Der schöne Schein der Magnetresonanz-Tomografie des Gehirns. Bilder des Unsichtbaren als Modelle der Wirklichkeit

VON
JENS FRAHM

Ziel der Naturwissenschaften ist es, die Natur und das, was sie zusammenhält, zu verstehen. Das bedeutet, die Stoffe und Materialien zu analysieren, die Wechselwirkungen und Mechanismen aufzuklären und die Naturgesetze festzustellen. Leider können wir das nur in sehr begrenztem Umfang mit unseren eigenen Sinnesorganen bewerkstelligen. Die Geschichte der Naturwissenschaften ist daher seit langem auch eine Geschichte der technischen Errungenschaften und Erfindungen, die es unserem bescheidenen Körper ermöglichen sollen, seine Empfindlichkeit zu verbessern – beispielsweise durch Fernrohr und Mikroskop für das Auge.

Leider erkaufen wir diesen Fortschritt damit, daß wir uns bei einer Darstellung des eigentlich nicht Sichtbaren – gewissermaßen blind – auf die eingesetzten Geräte oder Verfahren verlassen müssen. Sie zeigen uns Dinge, die wir eben nicht mehr selbst sehen können und von denen wir daher glauben, daß wir ihre Wirklichkeitsnähe nicht mehr direkt beurteilen können. Ob oder wie weit dies allerdings überhaupt möglich ist, wirft weitergehende Fragestellungen auf, die über den Rahmen dieses Beitrages hinausgehen. So sollen die modulierte Wahrnehmung, die unser eigenes Gehirn aus unseren Sinneseindrücken rekonstruiert, oder gar grundsätzlichere, erkenntnistheoretische Probleme nicht Gegenstand unserer Betrachtungen sein.

In besonderem Maße gelten die Probleme einer künstlichen Visualisierung für alle diejenigen Verfahren, die im Rahmen des Abbildungsprozesses auf den Computer zurückgreifen und sich bei der Darstellung auf die Berechnung eines Bildes verlassen, das es in dieser Form ursprünglich gar nicht gegeben hat. Als Beispiel soll die Magnetresonanz-Tomografie (MRT) dienen, die eben nicht wie ein Mikroskop (oder Endoskop) ein inneres Bild aus dem Körper aufnimmt und irgendwie herausprojiziert, sondern mit technischen Hilfsmitteln Radiofrequenzsignale von Wassermolekülen im Gewebe anregt, diese räumlich kodiert, aufzeichnet, zu einem Bild verrechnet und es uns beispielsweise wie in Abb. 1 als Abbild unseres Gehirns präsentiert. In der Tat sehen MRT-Bilder oft überraschend ähnlich aus wie wirkliche, anatomische Schnittbilder durch

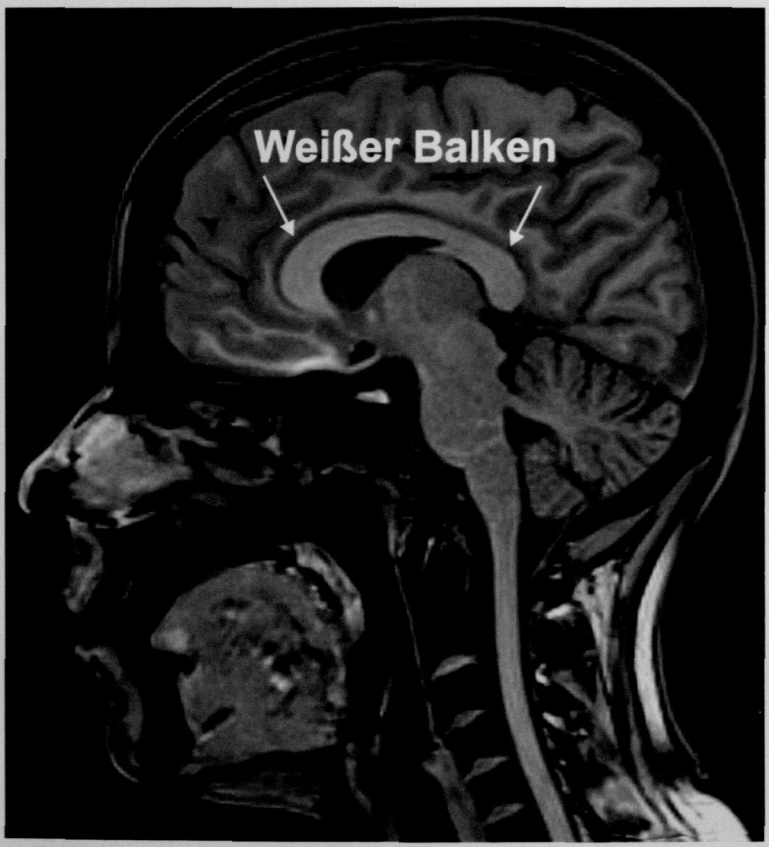

Abb. 1: Anatomische Darstellung einer mittleren Schnittebene durch das menschliche Gehirn mit Hilfe der Magnetresonanz-Tomografie. Die graue Hirnsubstanz in der kortikalen Rinde erscheint dunkler als die weiße Hirnsubstanz aus Nervenfasern. Die zentrale Struktur der weißen Substanz, der weiße Balken (Corpus Callosum), verbindet kortikale Zentren der rechten und linken Hemisphäre des Gehirns.

ein menschliches Gehirn – zumindest solange wir es nicht beliebigen Farbkodierungen oder anderen Nachverarbeitungstechniken unterwerfen. Falschfarbenbilder demonstrieren auf besonders eindrucksvolle Weise die Willkür vieler Computer-Darstellungen, da sie durch Farbumschläge Grenzen einführen, die oft keinerlei (anatomische) Entsprechungen im Original haben.

Vor einer Diskussion über den Nutzen oder die Gefahr des Bildes in der Wissenschaft ist festzustellen, daß das naturwissenschaftliche *Bild* der Wirklichkeit in Wahrheit nur ein *Modell* der Wirklichkeit ist. Statt direkt die Wirklichkeit zu untersuchen, beschäftigen sich die Naturwissenschaftler in der Regel mit den Modellen und der Modellbildung. So werden im Rahmen des wissenschaftlichen Fortschritts ständig neue Modelle entworfen, geprüft, verworfen, verbessert und trotz ihrer möglichen Mängel genutzt, um konkrete Fragen an die Natur zu stellen und zu beantworten. Dieses Spannungsfeld zwischen Bild und Wirklichkeit soll an einem speziellen MRT-Verfahren illustriert werden, das eine Darstellung der Nervenfaserbahnen in unserem Gehirn ermöglicht.

