



M.Sc. KOGNITIVE UND INTEGRATIVE SYSTEMNEUROWISSENSCHAFTEN

PRAKTIKUMSBERICHT „METHODENKENNTNISSE“

Diffusions-Tensor-Bildgebung
am Beispiel neuronaler Korrelate der Schizotypie
in der gesunden Allgemeinbevölkerung

Autor: Daniela Hohmann

Betreuer: Prof. Dr. Andreas Jansen

Stand: 29.01.2020

Inhaltsangabe

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
1 Einleitung	5
2 Diffusions-Tensor-Bildgebung	6
2.1 Die diffusions-gewichtete Bildgebung	6
2.1.1 Physikalische Grundlagen	7
2.1.2 Bildgebende Magnetresonanz-Sequenzen	8
2.1.3 Diffusions-gewichtete Abbildungen und DWI-Kenngrößen	9
2.2 Die Diffusions-Tensor-Bildgebung	11
2.2.1 Bestimmung des Diffusions-Tensors	12
2.2.2 Darstellung und Kenngrößen	12
2.2.3 Fiber Tracking	14
3 DTI-Anwendungsbeispiel	16
3.1 Vorverarbeitung und Qualitätssicherung	16
3.2 Registrierung auf einen gemeinsamen Raum	18
3.3 Datenauswertung und statistische Analysen	19
3.4 Nützliche weiterführende Literatur	22
4 Quellen	23

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	Axiale Diffusivität
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
BET	Brain Extraction Tool
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
EV	Explanatory variable
FA	Fraktionelle Anisotropie
FDT	FMRIB's Diffusion Toolbox
FIT	Fractional Intensity Threshold
FSL	FMRIB Software Library
FWE	Family-Wise Error Correction
GLM	General Linear Model
MRT	Magnetresonanztomografie
RD	Radiale Diffusivität
SOP	Standard Operating Procedure
SPM	Statistical Parametric Mapping
TBSS	Tract-Based Spatial Statistics

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Demonstration der isotropen Diffusion, Auszug aus Huettel, Allen, & McCarthy, 2008, S. 138	S. 7
Abb. 2: Demonstration der (A) isotropen und (B) anisotropen Diffusion; Auszug aus Huettel, Allen, & McCarthy, 2008, S. 139	S. 8
Abb. 3: Schematische Darstellung der diffusions-gewichteten Spin-Echo-Sequenz; Auszug aus Huettel et al., 2008, S. 140	S. 9
Abb. 4: Zusammensetzung des DWI-typischen Trace-Bildes (rechts; vgl. Kapitel 2.1.3) aus den drei richtungsabhängigen Messungen in x-, y- und z-Richtung (links); Auszug aus T. Huisman, 2010	S. 9
Abb. 5: Vergleich der b-Faktoren 0 s/mm ² ($\triangleq$ T2; links), 1000 s/mm ² (Mitte) und 3000 s/mm ² (rechts); Auszug aus http://mrquestions.com/what-is-the-b-value.html	S. 10
Abb. 6: Vergleich zwischen (A) T2-, (B) DWI-Trace- und (C) ADC-Karte anhand einer Patientin mit linksseitiger Ischämie; Auszug aus Huisman, 2003	S. 11
Abb. 7: (A) Als Ellipsoid veranschaulichte anisotrope Diffusion, beschrieben durch die Eigenvektoren $\varepsilon_1, \varepsilon_2$ und ε_3 ; (B) Anisotrope Diffusion in Relation zur axonalen Richtungsspezifität (orange = Axon)	S. 13
Abb. 8: (a) Farbkodierung des größten Eigenvektors, (b) Ellipsoiden-Darstellung, (c) Vektor-Karte, (d) deterministische Traktografie; Auszug aus Jones, 2011 (Abb. 22.1)	S. 15
Abb. 9: (oben) Traktografie des Corpus Callosums derselben Person in zwei unterschiedlichen Messungen, (unten) Vergleich mit Rohdaten (FA) zeigt Artefakte in Aufnahme A; Auszug aus Jones, 2011 (Abb. 22.15)	S. 15
Abb. 10: Beispiel eines Kalibersprungs (superior) aus der StUHR-Studie	S. 18
Abb. 11: Beispiel eines Strukturausschlusses (in rot) aus der StUHR-Studie	S. 19
Abb. 12: Beispiel-GLM (rechts unten) und dazugehörige grafische Benutzeroberfläche des FSL-Moduls "GLM" anhand von StUHR-Daten	S. 20
Abb. 13: Abbildung signifikanter Ergebnisse auf dem gemittelten FA-Gerüst, entnommen aus der StUHR-Studie	S. 21

1 Einleitung

Die Magnetresonanztomografie (MRT) zählt heutzutage zu den wichtigsten und aussagekräftigsten bildgebenden Verfahren im Bereich der Hirnforschung und befindet sich seit mehreren Jahrzehnten in stetiger Entwicklung. Dabei stehen wesentliche Vorteile im Vordergrund, die deren zunehmende Beliebtheit erklären: Die MRT ist eine nicht-invasive Methode und besitzt in Relation zu anderen Verfahren eine hohe räumliche Auflösung und Differenzierung zwischen Gewebetypen. Sie benutzt zur Messung zudem nicht-ionisierende elektromagnetische Felder und ist für den menschlichen Körper unschädlich. Darüber hinaus bietet die MRT ein breites Spektrum an Untersuchungen struktureller und funktioneller Veränderungen im Gehirn. Eine dieser strukturellen Untersuchungen, die sich mit der Konnektivität von Gehirnregionen befasst, ist die sogenannte Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl. Diffusion Tensor Imaging; DTI), welche auf der diffusionsgewichteten Bildgebung (engl. Diffusion-Weighted Imaging; DWI) basiert und in den folgenden Kapiteln näher erläutert wird.

Ziel dieser Ausarbeitung ist es, einerseits ein grundlegendes Verständnis der DTI respektive der DWI zu vermitteln und andererseits anhand eines konkreten Anwendungsbeispiels zu verdeutlichen, wie mit den Daten an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Marburg gearbeitet wird. Das Beispiel bezieht sich auf eine derzeit durchgeführte Studie zum Thema Schizotypie in der gesunden Allgemeinbevölkerung, wobei die entsprechenden Persönlichkeitszüge mit Hilfe verschiedener darauf ausgelegter Fragebögen erfasst werden.

2 Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die DTI ist ein 1994 von Basser, Mattiello und LeBihan beschriebenes Magnetresonanz-Verfahren zur Darstellung gerichteten Gewebes, welches unter anderem neben Muskeln und Sehnen im Körper auch den Faserbahn-Verlauf in Gehirn und Rückenmark bestimmt. Sie ist als diffusions-gewichtetes bildgebendes Verfahren hoch sensitiv gegenüber mikrostrukturellen Gewebsveränderungen und besitzt deshalb ein weites Anwendungsfeld in Forschung und Diagnostik. So wird die DTI beispielsweise eingesetzt zur Tumorcharakterisierung (Shiroishi et al., 2014, S. 29) und Unterstützung von Tumorsektionen (Kuhnt, Bopp, Nimsky; in Schneider & Fink, S. 259f; 2013) im Rahmen der prä- und intraoperativen Navigation als auch des post-operativen Check-Ups, zur Differenzierung von Ödemen (Min et al., 2013), zur Diagnostik insbesondere früher Schlaganfalls-Stadien (T. Huisman, 2003), Migräne (Schwedt & Dodick, 2009), neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson (Inglese & Petracca, 2013), Demenz (Matsuda et al., 2017) und multipler Sklerose (Deppe et al., 2016), sowie zur Untersuchung von Alterungsprozessen (Westlye et al., 2010) und psychischen Erkrankungen (Shizukuishi et al., 2013). Diese und einige weitere Anwendungen machen die DTI zu einem sehr wichtigen und teils unumgänglichen Verfahren in der Magnetresonanz-Bildgebung, welches oftmals alleine, aber auch in Kombination mit anderen Messsequenzen Aufschluss über die vorliegenden pathologischen Veränderungen liefert.

2.1 Die diffusions-gewichtete Bildgebung

Um die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) zu verstehen, müssen zunächst die Grundlagen über die Entstehung des diffusions-gewichteten Bildes mittels DWI vermittelt werden. Während der Diffusions-Tensor zusätzlich Aufschluss über Faserbahn-Orientierung und -Verlauf gibt, lässt sich mittels alleiniger diffusions-gewichteter Bilder lediglich die Diffusionsstärke des Gewebes pro Voxel bestimmen. Diese unterscheidet sich je nach Gewebetyp und weist je nach Pathologie typische Veränderungsmuster auf. Im Falle eines kürzlich eingetretenen Schlaganfalls ist die Diffusion im entsprechenden Hirnareal beispielsweise deutlich verringert, da die Blutzufuhr unterbrochen ist und dies weiterhin zum Zelltod führt. Es lässt sich eine deutliche Signalveränderung auf diffusions-gewichteten Bildern erkennen, was die Schlaganfall-Bildgebung zu einem der Schwerpunkte der DWI macht (vgl. Abbildung 6B in [Kapitel 2.1.3](#)).

