

Dissertation

**Rekonstruktion neuronaler Konnektivität mittels
kernmagnetischer Resonanz**

01.10.1998-21.06.2001

Daniel Gembris, **Universität Dortmund, Fachbereich Physik**

Professor

Dr.rer.nat. Dieter Suter

Experimentelle Physik III

Universität Dortmund

Dieter.Suter@physik.uni-dortmund.de

Betreuer, Erstgutachter

Professor

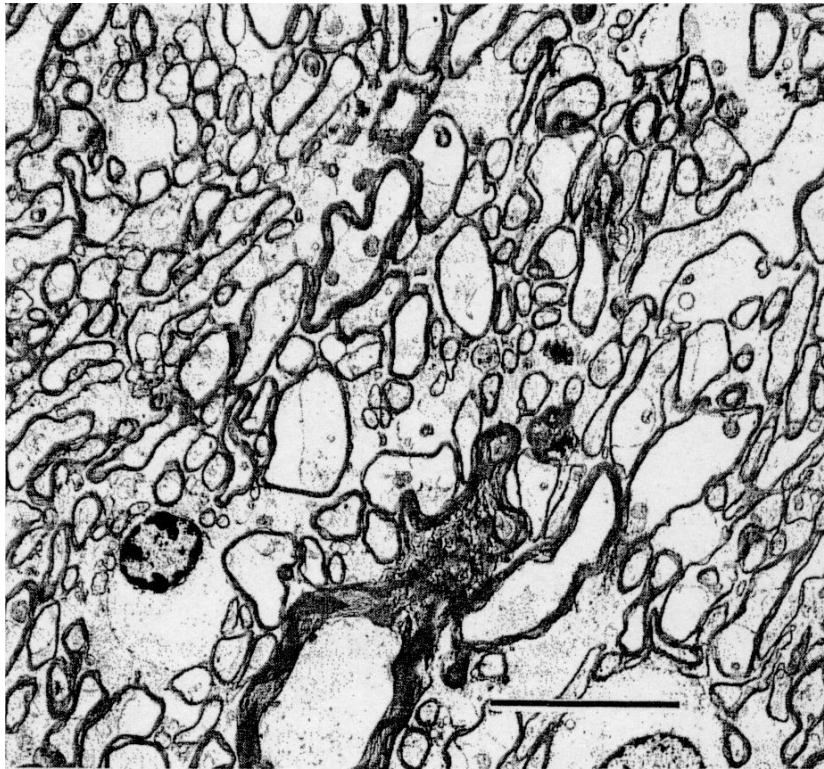
Dr.med. Karl Zilles

Institut für Medizin

Forschungszentrum Jülich

K.Zilles@fz-juelich.de

Institutsdirektor, Zweitgutachter



Titelseite: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Schnitts durch das Corpus Callosum (siehe Seite 20)

Vorwort

Die vorliegende Arbeit ist im Grenzbereich zwischen anatomischer und funktionaler Gehirnbildgebung angesiedelt. Ihr Hauptgegenstand sind Diffusionsmessungen, mit denen es möglich ist, mikrostrukturelle Merkmale von Hirngewebe zu untersuchen.

Meine Interesse für die Gehirnforschung hatte sich bereits in der Oberstufenzeit (1992/3) entwickelt. Damals experimentierte ich mit EEG-Elektroden und EEG-Vorverstärkern, die mir von der Firma Picker (Langenfeld/Rheinland) zur Verfügung gestellt worden waren.

Publikationen ergaben sich aus diesen Experimenten jedoch keine, im Gegensatz zu vielen anderen von mir als Schüler und Student realisierten Projekte, aus denen zwischen September 1987 und Mai 1997 insgesamt 47 Veröffentlichungen in Elektronik- und Computer-Fachzeitschriften (ohne Peer-Review), wie z.B. c't, mc und Elektor, resultierten.

Während der Vorbereitung auf meine Diplom-Prüfung in experimenteller Festkörperphysik hatte ich (ohne die neurowissenschaftliche Fachliteratur zu kennen) folgende Idee, die mich für die Arbeit in der Magnet-Resonanz motivierte: Mit einer Orts-‘Auflösung’ im Mikrometerbereich sollte eine anatomische in eine funktionale Gehirnbildgebung übergehen. Auf diese Weise machte ich mir bewusst, dass sich die MR-Bildgebung nicht auf die Abbildung anatomischer Strukturen beschränkt.

Es zeigte sich, dass im FZJ Arbeiten auf dem Gebiet der funktionalen MR-(Gehirn-)Bildgebung durchgeführt wurden, an denen ich mich mit Beginn meines Hauptpraktikums (Apr.-Okt. 1997) beteiligen konnte. Aus meinem Interesse für eine Steigerung der Messgenauigkeit ließ ich den Bau einer Phased-Array-Spule im Arbeitsplan meiner Diplomarbeit [1] festlegen.

Während meiner Diplomarbeit im IME, deren Hauptgegenstand die funktionale MR-Echtzeitbildgebung (FIRE: Functional Imaging in REal-Time) war, wurde ich auf das Potential von MR-Diffusionsbildgebung für die Untersuchung mikroskopischer Merkmale und insbesondere für die Rekonstruktion neuronaler Konnektivität aufmerksam.

Bei einem Gespräch mit Professor Bob Turner in einem Londoner Pub anlässlich des Biomed-II-Meetings¹ im Juni 1998 verfestigte sich mein Wunsch, Diffusi-

¹Biomed (II) ist ein Programm der Europäischen Union zur Förderung der biomedizinischen Forschung

onsbildgebung zum Hauptthema meiner Promotion zu machen. Er äußerte, dass es mit MR zukünftig möglich sein sollte, den Verlauf einzelner Nervenfasern zu verfolgen.

Am 19. Juli 1998, noch vor Bewilligung meiner Einstellung als Doktorand (zum 1. Okt. 1998), wurde von mir bei Professor Zilles (Direktor des IME) per Email ein ausführlich begründeter Antrag für eine Kooperation zur Diffusionsbildgebung mit der Arbeitsgruppe von Professor Hennig (Radiologische Klinik der Universität Freiburg) gestellt. Da im IME die Prioritäten anders gesetzt wurden, kam diese Kooperation jedoch nicht zustande.

Um intensiver an meiner ursprünglichen Idee zur Messung der Mikrostruktur und Mikrodynamik des Gehirns arbeiten zu können, wechselte ich mit Beginn meiner Promotion das Arbeitsgebiet (von FIRE- zum Diffusions-Projekt).

Die Prioritätensetzung im IME führte auch dazu, dass meine Projektidee für eine Oberflächengradientenspule bis jetzt noch nicht zum Tragen gekommen ist. Stattdessen wurde von mir mit einer vom IME angeschafften TMS-Spule vorlieb genommen.

Neben meinem eigentlichen Thema befasste ich mich während der Dissertation auch mit der Fortführung von Arbeiten zum FIRE-Projekt (insgesamt ca. 6 Monate, siehe Anhang). Hierzu zählt insbesondere die Entwicklung eines neuen Verfahrens zur nicht-linearen Optimierung, die auf Anregungen der Referees zurückgeht, von denen das gegen Ende meiner Diplomarbeit (im Juli 1998) submittierte und inzwischen publizierte [2] FIRE-Paper-Manuskripts begutachtet wurde.

Die vorliegende Dissertations-Version, datierend vom 12.11.2001, weist geringfügige Modifikationen gegenüber der Abgabeverision vom 22.06.2001 auf.

Die mündliche Promotionsprüfung erfolgte am 05.10.2001, wobei die Prüfungskommission aus folgenden Personen bestand: Professor Dr. Dieter Suter, Professor Dr. Karl Zilles, Professor Dr. Hellmut Keiter (Dekan des Fachbereichs Physik) und Dr. Klaus Wacker (wissenschaftlicher Mitarbeiter des Lehrstuhls für Experimentelle Physik V).

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
2	Neurobiologische Grundlagen	13
2.1	Makroskopische Gehirn-Struktur	14
2.2	Funktionale Einheiten	16
2.3	Mikrostruktur der weissen Hirnsubstanz	17
3	‘Mikroskopische’ MR-Bildgebung	22
3.1	Diffusion: Theoretische Grundlagen	24
3.1.1	Propagatoren	24
3.1.2	Geschwindigkeits-Korrelationsfunktion	26
3.1.3	Diffusionsgleichungen	27
3.2	Diffusions-NMR	27
3.2.1	Spin-Echo mit konstantem Feld-Gradienten	29
3.2.2	Spin-Echo mit gepulsten Gradienten	31
3.2.3	Spin-Echo mit einzelnen Gradientenpulsen	37
3.2.4	Stimulierte Echos	38
3.2.5	Gradienten-Echos	39
3.2.6	Diffusionsmessungen mit B_1 -Feldgradienten	39
3.3	MR-Bildgebung (MRI)	40
3.3.1	Wirbelströme	40
3.3.2	Maxwell-Term	41
3.4	Diffusions-MRI	52
3.4.1	Grundprinzipien	52
3.4.2	Bildgebungs-Sequenzen	55
3.4.3	Eddy-Current-bedingte Gradientenfelder	60
3.4.4	Einfluss der Wahl des Schichtprofils	65
3.4.5	Artefakte aufgrund der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF)	69
3.4.6	Hintergrund-Gradienten	72
3.4.7	Maxwell-Term	76
3.5	Diffusions-NMR und -MRI: Verallgemeinerungen und Erweiterungen	76
3.5.1	Diffusions-Bildgebung mit 1D-Messverfahren	76
3.5.2	Diffusion-Tensor-Imaging	77

