral errahnen, die in den MPRAGE-Bildern nicht vorhanden ist. Diese Teilinformation ergänzt das MPRAGE-Bild und führt somit zu einer optimierten Abgrenzung des Nucleus fasciculosus thalami in 44% der MPRAGE\*-Bilder. Ein ähnliches Phänomen konnte man bei dem Nucleus limitans bei der Evaluation der gemittelten Datensätze beobachten (vgl. Kapitel 5.2.2.3).

Neben der angewendeten gewichteten Mittelung von MPRAGE- und Phasendatensatz zur Generierung des Kombinationsbild MPRAGE\* könnte mit einer gewichteten Mittelung der einzelnen Kerne eine weitere Optimierung der Darstellung der Kerngebiete erzielt werden. Dadurch das bei der gewichteten Mittelung der zwei Datensätze in vielen Fällen jeweils gut abgrenzbare Kerne aus der einen Sequenz mit nicht so gut abgrenzbaren Kernen der anderen Sequenz gemittelt wurden, entsteht ein Kontrastverlust, der durch eine individuelle Gewichtung der Kerne reduziert werden könnte. Dazu wäre aber für die klinische Routine eine exakte automatische individuelle Segmentierung der Kerngebiete

notwendig, die algorithmisch schwer umsetzbar ist und in zukünftigen Arbeiten evaluiert werden sollte.

Das Ergebnis der Evaluation der Einzeldaten unterschied sich teilweise von dem der gemittelten Datensätzen. Im gemittelten MPRAGE-Bild konnte der T.mth, sHb, Pf, Pu und A.tr.W und im gemittelten Phasenbild der V.im, V.c, sHb, Pu und A.tr.W und im gemittelten MPRAGE\*-Bild der T.mth, V.im, V.c, sHb, Pf, Ce, Pu und A.tr.W gut abgegrenzt werden. Alle der genannten Kerne konnten auch in einigen Probandendatensätzen gut abgegrenzt werden, jedoch nicht konsistent in allen Probandendatensätze. Zudem gab es auch einige Kerne, die sowohl im gemittelten als auch in den Einzeldatensätzen nicht gut darstellbar waren, wie z. B. die anteriore Kerngruppe (Lpo und Fa) und teilweise die ventrale Kerngruppe (V.o.i, V.o.p und V.o.a). Das sind vor allem Kerngebiete, die sich durch eine geringe Größe und einem schlechten Kontrast darstellen. Gründe für die limitierte Darstellbarkeit der Thalamuskerngebiete einiger Einzeldatensätze können neben des begrenzten SNR der 3T MRT-Geräte sowohl die individuelle Thalamusanatomie als auch Artefakte und erhöhtes Grundrauschen sein. Vor allem bei den Phasendatensätzen zeigten sich durch unterschiedliche Ausprägungen der Gefäßverläufe und der luftgefüllten Hohlräume und die dadurch verursachten Phasensprünge unterschiedliche Darstellungsqualitäten in den einzelnen Probandendatensätzen. Aber auch die individuelle räumliche Anordnung der Thalamusstrukturen kann zur Verschlechterung der Abgrenzbarkeit einzelner Strukturen beitragen. Denn bei der Darstellung der axialen Schicht 3,5 mm über Reid's Plane ist die individuelle Anatomie des Thalamus in kraniokaudaler Richtung nicht berücksichtigt, da sich einzelne Kerngebiete in anderen Schichten befinden können. In der folgenden Abbildung ist das MPRAGE-Bild des Datensatzes Proband Nr. 16 aus dem Ergebnisteil noch einmal dargestellt, bei dem dieses Phänomen zu erkennen ist.

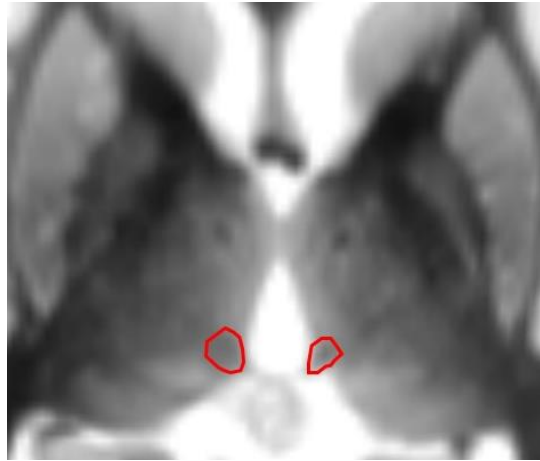


Abbildung 43: Darstellung der axialen Schicht 3,5 mm über Reid's Plane des MPRAGE-Bildes des Datensatzes Proband Nr. 16 in dem die Nuclei subhabenulares nicht zu erkennen sind. Stattdessen sind die kranialen Ausläufer des Nucleus ruber zu erkennen, die farblich markiert wurden.

Die dargestellte Schicht befindet sich exakt 3,5 mm über Reid's plane, aber die Nuclei subhabenulares liegen bei diesem Probanden nicht in dieser Schicht, sondern weiter kranial. Hier liegen stattdessen die kranialen Ausläufer des Nucleus ruber. Die Berücksichtigung der individuellen Anatomie bei der Wahl der Referenzschicht z. B. durch Bewertung der Schicht, die die Nuclei subhabenulares abbilden, scheint generell schwierig, da der räumliche Bezug der einzelnen Kernstrukturen zueinander auch wiederum variieren kann und dadurch andere Kerne mit einer kurzen Ausdehnung in kraniokaudaler Richtung nicht mehr sichtbar sein können.

