

## Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Heinrich Lanfermann

Tel.: 0511/532-6654 • E-Mail: [neuroradiologie@mh-hannover.de](mailto:neuroradiologie@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/neuroradiologie.html](http://www.mh-hannover.de/neuroradiologie.html)

■ Keywords: Neuroradiologie

### Forschungsprofil

Am Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie wurde 2015 mit freundlicher Unterstützung der Horst-Görtz-Stiftung eine W2-Professur für „Somatosensorische und Vegetative Therapieforschung“ eingerichtet. Ein wesentlicher wissenschaftlicher Schwerpunkt des neu berufenen Prof. Dr. Florian Beißner wird im Kapitel „Projektvorstellung“ präsentiert.

Weitere relevante Forschungsprojekte werden von der Leiterin der Experimentellen Neuroradiologie, Frau Prof. Dr. Dr. X.Q. Ding, betreut. Forschungsschwerpunkte der AG sind die Etablierung neuer quantitativer MR-Bildgebungsverfahren (qMRI) und die MR-Spektroskopie. So wird u. a. der zerebrale Energie-Stoffwechsel mittels 31P-MR-Spektroskopie erfasst und insbesondere für die Verlaufsbeurteilung von neurodegenerativen Veränderungen ausgewertet (Projekt IFB-Tx-II). Zudem hat Frau Prof. Ding mit internationaler Unterstützung (Prof. Maudsley, University of Miami, USA) ein weltweit neues Ganzhirn-1H-Spektroskopie-Verfahren (wbMRSI) mit Echozeiten unter 20ms an der MHH etabliert und weiter evaluiert; der Stoffwechsel des gesamten Hirnparenchyms - insbesondere auch exzitatorische Neurotransmitter (Glx) und Entzündungsmarker wie Myo-Inositol - kann mittlerweile innerhalb kurzer Zeit gemessen werden (Projekt FASTBRAIN). Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der Erfassung mikrostruktureller und metabolischer Veränderungen des alternden menschlichen Gehirns durch die kombinierte Anwendung von qMRI und wbMRSI. Die ersten Ergebnisse wurden bereits publiziert (Eylers et al. AJNR 2015). Dieses Projekt wird von der DFG gefördert.

Frau PD Dr. A. Giesemann setzt lokal hochauflösende 3T-MR-Techniken zur Darstellung der Hörnerven und des Innenohres ein, um z. B. typische Muster verschiedener Fehlbildungen zu identifizieren. In Kooperation mit der HNO-Klinik werden die bildgebenden Befunde mit dem Outcome u. a. nach Cochlear Implant korreliert. Für ihre wissenschaftlichen Leistungen hat Frau PD Giesemann 2015 den Kurt Decker-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, den wichtigsten Wissenschaftspreis unserer Fachgesellschaft, erhalten. Zudem konnte sie auf der Grundlage ihrer zahlreichen Publikationen zu diesem Thema ihre Habilitation erfolgreich abschließen.

Herr Dr. P. Raab analysiert mittels Erfassung der sog. Diffusions-Kurtosis mikrostrukturelle Veränderungen. Auf diese Weise kann z. B. geprüft werden, ob bei Schlaganfällen mittels Standard-MR-Verfahren nicht erkennbare Schädigungen durch Berechnung der Diffusions-Kurtosis nachgewiesen und eventuell prognostische Rückschlüsse bezüglich der Reversibilität der Schädigung gewonnen werden können. Mit dieser Methode wurden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie und der Klinik für Augenheilkunde MS-Patienten und gesunde Probanden untersucht, um einen Zusammenhang zwischen mikrostrukturellen Gewebeveränderungen durch die Erkrankung und den Beeinträchtigungen der Patienten herzustellen. Im Rahmen des IFB-Tx (BMBF) werden mikrostrukturelle und metabolische Hirnveränderungen bei Patienten mit Lebererkrankungen gemessen. Ein weiterer Schwerpunkt von ihm ist die Detektion von Eisenablagerungen mit quantitativen suszeptibilitätsgewichteten MR-Sequenzen (QSM, internationale Zusammenarbeit mit Dr. Lu, Cornell University, USA) im Rahmen u. a. der Charakterisierung von neurodegenerativen Erkrankungen. Diese Methode wird auch dazu genutzt, die Auswirkungen der Eisenablagerungen auf quantitative Diffusions-Untersuchungen (Diffusions-Kurtosis) zu analysieren.