3.5.3	Diffusions-Spektroskopie	87
3.5.4	Diffusionsmessungen mit anderen Kernen	88
3.6	Nicht-diffusionsbasierte Methoden	89
3.6.1	Magnetization-Transfer	89
3.6.2	Zero-/Multi-Quantum-Coherence	90
4	Diffusion in biologischen Systemen	95
4.1	Effekte der Mikrostruktur und Mikrodynamik	96
4.1.1	Temperatur-Abhängigkeit	96
4.1.2	Beschränkte Diffusion	97
4.1.3	Gehinderte Diffusion	98
4.1.4	Anisotrope Diffusion	98
4.1.5	Diffusion in Mehr-Kompartiment-Systemen	99
4.1.6	Metaboliten	100
4.2	Theoretische Ansätze	100
4.2.1	Monte-Carlo-Simulation	100
4.2.2	Effective-Medium-Theorien (EMT)	101
4.2.3	Porous-Media-Theorien	106
4.2.4	q-Space-Imaging	109
4.2.5	Eigenmoden-Ansatz	111
4.2.6	Diffusion in fraktalen Geometrien	114
4.2.7	IVIM-Modell	115
4.2.8	Theorien für die Signal-Relaxation	115
4.3	Experimentelle Ergebnisse	118
4.3.1	MR-Mikroskopie	118
4.3.2	Einführung: Diffusion in makroskopischen, biologischen Systemen	119
4.3.3	DT-MRI	123
4.3.4	Multi-Angle-Diffusion(MAD)-Imaging	133
4.3.5	Experimentelle Modellsysteme	143
5	Algorithmen für Konnektivitäts-Rekonstruktion	152
5.1	Visualisierung von DT-MRI-Daten	152
5.2	Fiber-Tracking	156
5.3	fMRI	170
5.3.1	Analyse von Ruhezustands-Fluktuationen	170
5.3.2	Structural-Equation-Modeling	171
6	Verwendung von Oberflächengradientenspulen	175
6.1	Transcranial Magnetic Stimulation	177
6.2	Verwendung von separaten Diffusions-Gradienten-Spulen für DWI	182
6.3	Detektion elektrischer neuronaler Aktivierung?	183
6.4	TMS-Diffusions-Experimente	185

7	Zusammenfassung und Ausblick	195
8	Danksagungen	197
9	Publikationen, Vorträge etc.	201
A	Abkürzungen	209
B	Abstracts	218
B.1	Diffusion-Tensor Magnetic-Resonance Imaging (DT-MRI): Tracking fiber bundles by solving differential equations	218
B.2	Solving the Diffusion Equation for Fiber Tracking in the Living Human Brain	221
B.3	A First-Principles Approach for Diffusion Tensor based Fiber Tracking	224
C	Functional Imaging in REal-Time (FIRE)	226
C.1	Nicht-lineare Optimierung	226
C.2	Volumen-Visualisierung unter Linux	228
D	MAD-Messungen	232
E	MT-Messungen	234
	Literaturverzeichnis	239
	Stichwortverzeichnis	269

Diese Arbeit wurde erstellt mit L^AT_EX.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Fotographisches, axiales Schnittbild eines menschlichen Gehirns. . .	19
2.2	Schematische Darstellung eines Neurons.	20
2.3	Elektronenmikroskopische Aufnahme des Corpus Callosum (mittleres Segment).	20
2.4	Unterteilungsschema für das Corpus Callosum.	21
3.1	Maximal erreichbarer b-Faktor als Funktion der Gradientenstärke.	31
3.2	Abhängigkeit der zum Erreichen eines bestimmten b-Faktors erforderlichen Echozeit von der Gradientenstärke.	32
3.3	Pulsed-Gradient-Spin-Echo(PGSE)-Sequenz nach Stejskal und Tanner.	33
3.4	Auswirkung von Puls-Amplitudenunterschieden bei der Stejskal-Tanner-Sequenz.	33
3.5	Abhängigkeit der bei der Stejskal-Tanner-Methode für das Erreichen eines bestimmten b-Faktors erforderlichen ‘Latenzzeit’.	34
3.6	Abhängigkeit des b-Faktors von der Gradientenfrequenz bei der OGSE-Methode.	38
3.7	STEAM-Sequenz für Diffusionsmessungen.	39
3.8	‘Maxwelleffekt’: Zustandekommen des Sekundärfeldes B_C	42
3.9	Der in der Beschreibung der Methoden zur Kompensation des ‘Maxwelleffekts’ (bei axialen Schichten) verwendete EPI-Readout.	48
3.10	Durch den Maxwelleffekt hervorgerufene Signalabnahme in axialen EPI-Bildern.	49
3.11	Sequenz-Diagramm zu den Methoden für die Kompensation des Signal-Abfalls in axialen EPI-Bildern aufgrund des z^2 -Sekundärfeldes.	50
3.12	Kompensation des Maxwelleffekts durch eine Schicht-Intensitäts-Korrektur.	51
3.13	Abhängigkeit des statistischen Fehlers von ADC vom b-Faktor.	54
3.14	Abhängigkeit des optimalen b-Faktors vom Diffusionskoeffizienten.	55
3.15	Gehirn-Bilder aufgenommen mit einer anatomischen T2-gewichteten, einer Single-Shot-STEAM- und einer Spin-Echo-EPI-Sequenz.	59
3.16	Differenzbilder von diffusionsgewichteten MR-Bildern.	61
3.17	Eddy-Current-Effekte bei Gehirnbildern.	62

3.18	Logarithmierte Signaldämpfung bei einer Diffusionsmessung in Abhängigkeit von der Schichtdicke.	70
3.19	Der gleiche Plot für eine Messung mit verschobener Schicht.	71
3.20	Logarithmierte Signaldämpfung in Abhängigkeit vom Field-of-View.	72
3.21	Der gleiche Plot für eine Messung mit verschobener Schicht.	73
3.22	PGSE-Sequenz nach Stejskal und Tanner mit zusätzlich dargestelltem Hintergrund-Gradienten.	74
3.23	Relativer Fehler $\Delta\text{ADC}/\text{ADC}$ bei Vernachlässigung von Hintergrundgradienten als Funktion der Stärke des Diffusionsgradienten.	75
3.24	Sequenz für Diffusionsmessungen mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Hintergrundgradienten.	75
3.25	Allgemeine DW-EPI-Sequenz (“g(eneral)DW-EPI”) für Analyse der Gradientenmischterme bei DT-MRI.	82
3.26	Bildkodierung bei der “gDW-EPI”-Sequenz	83
3.27	Analytische Ausdrücke für die aus den einzelnen Bestandteilen der gDW-EPI-Sequenz durch paarweise Wechselwirkung resultierenden Elemente b_{ij}	84
3.28	Sequenz für Zero-Quantum-Coherence(ZQC)-Bildgebung nach [185].	90
3.29	ZQC-‘gewichtete’ EPI-Bilder eines kugelförmigen Wasserphantoms mit einem darin befindlichen Polymerfaser-Bündel.	92
3.30	ZQC-Subtraktionsbilder (I)	93
3.31	ZQC-‘gewichtete’ EPI-Bilder (Mittelung über 81 Einzelbilder).	93
3.32	ZQC-Subtraktions-Bilder (II).	94
4.1	Geometrisches Modell für die Diffusion in biologischem Gewebe	105
4.2	Anisotropie verschiedener MR-Parameter <i>in vivo</i> [242].	129
4.3	Timing-Diagramm der hier verwendeten Diffusions-Tensor-Sequenz (Ausschnitt).	130
4.4	Gehirn-Bilder aus einer Diffusions-Tensor-Messung.	131
4.5	Anisotropie-Index-Bilder für einen Gehirn-DT-Datensatz.	132
4.6	Grafische Darstellung eines Diffusionsellipsoiden.	136
4.7	Sphäroid-Darstellung für ein Diffusions-Mess-Signal.	137
4.8	Sphäroid-Darstellung für ein logarithmiertes Mess-Signal.	137
4.9	Schnitt durch einen Diffusionsellipsoiden.	138
4.10	Diffusions-Messsignal als Funktion der Gradientenrichtung (in 2D).	138
4.11	Logarithmiertes Mess-Signal (2D).	139
4.12	Signal-‘Sphäroid’ eines Voxels mit zwei verschiedenen Diffusions-Kompartimenten.	139
4.13	Richtungen des Diffusionsgradienten bei der MAD-Messung.	142
4.14	Parameter der Bewegungskorrektur für die 22 Einzel-Datensätze (jeweils 3 Richtungen, siehe Text).	143
4.15	Anisotropie-Map zu den MAD-Daten (64 Richtungen).	144

4.16	Darstellung des relativen Fehlers bei der Beschreibung der MAD-Daten (64 Richtungen) durch Diffusionstensoren.	148
4.17	Histogramme des relativen Fehlers bei der Beschreibung der MAD-Daten durch Diffusions-Tensoren.	149
4.18	Histogramm-Ausschnittsvergrößerung.	149
4.19	Faserphantome aus Glasfasern: Atomanordnung in Silicaten. . . .	150
4.20	MR-Aufnahme des Anisotropie-Phantoms (ROI1).	150
4.21	MR-Aufnahme des Anisotropie-Phantoms (ROI2).	151
5.1	Farb-Darstellung eines DT-Vektorfelds.	153
5.2	Aufsicht auf ein DT-Vektorfeld.	154
5.3	Ausschnittsvergrößerung.	155
5.4	Für das DT-Vektorfeld der vorherigen Abbildung berechnete Stromlinien.	157
5.5	Grafische Veranschaulichung des Konnektivitäts-Algorithmus von Jones et. al. [304].	159
5.6	Fiber-Tracking: Sich ‘küssende’ und sich kreuzende Faserbahnen. .	164
5.7	Ergebnis einer Diffusionsausbreitungs-Berechnung.	165
5.8	Ausbreitung eines (virtuellen) Konzentrationspeaks in einem Faserbündel.	167
5.9	Diffusionssimulationen bei einem sich aufspaltenden Faserbündel. .	167
5.10	Zugehörige idealisierte Konzentrationsisolines und abgeleitete Krümmungslinien.	168
5.11	Grafische Darstellung eines Konnektivität-Modells	172
6.1	Prinzipschaltbild eines transkraniellen Magnet-Stimulators zusammen mit typischer Stromcharakteristik.	178
6.2	Gemessene Stromcharakteristik des verwendeten transkraniellen Magnet-Stimulators.	179
6.3	Foto eines kommerziellen TMS-Gerätes und zugehöriger TMS-Spulen (Ring- und “Schmetterlings”-Spule).	180
6.4	Berechnetes Feld einer ringförmigen TMS-Spule [364]	181
6.5	Berechnetes Feld einer Butterfly-TMS-Spule [364] (Abstand zur TMS-Spule: 1.1cm).	182
6.6	Ergebnis für einen Abstand von 1.6cm zur TMS-Spule.	183
6.7	Ergebnis für einen Abstand von 2.1cm.	184
6.8	Röntgenaufnahme der verwendeten TMS-Spule (Draufsicht) . . .	187
6.9	Röntgenaufnahme der TMS-Spule (Seitenansicht)	188
6.10	Einfluss des TMS-Setup auf EPI-Messungen	189
6.11	EPI-Messung mit TMS-Diffusionsgewichtung an Phantom (Anfänglicher Stromanstieg: $\dot{I}_0 = 7A/\mu s$)	190
6.12	Selbe Messung mit $\dot{I}_0 = 15A/\mu s$	191
6.13	Ergebnisse von einer anderen EPI-Sequenz.	192

