

Nervenarzt 2017 · 88:839–849  
<https://doi.org/10.1007/s00115-017-0373-4>  
 Online publiziert: 18. Juli 2017  
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.



S. Mohammadi<sup>1,2,3</sup> · N. Weiskopf<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Institut für systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup> Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, Deutschland

<sup>3</sup> Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL Institute of Neurology, University College London, London, Großbritannien

# Computationale Neuroanatomie und Mikrostrukturbildgebung mit der Magnetresonanztomographie

Die quantitative Magnetresonanztomographie (qMRT) misst spezifische Magnetresonanztomographie (MRT)-Parameter des Hirngewebes, die nicht nur quantitativ und reproduzierbar, sondern auch sensitiv gegenüber mikrostrukturellen Gewebeeränderungen sind [1]. Darüber hinaus ermöglicht die sog. biophysikalische Modellierung des MRT-Signals die Messung mikroskopischer Hirngewebeinformationen, wie beispielsweise die Verteilung von axonalen Durchmessern [2] oder Eisen- und Myelindichten [3]. Dieses neue Feld innerhalb der computationalen Neuroanatomie eröffnet damit ein Fenster auf die Mikrostruktur ähnlich wie die Histologie und wird daher auch In-vivo-Histologie mittels MRT oder hMRT (Abb. 1) genannt [4]. Diese Übersichtsarbeit stellt die am häufigsten verwendeten qMRT-Maße vor, d. h. Relaxationsraten, Magnetisierungstransfer (MT), Diffusion und Suszeptibilität. Sie behandelt außerdem vielversprechende Ansätze der hMRT und wie diese neuartigen Aspekte die computationale Neuroanatomie weiter vorantreiben können.

## Konventionelle computationale Neuroanatomie

Unter computationaler Neuroanatomie versteht man die Verwendung morphologischer Maße, die mithilfe der herkömmlichen klinischen MRT-Auf-

nahmetechniken (z. B. T1-gewichtete Bildgebung) bestimmt werden und beispielsweise genutzt werden, um die räumliche und zeitliche Dynamik der menschlichen Gehirnstruktur sowohl in gesunden als auch Patientengruppen zu quantifizieren [5]. Obwohl diese morphologischen Maße für die Diagnose von Krankheiten wie der Alzheimer-Krankheit hohe Relevanz haben [6], sind sie nicht immer eindeutig zuordenbar und reproduzierbar, da Veränderungen im Bildkontrast aufgrund von mikroskopischen Veränderungen [7] fälschlicherweise als Volumenänderungen identifiziert werden können oder durch verschiedene mikrostrukturelle Prozesse verursacht werden können.

## Quantitative Magnetresonanztomographie: Standardisierung und Sensitivität

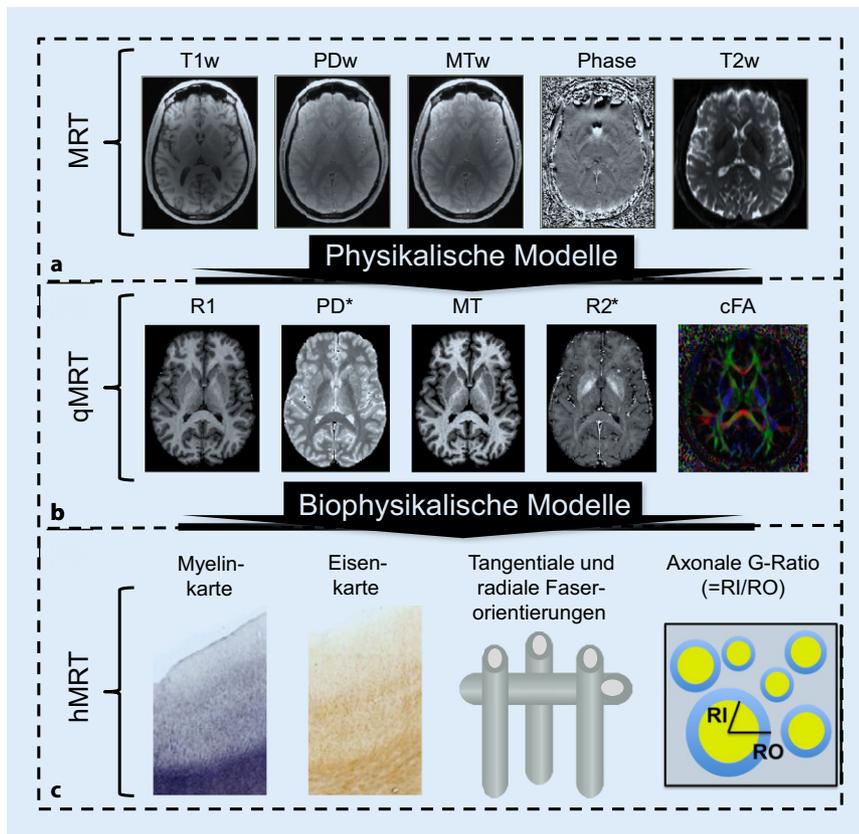
Die qMRT misst spezifische MRT-Parameter des Hirngewebes, wie beispielsweise longitudinale (T1) und transversale (T2, T2\*) Relaxationszeit, Protonendichte (PD), Magnetisierungstransfer (MT) oder Diffusion. qMRT quantifiziert jeden Kontrast generierenden Parameter getrennt im Gegensatz zur herkömmlichen T1- oder T2-gewichteten oder MT-Ratio (MTR)-Bildgebung, deren Kontrast eine Mischung aus mehreren MR-Parametern darstellt [8, 9]. qMRT kann daher einfacher mit mikrostrukturellen Merkma-

len des Gewebes in Verbindung gebracht werden. Ein weiterer wichtiger Vorteil der qMRT-Daten gegenüber der herkömmlichen, klinischen MRT ist ihre verbesserte Reproduzierbarkeit (siehe z. B. Abb. 2; 10)). Das ist von Vorteil für Längsschnittstudien und multizentrische Studien.

## » Vorteil der qMRT-Daten gegenüber der MRT ist ihre verbesserte Reproduzierbarkeit

Die höhere Reproduzierbarkeit und mikrostrukturelle Sensitivität von qMRT wurde eingesetzt, um die automatische Gewebeklassifizierung (oder Segmentierung) und morphometrische Analyse von subkortikalen Gehirnregionen zu verbessern, die auf der Basis herkömmlicher T1-gewichteter Bilder schwer abgrenzbar sind (Abb. 3; [8, 11]).