Weitere Schwierigkeiten bei der Bewertung der Einzeldatensätze können Bewegungsartefakte während der Aufnahme sein, die auch zu einer schlechteren Abgrenzung der Thalamuskerngebiete führen können. Des Weiteren können Inhomogenitäten der Spule, digitale Bildartefakte und normale Variationen in der Bildgebungsgüte der MRT-Daten, z. B. sichtbar durch erhöhtes Rauschen, zu unterschiedlichen Darstellungsgüten zwischen den Aufnahmen führen (vgl. Einzeldatensätze in Abbildung 38). Gut lassen sich die unterschiedlichen Darstellungsgüten der Einzeldatensätze anhand der Variationen in den Bewertungen der Einzeldatensätze in Abbildung 39 widerspiegeln. Hier erkennt man, dass sich der gemittelte Score über die 13 Kerngebiete für die MPRAGE- und Phasenbilder zwischen den neun Einzelaufnahmen teilweise bis zu einem Score von 0,7 (Spannweite im Box Plot) unterscheidet und daher die Einzeldatensätze bzgl. der Darstellungsgüte der

Kerngebiete zum Teil einer hohen Variation unterliegen. Im Vergleich dazu erkennt man eine konsistentere Darstellungsgüte der Kerngebiete in den MPRAGE\*-Bildern, bei der sich der gemittelte Score über die 13 Kerngebiete der neun Datensätze nur maximal um eine Score von 0,3 (Spannweite im Box Plot) unterscheidet. Hier scheint unter anderem durch die Mittelung des Kombinationsbildes die Konsistenz der Darstellungsgüte optimiert und das SNR der MPRAGE\*-Bilder erhöht zu sein.

Die durch Artefakte und Bildrauschen produzierten Fehlinformationen in den Einzelbildern treten in den gemittelten Bilddaten nicht oder nur abgeschwächt auf, da diese zum größten Teil über die Mittelung der neun Datensätze eliminiert wurden.

Doch haben die gemittelten Daten in dieser Arbeit, auch wenn sie einigen Einzeldatensätzen in der Darstellungsgüte überlegen sind, nur für die Evaluierung der Kerngebiete und für die Entwicklung des Gewichtungsfaktors eine Bedeutung, aber nicht für die praktische Anwendung in der Neurochirurgie, da dort für jeden Patienten individuell Einzeldatensätze aufgenommen werden müssen.

Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigten sich schon länger mit diversen Methoden zur optimalen Darstellung der Thalamuskerngebiete. Dabei konnten bei bisherigen Arbeiten zur direkten Darstellung der Thalamuskerngebiete bei 1,5T bzw. 3,0T aufgrund des zu niedrigen SNR bei akzeptabler Aufnahmezeit (< 30 min.) nur die Thalamushauptgruppen und einige wenige Substrukturen dargestellt werden (9,25). Bei weiteren Arbeiten auf der Basis von 1,5T- bzw. 4,7T-Geräten konnten nur über die Mittelung von mehreren Aufnahmen oder sehr langen Aufnahmezeiten (14 Std.) zur Erhöhung des SNR diverse Thalamuskerngebiete dargestellt werden (10,11). Bei den Aufnahmen mit 7T (12,21,26) konnten hingegen aufgrund des besseren SNR der 7T MRT-Geräte in einer akzeptablen Aufnahmezeit sogar bis zu 19 Thalamuskerngebiete gut dargestellt werden.

Wenn man das MPRAGE-Bild von Tourdias et al. (26) mit dem MPRAGE\*-Bild aus dieser Arbeit vergleicht (siehe Abbildung 44), erkennt man, dass das MPRAGE\*-Bild die Thalamuskerngebiete sehr ähnlich abbildet und durch die kombinierte Phaseninformation im MPRAGE\*-Bild sogar die laterale Pulvinar (PuL) zusätzlich abbildet, die bei Tourdias et al. (26) nicht gut abzugrenzen ist.