6.14	Korrelationsmap zu einer ‘funktionalen’ Diffusionsmessung (positive Werte)	193
6.15	Korrelationsmap zu einer ‘funktionalen’ Diffusionsmessung (negative Werte)	194
C.1	Flussdiagramm des ECO-Algorithmus’ für des Fall eines zweidimensionalen Optimierungsproblems.	229
C.2	Ergebnisse des ECO-Verfahrens für ein Optimierungsproblem mit bekannter Lösung.	230
C.3	Volumen-Visualisierung eines FIRE-fMRI-Datensatzes.	230
C.4	Volumen-Visualisierung desselben Datensatzes mit anderem Rendering-Algorithmus.	231
E.1	Anatomische Bilder ohne MT-Gewichtung ($T_E = 22\text{ms}$).	235
E.2	MT-gewichtete Bilder ($T_E = 22\text{ms}$).	235
E.3	MT-Differenzbilder ($T_E = 22\text{ms}$).	235
E.4	Anatomische Bilder <i>ohne</i> MT-Gewichtung ($T_E = 90\text{ms}$).	236
E.5	Anatomische Bilder <i>mit</i> MT-Gewichtung ($T_E = 90\text{ms}$).	236
E.6	MT-Differenzbilder zu den beiden vorangegangenen Abbildungen.	236
E.7	EPI-Bilder ohne MT-Gewichtung (keine Bewegungskorrektur).	237
E.8	MT-gewichtete EPI-Bilder (keine Bewegungskorrektur).	237
E.9	EPI-MT-Differenzbilder zu den letzten beiden Abbildungen.	237
E.10	EPI-Bilder ohne MT-Gewichtung (bewegungskorrigiert).	238
E.11	MT-gewichtete EPI-Bilder (bewegungskorrigiert).	238
E.12	Zu den beiden vorangegangenen Abbildungen gehörige EPI-MT-Differenzbilder.	238

Kapitel 1

Einleitung

Die seit mehr als 10 Jahren verfügbaren Methoden der funktionalen Gehirnbildgebung (PET, fMRI) [1] haben sich zu unverzichtbaren Hilfsmitteln der Hirnforschung entwickelt. Ging es zunächst um eine funktionale Kartierung des Gehirns, richtet sich das Interesse in letzter Zeit vermehrt auf die Untersuchung des Zusammenwirkens von miteinander verbundenen Hirnarealen. Hiervon werden u.a. Aufschlüsse über das Zustandekommen verschiedener kognitiver Leistungen erhofft.

Die über eine Gehirn-Kartierung hinausgehenden Arbeiten gliedern sich in verschiedene Fragestellungen. Eine der vorrangigsten betrifft die neuronale Konnektivität, die “Verschaltung” der Neuronen, die für das Funktionieren des Gehirns von grundlegender Bedeutung ist.

Konnektivität wird vielfach als wesentliche Voraussetzung für die Existenz von Bewusstsein angesehen [3, 4]. Nicht auszuschließen ist, dass zusätzlich bestimmte, bis jetzt noch nicht erkannte (mikroskopische) Merkmale die Voraussetzungen für Bewusstsein schaffen [5] (siehe auch [6], die Homepage des Labors von Christoph Koch, einem der Autoren). Referenz [7] zur Folge sollte sich die Gehirnfunktion im Rahmen der klassischen Physik beschreiben lassen können. Eine quantenmechanische Betrachtungsweise wäre somit nicht erforderlich.

Als Beispiel dafür, dass selbst das vollständige Wissen über die Konnektivität eines neuronalen Netzwerkes nicht zur Erklärung seiner Funktion und Dynamik ausreicht, wird in [5] die Untersuchung des Fadenwurms *c.elegans* genannt, bei der eine vollständige Kartierung der ca. 600 elektrischen und etwa 5000 chemischen Synapsen¹ zwischen seinen 302 Neuronen durchgeführt wurde [8]. Die

¹Bei elektrischen Synapsen ist der Abstand zwischen beiden Synapsenhälften so klein, dass eine elektrische Weitergabe eines Eingangssignals erfolgen kann. Bei chemischen Synapsen ist der Spalt deutlich größer und gestattet eine Signalübertragung nur mittels chemischer Neurotransmitter.

Daten zu den synaptischen Verbindungen wurden in [8], einem 340-seitigen Paper, veröffentlicht und sind in elektronischer Form abrufbar unter [9]. Für eine aktuelle Arbeit zur Konnektivitätsanalyse von *c.elegans* sei auf [10] verwiesen.

Bis vor geraumer Zeit noch [11] standen für die Untersuchung der *anatomischen* Konnektivität, also der Verbindung von Neuronen durch Axone, beim *Menschen* nur unzureichende Methoden zur Verfügung. Einige Techniken, die detaillierte Konnektivitäts-Informationen für Tiere lieferten, ließen sich nicht auf den Menschen übertragen, da sie Eingriffe in das lebende Gehirn erfordern. Es war ein Verdienst des genannten Nature-Papers [11], auf dieses Defizit in der neuroanatomischen Methodik deutlich hingewiesen zu haben.

Für die Untersuchung der anatomischen Konnektivität mit bildgebenden Verfahren ist eine möglichst hohe räumliche Auflösung wünschenswert. Wenn es wie bei den zur Zeit durchgeführten In-vivo-Messungen nicht möglich ist, einzelne Axone aufzulösen, reduziert sich der Nutzen der erhaltenen Konnektivitätsdaten: Aufgrund von nicht-linearen Verstärkungsprozessen im Gehirn reicht im Prinzip ein einziges Axon aus, um eine Aktivierung eines ganzen Hirnareals auszulösen [12]. Das Vorhandensein von Faserbündeln weist aber darauf hin, dass für die neuronale Informationsverarbeitung eine parallele Informationsübertragung notwendig ist.

Trotz der beschriebenen Einschränkungen kommt Informationen zur anatomischen Konnektivität eine große Bedeutung zu. Sie ließen sich beispielsweise dazu nutzen, den Zusammenhang zwischen Läsionen der weissen Hirnsubstanz und Verhaltensänderungen zu untersuchen. Unter Läsionen sollen hierbei auch eine temporäre Depolarisation von Zellmembranen, wie sie sich z.B. mit TMS (transkranieller Magnet-Stimulation) erzeugen lassen, verstanden werden.

Studien zu Läsionen der *grauen* Hirnsubstanz haben in der Vergangenheit einen wesentlichen Beitrag zum aktuellen Verständnis der Organisation des Gehirns beigetragen. Ein sehr bekanntes Beispiel hierfür stellt die Identifizierung des für Sprache zuständigen Broca-Areals in der Mitte des 19. Jahrhunderts dar.

Eine Anwendung von Konnektivitäts-Informationen mit zur Zeit noch spekulativem Charakter besteht darin, diese als “Constraints” für die Optimierung größerer künstlicher neuronaler Netzwerke zu nutzen [13].

Für die Untersuchung der neuronalen Vernetzung im menschlichen Gehirn kommen verschiedene Verfahren der kernmagnetischen Resonanz in Betracht. Als das nützlichste hat sich dabei die Messung der Wasser-Diffusion erwiesen [14, 15] und insbesondere die Messung des Diffusionstensors, da Nerverfaser-Bündel eine anisotrope Diffusion aufweisen. Mit Diffusionsmessungen lassen sich aber

nicht nur Informationen über die *Mikrostruktur* (von neuronalem Gewebe) erhalten, sondern auch über die *Mikrodynamik*, z.B. insbesondere über die neuronale Blutfluss-Regulation (Stichwort: BOLD-Effekt).

Die Anwendung von Diffusionsmessungen beschränkt sich nicht auf die Beantwortung von Fragen der neurowissenschaftlichen Grundlagen-Forschung, von denen hier einige umrissen wurden, sondern ist gerade auch für klinische Fragestellungen relevant. Hierbei ist insbesondere der Einsatz in der Schlaganfall-Diagnostik zu nennen [16].

Ein Potential für die Untersuchung neuronaler Konnektivität besitzen auch Messungen zum “Magnetization-Transfer” und von “Zero-Quantum-Coherences”. Diesen Arten von Messungen werden in eigenen Abschnitten beschrieben.

Zur Gliederung der vorliegenden Dissertation: Im folgenden Kapitel wird zunächst eine Beschreibung der für die im weiteren benötigten neurobiologischen Grundlagen gegeben. Daran schließt sich ein Kapitel über die physikalischen und methodischen Grundlagen von Diffusions-MR-Messungen an. Das dann folgende Kapitel 4 ist den Diffusions-”Signaturen” von biologischen Systemen gewidmet mit besonderem Augenmerk auf der Untersuchung der weissen Hirnsubstanz.

Es folgt schließlich ein Kapitel über Algorithmen für die Rekonstruktion neuronaler Konnektivität und eines zum Einsatz von Oberflächengradienten-Spulen.

Zur Zeit ist keine umfassende Abhandlung über die bisherigen Forschungsergebnisse zum Thema meiner Arbeit verfügbar. Daher wurde es erforderlich, auf eine Vielzahl von Publikationen einzugehen. Zu einem großen Teilkomplex, der MR-(Diffusions-)Bildgebung ist mit dem Buch von Callaghan [17] zwar ein Standardwerk vorhanden (für einen allgemeineren Überblick über NMR siehe die Enzyklopädie [18]), aber viele Arbeiten, insbesondere zur Gehirnbildgebung, sind in [17] nicht berücksichtigt, da sie in die Zeit nach Erscheinen der aktuellen Auflage im Jahr 1991 fallen. Review-Paper können auch kein Überblick über die für meine Arbeit relevanten Ergebnisse verschaffen, da sie jeweils nur Teilaspekte behandeln [19].

Im Anhang schließlich wird kurz auf die während der Promotion durchgeführten Arbeiten zum FIRE-Projekt eingegangen.

Kapitel 2

Neurobiologische Grundlagen

Die Auswahl der in diesem Kapitel zusammengestellten Informationen wurde im Hinblick auf die nachfolgenden Kapitel getroffen. Der Schwerpunkt liegt auf der Beschreibung der wichtigsten Untersuchungsmethoden und wichtigsten Erkenntnisse der Neuroanatomie. Physiologische Mechanismen werden nicht behandelt.