Darüber hinaus wird qMRT auch als Biomarker für mikrostrukturelle Gewebestandteile [1], wie beispielsweise Makromoleküle oder Eisen, eingesetzt. T1, T2, T2\*, PD und MT hängen unter anderem vom makromolekularen Gehalt ab und werden daher als Biomarker für Myelinisierung verwendet [12–15]. Die Diffusionsbildgebung [16, 17] ist sensitiv gegenüber mikroskopischen Barrieren [18], die die freie Diffusion des Wassers behindern. Sie wurde daher beispielsweise zur Schätzung der Packungsdichte [19], Myelinisierung von Axonen [20],



**Abb. 1** ▲ Drei Ebenen der In-vivo-Histologie mit Magnetresonanztomographie (hMRT): **a** Standard-Magnetresonanztomographie (MRT), **b** quantitative MRT (qMRT), **c** biophysikalische Modellierung. **a** Akquisition einer Vielzahl von MRT-Kontrasten mit Wichtung durch: Protonendichte (PDw), Magnetsättigungstransfer (MTw), longitudinale (T1w) und transversale (T2w) Relaxationszeit und die Phase des MR-Signals. **b** Berechnung quantitativer MRT-Parameterkarten, die unter Verwendung von physikalischen Modellen geschätzt werden und deren instrumentelle Artefakte korrigiert sind (R1 = 1/T1, R2\*, PD, MT, und die diffusionsbildgebungs-basierte fraktionale Anisotropie (FA), die zusätzlich eine Orientierungsinformation innerhalb der Faserverläufe mitliefert; farblich dargestellt: rot links-rechts, grün anterior-posterior, blau Kopf-Fuß). **c** Kombination des MRT-Signals oder der berechneten qMRT-Karten mit einem spezifischen biophysikalischen Modell zur Berechnung von Myelindichte, Eisendichte, Faserorientierung oder G-Ratio (relative Dicke der Myelinhülle). R1 longitudinale Relaxationsrate, T1 longitudinale Relaxationszeit, R2\* effektive transversale Relaxationsrate, PD Protonendichte, MT Magnetsättigungstransfer. (Aus [4] mit freundl. Genehmigung Wolters Kluwer)

Anordnung von Gliazellen [21] und der Abgrenzung von Faserbahnen [22, 23] eingesetzt. T2\* [24] und die mittlere Diffusionskonstante [25] sind zudem sensitiv auf Veränderungen im Eisengehalt.

In der Klinik werden diese Maße als Biomarker verwendet, um Rückschlüsse auf Gewebeeigenschaften zu ziehen, z. B.: Eine erhöhte Myelinkonzentration reduziert die T1- [12], T2- [14] und T2\*-Relaxationszeiten und erhöht MT [12], oder erhöhte Eisenkonzentrationen führen zu einer Verkürzung von T2-, T2\*- [24] und T1- [26] Relaxationszeiten. Demyelinisierung und axonale Degeneration führen auch zu einer Reduktion

des fraktionellen Anisotropie(FA)-Diffusionsmaßes [27, 28]. Es ist wichtig hervorzuheben, dass dies Korrelationen sind, d. h. sie ordnen nicht notwendigerweise eine Gewebemikrostruktur einem MRT-Parameter zu. Von einzelnen quantitativen MRT-Maßen allein lassen sich daher keine eindeutigen Rückschlüsse auf die mikrostrukturellen Gewebebestandteile ziehen. Zum Beispiel können Verkalkungen und Blutungen ähnliche Veränderungen in den T2\*-gewichteten MRT-Karten [29] hervorrufen, oder eine erhöhte Eisenkonzentration und eine Zunahme der Myelinisierung können ähnliche Veränderungen in T1-Karten verursachen.

## In-vivo-Histologie: Schätzung von Gewebemikrostruktur mittels Magnetresonanztomographie

Das Ziel der hMRT ist die direkte Schätzung von reproduzierbaren mikrostrukturellen Maßen des Hirngewebes aus dem MRT-Signal, die histologischen Markern ähneln (z. B. Myelindichte), dabei allerdings eine niedrigere räumliche Auflösung aufweisen (Ex-vivo-Histologie  $\sim 1 \mu\text{m}$  gegenüber In-vivo-hMRT  $\sim 300 \mu\text{m} - 1 \text{mm}$ ). Um dieses anspruchsvolle Ziel zu erreichen, muss hMRT zum einen die übliche Auflösungsgrenze von MRT-Daten, die im Millimeterbereich liegt, überschreiten, um funktionelle relevante Gewebestrukturen wie die Laminierung des Isokortex ( $\sim 300 \mu\text{m}$ ) oder kleinere Faserstrukturen in der weißen Substanz ( $\sim 500 \mu\text{m}$  [30]) aufzulösen. Die folgenden neu entstandenen technischen Errungenschaften könnten helfen, qualitativ hochwertige ultrahoch-aufgelöste hMRT-Daten zu akquirieren: höhere Feldstärken [31], erhöhte Gradientenstärke [32], verbesserte Hochfrequenz(HF)-Spulen, optische prospektive Bewegungskorrektur [33], Akquisitionsstrategien, die die Messzeit verringern [34, 35], sowie retrospektive Korrekturmethode für Bewegungen, instrumentelle und physiologische Artefakte [36, 37]. Andere Mittel zur weiteren Erhöhung der effektiven Auflösung sind adaptive Glättungsmethoden [38] und Super-Resolution-Methoden [39, 40].

Zum anderen muss hMRT mikroskopische Eigenschaften des Gewebes aus dem MRT-Signal schätzen. Um dieses inverse Problem zu lösen, vereint hMRT drei unterschiedliche Ebenen der MRT-Bildgebung (Abb. 1):

- Akquisition einer Vielzahl von MRT-Kontrasten mit komplementärem Informationsgehalt,
- Berechnung von quantitativen MRT-Parameterkarten,
- Berechnung von Gewebeeigenschaften wie Myelindichte, Eisendichte, Faserorientierung oder G-Ratio (relative Dicke der Myelinhülle) unter Verwendung biophysikalischer Modelle (s. auch Abb. 5).

Hier steht eine Anzeige.



Nervenarzt 2017 · 88:839–849 <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0373-4>  
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

S. Mohammadi · N. Weiskopf

## Computationale Neuroanatomie und Mikrostrukturbildgebung mit der Magnetresonanztomographie

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Aktuell beschränkt sich die computationale Neuroanatomie auf morphologische Maße des Gehirns und basiert auf herkömmlichen Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmetechniken. Im Vergleich dazu besitzt die quantitative MRT (qMRT) in der Regel nicht nur einen besseren Gewebekontrast, sondern hat auch eine deutlich verbesserte Sensitivität und Spezifität gegenüber mikrostrukturellen Eigenschaften des Gewebes.

**Fragestellung.** Aktuelle methodische Entwicklungen in der qMRT werden dargestellt, die über die Morphologie hinausgehen, indem sie standardisierte Informationen über die Mikrostruktur des Gehirns liefern. Das Konzept der In-vivo-Histologie wird

eingeführt, basierend auf biophysikalischer Modellierung von qMRT-Daten (hMRT) zur Bestimmung von quantitativen Histologie-ähnlichen Markern der Mikrostruktur.

**Ergebnisse.** qMRT-Maße können als direkte Biomarker für mikrostrukturelle Mechanismen verwendet werden, die mit morphologischen Veränderungen einhergehen oder diese verursachen. hMRT-Metriken verwenden biophysikalische Modelle des MRT-Signals, um 3-dimensionale quantitative Karten von Histologie-ähnlichen Maßen in weißer Substanz zu bestimmen.

**Schlussfolgerung.** Nichtinvasive Hirngewebecharakterisierung mit qMRT oder hMRT hat ein erhebliches Potenzial für wissenschaftlichen und klinischen Einsatz.