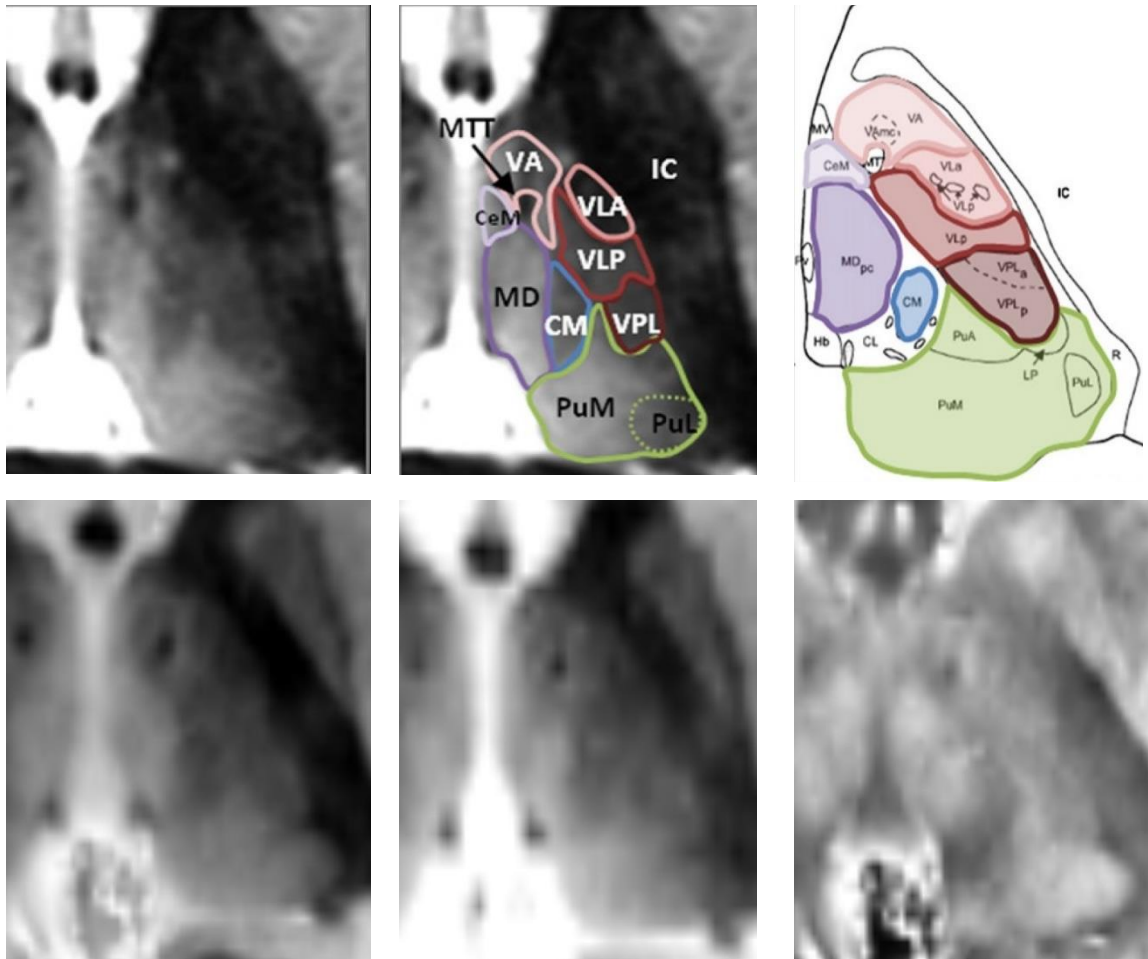


Abbildung 44: Vergleich der Thalamuskerngebiete des MPRAGE-Bildes von Tourdias et al. (26) bei 7T (oben links: MPRAGE-Bild, oben Mitte: MPRAGE-Bild mit eingezeichneten Kerngebieten aus dem Morel Atlas (2), oben rechts: entsprechende Schicht des Morel Atlas (2) 3,6 mm über der Interkommissuralen Ebene) mit dem MPRAGE\*-Bild Proband Nr. 10 (unten links: MPRAGE\*-Bild, unten Mitte: MPRAGE-Bild, unten rechts: Phasenbild). Es zeigt sich, dass das MPRAGE\*-Bild bei 3T aus dieser Arbeit einen ähnlichen Kontrast wie das MPRAGE-Bild von Tourdias et al. (26) bei 7T aufweist und zusätzlich noch weitere Strukturen abbildet.

Man erkennt in der unteren Reihe der Abbildung 44, wie die Kombination von MPRAGE- und Phasenbild den Kontrast des MPRAGE\*-Bildes optimiert. Im Phasenbild sind vor allem PuA, PuL (entspricht im Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) dem Pu), MD (entspricht im Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) dem Pf), VPL (entspricht im Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) dem V.c) und VLP (entspricht im Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) dem V.im) gut abgrenzbar. Im MPRAGE-Bild sind vor allem der CM (entspricht im Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) dem Ce), der MTT (entspricht im Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) dem T.mth) und der Hb (entspricht im Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) dem sHb) gut abzugrenzen. Diese Teilinformationen der zwei Sequenzen führen zu dem optimierten MPRAGE\*-Bild, bei dem alle der



genannten Kerngebiete gut darstellbar sind. Hier erkennt man, dass auch das limitierte SNR der 3T MRT-Aufnahmen im Vergleich zu den 7T MRT-Aufnahmen durch die verbesserte Darstellbarkeit der Thalamuskerngebiete der jeweiligen Sequenz teilweise kompensiert werden kann. Außerdem erhöht sich das SNR des MPRAGE\*-Bildes durch die gewichtete Mittelung der zwei Sequenzen. Insofern kann man davon ausgehen, dass mit einer Kombination zweier Sequenzen bei 7T das SNR weiter erhöht werden kann und dadurch Thalamussubstrukturen noch besser darstellbar werden. Daher sind die Aufnahmen an 7T MRT-Geräten sehr vielversprechend und es wäre zu überlegen, ob mit der Kombination aus MPRAGE- und Phasendaten auf Basis eines 7T MRT-Gerätes nicht noch eine bessere Abgrenzbarkeit der Thalamuskerngebiete erzielt werden könnte.

Für die praktische Anwendung zur Platzierung der Elektroden bei der Tiefenhirnstimulation sind die neuen MPRAGE\*-Bilder auf 3T Basis dennoch sehr gut geeignet, da im Gegensatz zu den 7T MRT-Geräten, 3T MRT-Geräte schon in der klinischen Routine genutzt werden und sich mit Hilfe der zwei Sequenzen ein nahezu gleicher Kontrast wie bei einem MPRAGE-Bild eines 7T MRT-Gerätes erzeugen lässt.