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Das Grundsignal der DWI liefert die Diffusion der Wassermoleküle, welche auf der Brown'schen Molekularbewegung basiert. Erstmals formal durch Einstein dargestellt (Einstein, 1956), beschreibt die Diffusion eines Moleküls einen von thermaler Energie angeregten Ortswechsel über die Zeit. Diese Molekularbewegung variiert je nach umgebender Mikroarchitektur der Wassermoleküle, wobei sie durch zelluläre Kompartimente, Proteinstrukturen und Makromoleküle begrenzt wird (Alexander et al., 2007; Kukuk et al., 2017). Als konkretes Beispiel besitzt die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) aufgrund ihrer geringen Zelldichte also eine höhere Diffusionsrate als die graue Substanz. Das liegt daran, dass in der grauen Substanz die Zellmembranen einen Strömungswiderstand darstellen, während die Wassermoleküle im CSF relativ frei beweglich sind. Der Strömungswiderstand ist ebenfalls in der weißen Substanz gegeben, dort liegt er allerdings nur senkrecht zur Faserbahn-Ausrichtung vor. Das hier erkenntliche Prinzip der DWI ist also die *Nutzung verschiedener Diffusionsraten je nach Gewebeart*.

Die im CSF vorliegende richtungsunabhängige, gleichförmige Molekularbewegung wird als *isotrope Bewegung* bezeichnet. Sie weist eine gaußförmige Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion auf (Alexander et al., 2007) und ist in Abbildung 1 dargestellt.

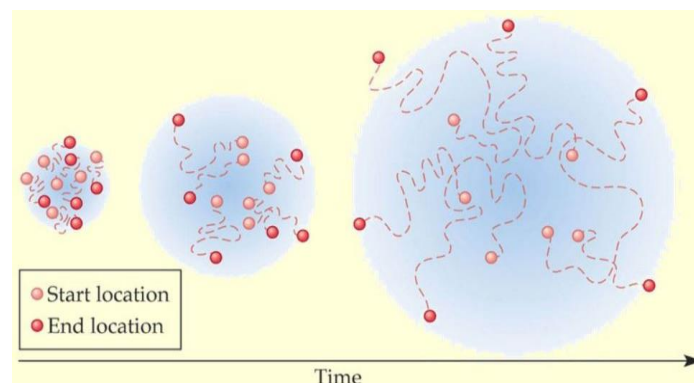


Abb. 1: Demonstration der isotropen Diffusion; Auszug aus Huettel, Allen, & McCarthy, 2008, S. 138

Der ungerichteten Bewegung entgegen steht die *anisotrope Bewegung*. Diese weist eine Richtungsabhängigkeit auf, das heißt die Wassermoleküle breiten sich nicht in alle Richtungen gleichförmig aus. Wie bereits angesprochen tritt sie vor allem in orientierten Faserbahnen auf, wie es bei der weißen Substanz der Fall ist. Dort liegt die höchste Diffusivität parallel entlang der Orientierung der Faserbahnen vor, wohingegen sich der größte Widerstand senkrecht zu den Fasern erstreckt (Alexander et al., 2007). Dies ist analog zur Fließrichtung des Stroms in einem Kabel. Die Gegenüberstellung von isotroper und anisotroper Molekularbewegung ist in Abbildung 2 veranschaulicht.

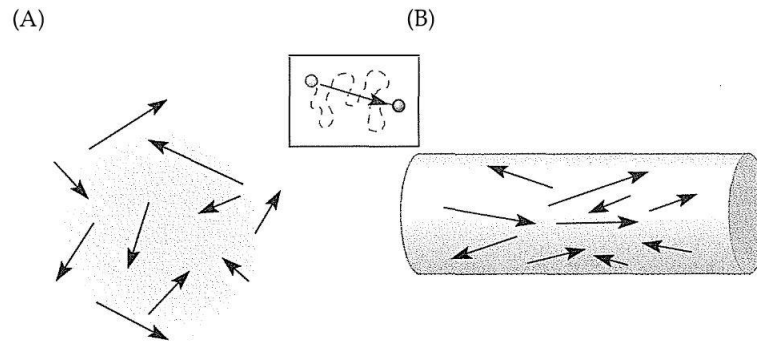


Abb. 2: Demonstration der (A) isotropen und (B) anisotropen Diffusion; Auszug aus Huettel, Allen, & McCarthy, 2008, S. 139

2.1.2 Bildgebende Magnetresonanz-Sequenzen

Die Diffusionsenkodierung und damit die Übersetzung in ein diffusionsgewichtetes Bild erfolgt durch die Schaltung eines *zusätzlichen Gradienten-Paares* zur häufig verwendeten T2-gewichteten Single-Shot Spin-Echo-Sequenz mit Echo-Planar-Imaging-Auslese (Alexander et al., 2007; T. Huisman, 2010; A. Elster, 2019). Diese erweist sich aufgrund ihrer Schnelligkeit als besonders nützlich, um Bewegungsartefakte zu minimieren.

Während der Messung liegen die beiden identischen Diffusions-Gradienten in zeitlich gleichem Abstand um den 180°-Refokussierungspuls des Spin-Echos an. Der erste Gradient sorgt hierbei für eine *Dephasierung* der Kernspins. Sollten die Wassermoleküle ihre Position nicht verändern, so sorgt der zweite Gradienten-Puls für deren vollständige *Rephasierung* und damit eine Aufhebung der beiden Pulse. In diesem Fall ist die Diffusion im betrachteten Gewebe begrenzt und damit die Signalintensität hoch. Je freier die Moleküle jedoch beweglich sind, desto stärker kommt es zu einer effektiven Netto-Phasenverschiebung und einem einhergehenden Signalverlust innerhalb eines Voxels (Bsp. CSF; Alexander et al., 2007; T. Huisman, 2010). Alles in allem macht man also zwei Momentaufnahmen, die zeigen, wie sehr sich die Moleküle im Zeitraum zwischen der Schaltung der beiden Gradienten-Pulse bewegt haben, wodurch man das Ausmaß der Diffusion, die sogenannte *Diffusivität [in mm²/s]* ermitteln kann.

Das Signal selbst ist richtungsspezifisch, was bedeutet, dass es in Abhängigkeit von der Richtung des zusätzlich geschalteten Gradientenpaares variiert. Dies trifft insbesondere auf gerichtetes Gewebe wie die weiße Substanz zu. Wenn also eine Faserbahn in x-Richtung vorläge, so wäre das Signal niedrig, sofern auch die Diffusions-Gradienten an dieser Achse (parallel zur Faserbahn) anlägen. Umgekehrt wäre ein in y- oder z-Richtung gemessenes Signal (senkrecht zur Faserbahn) hoch. Im Rahmen der DWI ist es ausreichend, Bilder in x-, y- und z-Richtung zu erheben. Die entsprechende Messsequenz mit Diffusionsenkodierung der drei Raumkoordinaten ist in Abbildung 3 dargestellt, die erhobenen Bilder in Abbildung 4.

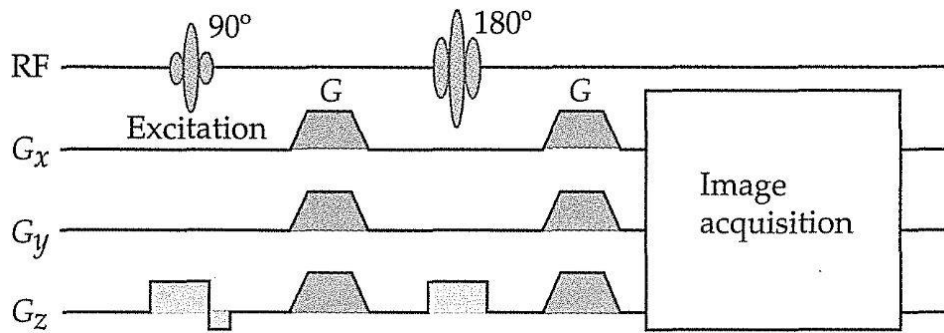


Abb. 3: Schematische Darstellung der diffusions-gewichteten Spin-Echo-Sequenz;
Auszug aus Huettel et al., 2008, S. 140