Beide Ansätze verbessern die Vergleichbarkeit über Standorte und Zeitpunkte, erleichtern multizentrische sowie Längsschnittstudien und eine standardisierte Diagnostik. hMRT kann einen wesentlichen Beitrag liefern, das Verhältnis zwischen Gehirnmikrostruktur, Funktion und Verhalten besser zu verstehen und außerdem die Mechanismen, die Gesundheit und Krankheit zugrunde liegen. In Zukunft wird hMRT eine unverzichtbare Rolle im Feld der computationalen Neuroanatomie spielen.

### Schlüsselwörter

Quantitative Magnetresonanztomographie · Morphometrie · In-vivo-Histologie · Myelin · Weiße Substanz

## Computational neuroanatomy and microstructure imaging using magnetic resonance imaging

### Abstract

**Background.** Current computational neuroanatomy focuses on morphological measurements of the brain using standard magnetic resonance imaging (MRI) techniques. In comparison quantitative MRI (qMRI) typically provides a better tissue contrast and also greatly improves the sensitivity and specificity with respect to the microstructural characteristics of tissue.

**Objective.** Current methodological developments in qMRI are presented, which go beyond morphology because this provides standardized measurements of the microstructure of the brain. The concept of in-vivo histology is introduced, based on

biophysical modelling of qMRI data (hMRI) for determination of quantitative histology-like markers of the microstructure.

**Results.** The qMRI metrics can be used as direct biomarkers of the microstructural mechanisms driving observed morphological findings. The hMRI metrics utilize biophysical models of the MRI signal in order to determine 3-dimensional maps of histology-like measurements in the white matter.

**Conclusion.** Non-invasive brain tissue characterization using qMRI or hMRI has significant implications for both scientific and clinical applications. Both approaches improve the comparability across sites

and time points, facilitate multicenter and longitudinal studies as well as standardized diagnostics. The hMRI is expected to shed new light on the relationship between brain microstructure, function and behavior both in health and disease. In the future hMRI will play an indispensable role in the field of computational neuroanatomy.

### Keywords

Quantitative magnetic resonance imaging · Morphometry · In-vivo histology · Myelin · White matter

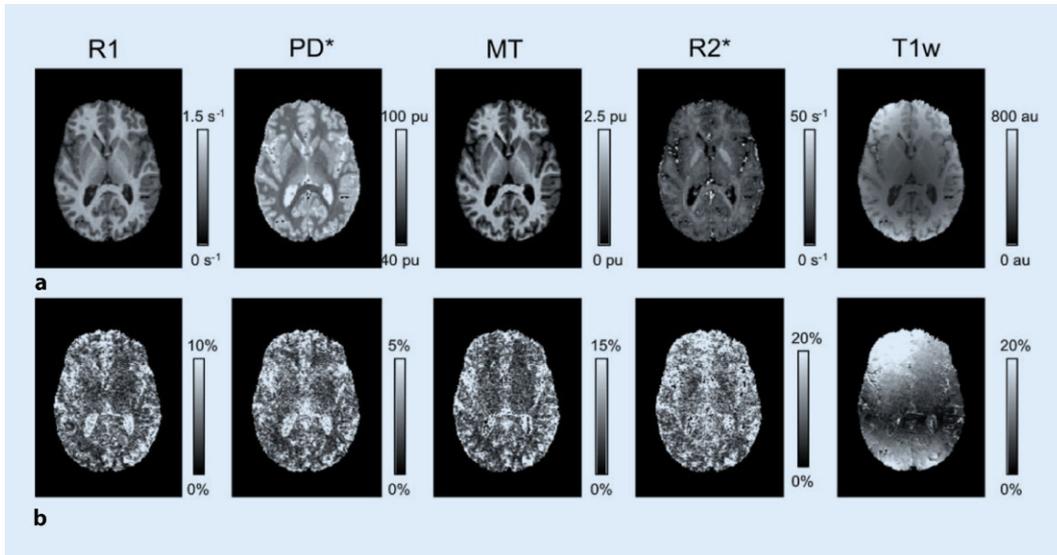
Das Ziel der hMRT ist, eine detaillierte mikrostrukturelle Beschreibung des Gehirns zu liefern [4].

» Ziel der hMRT ist es, eine detaillierte mikrostrukturelle Beschreibung des Gehirns zu liefern

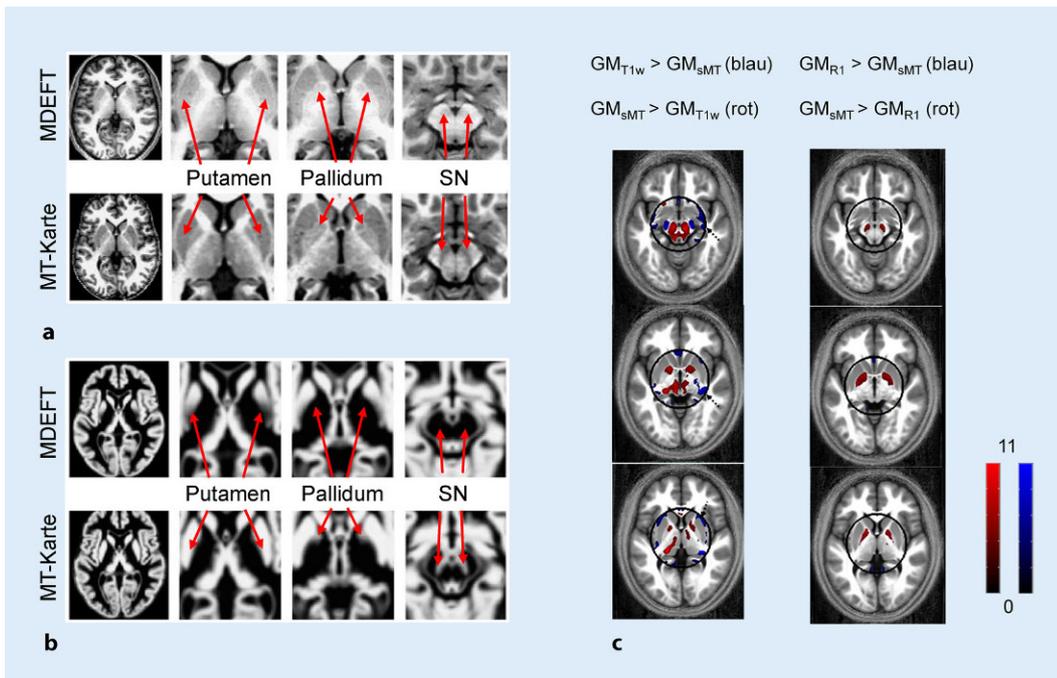
Multiple Regression und multivariate statistische Verfahren sind besonders gut geeignet, um zu erfassen, wie

qMRT-Karten von unterschiedlichen mikrostrukturellen Maßen abhängen. Callaghan et al. [41] zeigten, dass die Wechselbeziehung zwischen T1, T2\* und MT durch ein lineares Modell gut beschrieben werden kann. Die durch diese lineare Abhängigkeit gegebene Zusatzinformation kann verwendet werden, um synthetische MRI-Parameterkarten zu berechnen, beispielsweise zur Korrektur von Bewegungsartefakten oder für die Reduktion der Messzeit [11]. Stüber et al. [3] untersuchten ein multivariates lineares Modell zwischen den MRI-