Für den möglichen Beitrag der Arbeit für die Tiefenhirnstimulation in der Neurochirurgie ist es von Bedeutung, dass sich in über 89% der neun Probandendatensätzen mit dem Kombinationsbild MPRAGE\* die Kerngebiete T.mth, sHb, Pf, Ce, V.im, Pu und A.tr.W gut darstellen lassen. Dabei spielt momentan für die klassische Anwendung der Tiefenhirnstimulation zur Behandlung von Bewegungsstörungen, wie Parkinson, Dystonie und Tremor, vor allem der Nucleus ventrointermedius eine besondere Rolle (7). Daher könnte dessen optimierte Darstellbarkeit einen Mehrwert für die Bestimmung des Zielgebietes bei der Tiefenhirnstimulation darstellen. Aber auch seltenere therapeutische Anwendungen, wie z.B. die Stimulation der Nuclei subhabenulares zur Behandlung von Depressionen oder die Stimulation des Tractus mamillo-thalamicus zur Behandlung von Epilepsie könnten zu einer optimierten Platzierung der Stimulationselektroden in der Neurochirurgie beitragen. Darüber hinaus entstehen auch immer wieder neue Studien, die über die Behandlung anderer neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen mit Hilfe der Stimulation diverser Thalamusstrukturen berichten, so dass zukünftig auch andere Thalamuskern eine wichtige Rolle bei der DBS spielen könnten.

Die benutzten Sequenzen zur Erstellung des Kombinationsbild MPRAGE\* sind kommerziell verfügbar. Doch für die Anwendung des MPRAGE\*-Datensatzes für die

Tiefenhirnstimulation in der klinischen Routine sollte die Phasenfilterung optimiert und automatisiert werden. Ein weiterer Nachteil für die klinische Umsetzung des neuen Darstellungsverfahrens ist der, dass für das Kombinationsbild zwei Sequenzen aufgenommen werden müssen, deren Aufnahmezeit von 32:15 min zwar in einem akzeptablen Rahmen liegt, aber Bewegungen zwischen den zwei Aufnahmen zu Problemen führen können. Denn wenn die Datensätze nicht mehr kongruent zueinander sind, können sich die entsprechenden Strukturen nicht mehr aufeinander abbilden und eine Kombination der Bilddaten kann nicht mehr sinnvoll erfolgen. Eine nachträgliche Koregistrierung wäre zwar möglich, aber immer mit einem Fehlerrisiko behaftet.

## 7 Zusammenfassung

Die hochaufgelöste Darstellung des Thalamus ist ein essentieller Bestandteil der Tiefenhirnstimulation, um Stimulationselektroden zielgenau in entsprechende Thalamuskerngebiete zu implantieren. Bisher konnten mit konventionellen MRT-Bildern die entsprechenden Zielstrukturen nicht abgegrenzt werden und es mussten zusätzlich postmortale anatomische Atlanten zur Verifizierung der Implantationszielgebiete verwendet werden. Die Benutzung von anatomischen Atlanten geht mit einer hohen Ungenauigkeit einher, da diese Atlanten nicht die individuelle Anatomie des Patienten abbilden und weitere Ungenauigkeiten bei der Überlagerung der Atlansschichten mit dem konventionellen MRT-Bild entstehen.

Daher wurde in dieser Arbeit, um diesem Problem zu begegnen, zum einen eine neue SWI-Sequenz und zum anderen ein Kombinationsbild MPRAGE\*, bestehend aus der neuen SWI-Sequenz und einer optimierten MPRAGE-Sequenz (9), entwickelt, um eine optimierte, hochaufgelöste und individuelle Darstellung der Thalamuskerngebiete zu ermöglichen. Dabei scheint die Benutzung zweier Sequenzen (SWI- und MPRAGE-Sequenz), die verschiedene Kerngebiete mit unterschiedlichem Kontrast darstellen (9,12), als besonders zielführend, um im Kombinationsbild MPRAGE\* die Darstellung der Kerngebiete zu optimieren.

Im ersten Arbeitsschritt dieser Arbeit wurden mit Hilfe von SWI-Datensätzen von acht Probanden die optimierten Parameter der neuen SWI-Sequenz festgelegt und eine Methodik entwickelt, die entsprechenden Phasenbilder der 32-Kanal MRT-Spule zu generieren und zu filtern. Im zweiten Arbeitsschritt wurden mit Hilfe der optimierten MPRAGE-Sequenz und der neuen SWI-Sequenz des ersten Arbeitsschrittes für neun Probanden MPRAGE- und SWI-Datensätze an einem 3T MRT-Gerät in 32,15 min (pro Proband) akquiriert. Die Phasenbilder der SWI-Sequenz wurden dabei mit der Methodik, die im ersten Arbeitsschritt entwickelt wurde, aus der 32-Kanal MRT-Spule generiert und optimal gefiltert. Der zweite Arbeitsschritt hatte zum Ziel, aus den zwei aufgenommenen Sequenzen das Kombinationsbild MPRAGE\* zu generieren und dieses neben den MPRAGE- und Phasenbildern zu evaluieren. Dabei war es zum einen notwendig die räumliche Kongruenz zwischen MPRAGE- und Phasenbildern zu verifizieren und zum anderen die aufgenommenen Datensätze in die Schaltenbrand und Wahren Anatomie (1)

zu überführen. Nur dann ist gewährleistet, dass sich im Kombinationsbild MPRAGE\* gleiche Strukturen aufeinander abgebildet haben und dass die Lage der Kerngebiete entsprechend des Schaltenbrand und Wahren Atlas (1) verifiziert werden können. Als Referenzschicht zur Verifikation der Lage der Kerngebiete in den aufgenommenen Bilddaten wurde die axiale Schicht 3,5 mm über Reid's plane gewählt und in dieser Schicht die Abgrenzbarkeit von 13 für die Tiefenhirnstimulation relevante Kerngebiete unabhängig von zwei Rater (SW und BB) von 0 (poor) bis 4 (excellent) bewertet. Anschließend wurde mit Hilfe des weighted Cohen's kappa die Interrater-Reliabilität ermittelt.