Das Schöne

Die Abb. 1 zeigt die von den Zellkörpern der Nervenzellen gebildete graue Hirnsubstanz der kortikalen Rinde in grauen Tönen. Die weiße Hirnsubstanz erscheint dagegen in solchen anatomischen MRT-Bildern als homogenes helles Signal. Sie besteht aus den Nervenfaserverbindungen zwischen den funktionellen Zentren in der grauen Hirnsubstanz. Die zentrale Struktur in der Mitte des Gehirns ist der weiße Balken (*Corpus Callosum*). Hier kreuzen alle Nervenfasern, die gleichartige funktionelle Zentren in der Großhirnrinde der linken und rechten Hälfte unseres Gehirns miteinander verbinden. Ob es gelingen kann, diese Verbindungen wirklichkeitsnah abzubilden, soll im folgenden untersucht werden.

Die Abb. 2 präsentiert ein dem aktuellen Forschungsstand entsprechendes Ergebnis: die Rekonstruktion aller kreuzenden Nervenfaserbahnen des weißen Balkens einer gesunden Versuchsperson. In diesem Fall zeigt dieser *farbige Abglanz der Natur* die lokale Richtung der Faserbahnen an. Ob allerdings der Anspruch auf Korrektheit gerechtfertigt werden kann oder der schöne Schein derartiger Bilder nur der Komplizenschaft von Wissenschaft, Öffentlichkeit und Medien geschuldet ist, gilt es im Detail zu prüfen.

Das Reale – Modellierung der Nervenfaserbahnen im Gehirn

Ziel dieses Abschnittes ist es, die Methode, mit der die Nervenfaserbahnen des menschlichen Gehirns rekonstruiert werden können, Schritt für Schritt zu erläutern, um anschließend in einem weiteren Abschnitt die Schwachstellen aufzuzeigen, die bei der Gewinnung solcher Bilder unvermeidbar auftreten. Erst die genaue Kenntnis der Verfahren ermög-

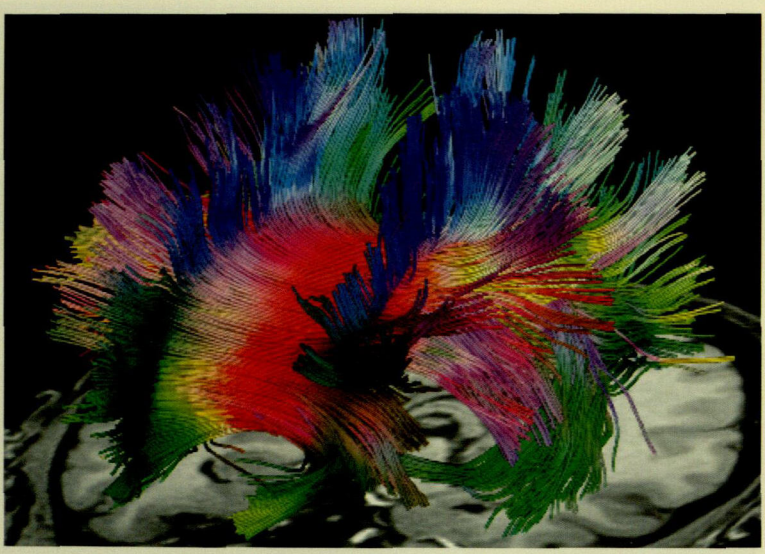

Abb. 2: Darstellung von Nervenfaserbahnen, die den weißen Balken kreuzen. Die Bahnen wurden aus Daten der diffusionsgewichteten Magnetresonanz-Tomografie rekonstruiert, die Unterschiede in der molekularen Beweglichkeit der Wassermoleküle im Gewebe aufzeichnet. Die Farbgebung entspricht der lokalen Richtung der Faserbahn: rot = rechts-links, grün = vorne-hinten, blau = oben-unten. Der Blickwinkel ist von vorne rechts oben auf das Gehirn bzw. den Kopf.

licht ihre Analyse: die Demontage der Glaubwürdigkeit, das Zerreißen des schönen Scheins, oder zumindest doch die kritische Bewertung der Verläßlichkeit der Ergebnisse.

Die Grundlage der Methode ergibt sich aus der unterschiedlichen molekularen Beweglichkeit des Wassers im Hirngewebe. Das für die Darstellung der Abb. 2 verwendete Verfahren stellt sich daher als eine Kombination der MRT mit einer Messung dieser Bewegungs-Eigenschaften heraus. Die erste Frage lautet daher: wie bewegen sich Wassermoleküle im Gewebe, und mit welchen Gesetzmäßigkeiten (oder Modellen) kann dieser Vorgang (quantitativ) beschrieben werden? Eine Annäherung ermöglicht Abb. 3, welche die Bewegung als freien Diffusionsprozeß eines einzelnen Moleküls (Abb. 3a) bzw. eines Ensembles unterschiedlich schneller Moleküle darstellt (Abb. 3b, c). Freie Diffusion findet man in der Regel nur in fluiden Medien und im Gehirn beispielsweise in den mit cerobrospinaler Flüssigkeit gefüllten Hirnkammern (schwarzer Bildanteil direkt unterhalb des weißen Balkens in Abb. 1).

Im zellulären Gewebe des Gehirns stößt jedes Molekül nach einer gewissen Diffusionszeit an eine molekulare Wand, die seine weitere Entfernung vom Ursprungsort behindert (Abb. 3d). Man spricht daher auch von eingeschränkter Diffusion, die in der grauen Hirnsubstanz vor allem durch die Membranen der Nervenzellkörper verursacht wird. Eine weitere Besonderheit ergibt sich in der weißen Hirnsubstanz. Sie besteht aus gebündelten Nervenfasern, die über längere Distanzen eine gemeinsame Vorzugsrichtung besitzen. Hier gilt die eingeschränkte Diffusion im wesentlichen nur für zwei Raumrichtungen, während die Bewegung in Richtung der Nervenfaserbahn – entlang der mit Myelin ummantelten Nervenzellfortsätze – nahezu ohne Begrenzung fortgeführt werden kann (Abb. 3e). Diese Art der Bewegung wird als anisotrop bezeichnet. Da sie im Gehirn vor allem auf die weiße Substanz zutrifft, ergibt sich durch