Ein durch die hochschulinterne Leistungsförderung (HiLF) unterstütztes Projekt zur Erfassung der Nervenregeneration in vivo wird von Frau Dr. E. Bültmann in Kooperation mit Frau Prof. Radtke von der PHW unter Einsatz des

präklinischen 7T MR-Scannern realisiert. Weitere Forschungsprojekte von Frau Dr. Bültmann erfassen mikrostrukturelle und metabolische Veränderungen während der Hirnreifung.

Ein wichtiges und mittlerweile etabliertes MR-Verfahren für die klinisch orientierte neuro-wissenschaftliche Forschung ist die funktionelle MR-Bildgebung (fMRT). Frau Dr. D. Wittfoth-Schardt untersucht damit z. B. Funktionseinschränkungen bei zerebralen Erkrankungen oder erfasst den Einfluss des Hormons Oxytocin auf die Gehirnfunktion junger Väter. Auch die Aktivitäten des auditiven zerebralen Netzwerkes bei Patienten mit Hörverlust vor Cochlear Implant werden mittels der sog. resting state fMRT untersucht.

Herr Dr. D. Meila prüft mit einem aufwendig konstruierten Plexiglasmodell den Erfolg unterschiedlicher transvenöser und transarterieller Embolisationstechniken bei einer schwerwiegenden und unbehandelt häufig lebensbedrohlichen arteriovenösen Malformation des Kindesalters, der Vena Galeni Malformation.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Maskierte Independent Component Analyse (mICA) - Ein vielseitiges Werkzeug für die funktionelle Bildgebung**

Die Independent Component Analyse, kurz ICA, ist ein statistisches Verfahren, welches in der funktionellen Bildgebung vor allem zur Rekonstruktion von Quellen in EEG, MEG oder funktionellen MRT-Zeitreihen verwendet wird. So lassen sich beispielsweise aus fMRT-Daten reproduzierbare Netzwerke von Hirnregionen mit ähnlichem Aktivitätsverlauf isolieren. Ein Teil von Ihnen entspricht den sog. Konnektivitäts- oder Resting-State-Netzwerken, von denen einige bekannten funktionellen Systemen, wie dem visuellen, dem sensorimotorischen, oder dem Salienz-System zugeordnet werden können. Daher stellt die ICA neben Seed-Voxel-Ansätzen das Standardverfahren des noch jungen Gebiets der Konnektomik dar.

Für gewöhnlich wird bei der ICA das gesamte Gehirn in die Analyse einbezogen, da man vor allem an langreichweitiger Konnektivität interessiert ist. Dies hat jedoch den Nachteil, dass kleinere, räumlich begrenzte Konnektivitäts-Netzwerke häufig unentdeckt bleiben. Eine Alternative bietet hier die sog. maskierte ICA (mICA), bei der der Analysebereich durch eine anatomische Maske auf eine gewünschte Hirnregion eingegrenzt wird. 2014 konnten wir mit dieser Methode erstmals Resting-State-Netzwerke im menschlichen Hirnstamm nachweisen (Beissner et al., 2014. Neuroimage 86:91-8). Im vergangenen Jahr gelang uns dann - ebenfalls durch Verwendung von mICA - der Nachweis, dass der menschliche Hippocampus sich allein auf Basis seiner Konnektivität in funktionelle Unterregionen segmentieren lässt, welche den aus dem Tierexperiment bekannten Regionen weitgehend analog und darüber hinaus hochgradig reproduzierbar sind (Blessing et al. 2016). In derselben Arbeit konnten wir erstmals am Menschen zeigen, wie der vordere Hippocampus, der insbesondere bei emotionalen Vorgängen und Stress eine wichtige Rolle spielt, mit einzelnen Kernen im Hypothalamus kommuniziert. Letzterer ist aufgrund seiner geringen Größe ein für die fMRT sehr schwer zugänglicher Bereich.