Parametern T1 und T2\* und ex vivo histologischen Markern für die Eisen- und Myelinkonzentration. Dadurch konnten Myelin- und Eisengehalt direkt aus den T1- und T2\*-MRI-Parameterkarten abgeschätzt werden. Dieses einfache hMRT-Modell zeigte eine hohe Ähnlichkeit mit protonen-induzierten Röntgenemission(PIXE)-Maßen (Abb. 4). In Abb. 4 ist die Studie von Stüber et al. dargestellt, in der qMRT-Karten verwendet wurden (Abb. 4b, T1 und T2\*-Karte), um hMRT-Eisen- und Myelindichte Karten in spezifischen anatomischen



**Abb. 2** ◀ Quantitative Magnetresonanztomographie (R1, effektive Protonendichte [PD\*], Magnetisierungstransfer [MT] und R2\*)-Karten zeigen erhöhte Reproduzierbarkeit im Vergleich zur Standard-MRT (hier T1-gewichtetes Bild, T1w). **a** Mittelung über verschiedenen Aufnahmen an unterschiedlichen MRT-Standorten. **b** Variationskoeffizient (CoV) zwischen den Standorten. Der CoV von qMRT-Daten zeigt eine höhere Reproduzierbarkeit. (Aus [10], Creative Commons/CC-BY)

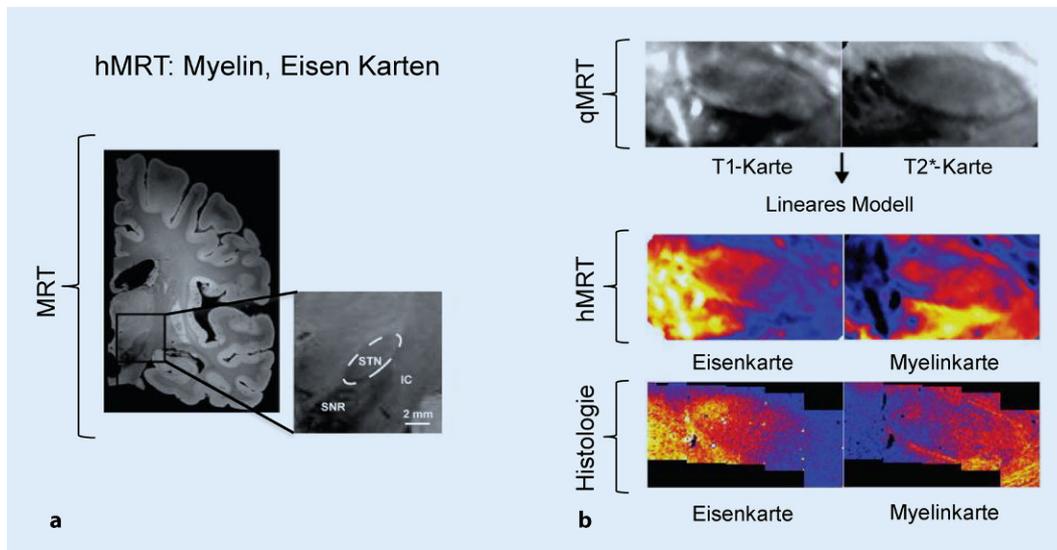


**Abb. 3** ▲ Auswirkung verschiedener MRT-Methoden auf Segmentierung und Morphometrie: **a** Größerer Kontrast von quantitativen Magnetresonanztomographie (qMRT)-Karten (hier Magnetisierungstransfer [MT]) gegenüber herkömmlicher MRT (hier T1w MDEFT) im Bereich der Basalganglien, des Nucleus ruber, der Substantia nigra und der weißen Substanz führt **b** zu einer verbesserten Segmentierung unterschiedlicher Gewebeklassen. **c** Vergleich der Segmentierungsqualität der subkortikalen grauen Substanz, wenn ein T1-gewichtetes Bild (T1w), die quantitative R1-Karte oder eine synthetische MT-Karte ( $sMT_{syn}$ ) verwendet wurden, wobei Letztere als Referenz dient (*blau*  $GM_{T1w} > GM_{sMT}$  und  $GM_{R1} > GM_{sMT}$ ; *rot*  $GM_{sMT} > GM_{T1w}$  und  $GM_{sMT} > GM_{R1}$ ). Die morphometrische Analyse zeigt die höhere Qualität der R1-Karte gegenüber dem T1w-Bild für die Segmentierung. (**a**, **b** aus [8] mit freundl. Genehmigung von Elsevier; **c** aus [11] mit freundl. Genehmigung von John Wiley and Sons). MDEFT „modified driven equilibrium Fourier transform“ [11], SN Substantia nigra

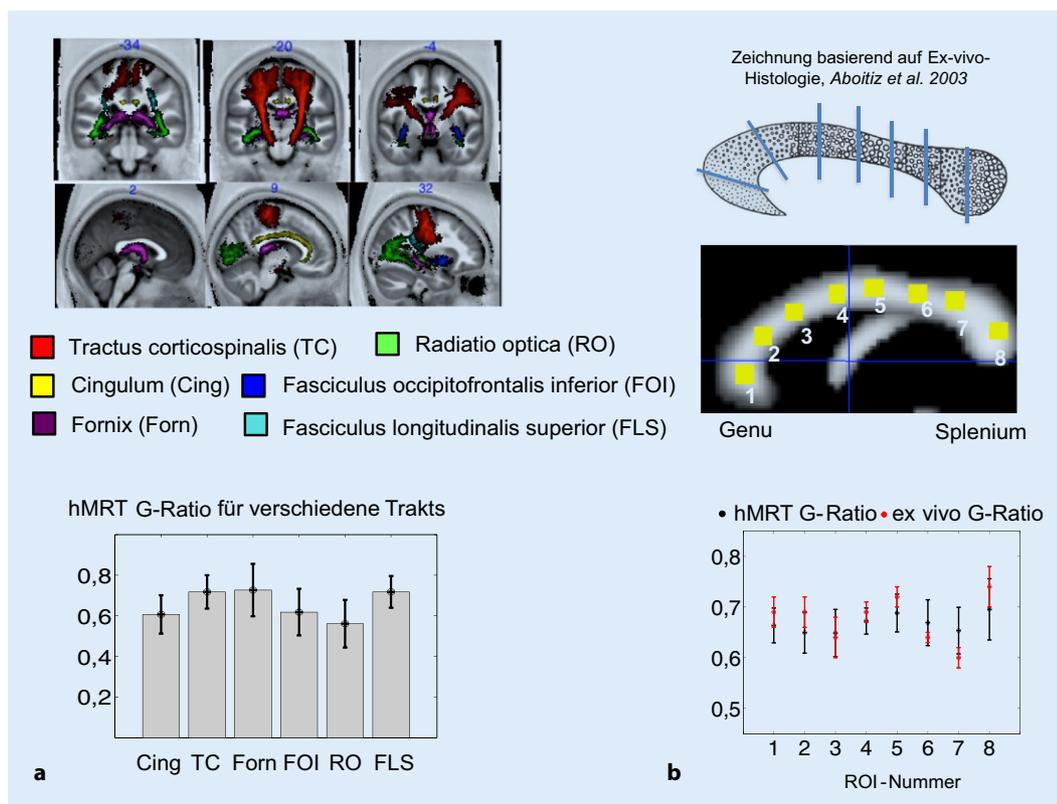
Teilbereichen zu berechnen. Zudem zeigt **Abb. 4**, dass diese hMRT-Karten im qualitativen Vergleich mit der Ex-vivo-Histologie (PIXE-Elementkarten) eine hohe Ähnlichkeit aufweisen. Der nächste Schritt wird sein, die Modelle

von Callaghan et al. [41] und Stüber et al. [3] zu vereinheitlichen, um eine bessere quantitative Schätzung der Gehirnmikrostruktur (d. h. Myelin- und Eisenkonzentration) zu erhalten.