Das Kombinationsbild MPRAGE\* wurde mit Hilfe einer gewichteten Mittelung generiert. Hierfür war ein Gewichtungsfaktor notwendig. Zur Ermittlung des Gewichtungsfaktors wurden alle neun MPRAGE- und Phasendatensätze auf ein Referenzhirn normalisiert und jeweils über alle neun Probandendatensätze gemittelt. In den zwei gemittelten Datensätzen wurden anschließend die 13 Kerngebiete bewertet und über das Verhältnis der gemittelten Scores ein Gewichtungsfaktor von 1,07 abgeleitet, um das Kombinationsbild MPRAGE\* zu berechnen. Anschließend wurde für alle neun Datensätze das Kombinationsbild MPRAGE\* berechnet und die Abgrenzbarkeit der 13 Kerngebiete in den MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern bewertet und dabei eine Interrater-Reliabilität zwischen 0,55 (moderate) und 0,76 (good) erzielt.

Bei der Evaluation der Abgrenzbarkeit der Kerngebiete hat sich gezeigt, dass sowohl mit den MPRAGE-Bildern als auch mit den Phasenbildern jeweils qualitativ andere Kerngebiete gut abgegrenzt (Score beider Rater  $\geq 3$ ) werden konnten. Dabei konnte in den MPRAGE-Bildern vor allem die optimierte Abgrenzbarkeit des T.mth und des sHb und in den Phasenbildern des V.im, Pu und A.tr.W erzielt werden (Score beider Rater  $\geq 3$  für über 89% aller neun Datensätze). Das MPRAGE\*-Bild kombiniert die optimierte Darstellbarkeit der Kerngebiete beider Sequenzen, und es konnte sowohl der T.mth und der sHb aus den MPRAGE-Bildern als auch der V.im, Pu und A.tr.W aus den Phasenbildern in über 89% der MPRAGE\*-Bilder der Einzeldatensätze gut dargestellt werden. Darüber hinaus gab es auch Kerngebiete wie der Pf und Ce, die abhängig vom Probandendatensatz teilweise in den MPRAGE-Bildern (jeweils 67%) und teilweise in den Phasenbildern (33% bzw. 11%) gut abgrenzbar waren. Trotzdem konnten der Pf und Ce zu über 89% in den MPRAGE\*-Bildern der Einzeldatensätze gut dargestellt werden,

da für jeden Probandendatensatz mindestens eine der zwei Sequenzen Pf und Ce darstellen konnte.

Vereinzelt konnten in den Einzeldatensätzen einige Kerngebiete nicht gut dargestellt werden, da Inhomogenitäten der Spule, Bewegungsartefakte und die individuelle Anatomie die Güte der Aufnahmen beeinflussten. Vor allem Kerne mit geringer Größe und schlechtem Kontrast wie z. B. die anteriore Kerngruppe und teilweise die ventrale Kerngruppe konnten nur in wenigen Datensätzen gut abgegrenzt werden. Besonders problematisch waren die Phasenbilder, bei denen Gewebsübergänge und Gefäße Phasensprünge induzieren, die teilweise nicht filterbar waren und die Abgrenzbarkeit der Thalamuskerngebiete vor allem in sagittaler und koronarer Ebene erschwerten. Neue Filterungsmechanismen wie das QSM (Quantitative Susceptibility Mapping) könnten dem Problem begegnen und bei Erhaltung des Kontrastes eine suffiziente Filterung bewerkstelligen.

Trotzdem stellt die in dieser Arbeit entwickelte neue Methodik zur Darstellung der Thalamuskerngebiete bei 3T eine vielversprechende Bildgebungsvariante dar, die sich mit der Darstellung von Thalamuskerngebieten bei 7T messen kann (z. B. Tourdias et al. 2014 (26)). Das fehlende SNR des 3T MRT-Gerätes scheint zum Teil über die Kombination der zwei benutzten Sequenzen kompensierbar zu sein. Nichtsdestotrotz sind 7T MRT-Geräte bezüglich des SNR gegenüber 3T MRT-Geräten überlegen und scheinen zukünftig einen wichtigen Beitrag für die optimierte Darstellung der Thalamuskerngebiete zu leisten. Auch die Kombination aus zwei Sequenzen auf der Basis eines 7T MRT-Gerätes wäre vielversprechend.