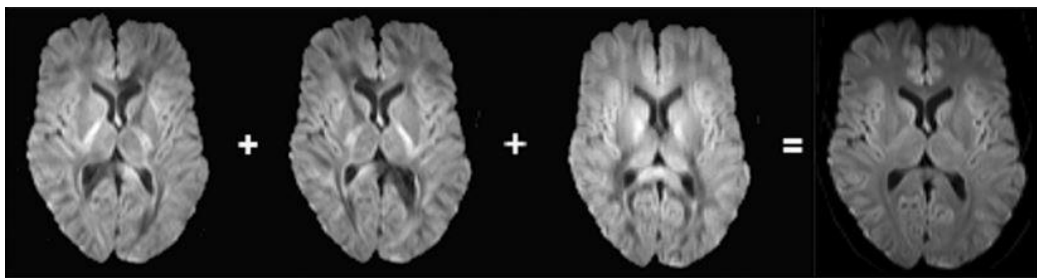


Abb. 4: Zusammensetzung des DWI-typischen Trace-Bildes (rechts; vgl. Kapitel 2.1.3) aus den drei richtungsabhängigen Messungen in x-, y- und z-Richtung (links); Auszug aus T. Huisman, 2010

2.1.3 Diffusions-gewichtete Abbildungen und DWI-Kenngrößen

Die Diffusionswichtung des Bildes wird bestimmt durch den sogenannten Gradientenfaktor b (auch: *b-Faktor*). Dieser ist einerseits abhängig von der Stärke und andererseits von der Dauer und dem zeitlichen Abstand der Gradienten. Die beschriebene Abhängigkeit des b -Faktors ist in der folgenden Stejskal-Tanner-Gleichung definiert (T. Huisman, 2010; Stejskal & Tanner, 1965; Alexander et al., 2007):

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad \text{mit:}$$

- γ = gyromagnetisches Verhältnis (*konstant*)
- G = Stärke des Gradienten
- δ = Dauer des Gradienten
- Δ = Intervall zwischen Diffusionsgradienten

Typischerweise, und so auch in Marburg, wird für die Diffusionswichtung ein b -Faktor von 1000 s/mm² verwendet, da dieser ein angemessenes Signal-zu-Rausch-Verhältnis bietet. Zu klinischen Zwecken kann dieser Faktor jedoch an die zu untersuchenden pathologischen Veränderungen angepasst werden, um sie besser sichtbar zu machen (Kukuk et al., 2017). Die Auswirkungen des b -Faktors auf das diffusions-gewichtete Bild sind in Abbildung 5 zu sehen.

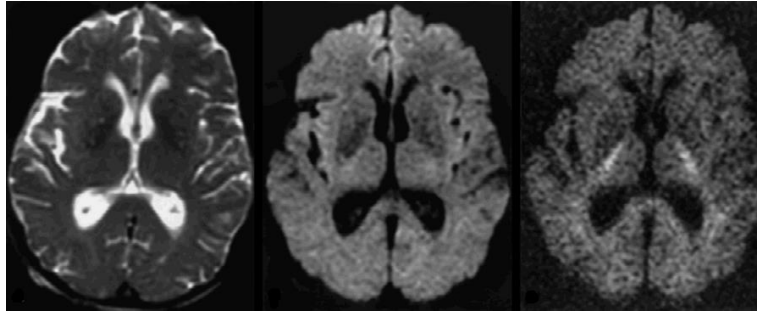


Abb. 5: Vergleich der b-Faktoren 0 s/mm² ($\triangleq$ T2; links), 1000 s/mm² (Mitte) und 3000 s/mm² (rechts);

Auszug aus <http://mriquestions.com/what-is-the-b-value.html>

Zur Erstellung des für die DWI typischen Bildes wird zusätzlich eine Messung mit einem b-Faktor von 0 durchgeführt, welche aufgrund der gewählten Aufnahmeparameter T2-gewichtet ist. Die Signalintensitäts-Verluste der diffusions-gewichteten Bilder ($b=1000$) aller drei Richtungen x, y und z werden nun jeweils vom T2-gewichteten Bild ($b=0$) subtrahiert und anschließend aufeinander aufaddiert. Dieses jetzt richtungsunabhängige Maß wird auch als sogenannter *Trace*, also als „Spur“ der Diffusion bezeichnet (Alexander et al., 2007; Rajagopalan et al., 2017). Letztendlich ist das resultierende DWI-Bild eine voxelweise Abbildung dieses Traces als Funktion der räumlichen Lokalisation, weshalb es im Folgenden als DWI-Trace-Bild bezeichnet wird. Wie beschrieben setzt sich der Trace also zusammen aus einem *T2-gewichteten Signal abzüglich der Menge des diffusionsbedingten Signalverlusts* (vgl. Abb. 4; T. Huisman, 2010).

Insgesamt ist die Signalintensität dieses richtungsunabhängigen Systems (DWI-Trace-Bild) abhängig vom T2-gewichteten Grundsignal ($b=0$), dem b-Faktor und der Diffusivität, deren Relation zueinander in der folgenden Gleichung dargestellt ist. Dabei fällt das Signal exponentiell ab, je freier die Beweglichkeit der Wassermoleküle ist, welche durch den Diffusionskoeffizienten beschrieben wird (Alexander et al., 2007; Holodny, 2008; Kukuk et al., 2017; Mannelli et al., 2015):

$$S = S_0 e^{-bD_{app}} \quad \text{mit:} \quad \left\{ \begin{array}{l} S = \text{Signalintensität DWI (mit } b \neq 0) \\ S_0 = \text{Signalintensität T2 (mit } b = 0) \\ b = \text{b-Faktor} \\ D_{app} = \text{(apparenter) Diffusionskoeffizient} \end{array} \right.$$

Der hier verwendete Diffusionskoeffizient D_{app} beschreibt die sogenannte scheinbare (oder: apparente) Diffusion, ein Maß zur Diffusivitätsbestimmung in biologischem Gewebe, und wird daher auch als *scheinbarer Diffusionskoeffizient (engl. apparent diffusion coefficient; ADC)* bezeichnet. Die Signalintensität des ADC-Bildes verhält sich invers gegenüber dem DWI-Trace-Bild, da es nicht den Signalabfall auf einem T2-gewichteten Bild, sondern die

Diffusionsstärke an sich abbildet. Somit bietet der ADC auch eine robuste Alternative zum Trace und dient der Vermeidung sogenannter „*T2-shine-through*“-Effekte, durch die im schlimmsten Falle Läsionen fehlgedeutet oder anfänglich nicht erkannt würden (Holodny, 2008; Kukuk et al., 2017).

Zur Demonstration der Aussagekraft diffusions-gewichteter Bildgebung ist in Abbildung 6 ein Vergleich eines T2-, DWI-Trace- und ADC-Bildes dargestellt. Die Detektion eines akuten Schlaganfalls einer hier 80-jährigen Patientin mit Hemiplegie wird durch die Diffusions-Bildgebung deutlich vereinfacht, während auf dem T2-gewichteten Bild keine oder kaum pathologische Veränderungen zu sehen sind.

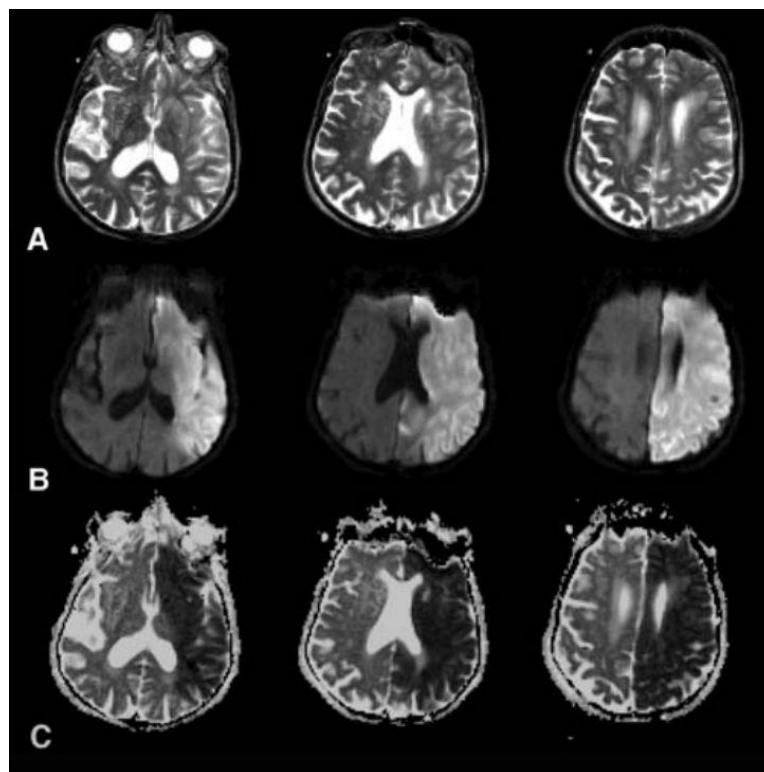


Abb. 6: Vergleich zwischen (A) T2-, (B) DWI-Trace- und (C) ADC-Karte anhand einer Patientin mit linksseitiger Ischämie;
Auszug aus Huisman, 2003

2.2 Die Diffusions-Tensor-Bildgebung

Zusätzlich zur Stärke der Diffusion, die ohne weitere Berechnung des Diffusions-Tensors hauptsächlich zur Bildgebung von Läsionen ermittelt wird, lassen sich mittels DTI auch Aussagen über die räumliche Orientierung der Diffusion treffen. Dadurch ergibt sich der wesentliche Vorteil, Faserbahnverlauf und -konnektivität rekonstruieren zu können. Da die DTI auch sensitiv gegenüber pathologischen Veränderungen der zerebralen Mikrostruktur ist, lassen sich weiterhin beispielsweise Schäden der weißen Substanz detektieren

(Alexander et al., 2007; Chanraud et al., 2011). Dies geschieht über unterschiedliche Kenngrößen, welche in Kapitel 2.2.2 erläutert werden.

