

Pfadfinder durch die weiße Substanz

Eine besondere Form der Magnetresonanztomografie macht die Wanderung von Wassermolekülen im Gehirn sichtbar: die Diffusions-Tensor-Bildgebung. Mit ihrer Hilfe klären Forscher wie **Rainer Goebel** und **Jan Zimmermann** von der Universität Maastricht den Verlauf von Nervenfasern auf, über die verschiedene Hirnareale miteinander kommunizieren.

VON RAINER GOEBEL UND JAN ZIMMERMANN



FOTO: S. SEBASTIAN KAUJITZKI

SERIE

Methoden der Hirnforschung

Teil 1: Ein Genatlas der Neurone (G&G 1-2/2011)

Teil 2: Optogenetik – Hirnaktivität mit Licht steuern (3/2011)

Teil 3: Zwei-Photonen-Bildgebung – Liveschaltung zu den grauen Zellen (4/2011)

Teil 4: 3-D-Rekonstruktionen – Die Großhirnrinde exakt vermessen (5/2011)

Teil 5: Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) – Nervenverbindungen sichtbar machen (6/2011)

Die Magnetresonanztomografie (MRT) hat in Hirnforschung und Medizin eine neue Ära eingeläutet. Inzwischen taugt die jüngste Untersuchung »in der Röhre« sogar zum Partythema und die bunten Bilder funktioneller Hirnscans prangen auf Zeitungen. Eine Variante der MRT hat dagegen ihren Siegeszug in den neurowissenschaftlichen Labors in aller Stille angetreten: die Diffusions-Tensor-Bildgebung (kurz: DTI von englisch *Diffusion Tensor Imaging*).

Mit diesem Verfahren gewinnen Forscher Informationen über die Lage der Faserbahnen in der weißen Hirnsubstanz. Diese bestehen aus Bündeln von Axonen, den langen Nervenfortsätzen, und verbinden die verschiedenen Bereiche des Gehirns wie ein Rohrpostsystem. Wie Untersuchungen per DTI in den vergangenen 15 Jahren ergaben, sind Aufbau und Dichte dieses Geflechts entscheidend für zahlreiche Leistungen unseres Gehirns – von der Motorik über kognitive Fähigkeiten wie Lesen und Rechnen bis hin zu Kreativität und Intelligenz. Auch verschiedene Krankheiten wie Schizophrenie gehen mit Veränderungen der Nervenverbindungen in der weißen Substanz einher.

Grundlage der DTI ist die so genannte diffusionsgewichtete Bildgebung, die die Bewegung von Wassermolekülen im Gewebe misst. Der Tomograf sendet dabei Pulse von elektromagnetischen Wellen aus, die das Gewebe je nach Geschwindigkeit der Wasserteilchen als ver-

schieden starke »Echos« zurückwirft. Große Faserbündel lassen sich mit der Methode relativ zuverlässig erkennen, da Flüssigkeit entlang der Axone rascher diffundiert als in andere Richtungen.

Bei einer einzigen DTI-Messung erfasst der Scanner die Diffusion an mehreren Millionen Orten im Gehirn. Das Denkorgan wird dazu in unzählige kleine Quader von wenigen Millimetern Kantenlänge eingeteilt – Forscher sprechen in Analogie zu zweidimensionalen Pixeln von »Voxeln«. Schicht für Schicht erfasst das Gerät die Bewegung der Wassermoleküle in jedem dieser Raumelemente. Weil es in einem Durchgang immer nur eine Diffusionsrichtung messen kann, wird die Aufnahme mehrmals für unterschiedliche Orientierungen durchgeführt.

So erfährt man für jeden Voxel, wie stark sich die Zellflüssigkeit in die untersuchten Richtungen bewegt. Diese Werte visualisieren Forscher häufig als Ellipsoid (siehe Bild S. 66), das mathematisch auch als dreidimensionaler »Tensor« ausgedrückt werden kann – daher die Bezeichnung der Methode. Driften die Wassermoleküle in einem Voxel gleichmäßig in alle Richtungen, nimmt das Ellipsoid die Form einer Kugel an. Herrscht dagegen eine bestimmte Diffusionsrichtung vor, ist das Gebilde lang gestreckt, und die Orientierung der Längsachse stimmt mit der Bewegungsrichtung des Wassers überein.