Parallel zu unseren eigenen Anwendungen haben kürzlich auch andere Gruppen die Methode der maskierten ICA verwendet, wenn auch unter anderem Namen und in anderen Hirnbereichen. Allerdings weisen die meisten dieser Studien methodische Unterschiede auf, welche die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse einschränken.

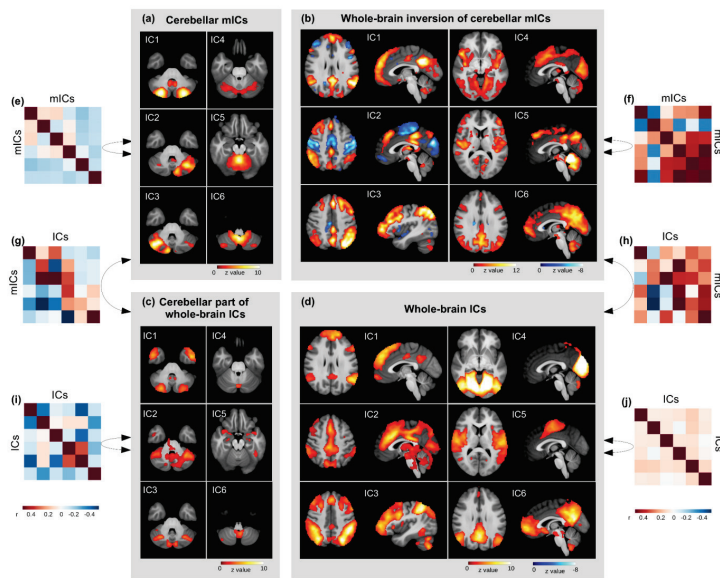
Da bisher kein standardisiertes Software-Paket zur Durchführung von maskierten ICAs existierte und die praktische Umsetzung derselben mit verfügbarer Software einen erheblichen Programmieraufwand bedeutet, entschieden wir uns, eine eigene Toolbox zu entwickeln, welche auf der meistverwendeten Software FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) basiert. Eine erste stabile Version wurde im vergangenen Jahr fertig gestellt und der wissenschaftlichen Gemeinde kostenlos zur Verfügung gestellt (<http://www.nitrc.org/projects/mica/>).

Die aktuelle Version der mICA-Toolbox bietet eine automatische und standardisierte Erstellung von Masken auf Basis verschiedener anatomischer Atlanten an. Zentrale Vorverarbeitungsschritte, wie räumliches Smoothing und Resam-

pling werden automatisiert vorgenommen. Das eigentliche ICA-Modul ermöglicht die Analyse von Einzelprobanden sowie von Probanden-Gruppen. Eine wichtige Neuerung gegenüber dem ICA-Modul der Software FSL besteht in der Schätzung der Dimensionalität (d.h. der Anzahl der Quellen), welche wir nicht mehr auf informations-theoretischen Modellen sondern auf einer Maximierung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse basieren. Der Grund hierfür ist, dass die Standardmethode für Analysen des gesamten Gehirns optimiert wurde und bei kleineren Regionen häufig unbrauchbare Werte liefert. Als weitere Funktionalität lassen sich mit der Toolbox die globalen Konnektivitätsmuster der in der mICA gefundenen (lokalen) Netzwerke mittels Rückprojektion berechnen.