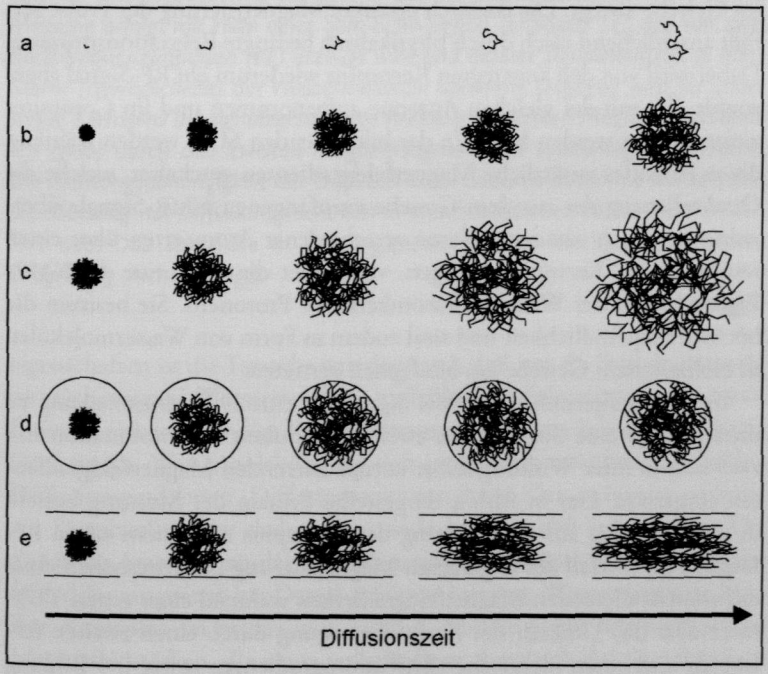

Abb. 3: Schematische Beschreibung der Bewegung von Wassermolekülen im Hirngewebe als Diffusionsprozeß. (a) Freie Bewegung eines einzelnen Moleküls und (b, c) vieler Moleküle mit langsamer bzw. schneller Diffusion. (d) Eingeschränkte Bewegung durch das Erreichen zellulärer Grenzen. (e) Eine anisotrop eingeschränkte Bewegung führt zu einer Vorzugsrichtung der Bewegung entlang der am wenigsten eingeschränkten Richtung.

eine bildgebende MRT-Messung der Diffusion, das heißt ihrer Anisotropie und Hauptdiffusionsrichtung, die Möglichkeit, die Nervenfaserbahnen aufgrund der durch ihre Struktur verursachten dynamischen Eigenschaften der Wassermoleküle zu identifizieren und in ihrem Richtungsverlauf zu charakterisieren.

Die Messung der Diffusion kann auf besonders elegante Weise mit der der MRT zugrundeliegenden Technik der nuklearmagnetischen Resonanz (NMR) erfolgen. Bereits vor der Entwicklung der bildgebenden MRT wurde ein Meßverfahren beschrieben, das – ohne räumliche Auflösung – die Diffusionseigenschaften einer Probe bestimmen kann.[1] Zunächst daher einige Worte zur grundlegenden Technik.

Das Grundexperiment der NMR bzw. MRT findet in einem starken Magnetfeld statt und benötigt zumindest einen Radiofrequenzimpuls (RF), der mit Hilfe einer RF-Antenne die Kernspins der Wassermoleküle im Gewebe anregt. Die dadurch erzeugte Magnetisierung der Probe zerfällt anschließend rasch durch physikalisch bedingte Relaxationsprozesse. Dabei wird von den angeregten Kernspins wiederum ein RF-Signal abgestrahlt, das mit der gleichen Antenne aufgenommen und im Computer aufgezeichnet werden kann. In der bildgebenden MRT werden während dieses Ablaufes zusätzliche Magnetfeldgradienten geschaltet, welche die Ortskodierung der aus dem Gewebe empfangenen NMR-Signale übernehmen.[2] Auch wenn die Kerne verschiedener Atomsorten über einen resultierenden Kernspin verfügen, verwendet die MRT nur die NMR-Eigenschaften der Wasserstoffatomkerne (= Protonen). Sie besitzen die höchste Empfindlichkeit und sind zudem in Form von Wassermolekülen in biologischem Gewebe am häufigsten vertreten.

Um das aufgezeichnete NMR-Signal für eine Diffusionsmessung zu nutzen, wird eine Sequenz aus zwei RF-Impulsen in Kombination mit zwei sich in ihrer Wirkung selbst kompensierenden Magnetfeldgradienten eingesetzt. Das in Abb. 4 dargestellte Prinzip der Messung besteht in einer Abfolge aus (i) Anregung der Kernspins mit einem ersten RF-Impuls, (ii) Zerfall der angeregten Magnetisierung in Anwesenheit eines diffusionskodierenden Magnetfeldgradienten während eines ersten TE/2-Intervalls, (iii) Umkehr der Zerfallsbewegung durch einen zweiten RF-Impuls und einen identischen Diffusionsgradienten sowie (iv) Bildung eines Echosignals zum Zeitpunkt TE. Für die Messung von Diffusions-

1 E. O. Stejskal, J. E. Tanner: *Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient* (J Chem Phys. 1965; 42, 288-292.)

2 P. C. Lauterbur: *Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance* (Nature. 1973; 242, 190-191.)

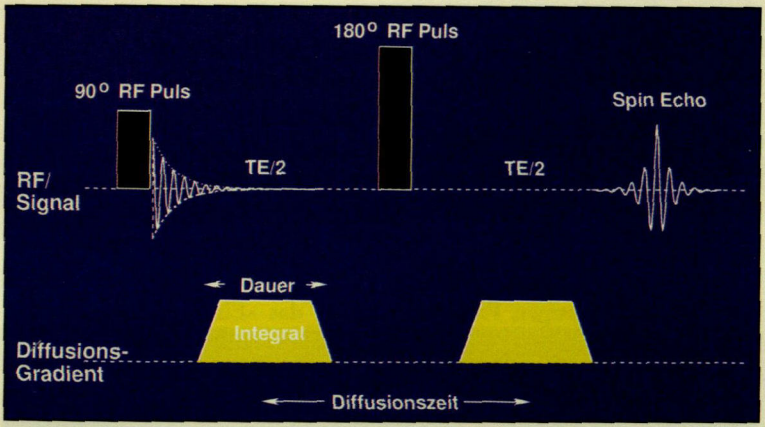

Abb. 4: Magnetresonanz-Tomografie des Diffusionsprozesses. Die primäre Messung erfolgt mit Hilfe eines Spin-Echo-Signals (Echozeit TE), das von zwei Radiofrequenzimpulsen (RF) erzeugt wird und dessen Signalintensität je nach Stärke (Beweglichkeit) der Wassermoleküle abnimmt. Dagegen wird für unbewegte Kernspins die signalzerstörende Wirkung des ersten Magnetfeldgradienten (gelb) durch den zweiten Magnetfeldgradienten vollständig kompensiert. Die Richtungsabhängigkeit der Diffusion kann dadurch bestimmt werden, daß die Messung mit Diffusionsgradienten in unterschiedlichen Richtungen wiederholt wird. Das Spin-Echo ist Ausgangspunkt für eine Hochgeschwindigkeits-Bildgebung (nicht gezeigt).