KABELSALAT

Forscher rekonstruieren in solchen Computeranimationen den Verlauf von Nervenbahnen zwischen verschiedenen Hirnarealen. Die bunten Stränge im Bild zeigen die Faserverläufe in einem Bereich des Balkens, der die beiden Hirnhälften miteinander verbindet.

Aus dem für jeden Voxel berechneten Tensor können Wissenschaftler mehrere Maße ableiten: Seine allgemeine Größe verrät die durchschnittliche »Diffusivität«, die besagt, wie stark sich die Wassermoleküle überhaupt bewegen. Das hängt unter anderem davon ab, ob sie durch Hindernisse wie Zellmembranen aufgehalten werden. Die Diffusivität der Hirnflüssigkeit ist zum Beispiel in den Hohlräumen des Gehirns, den Ventrikeln, sehr hoch, da die Wasserteilchen dort selten auf Barrieren stoßen (siehe Bild S. 67 Mitte). In der grauen und weißen Substanz ist sie dagegen deutlich geringer; schließlich stehen ihnen hier zahlreiche Membranen im Weg.

Chaos oder Ordnung?

Der Tensor gibt auch Aufschluss darüber, wie stark eine bestimmte Diffusionsrichtung vorherrscht – Forscher sprechen vom Maß der »fraktionellen Anisotropie« (FA). Sie ist umso höher, je paralleler die Diffusionsbarrieren, etwa Zellmembranen, in einem Voxel ausgerichtet sind. In schlauchförmigen Strukturen wie den Faserbündeln der weißen Substanz ist die fraktionelle Anisotropie daher sehr hoch, wohingegen sie in kugelförmigen Gebilden wie den Zellkörpern der grauen Substanz niedrigere Werte annimmt (siehe Bild S. 67 unten).

Um einzelne Faserstränge zu rekonstruieren, sucht ein Computerprogramm einen Voxel mit

hohem FA-Wert und bestimmt die Längsachse des zugehörigen Tensors. Deren Orientierung weist auf den Verlauf der entsprechenden Nervenfasern hin. Das Gleiche wiederholt der Algorithmus nun mit den in Verlaufsrichtung angrenzenden Voxeln – so lange, bis er an eine Stelle gelangt, an der die fraktionelle Anisotropie unter einen vorgegebenen Wert fällt (siehe Bild S. 68). Das geschieht etwa an Stellen, an denen eine Nervenfasern endet oder in die graue Substanz übergeht, in der sich die Zellkörper befinden. Nun sucht sich das Programm einen neuen Voxel mit einem hohen FA-Wert – und das Spiel beginnt von vorne.

Die Tensorbildgebung kann immer nur die Achse einer Diffusionsbewegung bestimmen, gibt aber nicht an, in welche Richtung die Wassermoleküle entlang dieser Achse wandern. Daher rekonstruiert der Computer die Fasern immer in zwei Richtungen und setzt die Bilder anschließend zu einem vollständigen Strang zusammen. So entstehen eindrucksvolle dreidimensionale Modelle der Nervenfasern im Gehirn (Bild oben).

Mediziner nutzen die fraktionelle Anisotropie häufig als Maß für die »Integrität« oder auch Leistungsfähigkeit der Faserbahnen in der weißen Substanz. So lassen sich per DTI beispielsweise bestimmte neurologische Erkrankungen diagnostizieren. Die Gruppe um Laurie Cutting von der Johns Hopkins School of Medicine in