Unter Verwendung der neuen Toolbox gelang uns im vergangenen Jahr der wichtige Nachweis, dass die mittels mICA gewonnenen lokalen Konnektivitäts-Netzwerke nicht bloß räumliche Ausschnitte der ohnehin bekannten Netzwerken des gesamten Gehirns sind. Hierzu berechneten wir am Beispiel des Kleinhirns zunächst dessen lokale Netzwerke mittels mICA und daraus durch Rückprojektion die assoziierten globalen Konnektivitäts-Muster. Diese verglichen wir mit den mittels Standard-ICA des gesamten Gehirns gewonnenen Netzwerken. Dabei zeigten sich Ähnlichkeiten aber auch deutliche Unterschiede. Beispielsweise kam es bei der vom Kleinhirn ausgehenden Berechnung zu einer Aufspaltung des Aufmerksamkeitsnetzwerkes in zwei lateralisierte Komponenten, wohingegen dieses bei der Standard-ICA als ein einzelnes, symmetrisches Netzwerk detektiert wurde. Dies könnte ein erster Hinweis darauf sein, dass der Lateralisierung bei der Aufmerksamkeit auf Ebene des Kleinhirns eine wichtigere Bedeutung zukommt als im Großhirn.

Zusammenfassend ist die maskierte ICA ein sehr vielversprechendes neues Verfahren für die Konnektomik und es steht mit unserer mICA-Toolbox die erste umfassende Software zu ihrer einfachen Berechnung bereit.



**Abb. 1:** Diese Abbildung zeigt am Beispiel des Kleinhirns, dass die mittels maskierter ICA detektierten lokalen Konnektivitäts-Netzwerke mehr sind als Ausschnitte von Netzwerken, die wir von der Standard-ICA des gesamten Gehirns kennen. (a) mICA-Konnektivitäts-Netzwerke des Kleinhirns, (b) die damit assoziierten Großhirn-Netzwerke, berechnet mittels Rückprojektion, (d) durch Standard-ICA gewonnene Konnektivitäts-Netzwerke des gesamten Gehirns, (c) räumlicher Ausschnitt dieser Netzwerke, der deren Kleinhirn-Anteil zeigt. Die Korrelationsmatrizen (e-j) zeigen an, wie hoch die räumliche Ähnlichkeit der einzelnen Netzwerke untereinander ist. Dabei weisen sowohl e als auch j die nach einer ICA zu erwartende Diagonalform auf. Eine solche Form sollte auch vorliegen, wenn es eine eindeutige 1-zu-1-Zuordnung der durch maskierte ICA und Standard-ICA gewonnenen Netzwerke gäbe. Jedoch zeigen die Matrizen g und h deutlich, dass es zwar einige Ähnlichkeiten zwischen den Ergebnissen gibt (vgl. IC1+IC6) jedoch bei weitem keine Übereinstimmung.

■ Projektleitung: Beißner, Florian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Moher Alsady, Tawfik; Förderung: Horst-Görtz-Stiftung

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Erstellung einer Software-Applikation zur Aufnahme quantitativer Schmerz-Zeichnungen mittels Tablet-PC**

■ Projektleitung: Beißner, Florian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Moher Alsady, Tawfik; Förderung: Horst-Görtz-Stiftung

### **Regeneration von Neuronen - eine in vivo Analyse mittels Hochfeld-MRT (7-Tesla)**

■ Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr.med.); Kooperationspartner: Radtke, Christine (Prof. Dr.) PHW, Meier, Martin (Dr.) Tierscanner

### **Untersuchung mikrostruktureller und metabolischer Veränderungen des alternden menschlichen Gehirns mittels kombinierten Einsatzes von qMRI und wbMRSI**

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Maudsley, Andrew (Prof. Dr.) University of Miami, Miller Medical School; Barker, Peter (Prof. Dr.) Johns Hopkins University Medical School; Förderung: DFG

### **Quantitatives MRT und 31P-spektroskopische Untersuchungen chronischer Neurotoxizität von Calcineurininhibitoren nach Lebertransplantation (IFB-Tx II)**

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Maudsley, Andrew (Prof. Dr.) University of Miami, Miller Medical School

### **"Metabolische und mikrostrukturelle MRT-Bildgebung im Rahmen IFB-Tx „Cognitive function and employment after liver transplantation (OLT)“"**

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.); Kooperationspartner: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.)