2.2.1 Bestimmung des Diffusions-Tensors

Während für die DWI eine Diffusionsenkodierung in Richtung der drei senkrecht zueinander stehenden Hauptkoordinaten x , y und z genügt, um Trace und ADC als Maß der Diffusionsstärke zu berechnen, sind für die DTI weitere Richtungsmessungen erforderlich, um die anisotrope Diffusion innerhalb der Faserbahnen ausreichend gut zu erfassen (Rajagopalan et al., 2017). Insgesamt werden sechs diffusions-gewichtete sowie eine T2-Aufnahme benötigt, allerdings gibt es auch höher-auflösende Messungen, die rund 30 verschiedene Enkodierrichtungen umfassen (Tournier et al., 2011), was auch in Marburg der Fall ist. Diese diffusions-gewichteten Bilder werden jeweils mit dem T2-gewichteten Bild verrechnet, um den sogenannten *Diffusions-Tensor* D (siehe unten) schätzen zu können. Dieser ist im Folgenden in der vereinfachten Form mit sechs Richtungen veranschaulicht, wobei die einzelnen Komponenten des Tensors die Diffusivität in der jeweiligen Richtung beschreiben. Aufgrund seiner Symmetrie um die Diagonalachse enthält er sechs unabhängige und drei redundante Komponenten, die demnach drei Freiheitsgrade darstellen (bspw. ist $D_{yx} = D_{xy}$). Zu beachten ist, dass im Falle der DWI nur die diagonalen Elemente gemessen werden müssen. Der Diffusions-Tensor wird pro Voxel berechnet und enthält Informationen über beiderseits Diffusionsstärke und -orientierung (Alexander et al., 2007; T. Huisman, 2010).

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \rightarrow D_{diag} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

Um die Diffusion bezüglich Stärke, Richtung und Modus (isotrope vs. anisotrope Bewegung) zu charakterisieren, müssen zunächst die drei *Eigenwerte* λ_1, λ_2 und λ_3 bestimmt werden, anhand derer sich die entsprechenden *Eigenvektoren* $\varepsilon_1, \varepsilon_2$ und ε_3 ermitteln lassen. Dies geschieht durch Umformen des Diffusions-Tensors in eine Diagonalmatrix (D_{diag} , siehe oben), in der die Diagonalachse die Eigenwerte darstellt. (Alexander et al., 2007; Winklewski et al., 2018). Die Deutung der Eigenwerte und -vektoren wird im folgenden Kapitel 2.2.2 näher beschrieben.

2.2.2 Darstellung und Kenngrößen

Die drei senkrecht zueinanderstehenden Eigenvektoren, welche auf Basis der zahlreichen Richtungsmessungen ermittelt werden, beschreiben die räumliche Orientierung und Stärke

der Molekularbewegung innerhalb eines Voxels. Die Eigenwerte bestimmen dabei jeweils die Länge des zugehörigen Vektors, mit von λ_1 nach λ_3 absteigenden Werten.

Unterscheiden sich die Eigenvektoren in ihrer Länge wesentlich voneinander, so interpretiert man die Diffusion im entsprechenden Voxel als anisotrop. Es ist somit von einer zu Grunde liegenden Faserbahn auszugehen, da diese eine hohe Direktionalität aufweist und lediglich entlang des Verlaufs der Bahn eine stärkere Diffusion zulässt. Die anisotrope Diffusion wird demnach geläufig als Ellipsoid modelliert (siehe Abbildung 7), wobei die Orientierung des längsten Eigenvektors ε_1 der Hauptdiffusionsrichtung entspricht. Liegt also beispielsweise im betrachteten Voxel eine Faserbahn in xy-Richtung vor, so existiert auch ein längerer Eigenvektor ε_1 mit der entsprechenden Orientierung, während die dazu senkrecht stehenden Vektoren die durch die Axonwand begrenzte Diffusion nach außen in ihrer geringeren Länge widerspiegeln. Je isotroper das Gewebe jedoch ist, wie zum Beispiel in der CSF, desto sphärischer wird das Modell, da sich die Wassermoleküle gleichförmig in alle Richtungen ausbreiten können (Alexander et al., 2007; T. Huisman, 2010; O'Donnel & Westin, 2011).



Abb. 7: (A) Als Ellipsoid veranschaulichte anisotrope Diffusion, beschrieben durch die Eigenvektoren ε_1 , ε_2 und ε_3 ;
(B) Anisotrope Diffusion in Relation zur axonalen Richtungsspezifität (orange = Axon)

Ein häufig verwendetes Maß zur relativen Quantifizierung der Richtungsspezifität ist die sogenannte *fraktionelle Anisotropie (FA)*. Diese bestimmt den Grad der Anisotropie im Diffusions-Tensor des gegebenen Voxels, normiert am gesamten Tensor (T. Huisman, 2010). Der Anteil der Anisotropie ist dabei definiert als Euklid-Distanz zwischen dem jeweiligen Eigenvektor und der *mittleren Diffusivität (MD)*. Die MD berechnet sich als $\frac{Trace}{3}$ (siehe *Trace* in [Kapitel 2.1.3](#)) und bezeichnet folglich die Mittelung der Diffusionsstärke in Richtung aller drei Hauptkoordinaten. Zu beachten gilt, dass die FA nur für einzelne Faserbahnen, jedoch nicht für deren Kreuzungen aussagekräftige Werte liefert, da in den entsprechenden Voxeln mehr als ein langer Eigenvektor auftritt (O'Donnel & Westin, 2011). Die Gleichung zur Berechnung der FA lautet wie folgt (Alexander et al., 2007):

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{2 * (\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

Die FA fasst einen Wertebereich zwischen 0 und 1, wobei 0 perfekt isotrop und 1 perfekt anisotrop ist. Die Anisotropie spiegelt sich im entsprechenden FA-Mapping als hell, und die Isotropie als dunkel wider. Um die Faserbahn-Orientierung nachvollziehen zu können, wird oft eine Farbkodierung des FA-gewichteten größten Eigenvektors, d.h. der Hauptdiffusionsrichtung, benutzt. Verläuft diese von links nach rechts, so wird die FA-Karte nach Konvention häufig rot kodiert, anterior-posterior wird in grün und inferior-superior in blau dargestellt (Alexander et al., 2007; T. Huisman, 2010; Inglese & Petracca, 2013). Für eine Veranschaulichung der Farbkodierung sowie der Ellipsoid/(Glyphen)-Darstellung siehe Abbildung 8 (a und b) im [Kapitel 2.2.3](#).

Im Rahmen der Untersuchung psychischer Störungen lassen sich mittels FA-Berechnung Veränderungen und Asymmetrien einzelner Fasertrakte bestimmen. Dieses Verfahren wird auch in der bereits angesprochenen Schizotypie-Studie genutzt (siehe [Kapitel 3](#)). Warum die Ergebnis-Interpretation jedoch mit Vorsicht zu behandeln ist, wird in der lesenswerten kritischen Publikation „*White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI*“ von Derek Jones und Kollegen (2013) genauer erläutert.

Wie eingangs beschrieben lassen sich auch pathologische Veränderungen der weißen Substanz bestimmen, wie sie beispielsweise im Falle der amyotrophen Lateralsklerose (ALS; Rajagopalan et al., 2017) oder anderer neurodegenerativer Erkrankungen auftreten. Dazu eignet sich zum einen die *radiale Diffusivität (RD)*, welche sich aus der Mittelung des zweiten und dritten Eigenwertes λ_2 und λ_3 ergibt. Die entsprechenden Vektoren spannen zusammen die Ebene senkrecht zur Hauptdiffusionsrichtung und beschreiben somit die Ausbreitung in Richtung der Faserbahnbegrenzung (vgl. Abbildung 7B, ε_2 und ε_3). Insgesamt ist die RD ein sensibles Maß für die Detektion von Veränderungen in der Myelinisierung. Im Gegenzug dient die *axiale Diffusivität (AD)* als Kenngröße axonaler Verletzungen und Degeneration. Sie wird beschrieben durch den größten Eigenwert λ_1 , also die molekulare Ausbreitung entlang der Hauptdiffusionsrichtung der Faserbahn (vgl. Abbildung 7B, ε_1 ; Alexander et al., 2007; Chanraud et al., 2011; Winklewski et al., 2018).