eigenschaften ist die Tatsache entscheidend, daß nur die Signale stationärer (unbewegter) Wassermoleküle nach ihrer Defokussierung im ersten Intervall eine vollständige Refokussierung im zweiten Intervall erfahren. Für bewegte Wassermoleküle, die sich in der Zeit zwischen den beiden Diffusionsgradienten (Diffusionszeit) von ihrem Ort entfernen, entsteht ein Signalverlust, der dadurch zustande kommt, daß jeder andere Ort durch die Anwesenheit der Diffusionsgradienten einer anderen Magnetfeldstärke ausgesetzt ist. Damit erfahren bewegte Wassermoleküle bzw. ihre Kernspins im ersten und zweiten TE/2-Intervall unterschiedliche Magnetfeldstärken, die einen vollständigen Ausgleich der Signalverluste verhindern. Der Signalverlust ist umso größer, je weiter sich die Moleküle vom Ausgangsort entfernen, also je schneller die molekulare Bewegung bzw. je größer der Diffusionskoeffizient ist. Aus mindestens zwei Messungen mit unterschiedlichen Gradientenstärken, die ebenfalls Einfluß auf den Signalverlust haben, läßt sich der Diffusionskoeffizient errechnen.

Um die geschilderte Diffusionsmessung in einem Bild räumlich aufzulösen, kann sie mit der MRT kombiniert werden. Dazu wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten zahlreiche technische Varianten vorgeschlagen. Da für Untersuchungen am Menschen jedoch dem Problem begegnet werden muß, daß die Bewertung kleinster Bewegungen im Mikrometerbereich nicht durch unvermeidbare Körperbewegungen des Patienten korrumpiert wird, verwendet man für die diffusionsgewichtete Bildgebung ausschließlich Hochgeschwindigkeits-Messverfahren.[3] Mit Meßzeiten einzelner MRT-Bilder, die nur Bruchteile einer Sekunde betragen, wird derartigen Problemen durch das »Einfrieren« eventueller Bewegungen in einem »Schnappschuß« effektiv begegnet. Zu diesem Zweck nutzt man das diffusionsgewichtete Spin-Echo-Signal in Abb. 4 als Ausgangspunkt einer entsprechenden MRT-Sequenz.[4]

Für die avisierte Rekonstruktion von Nervenfaserbahnen im Gehirn ist die Messung diffusionsgewichteter MRT-Bilder allerdings nur der erste Schritt. Wie in Abb. 3 angedeutet, müssen wir die Diffusionsmessung für eine angemessene Charakterisierung der weißen Hirnsubstanz richtungsabhängig beschreiben. Statt, wie in Abb. 4, mit nur einem einzigen Diffusionsgradienten nur einen einzigen (mittleren) Diffusionskoeffizienten in jedem Bildpunkt zu bestimmen, muß die Messung daher um Diffusionsgradienten in möglichst vielen Raumrichtungen erweitert werden. Die anschließende Berechnung sollte als Ergebnis mehrere Diffusionskoeffizienten in definierten Richtungen ergeben. Sind die entsprechenden Werte sehr verschieden, wie für die Nervenfaserbahnen der weißen Hirnsubstanz zu erwarten, dann ergibt sich daraus ein Index für die Anisotropie der Wasserbewegung sowie die Möglichkeit, eine Hauptdiffusionsrichtung zu berechnen. Die einzelnen Schritte von der Bestimmung der Anisotropie über die Darstellung der Hauptdiffusionsrichtung bis hin zur Verfolgung von Faserbahnen sind in den Bildern der Abb. 5 zusammengestellt.

Das einfachste Modell für die Bestimmung der lokalen Bewegungsanisotropie ist der Diffusionstensor. In vereinfachter Form repräsentiert er die tatsächliche Bewegung durch die Angabe von drei Hauptrichtungen mit den dazugehörigen Diffusionskoeffizienten. Für die zugrunde-

3 J. Frahm, A. Haase, D. Matthaei, K. D. Merboldt, W. Hänicke: *Rapid NMR imaging using stimulated echoes* (J Magn Reson. 1985; 65, 130-135).

4 S. Rieseberg, M. Küntzel, K. D. Merboldt, J. Frahm: *Diffusion tensor imaging using partial Fourier single-shot stimulated echo acquisition mode magnetic resonance imaging with projection onto convex subsets reconstruction* (Magn Reson Med. 2005; 54, 486-490.)

liegende Messung der diffusionsgewichteten MRT sind mindestens ein Bild ohne Diffusionswichtung sowie sechs diffusionsgewichtete Bilder mit verschiedenen Gradientenrichtungen notwendig – also sieben Einzelmessungen. In der Praxis ergeben sich allerdings wesentlich robustere Ergebnisse, wenn die Anzahl der Richtungen auf beispielsweise 24 erhöht wird und diese sich gleichmäßig über die Oberfläche einer Kugel verteilen (Ikosaeder-Schema). Auf diese Weise sind auch die hier verwendeten Karten der Anisotropie (Abb. 5a) und der farbkodierten Hauptdiffu-