Der Zusammenhang zwischen Neuroanatomie und kognitiven Leistungen war Gegenstand zahlreicher Studien, in denen die gesuchten anatomisch-funktionalen Korrelationen jedoch meistens nicht nachgewiesen werden konnten (s. z.B. [20]). Der Grund hierfür dürfte in zu stark vereinfachenden Modellannahmen liegen. Vielversprechender scheint der Ansatz zu sein, anatomische Informationen als Grundlage für funktionale Modelle zu verwenden, worauf in einem späteren Kapitel eingegangen wird.

Zunächst aber zur Untersuchungsmethodik der Neuroanatomie: Informationen über die Struktur des Gehirns auf zellulärer Ebene, also auf einer Größenskala von etwa $10\mu\text{m}$, stammen bislang hauptsächlich aus Post-mortem-Studien. Die für diese Studien üblicherweise verwendete Untersuchungsmethode ist "Cryo-Sectioning": Zunächst wird das Gehirn-Gewebe tiefgefroren (z.B. mit flüssigem Stickstoff), von dem danach mit einem (Ultra-)Mikrotom sukzessiv dünne Schichten (mit ca. $20\mu\text{m}$ Dicke) abgetrennt werden. Darauf folgt eine weitere Bearbeitung der Schnittproben, in der sie in aufeinanderfolgenden Prozess-Schritten verschiedenen chemischen Behandlungen ausgesetzt sind. Nach jedem Verarbeitungsschritt ("staining") weist die abgetrennte Schicht (der Schnitt), die z.B. mittels Lichtmikroskopie gescannt wird, einen anderen Kontrast, d.h. eine andere Einfärbung auf.

Bei Verwendung konventioneller Lichtmikroskopie beträgt die maximale Auflösung etwa $1\mu\text{m}$, was dem Durchmesser der dünnsten Nervenfasern im menschlichen Gehirn entspricht. Daneben findet auch konfokale Lasermikroskopie [21] oder die Elektronenmikroskopie Verwendung, die eine deutlich höhere Auflösung

erlaubt.

In letzter Zeit ist es durch Fortschritte der Rechnerentwicklung möglich geworden, eine digitale Speicherung und Verarbeitung von hochaufgelösten Cryo-Schichtbildern von ganzen Gehirnen vorzunehmen [22, 23]. Die Speicheranforderungen dafür sind erheblich: Um ein Gehirn mit 1l Volumen (für lebende menschliche Gehirne typisch sind 1–2l) mit einer Auflösung von $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}$ Auflösung zu scannen (mit einem Byte pro Voxel) sind 1TB Speicher erforderlich, bei einer Auflösung von $1 \times 1 \times 1 \mu\text{m}$ $1000\text{TB} = 1\text{PB}$!

2.1 Makroskopische Gehirn-Struktur

Das Gehirn besteht aus den folgenden drei Haupt-Kompartimenten: Graue Hirnsubstanz (GM=Gray Matter), weisse Hirnsubstanz (WM=White Matter) und CSF (Cerebro-Spinal-Fluid). In der GM befinden sich die Gehirn-Neuronen und in der WM, die von der GM umschlossen wird, überwiegend die Nervenbahnen des Gehirns.

Die länglichen, gewundenen Ausstülpungen der GM werden als *Gyri* bezeichnet und die Einbuchtungen als *Sulci*. Umgeben wird die GM vom CSF, der Gehirnflüssigkeit, die überwiegend ($> 90\%$) aus Wasser besteht. Die CSF füllt auch die als *Ventrikel* bezeichneten Hohlräume im Gehirn.

Die markantesten anatomischen Strukturen des Gehirns sind in Abb. 2.1 anhand eines axialen Schnitts in Höhe des visuellen Cortex dargestellt. Der Abbildung kann u.a. die Lage der Nervenfaserbündel mit dem größten Durchmesser, des Corpus Callosum (Genu und Splenium) und der Radiatio Optica, entnommen werden. Für weitergehende Informationen sei auf [24] verwiesen, wo Angaben zum räumlichen Verlauf aller größeren Faserbündel zu finden sind.

Es wird zwischen verschiedenen Arten von Nervenbahnen unterschieden. *Projektionsbahnen*, die einen geradlinigen und radiären Verlauf aufweisen, verbinden den Thalamus (einer tief liegenden Gehirnregion, die als ‘Relaystation’ der Übermittlung von sensorischen Signalen dient) mit dem Cortex. Die *intrahemisphärischen* Verbindungen werden als *Assoziationsbahnen* bezeichnet, die *interhemisphärischen* Verbindungen als *Kommissurenbahnen*. *U-Fasern* sind Fasern, die an der Oberfläche der Sulci verlaufen und sie u-förmig überqueren.

Eine eindeutige Klassifikation von Gehirngewebe in GM und WM ist nicht immer möglich, da sich GM und WM in einigen Bereichen durchdringen. Die Grenze zwischen GM und WM ist in verschiedenen Bereichen unterschiedlich scharf. Besonders unscharf ist sie im Nucleus Centralis (in der Nähe des Motor-Cortex),

besonders scharf in der Nähe des visuellen Cortex (Area 17, Lamina 6b) [26].

Das bisher bekannte Wissen über die neuronale Vernetzung stammt überwiegend aus elektrophysiologischen Methoden oder Tracer-Untersuchungen. Bei ersteren wird ein Cortexareal elektrisch stimuliert und die damit einhergehende Aktivierung in anderen Cortexarealen gemessen. Bei letzteren wird ein chemischer Tracer in ein Hirnareal injiziert und untersucht, in welche anderen Areale der Tracer (entlang von Nervenbahnen) diffundiert. Eine Beschreibung dieser (invasiven) Methoden für die Bestimmung neuronaler Konnektivität ist in [27, 28] zu finden.

Mit diesen Methoden wurden Konnektivitätsdaten u.a. für Makaken-Affen ([29], [30], [32]), Katzen ([33] und [34]) und Ratten ([37]-[40]) erhalten. Die in [33] und [34] publizierten Konnektivitäts-Matrizen stehen in elektronischer Form zur Verfügung unter [35] bzw. [36]. Für Daten zum Makaken-Gehirn sei auf die von Dr. Rolf Kötter entwickelte CoCoMaC-Datenbank [41] verwiesen. Mittels einer von der Datenbank zur Verfügung gestellten, sogenannten “Objective Relational Transformation” (ORT, siehe [42], [43] und [44]) ist es möglich, Konnektivitätsdaten für verschiedene Gehirn-Parzellierungs-Schemata zu erhalten.

Neben den Datenbanken zur Konnektivität makroskopischer Hirnareale existieren auch diverse andere Datenbanken mit Informationen u.a. über die Struktur einzelner Neurone oder zur Elektrophysiologie (Daten aus Zellableitungen). Für einen Übersichtsartikel zu den verschiedenen Datenbanken siehe [45].

Die erhaltenen Konnektivitäts-Matrizen erlauben eine Charakterisierung der Netz-Topologie, also z.B. die Identifizierung neuronaler Cluster oder die Untersuchung, wie hierarchisch ein Netz organisiert ist. Theoretisch ist es auch möglich, aus einer gegebenen Netz-Topologie Rückschlüsse auf den Entstehungsprozess des Netzes zu ziehen. Ein Beispiel dafür ist die in [46] beschriebene Theorie, die die Entstehung des Netzwerkes auf wenige Elementarprozesse zurückführt und erfolgreich auf Schauspieler-Netzwerke angewendet wurde. Diese Netzwerke beschreiben, wie oft zwei beliebige Schauspieler gemeinsam in einem Film aufgetreten sind.

Im Rahmen dieser Promotion wurde versucht, diese Theorie auf neuronale Konnektivitätsdaten und dabei speziell auf die Daten zum visuellen Cortex des Makakenaffen anzuwenden. Es zeigte sich allerdings, dass das Histogramm, das die Häufigkeit des Vernetzungsgrades der Areale (“mit wievielen anderen Arealen ist ein Areal verbunden?”) angibt, mit zunehmendem Vernetzungsgrad nicht, wie von der Theorie vorhergesagt, monoton abfällt, sondern am Anfang zunächst ansteigt (aufgrund einer Mindestkonnektivität jedes Areals).

Einige in letzter Zeit erschienene grundlegenden Arbeiten zur Netzwerk-Theorie sind [47], [48] und [49]. Diese befassen sich mit dem sog. “Small-World”-Phänomen von stochastischen Netzwerken, die unter Umständen als Modellsysteme für neurale Netze dienen können. Das Phänomen besteht darin, dass jeder Knoten mit jedem anderen über eine relativ geringe Anzahl von ‘Kanten’ verbunden ist. Als Ursache erweist sich, dass einige (wenige) Knoten langreichweitige Verbindungen aufweisen.

Eine weitere Anwendung neuroanatomischer Konnektivitätsdaten findet sich in [50]. Dort wird anhand von simulierter Gehirnaktivität gezeigt, dass Netzwerke mit einer hierarchischen Topologie den höchsten Grad an funktionaler Komplexität erlauben (als Maß für die Komplexität dient eine geeignet definierte Entropie).

Zurück zur Beschreibung der experimentellen Methoden: Es sei hier erwähnt, dass auch die Möglichkeit besteht, neuronale Strukturen durch spezielle ‘Tracer’ für MR-Messungen zu markieren. Dafür bietet sich z.B. die Verwendung einer Lösung von (paramagnetischem) Kobalt(II)-Chlorid [51] oder Mangan [52, 53] an.

Mit Diffusions-Tensor(DT)-MR-Bildgebung können viele der bekannten Nervenbahnen im Gehirn *in vivo* identifiziert werden [54]. Die Bedeutung der Methode kann daran ermessen werden, dass bis vor geraumer Zeit eine Bestimmung des Verlaufs von Nervenfaserbündeln selbst bei Post-mortem-Studien mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden war. Diese resultierten daraus, dass in Gehirnen von Erwachsenen praktisch alle Nervenfasern myeliert sind und die bekannten Färbetechniken für diese eine unzureichende Kontrastverstärkung ergaben. Erst mit dem in [55] beschriebenen Verfahren wurde eine Untersuchung myelierter Faserbündel möglich, die ähnlich verlässlich ist wie die von teil-myelierten Faserbündeln.

Auch wenn DT-MR-Messungen die Methode der Wahl für die Abbildung von Nervenbahnen sind, so lassen sich aber zumindest die größeren von ihnen bereits mit herkömmlichen anatomischen MR-Sequenzen untersuchen [56]. Der Versuch einer umfassenden Parzellierung der WM anhand von konventionellen (anatomischen) MRI-Datensätzen wurde in [57] und [58] unternommen.