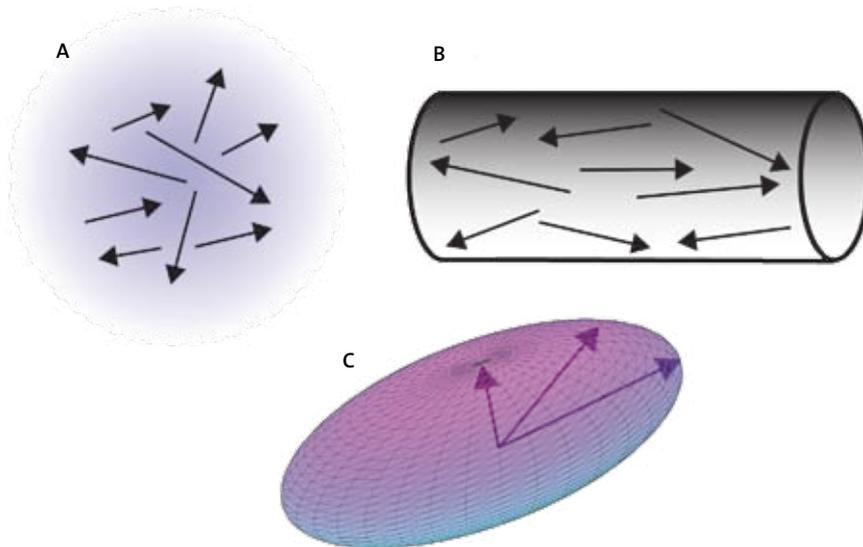
AUF EINEN BLICK

Die Spur des Wassers

1 Die Diffusions-Tensor-Bildgebung ist eine Variante der Magnetresonanztomografie, welche die Bewegung von Wassermolekülen im Gehirn misst.

2 Weil das Wasser in lang gestreckten Zellen wie Neuronen bevorzugt in Richtung der Längsachse diffundiert, erlaubt das Verfahren, Nervenfasern in der weißen Substanz sichtbar zu machen.

3 Neurowissenschaftler und Mediziner nutzen diese Methode, um die Verknüpfungen von Hirnarealen aufzuklären und neurologische Erkrankungen besser zu diagnostizieren.



ALLES IM FLUSS

Wassermoleküle sind ständig in Bewegung. Werden die Partikel nicht durch Barrieren aufgehalten, diffundieren sie gleichmäßig in alle Richtungen (siehe Pfeile in A). Stehen ihnen dagegen Zellmembranen im Weg – wie etwa in den dünnen, lang gestreckten Fortsätzen von Nervenzellen –, wandern die Wasserteilchen bevorzugt entlang der Faser (B). Forscher visualisieren die Diffusion in Nervenbahnen häufig als Ellipsoid (C), dessen Form durch die Bewegungsrichtungen des Wassers bestimmt wird. Die Orientierung der Längsachse stimmt dabei mit der vorherrschenden Wanderichtung überein.

Baltimore (USA) bemerkte etwa, dass Kinder mit einer Leseschwäche eine geringere fraktionelle Anisotropie in Arealen eines wichtigen Sprachnetzwerks aufweisen. Bei Schizophrenie wiederum ist dieser Wert in der weißen Substanz der für die kognitive Kontrolle zuständigen frontalen Hirnregionen erniedrigt.

Bei Verdacht auf Schlaganfall setzen Neurologen die Diffusionsbildgebung zur Frühdiagnose ein, denn in dem betroffenen Hirngewebe fällt die Diffusivität oft schon wenige Minuten nach dem Infarkt messbar ab. Und auch bei der Planung komplizierter chirurgischer Eingriffe kommt die Methode zum Einsatz: Damit die Ärzte bei Hirnoperationen keine wichtigen Nervenstränge verletzen, rekonstruieren sie zu vor den Verlauf der Faserbahnen mittels DTI.

KURZ ERKLÄRT

Ein **Voxel** ist das dreidimensionale Pendant zu einem Pixel, also ein quaderförmiges Raumelement.

Als **Tensor** wird ein mathematisches Objekt bezeichnet, das man sich vereinfacht als eine mehrdimensionale Anordnung von Zahlenwerten vorstellen kann.

Die **Diffusivität** beschreibt, wie stark sich Moleküle in einer Flüssigkeit bewegen. Unter **fraktioneller Anisotropie** verstehen Forscher ein Maß, das angibt, wie stark eine bestimmte Bewegungsrichtung in einer Flüssigkeit vorherrscht.