2.2.3 Fiber Tracking

Die DTI ermöglicht die Rekonstruktion von Fasertrakten, was auch als *Traktografie* oder *Fiber Tracking* oder bezeichnet wird. Dies ist vor allem nützlich zur präzisen intraoperativen Navigation, um wichtige Bahnen nicht zu beschädigen. Auch in neurologischen und psychischen Erkrankungen vorliegende Abnormitäten lassen sich auf diese Weise darstellen.

Die zahlreichen Algorithmen zur Bestimmung der Faserbahnen untergliedern sich hauptsächlich in zwei Gruppen: *die deterministische und die probabilistische Traktografie*. Das Prinzip des häufig genutzten deterministischen „Streamline“-Ansatzes (siehe Abbildung

8d) ist dabei der Vergleich der Hauptdiffusionsrichtung diskreter benachbarter Voxel, ausgehend von einem vordefinierten Seed-Voxel. In dieser regel-basierten Vorgehensweise gelten Annahmen wie eine festgelegte maximale Krümmung zur Verfolgung der einzelnen Bahnen. Gängige Stop-Kriterien sind demnach eine wesentliche Unterscheidung der Orientierung benachbarter Voxel oder auch das Sinken der FA unter einen bestimmten Wert (Jones, 2011, S. 383ff). Das Prinzip der probabilistischen Traktografie hingegen basiert auf der Annahme von Messunsicherheiten, die bei jeder MRT-Messung auftreten und im deterministischen Ansatz nicht berücksichtigt werden, und arbeitet mit Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen der Orientierung (Jones, 2011, S. 396ff).

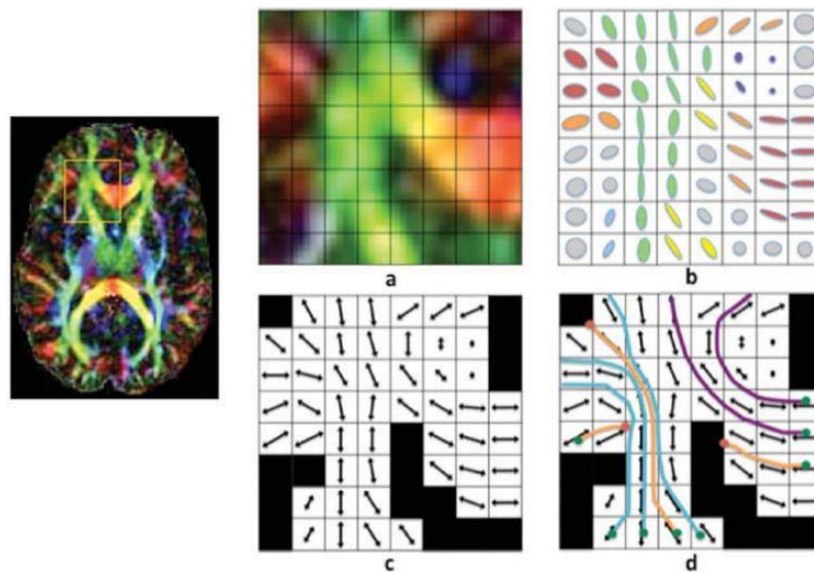


Abb. 8: (a) Farbkodierung des größten Eigenvektors, (b) Ellipsoiden-Darstellung, (c) Vektor-Karte, (d) deterministische Traktografie; Auszug aus Jones, 2011 (Abb. 22.1)

Generell ist das Fiber Tracking stark abhängig von der Qualität der DTI-Bilder, was im Folgenden veranschaulicht wird.

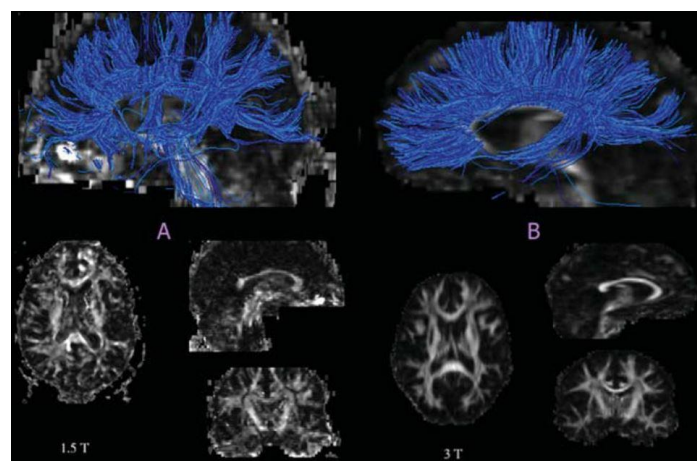


Abb. 9: (oben) Traktografie des Corpus Callosums derselben Person in zwei unterschiedlichen Messungen, (unten) Vergleich mit Rohdaten (FA) zeigt Artefakte in Aufnahme A; Auszug aus Jones, 2011 (Abb. 22.15)

3 DTI-Anwendungsbeispiel

Im Rahmen der an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchgeführten „StUHR“-Studie werden unter anderem neuronale Korrelate von schizotypen Persönlichkeitsmerkmalen in der gesunden Allgemeinbevölkerung untersucht. Die Ausprägungen dieser Merkmale werden mittels geeigneter Fragebögen erfasst, und die Probanden unterlaufen während einer einstündigen MRT-Sitzung mehrere Struktur- und Funktionsmessungen, die unter anderem die DTI beinhalten. So lassen sich strukturelle Veränderungen der weißen Substanz erkennbar machen, die im Optimalfall Aufschluss über die Merkmale des schizotypen Persönlichkeitsbildes geben können. Wie konkret bei der Verarbeitung der StUHR-DTI-Daten vorgegangen wird, ist in den folgenden Unterkapiteln erläutert, von der Vorverarbeitung bis zur statistischen Auswertung. Ziel dieser Auswertung ist das Bestimmen signifikant verschiedener FA-Werte in Abhängigkeit des untersuchten Fragebogens. Für die gleiche Analyse können je nach Fragestellung auch die MD-, AD- oder RD-Werte genutzt werden.

Die gesamte Verarbeitung der DTI-Daten wird durchgeführt mit der FMRIB Diffusion Toolbox (FDT) der FMRIB Software Library (FSL; Jenkinson et al., 2012), Version 5. Die auf dem Server bereitgestellten Skripte wurden in den Jahren 2010 und 2011 vom ehemaligen Doktoranden Davide Laneri verfasst. Um selber einen Einblick in die Skripte zu gewinnen, muss man sich im Terminal zunächst auf den mit FSL ausgestatteten Rechnern (bspw. mri003, mri008 oder mri042) einloggen (*ssh*-Befehl). Nach Laden der FSL5-Umgebung durch den Befehl *fs/5env* kann mittels *which*-Befehl der Pfad des gewünschten Skripts gesucht werden (z.B. *which dti_preprocessing.sh*). Nachdem man via *cd*-Befehl zum herausgegebenen Pfad navigiert hat (in diesem Fall */opt/global_Linux/userscripts/davide*), lässt sich das Skript mit Hilfe des *less*-Befehls anschauen (*less dti_preprocessing.sh*), und mit *q* wieder schließen. Neben der Skripte existieren auch Standard Operating Procedures (SOPs), die aufgrund der Anlehnung an die FOR-Messsequenzen und -Auswertungen im jeweiligen */imaging/StudyData/-* FOR2107- oder auch im StUHR-Ordner vorliegen, und auf welche in den folgenden Kapiteln verwiesen wird.