Neben den multivariaten linearen Modellen können auch komplexere biophysikalische Modelle herangezogen werden, um funktionell relevante Gewebeeigenschaften abzuschätzen. In diesen Modellen wird das MRT-Signal aus ver-



**Abb. 4** ◀ **a** Biophysikalisches Modell zur Myelin- und Eisenbestimmung im Nucleus subthalamicus (STN). *hMRT* In-vivo-Histologie mittels Magnetresonanztomographie, SNR Substantia nigra, IC Capsula interna. **b** Myelin- und Eisenmaße werden aus quantitativen Magnetresonanztomographie (*qMRT*)-Daten mittels multipler Regression bestimmt und mit Ex-vivo-Histologie verglichen. (Aus [3] mit freundl. Genehmigung von Elsevier)



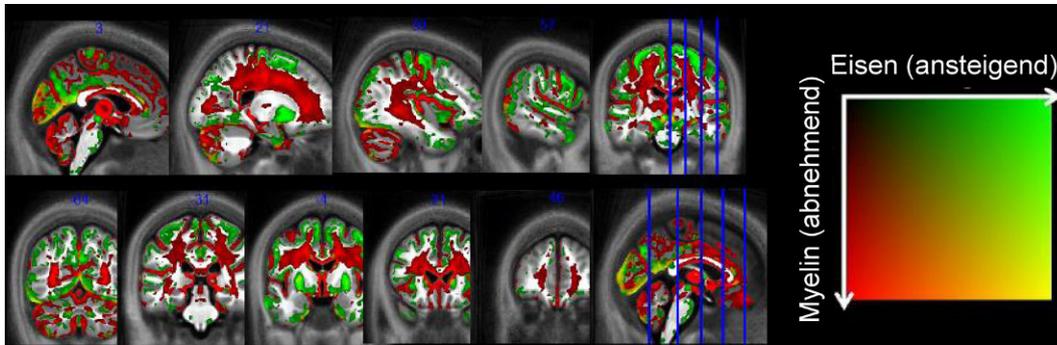
**Abb. 5** ◀ **a** Biophysikalisches Modell zur G-Ratio-Bestimmung in einer Gruppe von gesunden Probanden über verschiedene Faserbündel hinweg, **b** sowie Vergleich mit Ex-vivo-Histologie innerhalb des Corpus callosum. *hMRT* In-vivo-Histologie mittels Magnetresonanztomographie. (Aus [4] mit freundl. Genehmigung Wolters Kluwer/Schema der Faserverteilung in **b** aus [60] mit freundl. Genehmigung F. Aboitiz)

schiedenen Kompartimenten auf der Subvoxelebene beschrieben, z. B. zur Modellierung von MT-Effekten (2-Pool-Modelle) [1, 42, 43] oder zur Abschätzung von axonalen Eigenschaften wie axonale Dichte oder Durchmesser aus diffusionsgewichteten MRT-Daten [19, 44–48]. Diese Maße sind von besonderer funktioneller Bedeutung, weil sie mit

der Nervenleitfähigkeitsgeschwindigkeit korrelieren.

Die Suszeptibilitätsbildgebung [49, 50] wird als ein direktes Maß für Nicht-Häm-Eisen angesehen, das eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Hirnfunktion und des Myelinisierungsmusters spielt und auch für neurodegenerative Prozesse indikativ ist [51]. Die zusätzliche Information in diesem

Kontrast ermöglicht es, Verkalkungen und Blutungen zu unterscheiden – eine Möglichkeit, die mit T2\* allein nicht erreicht werden kann [29]. Suszeptibilitätskarten werden aus der Phase des MRI-Signals errechnet. Die Phase ist ein intrinsischer Teil der Bildgebungsdaten, der in der Praxis aber oft ignoriert wird. Im Prinzip können quantitative Suszeptibilitätskarten aus denselben Daten



**Abb. 6** ▲ Anwendungen von qMRT (quantitative Magnetresonanztomographie)-Biomarkern: altersbedingte Unterschiede in MT (Magnetisierungstransfer), R1 und R2\*, wobei MT und R1 als Biomarker für den Myelingeht und R2\* für den Eisengeht dienten ( $R1 = 1/T1$  und  $R2^* = 1/T2^*$  longitudinale und apparente transversale Relaxationsrate). (Aus [61] mit freundl. Genehmigung von Elsevier)

ermittelt werden, die für qMRT-Maße wie T1 oder T2\* akquiriert werden.

Die meisten heutigen biophysikalischen Modelle sind auf einen oder wenige ähnliche MRT-Kontrastmechanismen fokussiert. Wie in der Ex-vivo-Histologie bereits üblich, wird es auch in der In-vivo-Histologie notwendig sein, multiple Kontraste zu kombinieren, um eine vollkommenere Charakterisierung der Gewebemikrostruktur zu erreichen, als es mittels biophysikalischer Modelle, die auf wenigen Kontrasten basieren, möglich ist [52, 53]. Beispielsweise kann es möglich sein die Relaxation, MT-Sättigung und Diffusionseigenschaften gleichzeitig in einem vereinheitlichten Modell zu schätzen (Abb. 1c). Geometrische Informationen, die durch Faserverbindungen charakterisiert werden, können die Spezifität solcher Modelle weiter verbessern [15, 54].

Ein jüngeres Beispiel eines Modells, das verschiedene MRT-Mechanismen vereint, ist das Modell der axonalen G-Ratio in der weißen Substanz. Die axonale G-Ratio ist ein Maß für die relative Dicke der Myelinhülle des Axons (Abb. 1c, Abb. 5), und es steht in Beziehung zur Nervenleitgeschwindigkeit [16]. Weiterhin wird die G-Ratio durch plastische Prozesse durch Training [55] und durch demyelinisierende Krankheiten wie multiple Sklerose beeinflusst [56]. Das 2-Kompartiment-Modell von Stikov et al. [57] zur Schätzung der G-Ratio kombiniert MT- und Diffusionsbildungs(DWI)-Daten. Es wurde gezeigt, dass es mit der mikroskopischen G-Ratio aus der Ex-vivo-Histologie korreliert

[58]. Erste in vivo G-Ratio-Messungen auf der Populationsebene deuten darauf hin, dass die G-Ratio signifikant unterschiedlich ist für verschiedene Faserbündel ([59]; Abb. 5). Die Abb. 5a zeigt, dass die hMRT-G-Ratio in einer Populationsstudie von 37 gesunden Probanden (Mohammadi et al. [59]) stärker zwischen den als innerhalb der verschiedenen Faserbahnen variiert (Cingulum [Cing], Tractus corticospinalis [TC], Fornix [Forn], Fasciculus occipitofrontalis inferior [FOI], Radiatio optica [RO] und Fasciculus longitudinalis superior [FLS]). Die Abb. 5b zeigt zudem, dass die Variation der hMRT-G-Ratio über das Corpus callosum der Varianz der G-Ratio, die mittels Ex-vivo-Histologie ermittelt wurde, ähnelt (oben dargestellt ist die Variation des Faserdurchmessers entlang des Corpus callosum im Menschen, gemäß Aboitiz et al. [60], die roten Punkte in der unteren Abbildung zeigen die G-Ratio im Macaque, gemäß [58]).