Verkabelungen der Psyche

Neuerdings nutzen auch Neurowissenschaftler die Diffusions-Tensor-Bildgebung immer häufiger für psychologische Forschungsprojekte. Wie Naama Barnea-Goraly und ihre Kollegen von der Stanford University 2005 herausfanden, hängt die fraktionelle Anisotropie direkt mit der Entwicklung kognitiver Fähigkeiten zusammen. Die Forscher bemerkten, dass im Zuge der Kindesentwicklung die FA-Werte unter anderem in Bereichen des Balkens und des vorderen Stirnhirns stark zunehmen. Diese präfrontalen Areale der Hirnrinde sind unter anderem an der Bildung des Arbeitsgedächtnisses, an der Verhaltenskontrolle sowie der Steuerung von Aufmerksamkeit beteiligt – Prozesse, die Kinder mit zunehmender Reife immer besser beherrschen. Den Anstieg der fraktionellen Anisotropie im Balken erklären die Forscher mit den neu erworbenen motorischen Fähigkeiten der

Sprösslinge, die mehr Querverbindungen zwischen den Gehirnhälften erforderten.

Umgekehrt scheint der Rückgang kognitiver und motorischer Leistungen im Alter mit der Degeneration von Faserbahnen in der weißen Substanz einherzugehen, wie die Gruppe von Natalie Zahr, ebenfalls von der Stanford University, 2009 herausfand.

Auch die Frage, auf welchen neuronalen Grundlagen bestimmte Persönlichkeitsmerkmale beruhen, untersuchen Wissenschaftler immer häufiger per DTI. 2008 entdeckten etwa Michael Cohen und Kollegen von der Universität Bonn, dass sowohl die Tendenz, neue Erfahrungen zu suchen, als auch die Abhängigkeit von sozialer Bestätigung mit der Ausbildung bestimmter Nervenfasern zusammenhängen. Die Arbeitsgruppe um Hikaru Takeuchi von der Tohoku-Universität in Sendai (Japan) konnte wiederum die Kreativität von Probanden mit der Integrität der weißen Substanz in manchen Hirnregionen, unter anderem dem vorderen Stirnhirn, den Basalganglien sowie dem Übergang vom Schläfen- zum Scheitellappen, in Verbindung bringen.

Obwohl die Diffusions-Tensor-Bildgebung heute bereits vielfältig genutzt wird, besteht noch Verbesserungspotenzial: So sind die Messungen sehr anfällig für Artefakte – etwa, wenn Probanden bei der Aufnahme ihren Kopf minimal bewegen. Gerade bei der Untersuchung von Kindern oder Kranken, die nicht lange stillhalten können, ist das ein großes Problem. Aber auch die relativ grobe Auflösung und die Empfindlichkeit des MRT-Magnetfelds für Störungen stellen die Wissenschaftler vor Herausforderungen. Zahlreiche Forschergruppen auf der ganzen Welt arbeiten aktuell daran, diese Effek-

te bereits während der Messung auszuräumen oder sie mit intelligenten Nachbearbeitungs-algorithmen zu minimieren.

Bei der Faserverfolgung am Computer muss man berücksichtigen, dass es sich nur um eine Rekonstruktion handelt – das Resultat entspricht nicht immer exakt den realen Nervenbahnen im Gehirn. Denn mit einer Voxelgröße von mehreren Kubikmillimetern können feinere Fasern schlicht nicht aufgelöst werden. Es ist beispielsweise häufig nicht ersichtlich, ob sie sich in einem Voxel kreuzen oder nur berühren und dann wieder auseinanderlaufen.