2.2 Funktionale Einheiten

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurden von Brodmann histologische Schnitte des menschlichen Gehirns untersucht. Dabei stellte er durch Verwendung verschiedener Staining-Methoden fest, dass es sich in 53 verschiedene Areale unter-

teilen lässt. Wie die modernen funktionalen Bildgebungsverfahren gezeigt haben, kommt dieser *anatomischen* Unterteilung auch eine *funktionale* Bedeutung zu (für eine morphometrische Untersuchung verschiedener Hirnareale siehe [25]).

Die anatomische Abgrenzbarkeit verschiedener Gehirnareale ist durch ihre Mikrostruktur bedingt. Eine Möglichkeit, diese auch *in vivo* zu untersuchen, ist die bei der vorliegenden Arbeit im Mittelpunkt stehende MR-Diffusionsbildgebung. Sie erlaubt zwar keine wirkliche Mikrometer-Auflösung, kann aber dennoch Aussagen über mikroskopische Details machen, wie in den nachfolgenden Kapiteln erläutert wird.

Die mikrosstrukturellen Unterschiede zwischen verschiedenen Hirnarealen erlauben es prinzipiell, mit Diffusionsbildgebung eine nicht-invasive Kartierung der *funktionalen* Einheiten des Gehirns vorzunehmen. Da hierfür keine Stimulations-Paradigmata erforderlich wären, würde eine derartige Kartierung vermutlich weniger Zeit benötigen als eine auf Basis von funktionalen (MR- oder PET-)Messungen.

2.3 Mikrostruktur der weissen Hirnsubstanz

Den Hauptbestandteil der WM stellen die Nervenfasern bzw. *Axone* dar, die, wie erwähnt, im erwachsenen menschlichen Gehirn zum größten Teil in myelinierter Form vorliegen. Die Funktion dieser aus Phospholipiden gebildeten Axon-Myelierung, auch als *Myelinscheide* bezeichnet, besteht in der eines elektrischen Isolators (s.Abb. 2.2).

Die Axone in der WM weisen eine hohe Packungsdichte auf. Nur etwa 10% des WM-Volumens (die interindividuelle Schwankung der Packungsdichte beträgt etwa 5%) wird nicht von Axonen ausgefüllt. Der Volumenanteil von Blutgefäßen in der weissen Substanz beläuft sich auf lediglich etwa 3-4%, der der Gliazellen (die in der GM für die Neuronen eine Unterstützungsfunktion wahrnehmen) auf ca. 1%. Laut [26] liegt der Myelierung von Nervenfasern ein Optimierungskonzept des Gehirns zugrunde: Der Grad der Myelierung entspricht der "Wichtigkeit" der Informationen, die über die myelinieren Axone transportiert wird (bzw. der Geschwindigkeit der Datenübertragung).

Der Durchmesser der Axone beträgt maximal etwa $20\mu\text{m}$ und minimal ca. $1\mu\text{m}$, im Fall von unmyelinieren Axonen. Genauere Informationen zur Faser-Dichte gibt Abb. 2.4, der die Faser-Dichte für verschiedene Faser-Durchmesser und verschiedene Orte im Gehirn entnommen werden kann. Weitere statistische Daten über Nervenfasern finden sich in [60].

Die Faserdurchmesser sind ein Beispiel für die Art von ‘mikroskopischer’ Information, die prinzipiell mit Diffusionsbildgebung bei Voxelkantenlängen von einigen mm *in vivo* erhalten werden können. Eine Anwendung davon wäre die bereits erwähnte ‘funktionale’ Kartierung des Gehirns.

Für Informationen zu den Wachstumsprozessen von Nervenfasern sei auf [61] und [62] verwiesen. Eine Übersicht über die bisher bekannten genetischen Faktoren bei der Wachstums-Regulation findet sich in [63].

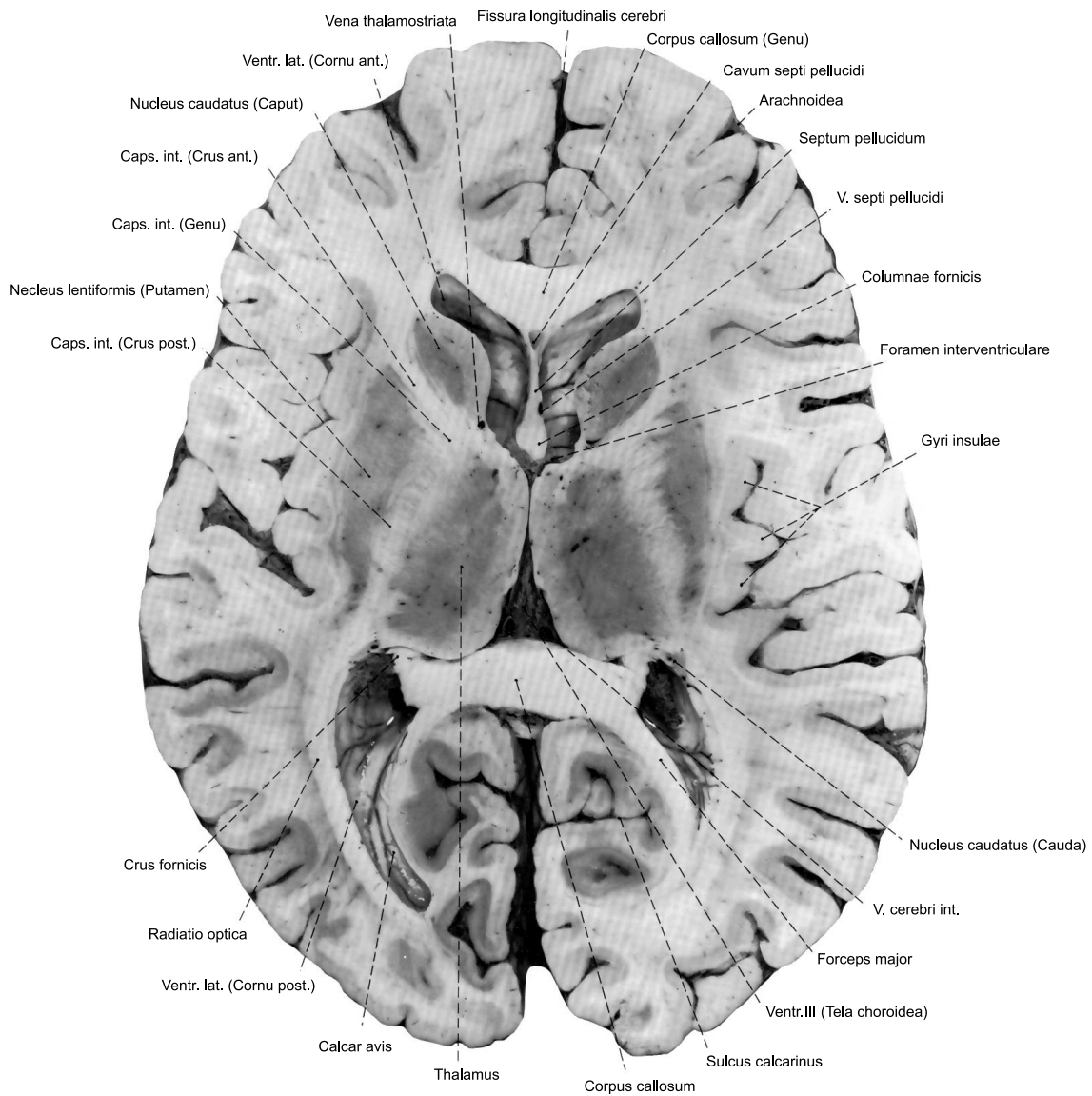


Abbildung 2.1: Einem Anatomie-Atlas entnommenes axiales Schnittbild eines menschlichen Post-Mortem-Gehirns. Eingezeichnet sind die Namen einiger der markantesten anatomischen Strukturen.

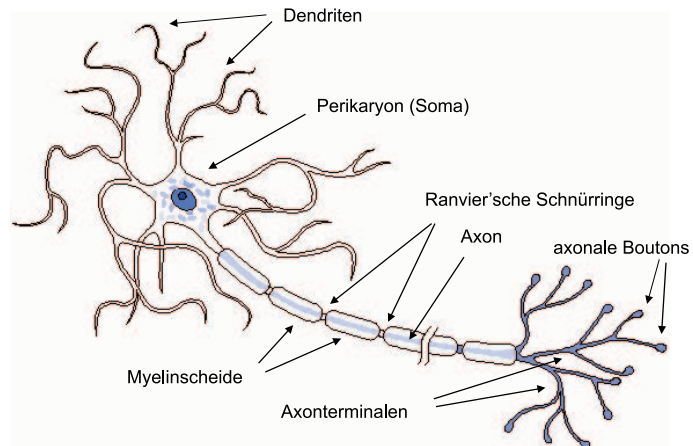


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung eines Neurons [59] .

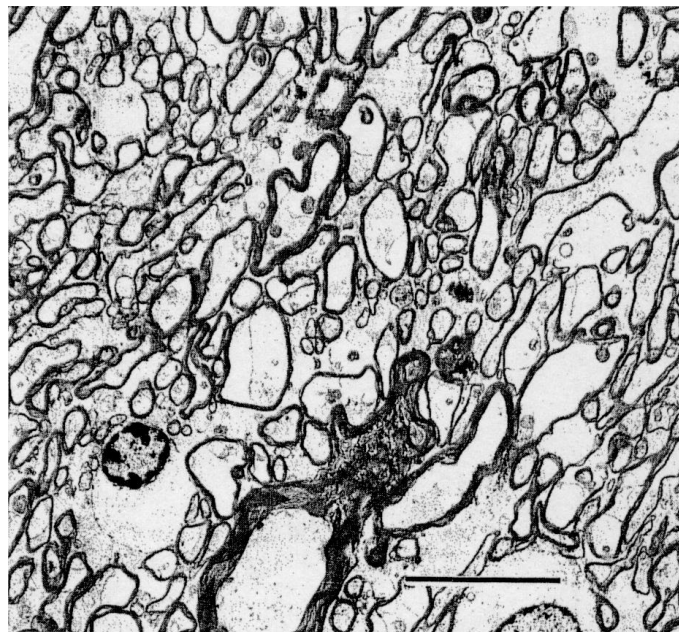


Abbildung 2.3: Elektronenmikroskopische Aufnahme vom mittleren Segment des Corpus Callosum. Deutlich erkennbar ist die große Bandbreite von Faserdurchmessern. Die Linie kennzeichnet eine Länge von $10\mu\text{m}$.