### **Feasibility of process- and Embodiment-focused Psychology (PEP) for Parkinson's Disease: An Investigation with fMRI**

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Förderung: Parkinson Fonds

### **Mikrostrukturelle Hirnparenchymveränderungen und Eisenablagerungen bei Multipler Sklerose: Korrelation mit Kognition und Sehstörungen**

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.); Kooperationspartner: Prof. Stangel, Dr. Pul (Neurologie), Prof. Framme (Augenheilkunde)

### **Langzeitergebnisse beim Liquorunterdruck-Syndrom: Einfluss der diagnostischen Methoden und der Therapieform.**

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Pul, Refik (Dr.), Neurologie

#### **Originalpublikationen**

Beissner F, Brünner F, Fink M, Meissner K, Kaptchuk TJ, Napadow V. Placebo-induced somatic sensations: a multi-modal study of three different placebo interventions. PLoS One 2015;10(4):e0124808

Brassel F, Meila D. Evolution of Embolic Agents in Interventional Neuroradiology. Clin Neuroradiol 2015;25 Suppl 2:333-339

Brassel F, Melber K, Schlunz-Hendann M, Meila D. Kissing-Y stenting for endovascular treatment of complex wide necked bifurcation aneurysms using Acandis Acclino stents: results and literature review. J Neurointerv Surg 2015;DOI: 10.1136/neurint-surg-2015-011691

Eylers VV, Maudsley AA, Bronzlik P, Dellani PR, Lanfermann H, Ding XQ. Detection of Normal Aging Effects on Human Brain

Metabolite Concentrations and Microstructure with Whole-Brain MR Spectroscopic Imaging and Quantitative MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;DOI: 10.3174/ajnr.A4557

Hermann EJ, Esmailzadeh M, Ertl P, Polemikos M, Raab P, Krauss JK. Endoscopic intracranial surgery enhanced by electromagnetic-guided neuronavigation in children. *Childs Nerv Syst* 2015;31(8):1327-1333

Hermann EJ, Petrakakis I, Götz F, Lütjens G, Lang J, Nakamura M, Krauss JK. Surgical treatment of distal anterior cerebral artery aneurysms aided by electromagnetic navigation CT angiography. *Neurosurg Rev* 2015;38(3):523-530

Hermann EJ, Petrakakis I, Polemikos M, Raab P, Cinibulak Z, Nakamura M, Krauss JK. Electromagnetic navigation-guided surgery in the semi-sitting position for posterior fossa tumours: a safety and feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157(7):1229-1237

Hong B, Biert F, Raab P, Scheinichen D, Ertl P, Grosshennig A, Nakamura M, Hermann EJ, Lang JM, Lanfermann H, Krauss JK. Normobaric hyperoxia for treatment of pneumocephalus after posterior fossa surgery in the semisitting position: a prospective randomized controlled trial. *PLoS One* 2015;10(5):e0125710

Kim J, Loggia ML, Cahalan CM, Harris RE, Beissner F, Garcia RG, Kim H, Barbieri R, Wasan AD, Edwards RR, Napadow V. The somatosensory link in fibromyalgia: functional connectivity of the primary somatosensory cortex is altered by sustained pain and is associated with clinical/autonomic dysfunction. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(5):1395-1405

Ludwig VU, Nüsser C, Goschke T, Wittfoth-Schardt D, Wiers CE, Erk S, Schott BH, Walter H. Delay discounting without decision-making: medial prefrontal cortex and amygdala activations reflect immediacy processing and correlate with impulsivity and anxious-depressive traits. *Front Behav Neurosci* 2015;9:280

Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(24):e1000

Pflugrad H, Meyer GJ, Dirks M, Raab P, Tryc AB, Goldbecker A, Worthmann H, Wilke F, Boellaard R, Yaqub M, Berding G, Weissenborn K. Cerebral microglia activation in hepatitis C virus infection correlates to cognitive dysfunction. *J Viral Hepat* 2016;DOI: 10.1111/jvh.12496

Pul R, Yildiz O, Morbiducci F, Skripuletz T, Schwenkenbecher P, Stangel M, Götz F, Berding G, Trebst C, Donnerstag F. CSF Levels of Angiopoietin-2 Do Not Differ between Patients with CSF Fluid Leakage Syndrome and Controls. *Dis Markers* 2015;2015:343818

Solyanik O, Hollmann P, Dettmer S, Kaireit T, Schaefer-Prokop C, Wacker F, Vogel-Claussen J, Shin HO. Quantification of Pathologic Air Trapping in Lung Transplant Patients Using CT Density Mapping: Comparison with Other CT Air Trapping Measures. *PLoS One* 2015;10(10):e0139102

Sühs KW, Wegner F, Skripuletz T, Trebst C, Tayeb SB, Raab P, Stangel M. Heterogeneity of clinical features and corresponding antibodies in seven patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Exp Ther Med* 2015;10(4):1283-1292

Vaneckova M, Herman M, Smith MP, Mechl M, Maravilla KR, Weichert J, Spampinato MV, Zizka J, Wippold FJ 2nd, Baima JJ, Babel R, Bültmann E, Huang RY, Buhk JH, Bonafe A, Colosimo C, Lui S, Kirchin MA, Shen N, Pirovano G, Spinazzi A. The Benefits of High Relaxivity for Brain Tumor Imaging: Results of a Multicenter Intraindividual Crossover Comparison of Gadobenate Dimeglumine with Gadoterate Meglumine (The BENEFIT Study). *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(9):1589-1598

Waller C, Wittfoth M, Fritzsche K, Timm L, Wittfoth-Schardt D, Rottler E, Heinrichs M, Buchheim A, Kiefer M, Gündel H. Attachment representation modulates oxytocin effects on the processing of own-child faces in fathers. *Psychoneuroendocrinology* 2015;62:27-35

### Übersichtsarbeiten

Beissner F. Functional MRI of the Brainstem: Common Problems and their Solutions. *Clin Neuroradiol* 2015;25(Suppl. 2):251-257

Ding XQ, Lanfermann H. Whole Brain (1)H-Spectroscopy: A Developing Technique for Advanced Analysis of Cerebral Metabolism. *Clin Neuroradiol* 2015;25 Suppl 2:245-250

Giesemann A, Hofmann E. Some Remarks on Imaging of the Inner Ear: Options and Limitations. *Clin Neuroradiol* 2015;25 Suppl 2:197-203

Lanfermann H, Götz F, Raab P. Einsatz der CT-Angiographie zur Feststellung des zerebralen Zirkulationsstillstandes. *Clin Neuroradiol* 2015;25(3):329-333

Lanfermann H, Schindler C, Jordan J, Krug N, Raab P. Pharmacological MRI (phMRI) of the Human Central Nervous System. *Clin Neuroradiol* 2015;25 Suppl 2:259-266

### Abstracts

2015 wurden 23 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Giesemann, Anja Maria (PD Dr. med.): Neuroradiologische Diagnostik von Fehlbildungen des Innenohres und der Schädelbasis vor Cochlear-Implantation.

### Wissenschaftspreise

Giesemann, Anja (PD Dr.): Kurt-Decker-Preis, "Darstellung der Hörnerven und des Innenohres".

Beißner, Florian (Prof. Dr.): Outstanding Senior Scientist, Society for Acupuncture Research. „Acupuncture-enhanced psychotherapy for painful endometriosis: A randomized controlled pragmatic trial with brain imaging.“