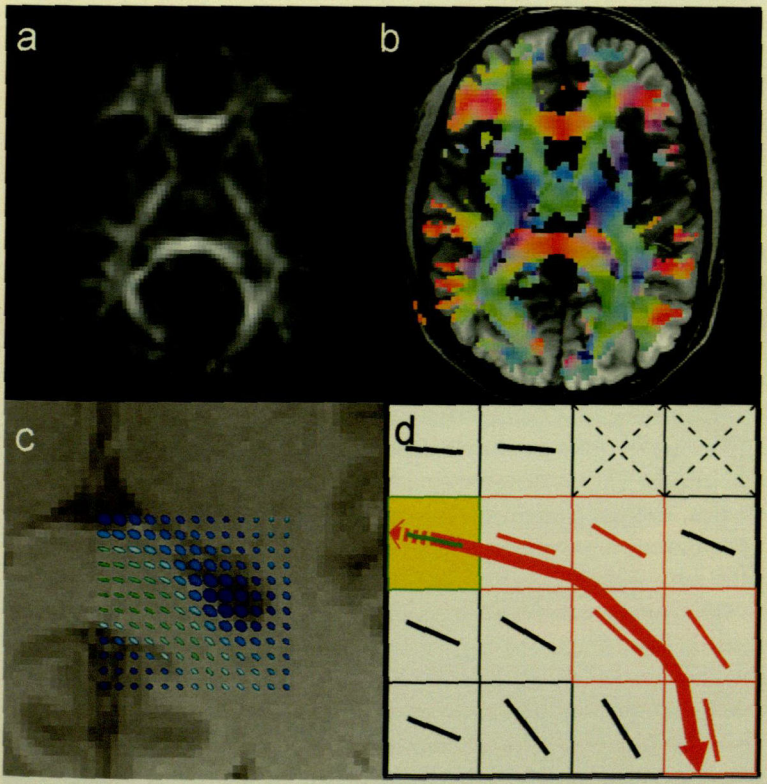

Abb. 5: Verfolgung von Nervenfaserbahnen mit der diffusionsgewichteten Magnetresonanz-Tomografie. (a) Die Karte der Anisotropie ergibt ein Bild der weißen Hirnsubstanz. (b) Ihre Farbkodierung (wie in Abb. 2) entspricht der lokalen Hauptdiffusionsrichtung und damit der Richtung der Nervenfaserbahn. (c) Darstellung der lokalen Hauptdiffusionsrichtung mit Hilfe des Diffusionsellipsoids (hinterer Bereich des weißen Balkens). (d) Vorschrift zur Identifikation fortlaufender Faserbahnen. Detaillierte Erläuterungen im Text.

sionsrichtung (Abb. 5b) aus dem menschlichen Gehirn gemessen und berechnet worden.[5] Wie erwartet, ergibt das Bild hoher Anisotropie (helle Bereiche in Abb. 5a) fast ausnahmslos eine Darstellung der weißen Hirnsubstanz aus stark gerichteten Faserbündeln. In der gewählten Bildebene in transversaler Schnittführung durch das Gehirn geben rote Farben Hauptdiffusionsvorgänge in Rechts-links-Richtung an, während grüne Farben für Vorne-hinten-Richtungen kodieren (Abb. 5b). Blaue Farben weisen auf Diffusionsrichtungen senkrecht zur Bildebene.

Die vereinfachte mathematische Form des Diffusionstensors mit drei Diffusionsrichtungen läßt sich besonders anschaulich darstellen, wenn man die drei Diffusionswerte als die drei Hauptachsen eines Ellipsoids interpretiert (Abb. 5c). Im isotropen Fall, etwa in der cerebrospinalen Flüssigkeit der Hirnkammern, sind alle drei Diffusionswerte gleich groß, so daß sich für das Diffusionsellipsoid eine Kugel ergibt (blau in Abb. 5c). Für ein stark gerichtetes Bündel aus Nervenfasern erhält man jedoch im wesentlichen nur eine Vorzugsrichtung mit einem Diffusionswert, der sehr viel höher ist als die beiden anderen. Dementsprechend verformt sich der Diffusionsellipsoid zu einer Zigarre (grün). In dem in Abb. 5c gezeigten Bildausschnitt findet man diese Formen vor allem in denjenigen Bildpunkten, die den hinteren weißen Balken mit seinen besonders ausgeprägten Nervenfaserverbindungen betreffen. Bemerkenswert ist, daß die (visuelle) Aneinanderreihung der jeweils etwas anders gerichteten Diffusionsellipsoide benachbarter Bildpunkte bereits intuitiv eine Verknüpfung zu einer kontinuierlichen Bahn nahelegt. Dieser Gedanke kann in der Tat als einfache (mathematische) Vorschrift so formuliert werden, daß ein Computer ohne manuelle Intervention entsprechende Verknüpfungen vornimmt und als dreidimensionale »Fäden« visualisiert (Abb. 5d).

Die Grundannahme der Traktografie von Nervenfaserbahnen besteht dabei in einer Gleichsetzung der Hauptbewegungsrichtung mit der zugrundeliegenden Faserbahn.[6] Ausgehend von einem beliebig wählbaren Startpunkt (gelb in Abb. 5d), wird die Hauptdiffusionsrichtung bis zum Rand des Bildpunktes fortgeschrieben, um von dort mit der Hauptdiffusionsrichtung des benachbarten Bildpunktes fortgesetzt zu werden. Der Algorithmus führt diesen Vorgang sukzessive von Bildpunkt zu Bildpunkt aus, und zwar in beiden Richtungen vom Startort. Es ist auch zu

5 M. Küntzel: Dissertation. Fakultät für Physik, Universität Göttingen (2006)

6 S. Mori, B. J. Crain, V. P. Chacko, P.C. van Zijl: *Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imagin.* (Ann Neurol. 1999; 45, 265-269).

beachten, daß die Faserverfolgung dreidimensional verläuft, da die Bildpunkte in Wirklichkeit keine Quadrate, sondern Würfel repräsentieren und die Hauptdiffusionsrichtungen (als Diffusionsellipsoid) ohnehin dreidimensional bestimmt werden. Die automatische Fortschreibung wird durch verschiedene Abbruchkriterien eingeschränkt, die beispielsweise eine Mindest-Anisotropie in einem Bildpunkt verlangen oder die maximale Krümmung einer Bahn zwischen zwei benachbarten Bildpunkten begrenzen.

Die Abb. 6 zeigt Nervenfaserbahnen, die als Assoziationsbahnen vornehmlich kortikale Zentren des Gehirns von vorne nach hinten (und umgekehrt) verbinden. Dabei wurden zwei unterschiedliche Farbgebungen gewählt, die einerseits wie in Abb. 2 der lokalen Hauptdiffusionsrichtung bzw. der Richtung des Faserbündels entsprechen (Abb. 6a), andererseits jedoch dazu dienen, einzelne Faserstränge voneinander zu unterscheiden. Um letzteres zu erreichen, ist es in der Regel notwendig, nicht nur ein Startgebiet für die automatische Traktografie zu definieren, sondern ein zweites (Ziel-)Gebiet, das von den gewünschten Nervenfaserbahnen aufgrund anatomischer Vorkenntnisse oder anderer Erwartungen ebenfalls erreicht oder durchquert werden sollte. Die Gesamtheit der Nervenfaser-