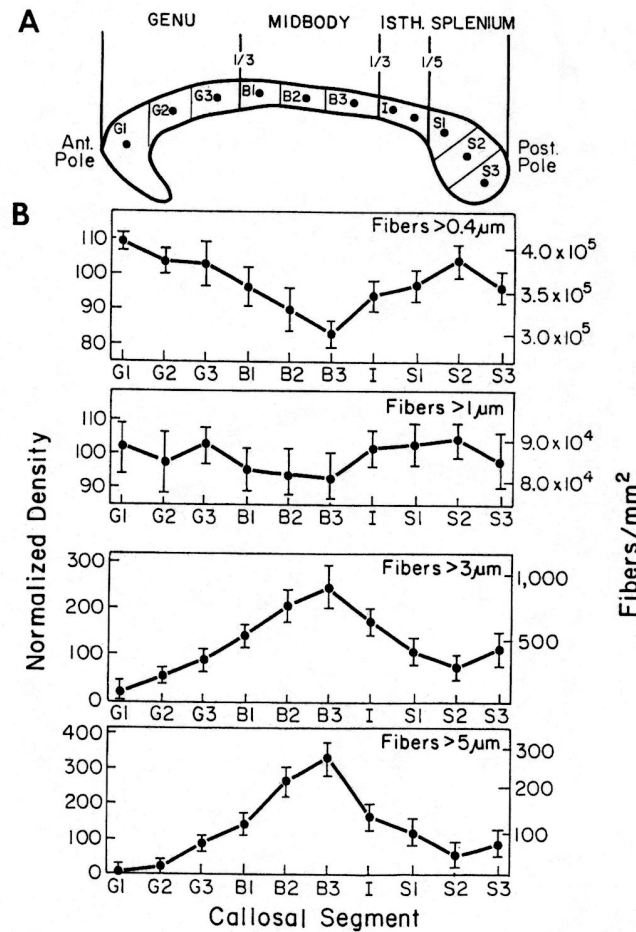


Abbildung 2.4: A: Eine in [64] zugrunde gelegte Unterteilung des Corpus Callosum. Die Punkte kennzeichnen die Stellen, an denen Faserzählungen vorgenommen wurden. B: Anhand von lichtmikroskopischen Aufnahmen ermittelte Faserdichten. Die gezeigten Standardabweichungen der Zählergebnisse geben die bei den 20 untersuchten Gehirnen mit einem biologischen Alter von 25-68 Jahren gefundene Variabilität an (10 Frauengehirne mit einem biologischem Alter von 43.5 ± 14.8 und 10 Männergehirne mit einem Alter von 46.6 ± 10.1 Jahren). Die Menschen, von denen die Gehirne stammen, litten unter keinen neurologischen Krankheiten. Die Abbildung wurde [64] entnommen.

Kapitel 3

‘Mikroskopische’ MR-Bildgebung

Bei Strukturuntersuchungen mittels kernmagnetischer Resonanz wird die erzielbare räumliche Auflösung maßgeblich durch Diffusion bestimmt. Einerseits führt Diffusion bei der herkömmlichen MR-Bildgebung, dem sog. k-Space-Imaging, zu einer Beschränkung der erreichbaren Auflösung [17]. Andererseits erlaubt Diffusion aber auch die Untersuchung mikrostruktureller Details, die einer Untersuchung mittels MR sonst nicht zugänglich wären.

Mit Diffusion ist hier die thermische Bewegung von Wassermolekülen (Brown’sche Molekularbewegung) gemeint. Davon zu unterscheiden ist die *Spin-Diffusion* [65], die Ausbreitung von Magnetisierung aufgrund von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen Kernspins (gegensinnige Spin-Flips). Die Diffusionskonstante für Prozesse dieser Art beträgt selbst im Festkörper typischerweise nur $10^{-13}\text{cm}^2/\text{s}$ und ist damit mindestens um etwa 8 Größenordnungen kleiner als die Diffusionskonstante der thermischen Bewegung von Wassermolekülen ($10^{-5}\text{cm}^2/\text{s}$) [65]. Daher kann Spin-Diffusion bei In-vivo-MR-Bildgebung vernachlässigt werden. Bei Diffusions-Messungen an Festkörpern mit einer hinreichend starren Gitterstruktur könnte die Spin-Diffusion aber die thermische Diffusion übertreffen.

Die Messung des Diffusionskoeffizienten mittels NMR wurde erstmals beschrieben von Hahn [66]. Die Anwendung von gepulsten Gradienten für Diffusionsmessungen geht zurück auf Stejskal und Tanner [67], die dafür eine spezielle Sequenz vorgeschlagen haben (Stejskal-Tanner(ST)-Methode).

Unter “Gradient” wird das ortsabhängige Magnetfeld verstanden, das dem homogenen Hauptmagnetfeld eines MR-Scanners oder MR-Spektrometers überlagert wird (im Idealfall weist dieses nur eine z-Komponente auf und hängt linear von den drei Raumkoordinaten ab). Mit “Gradient” soll aber auch die Hardware (Gradientenspulen etc.) zum Erzeugen der Gradientenfelder verstanden werden. Welche Bedeutung gemeint ist, ergibt sich aus dem jeweiligen Kontext.

Die Begriffe “Gradientenspule” und “Gradientensystem” werden hier synonym verwendet, wobei aber ein Gradientensystem in der Regel aus mehreren Gradientenspulen besteht.

Unter “gepulstem Gradient” soll ein Gradient mit sehr kurzer Dauer verstanden werden. Bei Diffusionsmessungen mit NMR-Spektrometern beträgt diese Dauer üblicherweise weniger als 1ms. Bei MR-Scannern wird aber auch bei deutlich längeren Gradienten in Anbetracht der geringen Leistungsfähigkeit der Gradienten(-spulen) noch von “Pulsen” gesprochen.

Die Anwendung der ST-Methode für die Messung von Diffusions-Anisotropie [68] wurde noch im selben Jahr publiziert wie die Methode selbst (1965).

Das ST-Verfahren wurde von Callaghan zum “q-Space-Imaging” weiterentwickelt, das eine systematische Untersuchung mikrostruktureller Details erlaubt. Bei dieser Methode werden die Daten in einem durch die Diffusions-Gradienten definierten, zum Ortsraum reziproken Fourierraum akquiriert, der zur Abgrenzung vom k-Raum der üblichen MR-Bildgebung als “q-Raum” (q-Space) [69, 70] bezeichnet wird. Ein wesentlicher Unterschied zwischen k-Space- und dem q-Space-Imaging besteht darin, dass bei ersterem eine ein-eindeutige Abbildung zwischen dem Raum der gemessenen Daten und dem Bildraum existiert, bei letzterem hingegen nicht. Es tritt daher auch beim q-Space-Imaging ein (geometrisches) ‘Inversionsproblem’ auf, ähnlich dem der Quellenlokalisation in der Magnet-Enzephalo-Graphie (MEG).

Das Lösen geometrischer Inversionsprobleme ist Gegenstand der *Stereologie*, einer Teildisziplin der *stochastischen Geometrie* [71]. Bei dieser wird versucht, aus Projektionen Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden Geometrien zu ziehen. “Stochastisch” bezieht sich hierbei auf die Auswahl der Projektionsrichtungen.

Zur Lösung von Inversions-Problemen ist im allgemeinen die Verwendung von theoretischen Modellen notwendig, die auf die jeweilige wissenschaftliche Fragestellung zugeschnitten sind (siehe Unterkapitel 4.2).

Die Schwierigkeiten und Möglichkeiten des q-Space-Imaging werden in [72] anhand von k-Space-Imaging an einer Suspension von gleichgroßen (makroskopischen) Kugeln in einem flüssigen Medium demonstriert. Dazu wurde bei der Fourier-Transformation die Phase der Rohdaten auf Null gesetzt. Die resultierenden Bilder zeigen dann zwar nicht mehr die Kugelanordnung, erlauben aber die Ermittlung von charakteristischen Längen, wie z.B. des mittleren Kugelabstands.

Die mittels NMR zugängliche Zeitskala für Diffusionsmessungen erstreckt sich etwa über einen Bereich von einigen Millisekunden bis zu einigen Sekunden, die

zugängliche Längenskala etwa von 100\AA bis $100\mu\text{m}$. Wie kürzlich gezeigt werden konnte, lässt sich mit einer Gradientenstärke von etwa 200T/m eine räumliche Auflösung von 7nm erzielen [73]¹. Das Gradientenfeld wurde bei diesem Experiment mit einer ‘Anti’-Helmholtzspule erzeugt.

Neutronenstreuung ist eine für sehr kurze Diffusionszeiten ($O(1\mu\text{s})$) oder weniger) und Diffusionslängen unterhalb von 100\AA [74, 75] geeignete Messmethodik, die sich aufgrund dieser Charakteristika zur NMR komplementär verhält. Einer Anwendung für Invivo-Messung steht jedoch der Neutronen-Zerfall entgegen.

Desweiteren sind Methoden zur Messung der Diffusion verfügbar, die auf der Verwendung von chemischen Tracern beruhen. Für die Messung speziell der *Selbst*-Diffusion eignen sich Radioisotope. Allerdings kommen auch diese Verfahren [76, 77] für Invivo-Untersuchungen des Gehirns nicht in Frage.

In diesem Kapitel wird zunächst die Theorie der Diffusion beschrieben, weitestgehend unabhängig von NMR. Die Verwendung von NMR für Diffusionsmessungen ist Gegenstand von Unterkapitel 3.2. Eine Beschreibung der Diffusionsbildung erfolgt dann in Unterkapitel 3.4. Das Kapitel wird abgeschlossen durch eine Beschreibung von nicht-diffusions-basierten Bildgebungsverfahren, die sich ebenfalls für die Untersuchung der ‘Substruktur’ eines Voxels eignen.

3.1 Diffusion: Theoretische Grundlagen

Nachfolgend sollen der Propagator-Formalismus, der Zusammenhang zwischen Diffusion und Geschwindigkeits-Korrelationsfunktionen und die Diffusions(-Differential-)Gleichungen behandelt werden.

3.1.1 Propagatoren

Eine physikalische Modellierung von Diffusions-Prozessen kann auf sehr effiziente Weise mit dem sog. Propagator-Formalismus erfolgen. Dieser sei eingeführt durch die als *Propagator* bezeichnete Selbstkorrelationsfunktion $P_S(\vec{r} | \vec{r}', t)$. Diese Funktion gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass sich ein Teilchen (hier: nicht-dephasierter Spin bzw. Spinpaket), das sich ursprünglich bei \vec{r} befand, nach einer Zeit t an den Ort \vec{r}' bewegt hat.