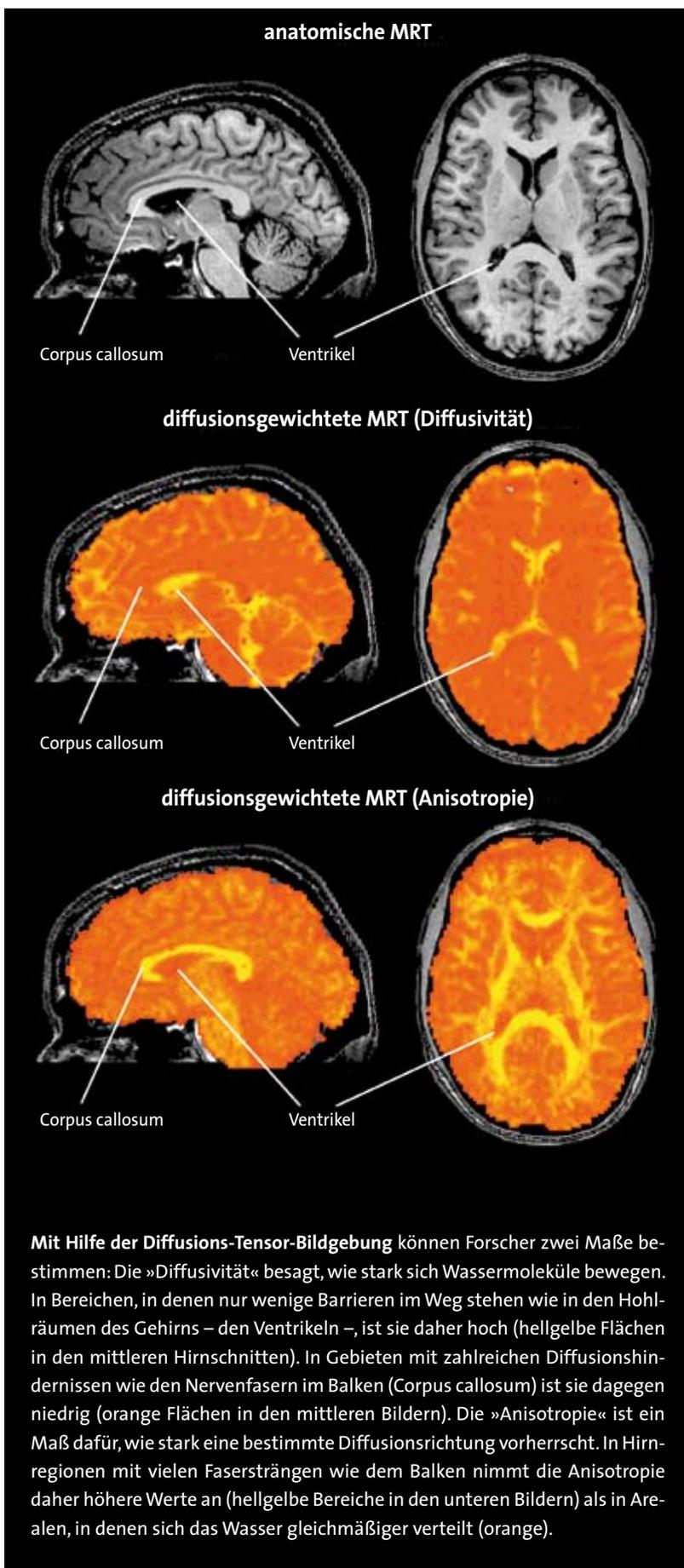
Um genauere Ergebnisse zu erhalten, haben Wissenschaftler verbesserte Verfahren zur Faserverfolgung entwickelt. Ansätze wie das »Q-Ball-Imaging« versuchen, in einem Voxel statt nur einer mehrere Diffusionsachsen gleichzeitig zu bestimmen. Allerdings dauert eine Aufnahme sehr viel länger als beim herkömmlichen DTI, denn an Stelle von sechs verschiedenen Diffusionsrichtungen muss der Scanner hierbei etwa 100 erfassen.

Qualitätstests im Labor

Wie gut die Algorithmen die Nervenbahnen rekonstruieren, können Wissenschaftler mit so genannten DTI-Phantomen überprüfen. Dabei stellen sie verschiedene Faserverläufe im Labor nach: Sie betten beispielsweise mit Polyesterfäden und einer Flüssigkeit gefüllte Röhrchen in eine Trägersubstanz – etwa so, dass sie sich in der Mitte kreuzen oder berühren. Dieses Modell schieben die Forscher dann in den Scanner und untersuchen per Computer den Verlauf der Stränge.