### Fortschritte in der Magnetresonanztomographie-basierten computationalen Neuroanatomie mittels quantitativer Magnetresonanztomographie und In-vivo-Histologie

Die Gewebemikrostruktur in vivo, nichtinvasiv und reliabel zu schätzen eröffnet zahlreiche Möglichkeiten für die neurowissenschaftliche Forschung und klinische Anwendung. Mittels qMRT und hMRT ist es möglich, Mikrostruk-

turänderungen zu verfolgen und auch subtile Unterschiede zwischen Individuen zu identifizieren. Mehrere Studien haben altersbedingte weiträumig verteilte Veränderungen unter anderem in T1, T2\*, MT [7, 61, 62] und sogar in der G-Ratio gezeigt [63]. Diese qMRT-Parameterunterschiede stehen im Einklang mit histologisch bekannten Demyelinisierungseffekten im Alter und dem Anstieg in der Eisenkonzentration (Abb. 6; [61]).

### » Mittels qMRT und hMRT ist es möglich, Mikrostrukturänderungen zu verfolgen

Die Abb. 6 zeigt altersbedingte Unterschiede in der Myelin- und Eisenkonzentration, die aus der Korrelation zwischen qMRT-Biomarkern (T1, MT und T2\*) und Alter geschätzt wurden. Der Einsatz der reproduzierbaren qMRT-Technik erlaubte es zudem, dass in dieser Studie Daten von zwei unterschiedlichen MR-Systemen zusammengefasst werden konnten, um die Stichprobe zu vergrößern und damit eine höhere statistische Aussagekraft zu erreichen. Diese Art von Gruppenstudien erfordert neuartige räumliche Normalisierungs- und Verarbeitungsprozeduren [62, 64, 65], die auf die quantitative Natur der qMRT-Daten zugeschnitten sind, d. h. besonderen Wert darauf legen, dass die quantitativen Karten bei der Transformation vom Koordinatensystem des nativen individuellen Probandenraums in das

des Gruppenraums möglichst nicht ihre ursprünglichen Werte ändern.

Mikrostrukturänderungen gemessen mittels qMRT oder hMRT sind insbesondere für klinische Studien interessant [66].

T1- und MT-Karten wurden auch als Marker für die kortikale Myelinisierung verwendet [3, 13, 67, 68]. Die T1-Myelinkarten zeigten nicht nur einen ähnlichen kortikalen Verlauf wie aus der Myelinfärbung mittels Ex-vivo-Histologie bekannt [67], sondern zeigten auch einen Struktur-Funktions-Zusammenhang zwischen der Myelinisierung und der funktionellen Aktivierung in der primären visuellen [67] und der auditorischen Hirnrinde [68]. Simultane Abgrenzung von mikroanatomischen und funktionalen Bereichen ist ein erster Schritt, um Struktur-Funktions-Zusammenhänge besser zu verstehen.

Ähnliche Parzellierungen von kortikalen Arealen wurden mittels Diffusionsbildgebung [69] und nichtquantitativen Maßen wie T1-gewichteten Bildern oder den T1- über T2-gewichteten Bildern [70–72] erreicht. Diese Ergebnisse lassen hoffen, dass in Zukunft In-vivo-Parzellierungen individueller Gehirne mittels nichtinvasiver MRT-Maße möglich sein werden [72].

Die T1- und MT-Maße bieten zudem die Möglichkeit, systematisch Struktur-Funktions-Vergleiche durchzuführen. Helbling et al. [73] zeigte beispielsweise kürzlich, dass qMRT als Myelinempfindlicher Marker verwendet werden könnte, um funktionelle Aktivierung, die mittels Magnetenzephalographie (MEG) gemessen wurde, vorherzusagen. Diese Studie ist ein weiteres Beispiel dafür, wie In-vivo-Histologie in der Zukunft verwendet werden kann, um die Struktur-Funktions-Zusammenhänge auf der mikrostrukturellen Ebene zu verstehen.

### Fazit für die Praxis

- Die neuesten Errungenschaften in der qMRT und erste vielversprechende Ansätze der hMRT können wichtige Informationen über die Gewebemikrostruktur liefern und sind komplementär zu den gängigen morphometrischen Ansätzen.

- Die für die qMRT notwendige Standardisierung und Vergleichbarkeit über unterschiedliche Standorte und Zeitpunkte hinweg machen ihre Anwendung in großen Kohorten- und klinischen Studien attraktiv.
- Die bessere Sensitivität und Spezifität von qMRT- und hMRT-Maßen ist vielversprechend für die Entwicklung von empfindlichen Biomarkern von funktioneller Plastizität und pathologischen Veränderungen.
- Für die zukünftige Entwicklung der hMRT wird es neben einer höheren räumlichen Auflösung notwendig sein, die biophysikalischen Modelle durch quantitative Vergleiche mit der Goldstandard-ex-vivo-Histologie zu validieren.
- Die rasante Entwicklung der MRT-Methoden und die Zunahme der Rechenleistung zusammen mit neuartigen Modellierungsansätzen werden helfen, das ehrgeizige Ziel der In-vivo-Histologie zu verwirklichen.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. N. Weiskopf

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften  
Stephanstr. 1a, 04103 Leipzig, Deutschland  
weiskopf@cbs.mpg.de

**Danksagung.** Diese Übersichtsarbeit basiert zu großen Teilen auf unserem in Englisch erschienenen Artikel [4]. Wir bedanken uns für die freundliche Genehmigung unserer Koautoren Martina F. Callaghan (UCL, London) und Antoine Lutti (CHUV, Lausanne), verschiedenes Material wiederzuverwenden und/oder abzuwandeln.

**Förderung.** N. Weiskopf wurde finanziell unterstützt durch das European Research Council (ERC grant agreement n° 616905), Wings for Life, Medical Research Council (MRC DPFS), NISCI Konsortium (EU H2020, Grant Agreement No 681094; SERI, Contract Number 15.0137) und das BRAINTRAIN European Research Network (EU FP7, Grant agreement n° 602186). S. Mohammadi wurde unterstützt durch das Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowship MSCA-IF-2015 (EU Horizon 2020). Das Wellcome Trust Centre for Neuroimaging wird unterstützt durch den Wellcome Trust (0915/Z/10/Z).

**Funding.** Open access funding provided by Max Planck Society.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Mohammadi und N. Weiskopf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Das Wellcome Trust Centre for Neuroimaging hat eine vertragliche Vereinbarung zur gemeinsamen Forschung mit und erhält Unterstützung durch Siemens.