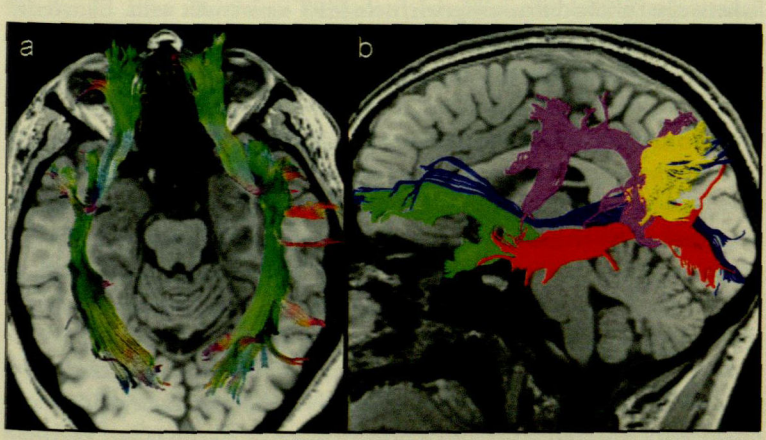

Abb. 6: Darstellung von Nervenfasern, die als Assoziationsbahnen kortikale Zentren des Gehirns in anteriorer-posteriorer Richtung verbinden. (a) Ansicht von oben mit einer Farbgebung, die (wie in Abb. 2) der lokalen Richtung der Faserbahn entspricht. (b) Seitenansicht der einzelnen, farblich getrennten Faserbündel: grün = Fasciculus uncinate, blau = F. occipitofrontalis, rot = F. longitudinalis inferior, violett = F. longitudinalis superior, gelb = F. occipitalis perpendicularis.

bahnen in Abb. 2, die den weißen Balken kreuzen, wurde durch die Definition nur eines Startgebietes erzielt, das den gesamten Balken in einer zentralen sagittalen Schnittführung wie in Abb. 1 markiert. Die differenzierten Assoziationsbahnen in Abb. 6b erforderten dagegen zur Trennung benachbarter Bahnen eine geeignete Definition von jeweils zwei eingrenzenden Gebieten.

Das Reale – Verschwiegene Probleme

Mit der Abb. 6 sind wir wieder bei den schönen Bildern angelangt. Ihr ästhetischer Eindruck und ihre suggestive Kraft vermögen oft mehr zu überzeugen, als uns alle reale Vernunft gestatten sollte. Wir müssen daher kritisch fragen, ob dieses Bild der Wirklichkeit entspricht, oder etwas bescheidener, ob es zumindest ein brauchbares Modell ist. In der Tat muß bei genauer Betrachtung der im vorigen Abschnitt vorgestellten Ansätze auf erhebliche Schwierigkeiten aufmerksam gemacht werden, wobei die Gesamtheit der Vergehen von schlecht gerechtfertigten Annahmen und groben Vereinfachungen bis zu tatsächlichen Fehlern reicht.

Ein erstes – vielleicht unerwartetes – Problem von hoher praktischer Relevanz hat nicht einmal mit der Diffusionsmessung (Abb. 4), sondern mit dem Hochgeschwindigkeits-Meßverfahren zu tun, das bisher üblicherweise für die diffusionsgewichtete MRT verwendet wird. Durch die physikalischen Eigenschaften der von dieser echo-planaren MRT-Technik genutzten Signale (Gradientenechos) führt das Verfahren unter bestimmten Voraussetzungen zu erheblichen Verzerrungen und Signalveränderungen in den gemessenen MRT-Bildern. Diese Probleme werden von unvermeidbaren Magnetfeldveränderungen im Körper verursacht, die durch die Nachbarschaft verschiedener Gewebe (Hirngewebe, Knochen, Luft) entstehen. Da die mit der diffusionsgewichteten echo-planaren MRT ermittelten Nervenfaserbahnen jedoch anatomischen MRT-Aufnahmen, die von den Verzerrungen nicht betroffen sind, zur genauen räumlichen Zuordnung überlagert werden, kann dies unter Umständen zu erheblichen Abweichungen und fehlerhaften Zuordnungen führen. Insbesondere für klinische Anwendungen ist eine unsichere räumliche Darstellung der Nervenfaserbahnen auf keinen Fall akzeptabel. Trotz dieser Bedenken wird die echo-planare MRT zur Zeit fast überall für die diffusionsgewichtete MRT eingesetzt, da sie Bilder mit einem guten Signal-zu-Rausch-Verhältnis liefert. Das Verzerrungsproblem wird dabei weitestgehend ignoriert.

Sämtliche in diesem Beitrag dargestellten Ergebnisse wurden dagegen mit einer alternativen Hochgeschwindigkeitstechnik gewonnen, die in

unserem Labor entwickelt wurde. Das Verfahren verwendet andere NMR-Signale (stimulierte Echos) als die echo-planare MRT, die von den genannten Problemen grundsätzlich nicht betroffen sind, dafür aber ein etwas kleineres Signal-zu-Rausch-Verhältnis liefern. Dennoch erscheint dieser Nachteil tolerierbar, wenn sich damit anatomisch korrekte Faserbahnen errechnen lassen, die anderen (konventionellen) MRT-Aufnahmen direkt überlagert werden können. Die bisherige wissenschaftliche wie klinische Praxis zeigt jedoch, daß in diesem Fall das Bemühen um ein möglichst genaues Abbild der Wirklichkeit nicht immer im Vordergrund steht, wohl aber die oberflächliche Schönheit, die durch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis erreicht wird. Es werden also wissentlich substantielle Ungenauigkeiten übersehen.

Ein zweites Problem ergibt sich aus dem implizit angenommenen Strukturmodell des Hirngewebes, das die komplexe Kompartimentierung des Wassers im Gewebe außer acht läßt und in gröbster Vereinfachung durch die Annahme mittlerer Eigenschaften ersetzt. Beispielsweise umfaßt der innere Aufbau der weißen Hirnsubstanz hochorganisierte intraaxonale Strukturen, die axonale Membran, die ummantelnden Myelinschichten, ihre Versorgung durch Oligodendrozyten, Astrozyten und eine große Anzahl weiterer, spezialisierter Zellen, das System intrakranieller Gefäße und schließlich die makroskopische Bündelung der Fasern. In allen Bereichen befinden sich Wassermoleküle mit unterschiedlichen Bewegungsmöglichkeiten. Dennoch geht die Traktografie davon aus, daß die groben Unterschiede zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz als Rechtfertigung dafür dienen können, »homogene« Eigenschaften für die Messung eines jeden Bildpunktes anzusetzen.