Da aber 7T MRT-Geräte in der klinischen Routine im Vergleich zu 3T MRT-Geräten noch nicht etabliert sind, könnte die entwickelte Methodik einen wichtigen Beitrag zur optimierten Bestimmung des Zielgebietes bei der Tiefenhirnstimulation leisten.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Schaltenbrand G, Wahren W. Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. Stuttgart, Germany: Year Book Medical Publishers, Incorporated; 1977.
2. Morel A, Magnin M, Jeanmonod D. Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol.* 1997;387:588–630.
3. Adams JE, Rutkin BB. Lesions of the Centrum Medianum in the Treatment of Movement Disorders. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1965;26:231–6.
4. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50:344–6.
5. Oropilla JQL, Diesta CCE, Itthimathin P, Suchowersky O, Kiss ZHT. Both thalamic and pallidal deep brain stimulation for myoclonic dystonia. *Journal of neurosurgery.* 2010. p. 1267–70.
6. Yamada K, Akazawa K, Yuen S, Goto M, Matsushima S, Takahata A, et al. MR imaging of ventral thalamic nuclei. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:732–5.
7. Hariz M, Blomstedt P, Zrinzo L. Future of brain stimulation: new targets, new indications, new technology. *Mov Disord.* 2013 Nov;28:1784–92.
8. Nowinski WL, Thirunavuukarasuu A. Quantification of spatial consistency in the Talairach and Tournoux Stereotactic Atlas. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;151:1207–13.
9. Bender B, Mänz C, Korn A, Nagele T, Klose U. Optimized 3D Magnetization-Prepared Rapid Acquisition of Gradient Echo: Identification of Thalamus Substructures at 3T. *American Journal of Neuroradiology.* 2011. p. 2110–5.
10. Deoni SCL, Josseau MJC, Rutt BK, Peters TM. Visualization of thalamic nuclei on high resolution, multi-averaged T1 and T2 maps acquired at 1.5 T. *Hum Brain Mapp.* 2005 Jul;25:353–9.
11. Lemaire J-J, Sakka L, Ouchchane L, Caire F, Gabrillargues J, Bonny J-M. Anatomy of the human thalamus based on spontaneous contrast and microscopic voxels in high-field magnetic resonance imaging. *Neurosurgery.* 2010;66:161–72.
12. Abosch A, Yacoub E, Ugurbil K, Harel N. An assessment of current brain targets for deep brain stimulation surgery with susceptibility-weighted imaging at 7 tesla. *Neurosurgery.* 2010 Dec;67:1745–56; discussion 1756.

13. Rughani A. Major nuclei of thalamus [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 11]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1898830-overview>
14. Smith M. Deep Brain Stimulation [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 11]. Available from: [www.webmd.com/parkinsons-disease/guide/deep-brain-stimulation](http://www.webmd.com/parkinsons-disease/guide/deep-brain-stimulation)
15. Dormont D, Seidenwurm D, Galanaud D, Cornu P, Yelnik J, Bardinet E. Neuroimaging and deep brain stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Jan;31:15–23.
16. Patel NK, Khan S, Gill SS. Comparison of atlas- and magnetic-resonance-imaging-based stereotactic targeting of the subthalamic nucleus in the surgical treatment of Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008 Jan;86:153–61.
17. Nazzaro JM, Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation for essential tremor. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:156–66.
18. Franzini A, Cordella R, Messina G, Marras CE, Romito LM, Albanese A, et al. Targeting the brain: Considerations in 332 consecutive patients treated by deep brain stimulation (DBS) for severe neurological diseases. *Neurol Sci*. 2012;33:1285–303.
19. Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM. The NMR phased array. *Magn Reson Med*. 1990;16:192–225.
20. Walsh DO, Gmitro AF, Marcellin MW. Adaptive reconstruction of phased array MR imagery. *Magn Reson Med*. 2000;43:682–90.
21. Deistung A, Schäfer A, Schweser F, Biedermann U, Turner R, Reichenbach JR. Toward in vivo histology: a comparison of quantitative susceptibility mapping (QSM) with magnitude-, phase-, and R2\*-imaging at ultra-high magnetic field strength. *Neuroimage*. 2013 Jan;65:299–314.
22. Joaquim E, Alho L, Grinberg L, Heinsen H, Fonoff ET. Review of Printed and Electronic Stereotactic Atlases of the Human Brain. In: Peres DJFP, editor. *Neuroimaging for Clinicians - Combining Research and Practice*. InTech; 2011. p. 146–70.
23. Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Toronto, Canada: Springer; 2009. p. 387.
24. Morel A. *Stereotactic Atlas of the Human Thalamus And Basal Ganglia*. Informa Healthcare USA; 2007.

25. Gringel T, Schulz-Schaeffer W, Elolf E, Frölich A, Dechent P, Helms G. Optimized high-resolution mapping of magnetization transfer (MT) at 3 Tesla for direct visualization of substructures of the human thalamus in clinically feasible measurement time. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Jun;29:1285–92.
26. Tourdias T, Saranathan M, Levesque IR, Su J, Rutt BK. Visualization of intrathalamic nuclei with optimized white-matter-nulled MPRAGE at 7T. *Neuroimage*. Elsevier Inc.; 2014 Jan;84:534–45.
27. Amira 3D Software [Internet]. Hillsboro, Oregon, USA: FEI; 2014. Available from: [www.fei.com](http://www.fei.com)
28. Matlab Software [Internet]. Ismaning, Germany: Mathworks; 2013. Available from: [www.mathworks.de](http://www.mathworks.de)
29. SPM Software [Internet]. London, UK: The FIL Methods group; 2014. Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>
30. Noll DC, Nishimura DG, Macovski A. Homodyne detection in magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 1991;10:154–63.
31. Grabner G, Haubenberger D, Rath J, Beisteiner R, Auff E, Trattnig S, et al. A population-specific symmetric phase model to automatically analyze susceptibility-weighted imaging (SWI) phase shifts and phase symmetry in the human brain. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Jan;31:215–20.
32. Nelles M, Koenig R, Kandyba J, Schaller C, Urbach H. Fusion of MRI and CT with subdural grid electrodes. *Zentralbl Neurochir*. 2004;65:174–9.
33. Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull*. 1968;70:213–20.
34. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. Boca Raton, Florida, USA: Taylor & Francis; 1990. p. 404–5.