Dieser Übersichtsartikel beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

### Literatur

- Tofts P (2003) Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease. John Wiley & Sons, West Sussex
- Assaf Y, Blumenfeld-Katzir T, Yovel Y, Basser PJ (2008) AxCaliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI. *Magn Reson Med* 59(6):1347–1354
- Stüber C et al (2014) Myelin and iron concentration in the human brain: a quantitative study of MRI contrast. *Neuroimage* 93(1):95–106
- Weiskopf N, Mohammadi S, Lutti A, Callaghan MF (2015) Advances in MRI-based computational neuroanatomy: from morphometry to in-vivo histology. *Curr Opin Neurol* 28(4):313–322
- Chung MK (2012) Computational Neuroanatomy: The Methods, 1. Aufl. World Scientific Publishing Company, Singapore, Hackensack NJ
- Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM (2010) The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 6(2):67–77
- Lorio S et al (2014) Disentangling in vivo the effects of iron content and atrophy on the ageing human brain. *Neuroimage* 103:280–289
- Helms G, Draganski B, Frackowiak R, Ashburner J, Weiskopf N (2009) Improved segmentation of deep brain grey matter structures using magnetization transfer (MT) parameter maps. *Neuroimage* 47(1):194–198
- Helms G, Dathe H, Dechent P (2010) Modeling the influence of TR and excitation flip angle on the magnetization transfer ratio (MTR) in human brain obtained from 3D spoiled gradient echo MRI. *Magn Reson Med* 64(1):177–185
- Weiskopf N et al (2013) Quantitative multi-parameter mapping of R1, PD\*, MT, and R2\* at 3T: a multi-center validation. *Front Neurosci* 7:1–11
- Callaghan MF, Mohammadi S, Weiskopf N (2016) Synthetic quantitative MRI through relaxometry modelling. *NMR Biomed* 29(12):1729–1738
- Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH (2004) Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 56(3):407–415
- Lutti A, Dick F, Sereno MI, Weiskopf N (2013) Using high-resolution quantitative mapping of R1

Hier steht eine Anzeige.



- as an index of cortical myelination. *Neuroimage* 93:176–188
14. Laule C et al (2006) Myelin water imaging in multiple sclerosis: quantitative correlations with histopathology. *Mult Scler* 12(6):747–753
  15. Mezer A et al (2013) Quantifying the local tissue volume and composition in individual brains with magnetic resonance imaging. *Nat Med*. doi:10.1038/nm.3390
  16. Johansen-Berg H, Behrens TEJ (2009) *Diffusion MRI: from quantitative measurement to in vivo neuroanatomy*. Elsevier, Amsterdam
  17. Jones DK (2010) *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications*. Oxford University Press, Oxford
  18. Callaghan PT (1995) Pulsed-gradient spin-echo NMR for planar, cylindrical, and spherical pores under conditions of wall relaxation. *J Magn Reson A* 113(1):53–59
  19. Assaf Y, Basser PJ (2005) Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain. *Neuroimage* 27(1):48–58
  20. Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH (2002) Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 17(3):1429–1436
  21. Jespersen SN, Kroenke CD, Østergaard L, Ackerman JH, Yablonskiy DA (2007) Modeling dendrite density from magnetic resonance diffusion measurements. *Neuroimage* 34(4):1473–1486
  22. Thomas C et al (2014) Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion MRI tractography is inherently limited. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(46):16574–16579
  23. Reisert M, Kiselev VG, Dihtal B, Kellner E, Novikov DS (2014) MesoFT: unifying diffusion modelling and fiber tracking. In: Golland, Hata N, Barillot C, Hornegger J, Howe R (Hrsg) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2014*. Springer, Cham, S 201–208
  24. Langkammer C et al (2010) Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study. *Radiology* 257(2):455–462
  25. Fujiwara S, Uhrig L, Amadon A, Jarraya B, Le Bihan D (2014) Quantification of iron in the non-human primate brain with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 102(2):789–797
  26. Gelman N, Ewing JR, Gorell JM, Spickler EM, Solomon EG (2001) Interregional variation of longitudinal relaxation rates in human brain at 3.0 T: relation to estimated iron and water contents. *Magn Reson Med* 45(1):71–79
  27. Wheeler-Kingshott CA et al (2014) The current state-of-the-art of spinal cord imaging: Applications. *Neuroimage* 84:1082–1093
  28. Deppe M et al (2007) Diffusion-tensor imaging at 3 T: detection of white matter alterations in neurological patients on the basis of normal values. *Invest Radiol* 42(6):338–345
  29. Deistung A et al (2013) Quantitative susceptibility mapping differentiates between blood depositions and calcifications in patients with Glioblastoma. *PLOS ONE* 8(3):1–8
  30. Roebroeck A et al (2008) High-resolution diffusion tensor imaging and tractography of the human optic chiasm at 9.4 T. *Neuroimage* 39(1):157–168
  31. Ugurbil K (2014) Magnetic resonance imaging at ultrahigh fields. *Ieee Trans Biomed Eng* 61(5):1364–1379
  32. McNab JA et al (2013) The Human Connectome Project and beyond: initial applications of 300 mT/m gradients. *Neuroimage* 80:234–245
  33. Callaghan MF, Josephs O, Herbst M, Zaitsev M, Todd N, Weiskopf N (2015) An evaluation of Prospective Motion Correction (PMC) for high resolution quantitative MRI. *Front Neurosci*. doi:10.3389/fnins.2015.00097
  34. Feinberg DA et al (2010) Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain fMRI and fast diffusion imaging. *PLOS ONE* 5(12):e15710
  35. Sotiropoulos SN et al (2013) Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 80:125–143
  36. Weiskopf N, Callaghan MF, Josephs O, Lutti A, Mohammadi S (2014) Estimating the apparent transverse relaxation time (R2\*) from images with different contrasts (ESTATICS) reduces motion artifacts. *Front Neurosci* 8:1–10
  37. Mohammadi S, Hutton C, Nagy Z, Josephs O, Weiskopf N (2013) Retrospective correction of physiological noise in DTI using an extended tensor model and peripheral measurements. *Magn Reson Med* 70(2):358–369
  38. Becker SMA, Tabelow K, Mohammadi S, Weiskopf N, Polzehl J (2014) Adaptive smoothing of multi-shell diffusion weighted magnetic resonance data by msPOAS. *Neuroimage* 95:90–105
  39. Calamante F, Tournier J-D, Jackson GD, Connelly A (2010) Track-density imaging (TDI): super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. *Neuroimage* 53(4):1233–1243
  40. Ruthotto L, Mohammadi S, Weiskopf N (2014) A new method for joint susceptibility artefact correction and super-resolution for dMRI. *Medical Imaging 2014: Image Processing*, edited by Sebastien Ourselin, Martin A. Styner, Proc. of SPIE. 9034:90340P. doi:10.1117/12.2043591
  41. Callaghan MF, Helms G, Lutti A, Mohammadi S, Weiskopf N (2014) A general linear relaxometry model of R1 using imaging data. *Magn Reson Med* 73(3):1309–1314
  42. Müller DK, Pampel A, Möller HE (2013) Matrix-algebra-based calculations of the time evolution of the binary spin-bath model for magnetization transfer. *J Magn Reson* 230:88–97
  43. MacKay A, Laule C, Vavasour I, Bjarnason T, Kolind S, Mäder B (2006) Insights into brain microstructure from the T2 distribution. *Magn Reson Imaging* 24(4):515–525
  44. Barazany D, Basser PJ, Assaf Y (2009) In vivo measurement of axon diameter distribution in the corpus callosum of rat brain. *Brain* 132(5):1210–1220
  45. Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC (2012) NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage* 61(4):1000–1016
  46. Jespersen SN et al (2010) Neurite density from magnetic resonance diffusion measurements at ultrahigh field: comparison with light microscopy and electron microscopy. *Neuroimage* 49(1):205–216
  47. Koch MA, Finsterbusch J (2008) Compartment size estimation with double wave vector diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Med* 60(1):90–101
  48. Lam WW, Jbabdi S, Miller KL (2015) A model for extra-axonal diffusion spectra with frequency-dependent restriction. *Magn Reson Med* 73(6):2306–2320
  49. Duyn J (2013) MR susceptibility imaging. *J Magn Reson* 229:198–207
  50. Reichenbach JR (2012) The future of susceptibility contrast for assessment of anatomy and function. *Neuroimage* 62(2):1311–1315
  51. Todorich B, Pasquini JM, Garcia CI, Paez PM, Connor JR (2009) Oligodendrocytes and myelination: the role of iron. *Glia* 57(5):467–478
  52. Lankford CL, Does MD (2013) On the inherent precision of mDESPOT. *Magn Reson Med* 69(1):127–136
  53. Dyrby TB, Sogaard LV, Hall MG, Pfitto M, Alexander DC (2013) Contrast and stability of the axon diameter index from microstructure imaging with diffusion MRI. *Magn Reson Med* 70(3):711–721
  54. De Santis S, Barazany D, Jones DK, Assaf Y (2016) Resolving relaxometry and diffusion properties within the same voxel in the presence of crossing fibres by combining inversion recovery and diffusion-weighted acquisitions. *Magn Reson Med* 75(1):372–380
  55. Gibson EM et al (2014) Neuronal activity promotes Oligodendrogenesis and adaptive Myelination in the mammalian brain. *Science* 344(6183):1252304
  56. Albert M, Antel J, Brück W, Stadelmann C (2007) Extensive cortical Remyelination in patients with chronic multiple sclerosis. *Brain Pathol* 17(2):129–138
  57. Stikov N et al (2011) Bound pool fractions complement diffusion measures to describe white matter micro and macrostructure. *Neuroimage* 54(2):1112–1121
  58. Stikov N et al (2014) In vivo measurement of the myelin g-ratio with histological validation. *Proc Int Soc Mag Reson Med* 22(2014):0102
  59. Mohammadi S et al (2015) Whole-brain in-vivo measurements of the axonal G-ratio in a group of 37 healthy volunteers. *Front Neurosci* 9:441
  60. Aboitiz F, Montiel J (2003) One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Braz J Med Biol Res* 36(4):409–420
  61. Callaghan MF et al (1872) Widespread age-related differences in the human brain microstructure revealed by quantitative magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging* 35(8):1862–2014
  62. Draganski B et al (2011) Regional specificity of MRI contrast parameter changes in normal ageing revealed by voxel-based quantification (VBQ). *Neuroimage* 55(4):1423–1434
  63. Cercignani M et al (2017) Characterizing axonal myelination within the healthy population: a tract-by-tract mapping of effects of age and gender on the fiber g-ratio. *Neurobiol Aging* 49:109–118
  64. Mohammadi S et al (2012) The influence of spatial registration on detection of cerebral asymmetries using Voxel-based statistics of fractional Anisotropy images and TBSS. *PLOS ONE* 7(e36851):6
  65. Smith SM et al (2006) Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31(4):1487–1505
  66. Freund P et al (2013) MRI investigation of the sensorimotor cortex and the corticospinal tract after acute spinal cord injury: a prospective longitudinal study. *Lancet Neurol* 12(9):873–881
  67. Sereno MI, Lutti A, Weiskopf N, Dick F (1991) Mapping the human cortical surface by combining quantitative T(1) with retinotopy. *Cereb Cortex* 23(9):2261–2268
  68. Dick F, Tierney AT, Lutti A, Josephs O, Sereno MI, Weiskopf N (2012) In vivo functional and myeloarchitectonic mapping of human primary auditory areas. *J Neurosci* 32(46):16095–16105
  69. Nagy Z, Alexander DC, Thomas DL, Weiskopf N, Sereno MI (2013) Using high angular resolution diffusion imaging data to discriminate cortical regions. *PLOS ONE* 8(5):e63842