Eine weitere Möglichkeit zur Überprüfung der Faserverfolgung sind so genannte Tracing-Verfahren. Hierbei spritzen Wissenschaftler Farbstoffe in bestimmte Regionen eines toten Gehirns. Diese wandern im Verlauf mehrerer Monate in andere Hirnbereiche, und zwar über die Axone der weißen Substanz. Anschließend schneiden die Forscher das Organ in feine Scheiben und registrieren die angefärbten Nervenstränge.

Große Hoffnung setzen Neurowissenschaftler in die Kombination der Diffusions-Tensor-Bildgebung mit anderen Verfahren. So gibt es derzeit zwei prinzipielle Methoden, neuronale Verbindungen im Gehirn zu untersuchen: strukturelle, auf anatomischen Studien beruhende Ansätze wie DTI einerseits und die mathematische Analyse von EEG- oder fMRT-Signalen andererseits, die funktionelle Verknüpfungen zwi-



Mit Hilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung können Forscher zwei Maße bestimmen: Die »Diffusivität« besagt, wie stark sich Wassermoleküle bewegen. In Bereichen, in denen nur wenige Barrieren im Weg stehen wie in den Hohlräumen des Gehirns – den Ventrikeln –, ist sie daher hoch (hellgelbe Flächen in den mittleren Hirnschnitten). In Gebieten mit zahlreichen Diffusionshindernissen wie den Nervenfasern im Balken (Corpus callosum) ist sie dagegen niedrig (orange Flächen in den mittleren Bildern). Die »Anisotropie« ist ein Maß dafür, wie stark eine bestimmte Diffusionsrichtung vorherrscht. In Hirnregionen mit vielen Fasersträngen wie dem Balken nimmt die Anisotropie daher höhere Werte an (hellgelbe Bereiche in den unteren Bildern) als in Arealen, in denen sich das Wasser gleichmäßiger verteilt (orange).

QUELLEN

Barnea-Goraly, N. et al.: White Matter Development During Childhood and Adolescence: A Cross-Sectional Diffusion Tensor Imaging Study. In: *Cerebral Cortex* 15, S. 1848–1854, 2005

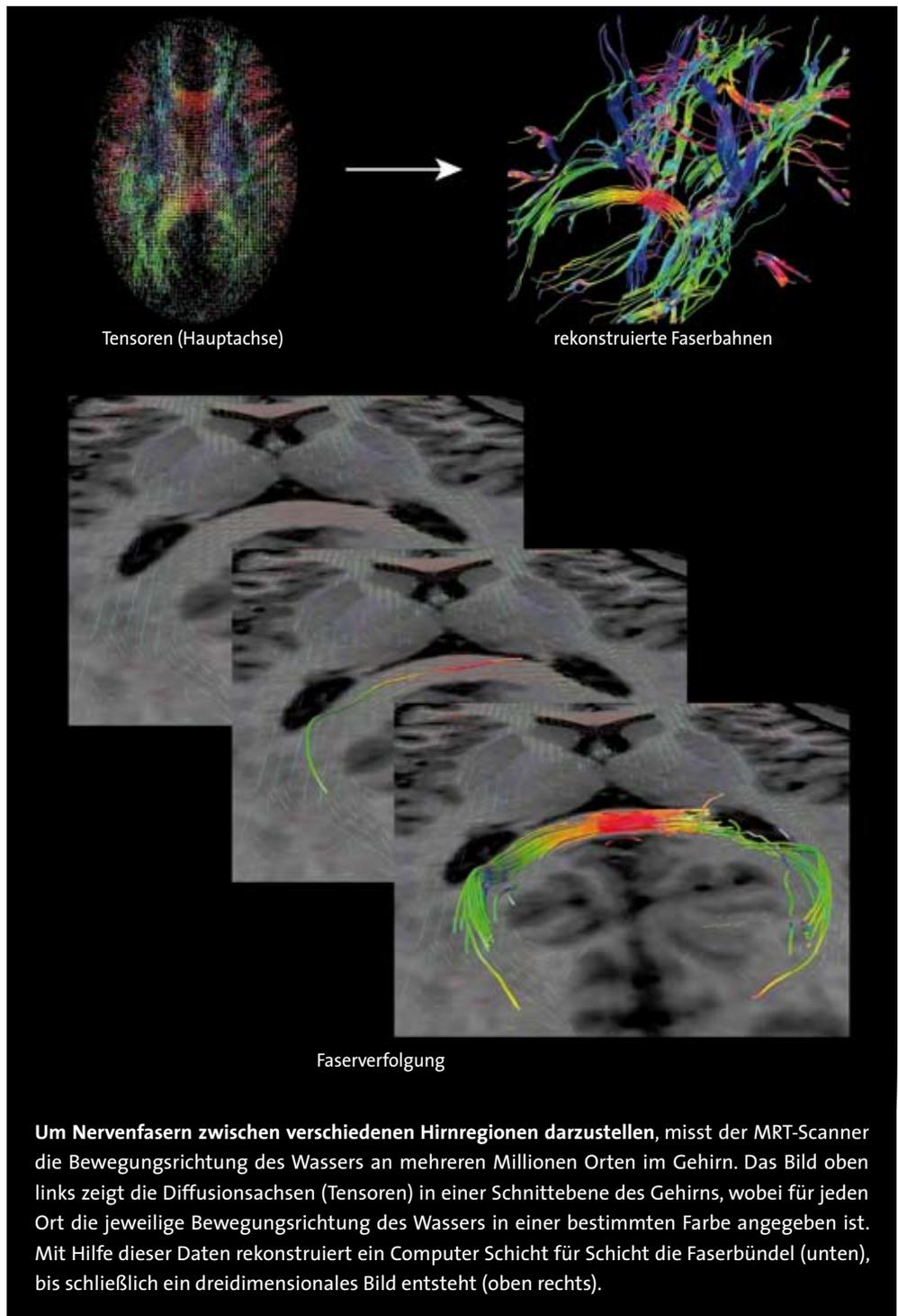
Basser, P. et al.: MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. In: *Biophysical Journal* 66, S. 259–267, 1994