## **9 Erklärungen zum Eigenanteil**

Die Konzeption der Studie, die Parameterfindung der SWI-Sequenzen und die Aufnahme der Bilddaten erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Uwe Klose und Herrn Dr. Benjamin Bender.

Die Kombinierung der 32 Kanäle mit Hilfe des Adaptive Combine Algorithmus in Matlab habe ich mit Unterstützung von Herrn Dr. Benjamin Bender durchgeführt.

Die anschließende Bearbeitung und Analyse der Bilddaten, die statistische Auswertung sowie alle Berechnungen wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Herr Prof. Dr. Uwe Klose und Herr Dr. Benjamin Bender haben die gesamte Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## **10 Veröffentlichungen**

Wagner, S.; Klose, U.; Bender, B.: Verbesserte Abgrenzbarkeit von Thalamussubstrukturen durch Kombination von MPRAGE- und Phasendaten. In: Poster auf der 49. Jahrestagung der DGNR Köln, 23. – 25. Oktober 2014.

## 11 Anhang

### Proband Nr. 9:

Tabelle 10: Bewertung von 13 Thalamuskerngebieten des Probanden Nr. 9 auf MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern von 0 = poor bis 4 = excellent von den zwei Ratern SW und BB

Kerngebiete	Rater SW			Rater BB		
	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*
Fa	1	1	2	1	1	2
T.mth	3	2	4	4	2	4
V.o.a	3	1	3	2	1	2
V.o.i	1	0	2	2	1	3
V.o.p	1	0	2	1	3	2
V.im	1	3	3	2	3	3
V.c	1	3	3	2	4	3
sHb	4	3	4	4	2	4
Pf	3	3	3	3	2	4
Ce	3	3	3	2	2	4
Li	0	1	1	1	2	2
Pu	3	3	3	1	3	3
A.tr.W	2	3	3	1	3	3
<b>Arithm. Mittel ± SD</b>	2,0±1,2	2,0±1,2	<b>2,8±0,8</b>	2,0±1,1	2,2±0,9	<b>3,0±0,8</b>
<b>Weighted Cohen's kappa κ</b>	<b>0,64</b>					

## Proband Nr. 10:

Tabelle 11: Bewertung von 13 Thalamuskerngebieten des Probanden Nr. 10 auf MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern von 0 = poor bis 4 = excellent von den zwei Ratern SW und BB

Kerngebiete	Rater SW			Rater BB		
	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*
Fa	1	1	2	1	0	2
T.mth	4	4	4	4	3	4
V.o.a	3	1	3	3	2	3
V.o.i	2	1	3	2	2	2
V.o.p	1	1	1	1	1	2
V.im	1	3	3	1	3	3
V.c	2	3	3	1	2	2
sHb	4	3	4	4	3	4
Pf	3	3	3	2	3	3
Ce	2	3	3	3	4	4
Li	2	1	2	2	2	0
Pu	2	2	3	3	3	3
A.tr.W	1	3	3	3	4	4
<b>Arithm. Mittel ± SD</b>	2,4±1,0	2,4±1,0	<b>2,8±0,8</b>	2,5±1,0	2,6±1,0	<b>2,7±1,0</b>
<b>Weighted Cohen's kappa κ</b>	<b>0,70</b>					

## Proband Nr. 12:

Tabelle 12: Bewertung von 13 Thalamuskerngebieten des Probanden Nr. 12 auf MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern von 0 = poor bis 4 = excellent von den zwei Ratern SW und BB

Kerngebiete	Rater SW			Rater BB		
	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*
Fa	2	2	3	3	1	3
T.mth	4	4	4	4	4	4
V.o.a	2	2	2	3	1	3
V.o.i	2	2	2	2	1	2
V.o.p	2	3	3	1	1	1
V.im	2	3	3	1	3	3
V.c	2	3	3	2	2	2
sHb	4	1	4	4	3	4
Pf	2	2	3	3	3	3
Ce	2	2	3	3	2	3
Li	1	3	3	1	2	2
Pu	2	3	3	2	3	3
A.tr.W	2	3	3	2	3	3
<b>Arithm. Mittel ± SD</b>	2,5±0,8	2,7±0,8	<b>2,9±0,7</b>	2,6±0,9	2,5±0,9	<b>2,8±0,8</b>
<b>Weighted Cohen's kappa κ</b>	<b>0,55</b>					

## Proband Nr. 14:

Tabelle 13: Bewertung von 13 Thalamuskerngebieten des Probanden Nr. 14 auf MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern von 0 = poor bis 4 = excellent von den zwei Ratern SW und BB

Kerngebiete	Rater SW			Rater BB		
	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*
Fa	3	2	3	3	1	3
T.mth	4	4	4	4	4	4
V.o.a	3	2	2	2	2	2
V.o.i	2	1	2	2	2	2
V.o.p	1	1	1	1	2	2
V.im	1	3	3	1	3	3
V.c	1	3	2	1	3	2
sHb	3	1	3	4	2	4
Pf	3	3	2	3	2	3
Ce	3	3	3	3	2	3
Li	0	2	2	1	3	2
Pu	3	3	3	3	3	3
A.tr.W	1	3	3	3	4	4
<b>Arithm. Mittel ± SD</b>	2,2±1,2	2,4±1,0	<b>2,5±0,8</b>	2,4±1,1	2,5±0,9	<b>2,8±0,8</b>
<b>Weighted Cohen's kappa κ</b>	<b>0,74</b>					

## Proband Nr. 15:

Tabelle 14: Bewertung von 13 Thalamuskerngebieten des Probanden Nr. 15 auf MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern von 0 = poor bis 4 = excellent von den zwei Ratern SW und BB