70. Walters NB et al (2003) In vivo identification of human cortical areas using high-resolution MRI: an approach to cerebral structure-function correlation. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(5):2981–2986
71. Bridge H, Clare S, Jenkinson M, Jezzard P, Parker AJ, Matthews PM (2005) Independent anatomical and functional measures of the V1/V2 boundary in human visual cortex. *J Vis* 5(2):1
72. Glasser MF et al (2016) A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* 536(7615):171–178
73. Helbling S et al (2015) Structure predicts function: combining non-invasive electrophysiology with in-vivo histology. *Neuroimage* 108:377–385



### Bitte um Einreichung hochklassiger Kasuistiken zu seltenen Erkrankungen

Seltene Krankheiten sind endlich in den Fokus der Medizinpolitik gelangt. Gerade in der Neurologie und verwandten Gebieten sind solche seltenen Krankheiten komplex und vielschichtig.

Aufgrund ihrer Seltenheit und gleichzeitigen Vielfalt eignen sie sich selten für Review-Artikel. Auch klinische Studien oder prospektive Kohorten sind schwer zu bewerkstelligen. Daher scheinen gut recherchierte und komplex aufbereitete Kasuistiken ein gut geeigneter Weg, das Wissen um solche Entitäten zu verstärken.

Dem wollen die Herausgeber von *Der Nervenarzt* Rechnung tragen und haben sich entschlossen, dem Thema seltener Krankheiten diesen Raum zu bieten.

Wir laden daher die Leser ein, interessante Kasuistiken zu diesem Themenbereich einzureichen und freuen uns auf interessante Beiträge

Prof. Dr. Dr. h.c. Werner Hacke

Damit unsere Leser den größtmöglichen Nutzen aus der Lektüre Ihres Beitrags ziehen können, möchten wir Sie mit der folgenden Checkliste gerne bei der Manuskripterstellung unterstützen:

- Gesamtumfang: max. 10.000 Zeichen inkl. Leerzeichen (Literatur, Tabellen und Abbildungslegenden bitte mitzählen)
- Kurzer, prägnanter Beitragstitel (ca. 50 Zeichen), ggf. erläuternder Untertitel
- Gliederung in Anamnese, Befunde, Diagnose, Verlauf und Therapie, Diskussion
- Prägnante und möglichst kurze Zwischenüberschriften (max. 50 Zeichen)
- Fazit für die Praxis (max. 500 Zeichen)
- Max. 4 Abbildungen pro Beitrag sind erwünscht
- Möglichst kurze Abbildungslegenden
- Abbildungen und Tabellen im Text chronologisch erwähnen
- Ca. 10 Literaturzitate
- Text bitte immer als Datei hochladen (.docx)
- Komplette Anschrift des Korrespondenzautors mit Tel.-Nr. sowie E-Mail
- Mindestens 2 Gutachter-Vorschläge

Die Einreichung Ihres Manuskripts erfolgt über den Editorial Manager unter: <http://www.editorialmanager.com/dene/>

Bei Fragen zur Manuskriptgestaltung steht Ihnen die Redaktion gerne zur Verfügung:  
 Anje Solomon  
[anje.solomon@springernature.com](mailto:anje.solomon@springernature.com)