3.1 Vorverarbeitung und Qualitätssicherung

Wie nach jeder MRT-Datenerhebung müssen auch die DTI-Daten vorverarbeitet und einer Qualitätssicherung unterzogen werden, um Artefakte zu minimieren oder stark fehlerbehaftete Daten auszuschließen. Hierfür existiert die „SOP_DTI_Vorverarbeitung.pdf“, nach der standardmäßig vorgegangen wird. Diese beinhaltet in Schritt 6, nach Sortieren und Umstrukturieren der Daten, das Ausführen des Hauptskriptes, was die eigentliche

Vorverarbeitungs-Pipeline darstellt. Dieses Skript erstellt zum einen eine binäre Maske des Gehirns mittels Brain Extraction Tool (BET; Smith, 2002) als Grundlage der Diffusions-Tensor-Bestimmung. Beim Extrahieren der Gehirnmaske kann man den sogenannten „fractional intensity threshold“ (FIT) bestimmen, wobei die Segmentierung mit einem Default-Wert von 0,5 eher strenger und mit einem Wert von 0,1 liberaler gewählt wird, was den Umriss des Gehirns unter- bzw. überschätzen kann. Um die richtige Auswahl treffen zu können, wird jeweils eine HTML-Datei pro Proband erstellt, in der die Masken aller fünf Schwellenwerte dargestellt sind. Erfahrungsgemäß liefert der FIT bei einem Wert von 0,3 bei unseren Messungen gute Ergebnisse.

Ein weiterer wichtiger Schritt im Hauptskript ist das Herausrechnen von Bildverzerrungen sowie die Bewegungskorrektur der Bilder mittels eddy-Toolbox (Andersson & Sotiropoulos, 2016). Die Verzerrungen entstehen durch sogenannte *Wirbelströme* (engl. *eddy currents*), welche durch die von den Gradienten erzeugten schnellen Magnetfeldänderungen induziert werden. Dieses Prinzip findet sich auch bei einem Induktionsherd, bei dem sich nicht die Herdplatte, sondern der Topf selbst durch induzierte Ströme erwärmt (<http://mriquestions.com/eddy-current-problems.html>; zuletzt aufgerufen: 29.01.2020). Eine Gegenüberstellung von korrigierten im Gegensatz zu unkorrigierten Bildern ist auf der folgenden Website der eddy-Toolbox sehr gut veranschaulicht: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/eddy> (zuletzt aufgerufen: 29.01.2020).

Eine wichtige Anmerkung ist, dass das vorliegende Skript neben der Wirbelstrom-Korrektur nicht mittels topup-Toolbox für Suszeptibilitäts-Artefakte korrigiert. Dies ist allerdings sinnvoll, um die Daten auch in artefaktanfälligen Regionen (z.B. präfrontaler Cortex) vergleichbar zu halten, und auch im allgemeinen FDT-Benutzerhandbuch für die Vorverarbeitung beschrieben (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide#Processing_pipeline). Für diese Art von Korrektur wird bereits zusätzlich eine sogenannte Field Map erhoben, um Inhomogenitäten im Signal herauszurechnen, welche somit aber ungenutzt bleibt.

Über die dtifit-Toolbox wird zuletzt ein Diffusions-Tensor für jeden Voxel geschätzt. Dabei berechnet werden auch die drei Eigenwerte und –vektoren sowie die MD- und FA-Werte, der Modus der Diffusion und das rohe, nicht diffusions-gewichtete T2-Signal. Mit Hilfe des Skripts „mk_In.sh“ in Schritt 8 der SOP werden AD und RD anhand der Eigenwerte nachbestimmt und zusammen mit den MD- und FA-Werten in entsprechende Ordner sortiert. Die Endung des Skriptes ist allerdings nicht mehr .sh, sondern .pl.

Als unerlässlichen Schritt gilt es, vor dem finalen Sortieren der einzelnen Probandendaten diese manuell und sorgfältig einer Qualitätskontrolle zu unterziehen (vgl. „SOP_DTI_Vorverarbeitung.pdf“, Schritt 7). Dabei werden alle 62 Volumina (31 Richtungen

*2) jeweils sagittal, coronal und axial auf Vollständigkeit, Intensität und Artefakte untersucht. Als Artefakte können neben hypo- oder hyperintenser Strukturen, welche sich durch alle Schichten ziehen, auch sogenannte Kalibersprünge auftreten, die im Folgenden gezeigt sind.

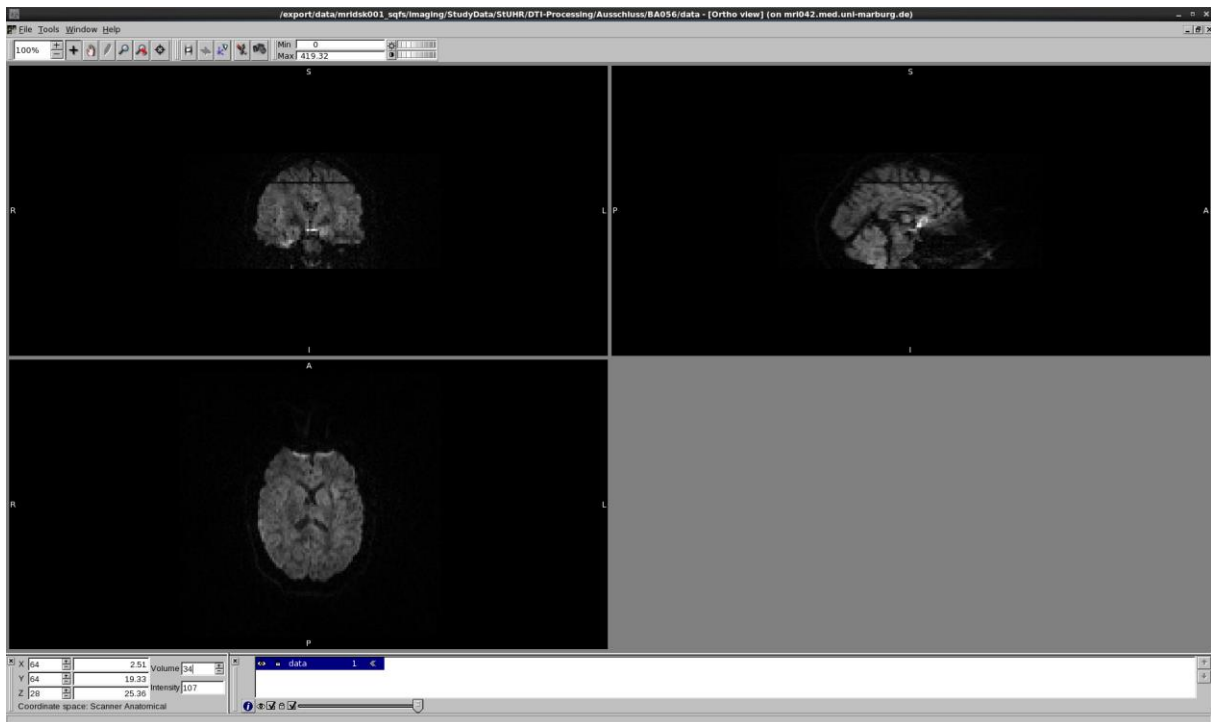


Abb. 10: Beispiel eines Kalibersprungs (superior) aus der StUHR-Studie

Immer wichtig bei umfangreicher Probandenzahl ist auch die Führung einer Qualitätssicherungs-Liste, in der die bereits abgearbeiteten Schritte und eventuellen Ausschlüsse pro Proband dokumentiert werden.

3.2 Registrierung auf einen gemeinsamen Raum

Die nun vorliegenden FA-Daten werden mit Hilfe der FSL-Toolbox „Tract-Based Spatial Statistics“ (TBSS; Smith et al., 2006) aufeinander registriert, um die Faserbahn-Struktur über Probanden hinweg vergleichbar zu machen und voxelweise statistische Analysen rechnen zu können. Dies geschieht über die Erstellung eines gemittelten FA-Gerüsts, auf das die einzelnen FA-Daten der Probanden mittels nichtlinearer Parameter registriert werden. Für dieses Gerüst lässt sich wie auch bei der binären Maske des Gehirns eine Schwelle bestimmen, die erfahrungsgemäß bei einem Wert von 0,2 adäquate Trakt-Repräsentationen liefert. Für diese Schritte existiert ebenfalls eine SOP namens „DTI-Instructions_for_students.pdf“, die sich an den im TBSS-User-Guide vorgegebenen Befehlen orientiert (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS/UserGuide>; zuletzt aufgerufen: 29.01.2020). Die ersten drei Seiten der SOP beschreiben noch einmal die Vorverarbeitung



der DTI-Daten, wohingegen auf Seite 4 und 5 die Visualisierung der durch den größten Eigenwert λ_1 farbkodierten FA-Karte beschrieben ist (vgl. Abbildung 8).

Zur Qualitätskontrolle wird erneut eine html-Datei erstellt, in welcher pro Proband und damit pro Zeile jeweils drei sagittale, coronale und axiale Schnittbilder dargestellt sind. So lassen sich beispielweise Probanden ausschließen, deren Hirnstruktur stark von der Norm abweicht, wie es im Folgenden bei der StUHR-Studie der Fall war.