¹In der zitierten Arbeit meint “Auflösung” die Amplitude einer periodischen Bewegung der gesamten Probe, bei der die Bewegung der Probe mit einer NMR-Diffusionsmessung gerade noch nachweisbar ist.

Es folgt eine Herleitung und Zusammenstellung von grundlegenden, auf dem Propagator-Formalismus beruhenden Gleichungen für die Beschreibungen von Diffusions-Prozessen [78].

In [17] wird gezeigt, dass das 1. Fick'sche Gesetz, das in seiner ursprünglichen Form einen Teilchenfluss (pro Einheitsfläche und Einheitszeit) in eine lineare Beziehung zu einem Teilchenkonzentrationsgradienten setzt, auf den für MR-Diffusionsmessungen am Gehirn relevanten Fall der Selbstdiffusion verallgemeinert werden kann. Hierbei tritt der Propagator P_S an die Stelle der Teilchenkonzentration. Unter Berücksichtigung der Anfangsbedingung

$$P_S \left(\vec{r} \mid \vec{r}', 0 \right) = \delta \left(\vec{r}' - \vec{r} \right) \quad (3.1)$$

(wobei die Dirac- δ -Funktion hier die Einheit $1/m^3$ hat) lautet das 1.Fick'sche Gesetz dann wie folgt:

$$\vec{J} = -D\nabla' P_S, \quad (3.2)$$

wobei ∇' den ∇ -Operator bezüglich \vec{r}' , \vec{J} den 'konditionalen Wahrscheinlichkeits-Fluss' und D den molekularen Selbstdiffusionskoeffizienten bezeichnet, der in anisotropen Medien zu einem Diffusions-Tensor zu verallgemeinern ist. Bei Vernachlässigung der Relaxation ist die Teilchenzahl erhalten und es gilt folgende Kontinuitätsgleichung:

$$\nabla' \cdot \vec{J} = -\frac{\partial P_S}{\partial t}. \quad (3.3)$$

Die Kombination der Gleichungen 3.2 und 3.3 ergibt eine Differential-Gleichung, die als das 2.Fick'sche Gesetz bezeichnet wird:

$$\frac{\partial P_S}{\partial t} = D\nabla'^2 P_S. \quad (3.4)$$

Im Fall einer isotropen und unbeschränkten Diffusion ist P_S unter der Randbedingung $P_S \rightarrow 0$ für $r' \rightarrow \infty$ gegeben durch:

$$P_S \left(\vec{r} \mid \vec{r}', t \right) = (4\pi Dt)^{-3/2} \exp \left\{ -\left(\vec{r}' - \vec{r} \right)^2 / 4Dt \right\}. \quad (3.5)$$

Diese Gleichung hängt nicht von der Anfangsposition \vec{r} , sondern nur von der relativen Verschiebung $\vec{R} = \vec{r}' - \vec{r}$, bzw. dessen Betrag ab, was bereits aus der Anfangsbedingung (Gleichung 3.1) und der Translationsinvarianz von Gleichung 3.4 folgt.

Der Propagator ist im Fall anisotroper Diffusion durch die zu Gleichung 3.5 analoge Gleichung

$$P_S \left(\vec{r} \mid \vec{r}', t \right) = \left(64\pi^3 D_{xx} D_{yy} D_{zz} t^3 \right)^{-1/2} \times \quad (3.6)$$

$$\exp \left[-\frac{(x' - x)^2}{4D_{xx}t} - \frac{(y' - y)^2}{4D_{yy}t} - \frac{(z' - z)^2}{4D_{zz}t} \right] \quad (3.7)$$

gegeben (in dem durch die Eigenvektoren aufgespannten Koordinatensystem).

Mit dem durch Gleichung 3.5 gegebenen Propagator folgt die als Einstein-Formel bekannte Gleichung für das mittlere Abstandskadrat der Diffusionsausbreitung²:

$$\langle \vec{R}^2 \rangle = 6Dt . \quad (3.8)$$

Um die Unterschiede zwischen einer Beschreibung von Diffusionsprozessen durch 1D- und 2D-Propagatoren bzw. durch 2D- und 3D-Propagatoren darzustellen wird in [80] die sog. Verschiebungs-Korrelations-Verteilung

$$C_{\Delta}(X, Y) = P_{\Delta}(X, Y) - P_{\Delta}(X) P_{\Delta}(Y) \quad (3.9)$$

vorgeschlagen. Hierbei geben X und Y die Verschiebung in einer Zeit Δ an ($X = x(\Delta) - x(0)$, Y analog). Die Dichte $P_{\Delta}(X)$ ist definiert als

$$P_{\Delta}(X) = \int P_{\Delta}(X, Y) dY \quad (3.10)$$

($P_{\Delta}(X)$ entsprechend). Angewendet wurde dieser Formalismus zur Beschreibung der Diffusion in einer Zufalls-Ansammlung von Glaskügelchen (mit $100\mu\text{m}$ Durchmesser), dessen Porenraum zu 25% mit Wasser gefüllt war [80].

Wie sich herausstellen wird, erfordert das q-Space-Imaging die Definition einer weiteren Funktion, des ‚gemittelten‘ Propagators $\overline{P}_S(\vec{R}, t)$, der nur von der relativen Verschiebung abhängt ($\rho(\vec{r})$: Teilchendichte):

$$\overline{P}_S(\vec{R}, t) = \int P_S(\vec{r}' - \vec{R} | \vec{r}', t) \rho(\vec{r}' - \vec{R}) d\vec{r}'. \quad (3.11)$$

Eine Beschreibung des Zusammenhangs zwischen dem Propagator P_S und dem MR-Signal sowie dem q-Space-Formalismus wird in Abschnitt 3.2.2 gegeben, nach einer Erläuterung des Prinzips von MR-Diffusionsmessungen.

3.1.2 Geschwindigkeits-Korrelationsfunktion

Der Diffusionskoeffizient D (bzw. Diffusionstensor) gibt Auskunft, über die mittlere Abweichung der Geschwindigkeit eines Teilchens von seiner Anfangsgeschwindigkeit. Genauer gesagt repräsentieren Diffusionskoeffizienten bzw. die Diffusionstensor-Elemente die Geschwindigkeits-Korrelations-Funktionen der betrachteten Teilchen. Für den Selbstdiffusionstensor $D_{\alpha\beta}(\omega)$ gilt ([17], Eq. 6.18):

$$D_{\alpha\beta}(\omega) = \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\infty} \overline{v_{\alpha}(0) v_{\beta}(t)} \exp(i\omega t) dt. \quad (3.12)$$

²Diese Gleichung stellt ein Ergebnis der Promotion von Albert Einstein dar [79], die ebenfalls Diffusion zum Thema hat.

Die Indizes α und β stehen für die kartesischen Koordinaten x , y bzw. z . Im Grenzfall $\omega \rightarrow 0$ ergibt sich der in der Literatur gebräuchliche und in dieser Arbeit ausschließlich verwendete Selbstdiffusionstensor $D_{\alpha\beta}$ ([17], S. 336). In der Praxis ist dieser Grenzfall erreicht, wenn die Zeitdauer der betrachteten Diffusionsvorgänge länger ist als die Geschwindigkeits-Korrelations-Zeit, die wie folgt definiert ist [17]:

$$\tau_c = \frac{\int_0^\infty \overline{v_\alpha(0) v_\beta(t)} dt}{\overline{v_\alpha(0) v_\beta(0)}}. \quad (3.13)$$

Bei einer mittleren Geschwindigkeit der Wassermoleküle von $1\mu\text{m/ms}$ [14] würde sich in einem porösen Medium mit ca. $10\mu\text{m}$ Porendurchmesser eine Korrelationszeit von etwa 10ms ergeben [17].

Der allgemeine Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeitskorrelationsfunktion $\overline{v_\alpha(0) v_\beta(t)}$ und P_S ist gegeben durch ([17], siehe Eq. 6.16):

$$\overline{v_\alpha(0) v_\beta(t)} = \int \int \rho(\vec{r}) P_S(\vec{r}' | \vec{r}, t) v_\alpha(t, \vec{r}') v_\beta(0, \vec{r}) d\vec{r}' d\vec{r}. \quad (3.14)$$

3.1.3 Diffusionsgleichungen

Die Änderung von Teilchen-Konzentrationen aufgrund von Diffusion werden durch folgende partielle Differential-Gleichung beschrieben (*Diffusions-Gleichung*):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C \quad (3.15)$$

Im Fall anisotroper Diffusion, wenn die Diffusion durch den Diffusions-Tensor \mathbf{D} beschrieben wird, ist dies zu verallgemeinern zu:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla C), \quad (3.16)$$

oder in Komponenten-Schreibweise:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \sum_{i,j=1}^3 \mathbf{D}_{ij} \frac{\partial^2 C}{\partial x_i \partial x_j} \quad (3.17)$$

3.2 Diffusions-NMR

Für die kernmagnetische Magnetisierung $M(\vec{r}, t)$ gilt nach [65] folgende, gegenüber der ursprünglichen Form um einen Diffusions-Term erweiterte Bloch-Gleichung:

$$\frac{\partial \vec{M}(\vec{r}, t)}{\partial t} = -\gamma \vec{B} \times \vec{M} - \frac{M_x \vec{e}_x + M_y \vec{e}_y}{T_2} - \frac{M_z - M_0}{T_1} \vec{e}_z + D \nabla^2 \vec{M}, \quad (3.18)$$

mit dem gyromagnetischen Verhältnis γ (für Protonen: 42.5MHz/T), den Einheitsvektoren entlang der Raumachsen \vec{e}_x , \vec{e}_y und \vec{e}_z sowie der z-Komponente der Magnetisierung M , M_z , und der Anfangsmagnetisierung M_0 . Gleichung 3.18 berücksichtigt außer der Diffusion auch die T_1 und T_2 -Relaxation. Analytische Lösungen sind lediglich für vereinfachte Formen bekannt, z.B. wenn nur der erste Term auf der rechten Seite berücksichtigt wird [81].

In [65] wird \vec{M} als “makroskopische” Kern-Magnetisierung bezeichnet. “Makroskopisch” meint dabei eine Größenskala, auf der Kernspins nicht mehr einzeln (quantenmechanisch) betrachtet werden müssen. Im weiteren wird hingegen folgende (engere) Definition verwendet: *Makroskopische* Längen sind Längen, die die typischen Voxeldimensionen (ab etwa $100\mu\text{m}$) überschreiten. Längen von weniger als $10\mu\text{m}$ sollen als *mikroskopisch* bezeichnet werden und der Zwischenbereich als *mesoskopisch*.