Eine dritte, dem vorigen Problem eng verwandte Schwierigkeit betrifft das dynamische Modell der Wasserbewegung im Hirngewebe, das der diffusionsgewichteten MRT zugrunde gelegt wird. Die Beschreibung als passiver Diffusionsprozeß wird der Realität nur unvollständig gerecht. Wassermoleküle sind daran beteiligt, wenn Blut fließt, das Gewebe perfundiert und mit Nährstoffen versorgt wird, Moleküle im Inneren von Zellen aktiv transportiert oder Ionen durch Zellmembranen gepumpt werden. Physikalisch »reine« Diffusion findet nur für diejenigen Wassermoleküle statt, die sich in ihren Kompartimenten frei, das heißt ohne eine Bindung an andere (Makro-)Moleküle, in flüssiger Phase bewegen können. Die Beobachtung eines angenommenen, homogenen Mittelwertes, der als Diffusionseigenschaft quantifiziert wird, ist ein praktisches Konstrukt mangels besserer Alternativen.

Der vierte Problembereich umfaßt die mathematische Modellierung der Wasserbewegung. Mit einem einfachen Tensor (Diffusionsellipsoid)

läßt sich die tatsächliche Komplexität der lokalen Wasserbeweglichkeit kaum angemessen beschreiben. Vielmehr ist von einer dreidimensionalen Verteilung richtungsabhängiger Diffusionskoeffizienten auszugehen, deren Oberfläche wohl eher einem verbeulten Fußball ähnelt. Eine besondere Konsequenz des Tensormodells besteht darin, daß es für die Traktografie nur eine Vorzugsrichtung ermitteln kann. Sollte dies nicht den gemessenen Diffusionseigenschaften entsprechen, wird das Tensormodell versuchen, einen Kompromiß zu rechnen. Mit anderen Worten, wenn in einem Bildpunkt zwei wohldefinierte Faserstränge (senkrecht) kreuzen, dann ist das Tensormodell nicht in der Lage, diesen Ort eindeutiger Anisotropie zu erfassen. Im Gegenteil, eine solche Kreuzung, die gemäß Abb. 5c eigentlich als zwei kreuzende Zigarren dargestellt werden müßte, erscheint im Tensormodell als Scheibe (Kreis mit zwei gleichen Diffusionswerten als Radius). Dies entspräche einer isotropen Diffusion in krassem Widerspruch zu den zwei tatsächlich vorliegenden, kreuzenden und hoch anisotropen Nervenfaserbahnen.

Die geschilderte Situation ist im menschlichen Gehirn leider häufig anzutreffen. Ein typisches Beispiel ist die frontale weiße Hirnsubstanz, die auch in Abb. 5a, b gut dargestellt wird. Hier kreuzen die Bahnen aus dem weißen Balken (rot: rechts-links) mit den Assoziationsbahnen (grün: vorne-hinten). In der Tat zeigt die Anisotropie-Karte (Abb. 5a) für die rechtshemisphärische frontale weiße Hirnsubstanz (linker oberer Bereich des MRT-Bildes) in der Mitte geringere (dunklere) Werte, die auf die Mittelung der anisotropen Beiträge durch das Tensormodell zurückzuführen sind. Die Traktografie kreuzender Bahnen würde daher an solchen Punkten in der Regel versagen.

In praktischer Hinsicht stellt die begrenzte räumliche Auflösung der diffusionsgewichteten MRT als das fünfte Problem eine weitere wichtige Hürde dar. Die mangelnde Trennung sich berührender oder parallel verlaufender Faserbahnen führt bei der Faserverfolgung sehr leicht zum Überspringen und damit zu einer Rekonstruktion von falsch positiven Bahnen. Ohne zusätzliche (anatomische) Annahmen und Kriterien lassen sich solche Fehler aus den Meßdaten allein nicht identifizieren. Sie stellen daher eine erhebliche Herausforderung für die wissenschaftliche und klinische Nutzung des Verfahrens dar. Außerdem soll an dieser Stelle der starke Einfluß genannt sein, der durch die Wahl der experimentellen Parameter ausgeübt wird, mit denen der Diffusionstensor bestimmt wird. Sowohl die Diffusionssequenz in Abb. 4 als auch die sich unmittelbar anschließende MRT-Sequenz verfügen über eine Vielzahl von Parametern, die durch den Nutzer variiert werden können. Insbesondere gilt dies für die Diffusionszeit, die Stärke der Diffusionsgradienten und die

Anzahl und Verteilung ihrer unterschiedlicher Richtungen, die alle maßgeblich die beobachtbare Anisotropie und die Richtungsgenauigkeit bestimmen.

Als letzter und sechster Problemkreis stellt sich der für die Traktografie eingesetzte Algorithmus dar. Es ist offenkundig, daß über das hier vorgestellte einfache Verfahren der geometrischen Fortsetzung benachbarter Hauptdiffusionsrichtungen hinaus vielfältige Erweiterungen denkbar sind. Beispielsweise läßt sich die Robustheit eines einzelnen Stranges durch die Wahl mehrerer, gegeneinander verschobener Startpunkte innerhalb eines tatsächlich gemessenen Bildpunktes ebenso verbessern wie die Kontinuität eines Stranges durch die Berücksichtigung der Information aus mehreren aufeinanderfolgenden Bildpunkten. Auch andere mathematische Ansätze befinden sich in der Erprobung. Grundsätzlich gilt jedoch, daß sich alle Veränderungen als sichtbare Maßnahme im Endergebnis manifestieren. Da aber außer einer *post mortem*-Präparation keine vergleichende Technik zur Verfügung steht, ist für den Betrachter unklar, welches der vielen möglichen Bilder der Wirklichkeit am nächsten kommt. In der Tat ist die Frage zu stellen, ob nach der Kritik dieses Abschnittes mit den schönen Bildern überhaupt ernsthaft etwas anzufangen ist und glaubwürdige Antworten auf wissenschaftliche Fragestellungen zu erwarten sind.

Das Sinnvolle – Topografie des weißen Balkens

Die Antwort auf die letzte Frage wird von den Naturwissenschaftlern täglich auf ähnliche Weise gegeben: einerseits bemüht sich die wissenschaftliche Forschung um die Beseitigung der verschiedenen kritisierten Mängel durch die Entwicklung besserer Modelle. Andererseits muß sich die Nutzung der jeweils aktuellen Möglichkeiten auf das Sinnvolle beschränken: auf diejenigen Fragestellungen, die sich mit nur wenigen Annahmen, mit weitestgehend gerechtfertigten Vereinfachungen und möglichst unter Umgehung wirklicher Fehler untersuchen lassen.