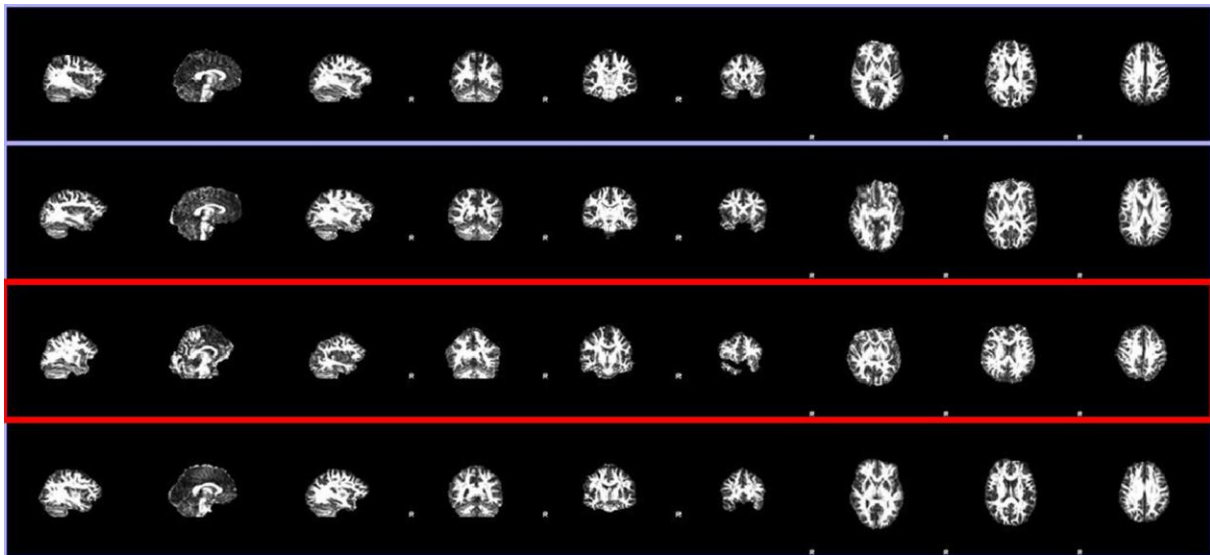


Abb. 11: Beispiel eines Strukturausschlusses (in rot) aus der StUHR-Studie

3.3 Datenauswertung und statistische Analysen

Nachdem die Daten nun vorverarbeitet sind, können sie statistisch ausgewertet werden. Da sich die StUHR-Studie mit der Untersuchung unterschiedlicher schizotyper Persönlichkeitsausprägungen in der Allgemeinbevölkerung befasst, liegt hier kein Gruppen-, sondern ein parametrisches Design vor. Dieses wird als allgemeines lineares Modell (engl. general linear model; GLM) im gleichnamigen FSL-Modul „GLM“ definiert (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/GLM>; zuletzt aufgerufen: 29.01.2020). Auch hierzu existieren zwei sich ähnelnde SOPs mit dem Namen „DTI_Anleitung von Isabelle Galla.docx“ respektive „DTI-Anleitung – Analysen durchführen.pdf“.

Im für die StUHR-Studie benötigten GLM werden insgesamt drei Kovariaten in der Design-Matrix modelliert. Effekte lassen sich nämlich nicht nur durch die erhobenen Fragebogen-Daten finden, das heißt wie schwach oder stark bestimmte Ausprägungen vorhanden sind, sondern auch durch die konfundierenden Variablen Geschlecht und Alter. Zunächst wird hierfür das Design als „higher-level/ non-timeseries design“ und die Anzahl der Probanden im Fenster „GLM Setup“ bestimmt, während die Kovariaten (*hier: main explanatory variables*;

EVs) direkt aus dem zu Grunde liegenden Sample übernommen werden. Über die zusätzlichen voxel-abhängigen EVs lassen sich z. B. Informationen aus der voxel-basierten Morphometrie hinzunehmen, welche in diesem Design aber nicht benötigt werden. Abschließend werden im Reiter „Contrasts & F-Tests“ des Hauptfensters die Kontraste definiert, wobei die Variable von Interesse – der Fragebogenwert – jeweils auf 1 und -1 für einen positiven bzw. negativen Kontrast gesetzt wird, während die restlichen Kovariaten einen Wert von 0 zugewiesen bekommen. Die grafische Benutzeroberfläche inklusive fertig aufgesetztem GLM ist wie folgt am Beispiel des Autismus-Fragebogens AQ veranschaulicht, der ebenfalls als Nebenprojekt der Studie erhoben wird.

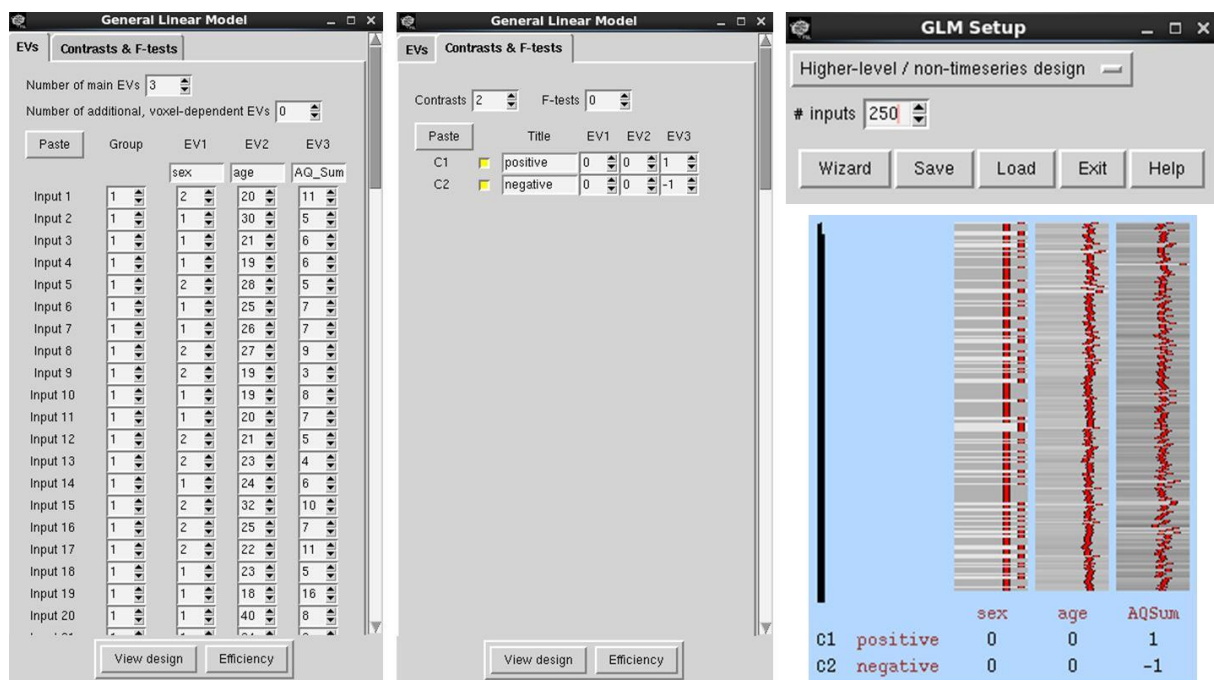


Abb. 12: Beispiel-GLM (rechts unten) und dazugehörige grafische Benutzeroberfläche des FSL-Moduls „GLM“ anhand von StUHR-Daten

Für die trakt-basierte statistische Auswertung wird der sogenannte „Motherbase“-Ordner benötigt (vgl. SOP S. 2, „Trakt-basierte Analyse“), welcher jeweils im FOR- und StUHR-Ordner vorliegt. In diesem enthalten sind Templates der einzelnen Fasertrakte, die es zu untersuchen gilt. Nun wird für die Analyse das „randomiseMasks.sh“-Skript ausgeführt, welches das entsprechende GLM benutzt, zu dem im Terminal navigiert wurde. Dies kann mehrere Tage oder auch Wochen in Anspruch nehmen, je nachdem mit welcher Anzahl an Permutationen und auf welchem Rechner der zu Grunde liegende Permutationstest gerechnet wird. Hierbei gilt: Je größer die Anzahl der Permutationen, desto besser die Schätzung. Diese Art von Test bildet eine nicht-parametrische Alternative zur gängig verwendeten „family-wise error correction“ (FWE) basierend auf der Gaussian-Random-Field-Theorie. Bei der FWE dividiert man den angenommenen p-Wert durch die Anzahl der

Cluster, in denen voneinander abhängige Voxel vorliegen. Dieses Verfahren wird beispielsweise in SPM (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) angewandt, um voxelweise Statistiken zu berechnen und somit statistische parametrische Karten zu erstellen. Einer der Vorteile des Permutationstests ist, dass dieser weniger starke Grundannahmen über die gegebene Verteilung benötigt, während er oft ähnliche Ergebnisse wie die FWE-Vorgehensweise liefert (Nichols & Holmes, 2001).