Cohen, M.X. et al.: Connectivity-Based Segregation of the Human Striatum Predicts Personality Characteristics. In: *Nature Neuroscience* 12, S. 32–34, 2008

Rimrodt, S.L. et al.: White Matter Microstructural Differences Linked to Left Perisylvian Language Network in Children with Dyslexia. In: *Cortex* 46, S. 739–749, 2010

Takeuchi, H. et al.: White Matter Structures Associated with Creativity: Evidence from Diffusion Tensor Imaging. In: *Neuroimage* 51, S. 11–18, 2009

Zahr, N.M. et al.: Problem Solving, Working Memory, and Motor Correlates of Association and Commissural Fiber Bundles in Normal Aging: A Quantitative Fiber Tracking Study. In: *Neuroimage* 44, S. 1050–1062, 2009



Um Nervenfasern zwischen verschiedenen Hirnregionen darzustellen, misst der MRT-Scanner die Bewegungsrichtung des Wassers an mehreren Millionen Orten im Gehirn. Das Bild oben links zeigt die Diffusionsachsen (Tensoren) in einer Schnittebene des Gehirns, wobei für jeden Ort die jeweilige Bewegungsrichtung des Wassers in einer bestimmten Farbe angegeben ist. Mit Hilfe dieser Daten rekonstruiert ein Computer Schicht für Schicht die Faserbündel (unten), bis schließlich ein dreidimensionales Bild entsteht (oben rechts).

schen Hirnregionen herstellt. Die anatomischen Daten können Forscher beispielsweise dafür nutzen, die Algorithmen für funktionelle Studien zu überprüfen.

In diesem Zusammenhang versuchen derzeit Forscher mehrerer amerikanischer Universitäten im Verbund des Human Connectome Project, eine Karte aller großen Nervenverbindungen zwischen den Arealen des menschlichen Gehirns zu erstellen – unter anderem

mittels DTI. Auf Basis dieses ambitionierten Projekts sollen Wissenschaftler und Ärzte in Zukunft aus einem komplexen Verschaltungsdiagramm die Kommunikationswege einzelner Hirnregionen ablesen können. ~

Rainer Goebel ist Professor für kognitive Neurowissenschaften an der Universität Maastricht.

Jan Zimmermann schreibt bei ihm zurzeit seine Doktorarbeit.

MIT FREDL GEN VON RAINER GOEBEL