Für das hier vorgestellte Beispiel bedeutet dies, eine geometrisch korrekte MRT-Technik auszuwählen und zunächst den Blick auf die großen Faserbahnen des Gehirns mit starker Anisotropie und ausgeprägter Vorzugsrichtung zu werfen. Eine solche Wahl und Beschränkung wird kaum durch eine unzureichende räumliche Auflösung belastet und verspricht Toleranz gegenüber dem Tensormodell sowie vertretbare Annahmen über die einzuhaltenden Traktografie-Kriterien. Der Bedarf nach Aufklärung ist auch auf diesem groben Maßstab hoch, da es bisher keine einzige Methode gab, um Nervenfasern im lebenden Gehirn zu untersuchen.

Die Abb. 2 hat bereits gezeigt, daß sich die Bahnen des weißen Balkens besonders gut eignen, um die aktuellen Möglichkeiten in angemessener Form zu nutzen. Wir haben daher im Detail die topographische Zuordnung derjenigen kreuzenden Bahnen innerhalb des Balkens hinterfragt, die gleichartige kortikale Areale der linken und rechten Großhirnrinde miteinander verbinden. Dazu wurde eine vollständige Kartierung aller Bahnen des weißen Balkens mit der bereits erwähnten Methode einer Start-Ziel-Traktografie erarbeitet. Während das Startgebiet stets den gesamten Balken in einer zentralen sagittalen Schnittführung (siehe Abb. 1) umfaßte, definierte die zweite Region nacheinander alle kortikalen Areale der Großhirnrinde, die sich anatomisch eindeutig voneinander trennen lassen.

Die Abb. 7 stellt die Ergebnisse der Untersuchung des weißen Balkens an gesunden Versuchspersonen zusammen.[7] Insbesondere zeigt die Abb. 7a eine Anordnung von Nervenfaserbahnen, deren farbliche Markierung der Zuordnung zu einem bestimmten kortikalen Areal entspricht. Für drei Versuchspersonen dokumentiert die Abb. 7b mit entsprechend farblich gekennzeichneten Bereichen des weißen Balkens die interindividuelle Übereinstimmung dieser Anordnung ebenso wie kleinere individuelle Schwankungen in der Größe einzelner Bereiche. Entscheidend aber ist, daß das daraus – in Analogie zu bisherigen Ergebnissen von Witelson[8] – abgeleitete, geometrische Schema für die Einteilung des weißen Balkens erhebliche Abweichungen zum Witelson-Schema ergibt. Dies gilt in ganz besonderem Maße für eine ausgeprägte posteriore Verschiebung der primären motorischen (dunkelblau) und primären sensorischen Faserbahnen (rot). Während Witelson in morphologischen *post mortem*-Studien die Bahnen aus primären motorischen Arealen in der vorderen Hälfte des Balkens vermutete, zeigen die *in vivo*-Ergebnisse der MRT-basierenden Topografie eine eindeutige Lokalisierung in der hinteren Hälfte des Balkens bei allen Versuchspersonen. Diese Beobachtungen besitzen nicht nur Bedeutung für die Beteiligung des weißen Balkens an krankhaften Veränderungen des Gehirns, sondern sind zur Zeit Gegenstand weiterer grundsätzlicher Untersuchungen, beispielsweise im Vergleich des Menschen zu nicht-menschlichen Primaten.

7 S. Hofer, J. Frahm: *Topography of the human corpus callosum revisited – Comprehensive fiber tractography using magnetic resonance diffusion tensor imaging* (Neuroimage. 2006; 32, 989-994).

8 S. F. Witelson: *Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study* (Brain. 1989; 112, 799-835).

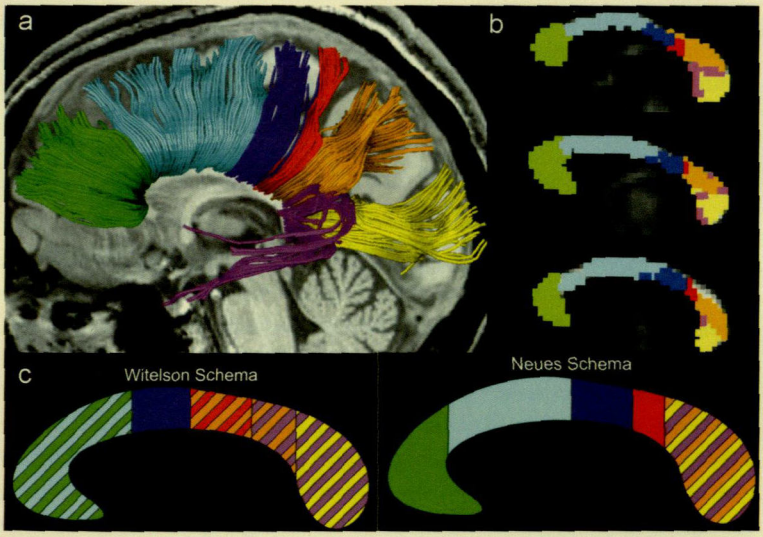

Abb. 7: Topografie der Nervenfaserbahnen des weißen Balkens. (a) Anordnung von Bahnen, die gleichartige kortikale Areale der linken und rechten Großhirnrinde miteinander verbinden: grün = frontal, hellblau = prämotorisch und supplementär-motorisch, dunkelblau = primär motorisch, rot = primär sensorisch, orange = parietal, violett = temporal, gelb = okzipital. (b) Entsprechend farblich gekennzeichnete Bereiche des weißen Balkens von drei gesunden Versuchspersonen und (c) das daraus abgeleitete geometrische Schema für die Einteilung des weißen Balkens im Vergleich zum bisherigen Schema von Witelson.

Schlußbemerkung

Damit ist der Bogen geschlossen – vom Schönen über das Reale zum Sinnvollen. Er soll einen Eindruck davon vermitteln, daß (i) die modernen Naturwissenschaften ohne Bilder nicht auskommen, (ii) die Bilder nur Modelle der Wirklichkeit sind und (iii) man daher mit den Modellbildungen so umgehen muß, daß der schöne Schein den Blick auf die Wirklichkeit nicht verstellt. Am Ende ist die Lehre so einfach und naheliegend, daß sie in ihrer Schlichtheit ebenso vertraut wie trivial klingt: heute gehört zu einer wissenschaftlichen Untersuchung der Wirklichkeit nicht nur das eigentliche Objekt der Untersuchung, die Natur selbst, sondern auch die Wirklichkeit der Untersuchungsmethode. Die genaue Kenntnis der Methode ist eine unabdingbare Voraussetzung für jede Be-

wertung der mit ihr erzielten Ergebnisse. Oder – in direktem Bezug zum Thema der Ringvorlesung –, es gilt für das Bild in der Wissenschaft: nur wenn wir die Bildgebung verstehen, können wir auch das Bild verstehen und das, was es uns über seinen Gegenstand zu sagen vermag.