Kerngebiete	Rater SW			Rater BB		
	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*
Fa	2	2	3	2	2	3
T.mth	4	3	4	4	4	4
V.o.a	3	1	3	3	2	3
V.o.i	2	1	2	1	2	2
V.o.p	2	3	3	1	2	2
V.im	2	3	3	1	3	2
V.c	1	3	3	1	2	2
sHb	3	2	3	3	3	4
Pf	3	2	3	3	3	4
Ce	3	1	3	2	2	3
Li	3	2	3	1	3	2
Pu	2	3	3	2	3	3
A.tr.W	3	4	4	4	4	4
<b>Arithm. Mittel ± SD</b>	2,5±0,8	2,3±0,9	<b>3,1±0,5</b>	2,2±1,1	2,7±0,8	<b>2,9±0,9</b>
<b>Weighted Cohen's kappa κ</b>	<b>0,60</b>					

## Proband Nr. 16:

Tabelle 15: Bewertung von 13 Thalamuskerngebieten des Probanden Nr. 16 auf MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern von 0 = poor bis 4 = excellent von den zwei Ratern SW und BB

Kerngebiete	Rater SW			Rater BB		
	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*
Fa	2	1	3	2	2	3
T.mth	3	4	4	4	4	4
V.o.a	2	1	2	2	1	3
V.o.i	1	1	1	1	1	1
V.o.p	1	1	1	1	1	2
V.im	1	3	2	1	2	2
V.c	1	3	3	2	2	2
sHb	4	3	3	4	3	4
Pf	2	3	3	2	3	3
Ce	3	1	2	2	2	3
Li	2	2	2	2	4	3
Pu	2	3	3	3	3	3
A.tr.W	2	3	3	2	3	3
<b>Arithm. Mittel ± SD</b>	2,0±0,9	2,2±1,1	<b>2,5±0,9</b>	2,2±1,0	2,4±1,0	<b>2,8±0,8</b>
<b>Weighted Cohen's kappa κ</b>	<b>0,75</b>					



## Proband Nr. 17:

Tabelle 16: Bewertung von 13 Thalamuskerngebieten des Probanden Nr. 17 auf MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern von 0 = poor bis 4 = excellent von den zwei Ratern SW und BB

Kerngebiete	Rater SW			Rater BB		
	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*
Fa	3	1	1	3	1	3
T.mth	4	4	4	4	4	4
V.o.a	2	1	2	2	1	2
V.o.i	2	1	2	2	1	2
V.o.p	1	2	2	2	2	2
V.im	1	3	3	1	3	3
V.c	3	3	3	2	3	2
sHb	3	1	3	4	3	4
Pf	3	2	3	4	2	4
Ce	3	2	3	4	2	3
Li	2	2	2	1	1	1
Pu	3	4	4	3	3	3
A.tr.W	3	4	4	4	4	4
<b>Arithm. Mittel ± SD</b>	2,5±0,9	2,3±1,2	<b>2,8±0,9</b>	2,8±1,2	2,3±1,1	<b>2,8±1,0</b>
<b>Weighted Cohen's kappa κ</b>	<b>0,74</b>					

## Proband Nr. 18:

Tabelle 17: Bewertung von 13 Thalamuskerngebieten des Probanden Nr. 18 auf MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern von 0 = poor bis 4 = excellent von den zwei Ratern SW und BB

Kerngebiete	Rater SW			Rater BB		
	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*
Fa	3	2	2	2	1	2
T.mth	4	4	4	4	4	4
V.o.a	3	2	3	2	3	3
V.o.i	1	2	2	1	2	2
V.o.p	1	3	3	1	3	3
V.im	1	3	3	1	3	3
V.c	1	3	3	2	2	2
sHb	3	3	3	4	3	4
Pf	3	2	3	3	2	3
Ce	3	1	2	3	2	3
Li	2	2	2	1	2	2
Pu	3	2	3	3	3	3
A.tr.W	3	4	4	4	3	4
<b>Arithm. Mittel ± SD</b>	2,4±1,0	2,5±0,9	<b>2,8±0,7</b>	2,4±1,2	2,5±0,8	<b>2,9±0,8</b>
<b>Weighted Cohen's kappa κ</b>	<b>0,76</b>					

## Proband Nr.20:

Tabelle 18: Bewertung von 13 Thalamuskerngebieten des Probanden Nr. 20 auf MPRAGE-, Phasen- und MPRAGE\*-Bildern von 0 = poor bis 4 = excellent von den zwei Ratern SW und BB

Kerngebiete	Rater SW			Rater BB		
	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*	MPRAGE	PHASE	MPRAGE*
Fa	2	2	2	3	1	2
T.mth	4	4	4	4	4	4
V.o.a	1	1	1	1	1	1
V.o.i	3	2	3	3	1	3
V.o.p	1	1	1	1	1	2
V.im	1	3	3	1	3	3
V.c	1	3	3	2	2	2
sHb	3	3	4	4	3	4
Pf	3	3	3	3	3	3
Ce	3	2	3	3	3	3
Li	3	2	3	1	1	1
Pu	3	4	4	2	3	3
A.tr.W	3	4	4	2	2	3
<b>Arithm. Mittel ± SD</b>	2,4±1,0	2,6±1,0	<b>2,9±1,0</b>	2,3±1,1	2,2±1,1	<b>2,6±1,0</b>
<b>Weighted Cohen's kappa κ</b>	<b>0,68</b>					