Die Ausgabe des Ergebnisses, das heißt die voxelweise Zu- oder Abnahme von weißer Substanz in Abhängigkeit der Fragebogen-Daten, erfolgt über den FSL-Befehl „cluster –i [Trakt] –t [Schwellenwert] (vgl. SOP S. 2, „Trakt-basierte Auswertung“). Die Kontraste sind hierbei nur noch durch eine Nummerierung gekennzeichnet, wobei der zuerst angelegte (in unserem Fall positive) Kontrast mit 1, und der negative Kontrast mit 2 codiert ist. Die Ergebnisse lassen sich auch graphisch in FSL darstellen, was im Folgenden veranschaulicht und auf Seite 3 der SOP erklärt ist. Dort ist ebenfalls das Atlas Labeling beschrieben, um die Regionen zu bestimmen, welches durch einfaches Anhängen der Atlanten ausgegeben wird. Auch die Bilder können manuell und müssen nicht zwingend über das Terminal geladen werden.



Abb. 13: Abbildung signifikanter Ergebnisse auf dem gemittelten FA-Gerüst, entnommen aus der StUHR-Studie

3.4 Nützliche weiterführende Literatur

Ziel dieses dritten Kapitels war eine anwendernahe und verständliche Vermittlung der in StUHR verwendeten DTI-Verarbeitungs-Pipeline, die auf der Vorgehensweise der FOR2107 basiert. Generell äußerst empfehlenswert ist auch die Dokumentation der gesamten FSL-Toolbox, um ein Verständnis von der Verarbeitung der Daten zu entwickeln. Diese untergliedert sich standardmäßig in Einleitung, User Guide sowie FAQ. Weiterhin wichtig zum Aufsetzen eines individuellen Studiendesigns ist die Website der GLM-Toolbox, die einige der gängigsten Designs abdeckt. Weitere gute und kompakte Erklärungen rund um die Magnetresonanztomografie finden sich auf mriquestions.com. Die hier angesprochene Literatur wird noch einmal zusammengefasst gelistet:

- <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>
(siehe auch: FDT, TBSS, GLM)
- <http://mriquestions.com/dti-tensor-imaging.html>
(siehe auch: Pulse Sequences → Diffusion: Basic / Diffusion: Advanced)

Für Rückfragen und Anmerkungen stehe ich unter der E-Mail-Adresse hohmann9@students.uni-marburg.de gerne zur Verfügung.



4 Quellen

- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics*, 4(3), 316–329. <https://doi.org/10.1021/jf505777p>
- Andersson, J. L. R., & Sotiropoulos, S. N. (2016). An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage*, 125, 1063–1078. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.019>
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1), 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Chanraud, S., Zahr, N., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2011). MR Diffusion Tensor Imaging: A Window into White Matter Integrity of the Working Brain. *Neuropsychologia*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9129-7>
- Deppe, M., Tabelow, K., Krämer, J., Tenberge, J. G., Schiffler, P., Bittner, S., ... Meuth, S. G. (2016). Evidence for early, non-lesional cerebellar damage in patients with multiple sclerosis: DTI measures correlate with disability, atrophy, and disease duration. *Multiple Sclerosis*, 22(1), 73–84. <https://doi.org/10.1177/1352458515579439>
- Einstein, A. (1956). Investigations on the Theory of the Brownian Movement edited with notes by R. Fürth translated by A. D. Cowper. Retrieved from http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=AOIVupH_hboC&oi=fnd&pg=PP5&dq=investigations+on+the+theory+of+the+brownian+movement&ots=YAOvgfUQqf&sig=wHCF45gkZo7ZUXI6SYVs8PxRQYY%5Cnhttp://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=AOIVupH_hboC&oi=fnd&pg=PP5&dq=Inves
- Holodny, A. I. (2008). *Functional Neuroimaging - A Clinical Approach*. Informa Healthcare USA, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781119144977.ch2>
- Huettel, S. A., Allen, & McCarthy. (2008). *Functional Magnetic Resonance Imaging*.
- Huisman, T. A G M. (2010). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*, 10(SPEC. ISS. A), 163–171. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.9023>
- Huisman, T. A.G.M. (2003). Diffusion-weighted imaging: Basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *European Radiology*, 13(10), 2283–2297.

<https://doi.org/10.1007/s00330-003-1843-6>

- Inglese, M., & Petracca, M. (2013). Imaging multiple sclerosis and other neurodegenerative diseases. *Prion*, 7(1), 47–54. <https://doi.org/10.4161/pri.22650>
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Smith, S. M., Xue, G., ... Haxby, J. V. (2012). FSL. *NeuroImage*, 62(2), 782–790. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>
- Jones, D. K. (2011). *Diffusion MRI theory, methods, and applications* (Vol. 53). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Jones, D. K., Knösche, T. R., & Turner, R. (2013). White matter integrity , fiber count, and other fallacies : The do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*, 73, 239–254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.081>
- Kukuk, G., Greschus, S., Goldstein, J., & Pieper, C. (2017). Erratum: Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung. *Radiologie Up2date*, 17(03), 248–248. <https://doi.org/10.1055/s-0043-122375>
- Mannelli, L., Nougaret, S., Vargas, H. A., & Do, R. K. G. (2015). Advances in Diffusion-Weighted Imaging. *Radiologic Clinics of North America*, 53(3), 569–581. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2015.01.002>
- Matsuda, H., Asada, T., & Tokumaru, A. M. (2017). Neuroimaging diagnosis for Alzheimer's disease and other dementias. *Neuroimaging Diagnosis for Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 1–279. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-55133-1>
- Min, Z. G., Niu, C., Rana, N., Ji, H. M., & Zhang, M. (2013). Differentiation of pure vasogenic edema and tumor-infiltrated edema in patients with peritumoral edema by analyzing the relationship of axial and radial diffusivities on 3.0T MRI. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(8), 1366–1370. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.12.031>
- Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2001). Nonparametric Permutation Tests For Functional Neuroimaging: A Primer with Examples, 25(August 1999), 1–25.
- O'Donnel, L; Westin, C. (2011). An introduction to diffusion tensor image analysis. NIH Public Access. *Neurosurg Clin Am*, 22(2), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.12.004>.An
- Rajagopalan, V., Jiang, Z., Yue, G. H., Radic, J. S., Pioro, E. P., Wylie, G. R., & Das, A. (2017). A Basic Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics and Image Processing Steps. *Brain Disorders & Therapy*, 06(02). <https://doi.org/10.4172/2168-975x.1000229>

- Schneider, F., & Fink, G. R. (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2. Auflage).
- Schwedt, T. J., & Dodick, D. W. (2009). Advanced Neuroimaging of Migraine. *Lancet Neurol.*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Shiroishi, M. S., Jones, J. G. A., Muradyan, N. P. D., Lacerda, S. M. D., & Pillai, J. J. (2014). *Functional Brain Tumor Imaging*. Springer-Verlag New York. Retrieved from https://books.google.de/books?id=7Vm4BAAQBAJ&pg=PA98&lpg=PA98&dq=color-coded+FA+maps&source=bl&ots=kaX0jGgMxl&sig=ACfU3U1_rDrBuedCnbX1pHT-VMkt3wjEBw&hl=de&sa=X&ved=2ahUKEwiF1oau7qzhAhXt1uAKHRd_Aqk4ChDoATA CegQIBhAB#v=onepage&q=color-coded FA maps&f=fa
- Shizukuishi, T., Abe, O., & Aoki, S. (2013). Diffusion Tensor Imaging Analysis for Psychiatric Disorders. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 12(3), 153–159. <https://doi.org/10.2463/mrms.2012-0082>
- Smith, S. M. (2002). Fast Robust Automated Brain Extraction, 155, 143–155. <https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., ... Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Stejskal, E. O., & Tanner, J. E. (1965). Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient, 288. <https://doi.org/10.1063/1.1695690>
- Tournier, J.-D., Mori, S., Leemans, A., Morgan, R. H., Reson, M., & Author, M. (2011). Diffusion Tensor Imaging and Beyond (NIH Public Access Author Manuscript). *Magn Reson Med*, 65(6), 1532–1556. <https://doi.org/10.1002/mrm.22924>
- Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Bjørnerud, A., Due-Tønnessen, P., Engvig, A., ... Fjell, A. M. (2010). Life-span changes of the human brain white matter: Diffusion tensor imaging (DTI) and volumetry. *Cerebral Cortex*, 20(9), 2055–2068. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp280>
- Winklewski, P. J., Sabisz, A., Naumczyk, P., Jodzio, K., Szurowska, E., & Szarmach, A. (2018). Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes- what do we Know? *Frontiers in Neurology*, 9(FEB). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00092>