Es sei angenommen, dass das B-Feld in der Probe ausschließlich aus einer z-Komponente besteht ($B_x = 0$, $B_y = 0$), für die

$$\vec{B}_z = \vec{B}_0 + (\vec{G} \cdot \vec{r}) , \quad (3.19)$$

gelten soll, wobei \vec{G} die Richtung und Stärke des Gradienten angibt und \vec{r} die Koordinaten eines Raumpunktes im Scanner. Mit der Definition der transversalen (präzedierenden) Magnetisierung

$$m = M_x + iM_y \quad (3.20)$$

und der Larmor-Frequenz des B_0 -Feldes, $\omega_0 = \gamma B_0$, folgt aus Gleichung 3.18:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = i\omega_0 m - \frac{m}{T_2} - i\gamma (\vec{G} \cdot \vec{r}) m + D\nabla^2 m \quad (3.21)$$

Durch die Einführung von $\psi(\vec{r}, t)$ mittels

$$m = \psi e^{(i\omega_0 t - t/T_2)} , \quad (3.22)$$

wobei $e^{i\omega_0 t}$ den Phasenfaktor der Kernmagnetisierung bzw. des MR-Signals darstellt, ergibt sich aus Gleichung 3.21 die sogenannte *Bloch-Torrey-Gleichung* :

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = -i\gamma (\vec{G} \cdot \vec{r}) \psi + D\nabla^2 \psi \quad (3.23)$$

Bei allen MR-Diffusionsmessmethoden ist die Gesamtmagnetisierung gegeben durch die Summe über die Phasenfaktoren aller Spinpakete. Es lässt sich zeigen [66], dass im Fall isotroper und freier Diffusion gilt:

$$\frac{M}{M_0} = e^{-bD} , \quad (3.24)$$

wobei b den sogenannten *b-Faktor* bezeichnet, der die Empfindlichkeit einer Diffusionsmessung angibt: Je größer er ist, desto kleinere Diffusionskoeffizienten können gemessen werden. Der b -Faktor ist bestimmt durch die bei einer Messung angelegten Gradienten und lässt sich a-priori berechnen.

Die Berechnung des b -Faktors wurde für einen sehr allgemeinen Fall in der grundlegenden Arbeit von Stejskal und Tanner [67] beschrieben. In ihr wird folgende Formel hergeleitet, mit der sich die mit A bezeichnete Signalintensität (zum Zeitpunkt τ') für eine Messung mit einem (90° -)Anregungspuls, einem 180° -Refokussierungspuls (zum Zeitpunkt τ) und einem Gradienten mit beliebigem zeitlichen Verlauf berechnen lässt:

$$\ln \left[\frac{A(\tau')}{A(0)} \right] = -\gamma^2 D \left[\int_0^{\tau'} F^2(t) dt - 4\vec{f} \cdot \int_\tau^{\tau'} \vec{F}(t) dt + 4f^2(\tau' - \tau) \right], \quad (3.25)$$

mit

$$\vec{F}(t) = \int_0^t \vec{G}(t') dt', \quad (3.26)$$

$$(\vec{F}(t))^2 = F^2(t) \quad (3.27)$$

und

$$\vec{f} = \vec{F}(\tau). \quad (3.28)$$

Der b -Faktor des Signal zum Echozeitpunkt $T_E = 2\tau$ lautet demnach:

$$b = \gamma^2 \left[\int_0^{T_E} F^2 dt - 4\vec{f} \cdot \int_{T_E/2}^{T_E} \vec{F} dt + 4f^2(\tau) \right]. \quad (3.29)$$

Die aus den Messdaten berechneten Diffusionskoeffizienten werden oft als "Apparent Diffusion Coefficient" (ADC) bezeichnet. Hierdurch wird kenntlich gemacht, dass das zugrundeliegende Diffusionsverhalten (z.B. freie und isotrope oder gehinderte Diffusion, siehe dazu nächstes Kapitel) nicht (genau) bekannt ist.

3.2.1 Spin-Echo mit konstantem Feld-Gradienten

Diese Methode wurde erstmals von Erwin Hahn in [66], einem der ersten MR-Paper überhaupt, beschrieben. Sie verwendet eine Pulssequenz, die aus einem HF-Anregungspuls und einem zum Zeitpunkt $T_E/2$ eingestrahlenen 180° -Refokussierungspuls besteht sowie einem während der ganzen Messung über anliegenden Gradienten. Zum Echozeitpunkt T_E erfolgt das Auslesen des Signals.

Durch diese Messung kann nicht nur der Diffusionskoeffizient (D) bestimmt werden, sondern auch die Relaxationszeit T_2 . Es wurde gezeigt, dass für die transversale Magnetisierung gilt³:

$$M \propto e^{(-t/T_2)} \cdot e^{-(\gamma G)^2 D T_E^3 / 12} \quad (3.30)$$

Der zu Gleichung 3.30 gehörige b-Faktor, ein Spezialfall von Gleichung 3.25, lautet demnach:

$$b = \gamma^2 G^2 T_E^3 / 12 . \quad (3.31)$$

In Abb. 3.1 ist b als Funktion der Gradientenstärke für $T_E = 100\text{ms}$ dargestellt. Dieser Wert wurde ebenso wie die anderen in diesem Unterkapitel angegebenen Parameter-Werte im Hinblick auf die Möglichkeiten und Erfordernisse der MR-Gehirn-Bildgebung festgelegt.

Bei der gewählten Echozeit ist ungefähr das SNR (Signal-to-Noise-Ratio) erreicht, das für In-vivo-Messungen bei 1.5T nicht unterschritten werden sollte. Daher repräsentiert Abb. 3.1 auch den für eine gegebene Gradientenstärke maximal erzielbaren b-Faktor. Da bei Messungen mit konstantem Gradienten die Diffusionsgewichtung stärker ist als bei allen anderen Messmethoden (für dieselbe Echozeit und dieselbe maximale Gradientenstärke) gibt Abb. 3.1 gleichzeitig die größte praktisch nutzbare Diffusionsgewichtung an.

Durch Umstellen von Gleichung 3.31 lässt sich die für das Erreichen eines bestimmten b-Faktors minimal erforderliche Echozeit ermitteln (siehe ergänzend Abb. 3.2):

$$T_E = \sqrt[3]{\frac{12b}{\gamma^2 G^2}} . \quad (3.32)$$

Um T_2 und D in einer einzigen Messung, d.h. mit einer einzigen Signalanregung, bestimmen zu können, wurde von Carr und Purcell [82] die Verwendung vom mehreren 180° -Pulsen vorgeschlagen, die mit konstantem zeitlichen Abstand aufeinanderfolgen. Später wurde diese Sequenz von Meiboom und Gill zur *CPMG*-Sequenz [83] erweitert. Von ihnen wurde eine Phasenkohärenz zwischen den einzelnen Pulsen eingeführt (d.h. alle 180° -Pulse haben dieselbe Phase) sowie zusätzlich eine 90° -Phasenverschiebung zwischen dem (90° -)Anregungspuls und den 180° -Pulsen. Diese Modifikation führt zu einer größeren Toleranz gegenüber Ungenauigkeiten bei der Generierung der HF-Pulse (bedingt durch Hardware-Instabilitäten etc.).

³Bei der in [66] angegebenen Gleichung 3.30 wurde der Nenner im Exponent des zweiten Faktors, "12", fälschlicherweise mit "3" angegeben [82].

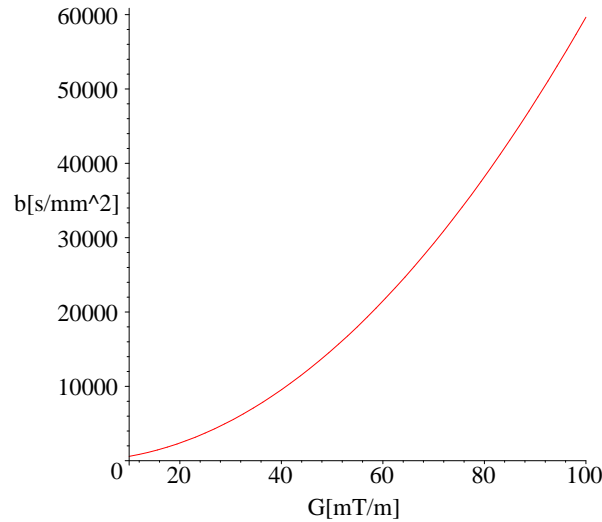


Abbildung 3.1: Maximal erreichbarer b -Faktor bei einer Echozeit von 100ms und einem bis zur Echozeit ständig eingeschalteten Gradienten in Abhängigkeit von der Gradientenstärke (s. Gleichung 3.31).

3.2.2 Spin-Echo mit gepulsten Gradienten

Diese Form der Diffusions-Messung, die als *Stejskal-Tanner(ST)-Methode* bekannt ist, stellt eine, bereits in [67] beschriebene, spezielle Anwendung von Gleichung 3.25 dar.

Es werden zwei, bei NMR-Messungen in der Regel kurze ($\delta \ll \Delta$) Gradientenpulse mit der Länge δ angelegt, deren steigende Flanken einen zeitlichen Abstand Δ haben, was einer ‘Wartezeit’ von $\Delta - \delta$ zwischen den Pulsen entspricht. In der Mitte beider Gradientenpulse, deren Form als identisch angenommen wird, erfolgt die Einstrahlung eines 180° -HF-Pulses (Abb. 3.3). Der Oberbegriff für Messungen dieser Art (die eine größere Zahl von Gradienten-Pulsen einschließen können) ist *PGSE* (Pulsed-Gradient-Spin-Echo).

Unter Verwendung von Gleichung 3.25 wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit simuliert, welche Auswirkung eine Asymmetrie des Gradientenpaares auf das Messergebnis hat. Ein Ergebnis einer Simulation, bei der für Diffusions-MRI-Messungen typische Parameter angenommen wurden ($\delta = 20\text{ms}$, $\Delta = 40\text{ms}$), ist in Abb. 3.4 dargestellt, die den b -Faktor der Messung als Funktion der Stärke des zweiten Gradientenpulses angibt. Für den ersten Gradientenpuls wurde eine konstante Stärke von 20mT/m angenommen. Wie zu erkennen ist, führt eine (moderate) Verkleinerung des zweiten Gradienten (bei konstanter Echozeit und konstanter Gradientendauer) zu einer Signalzunahme und eine Vergrößerung zu

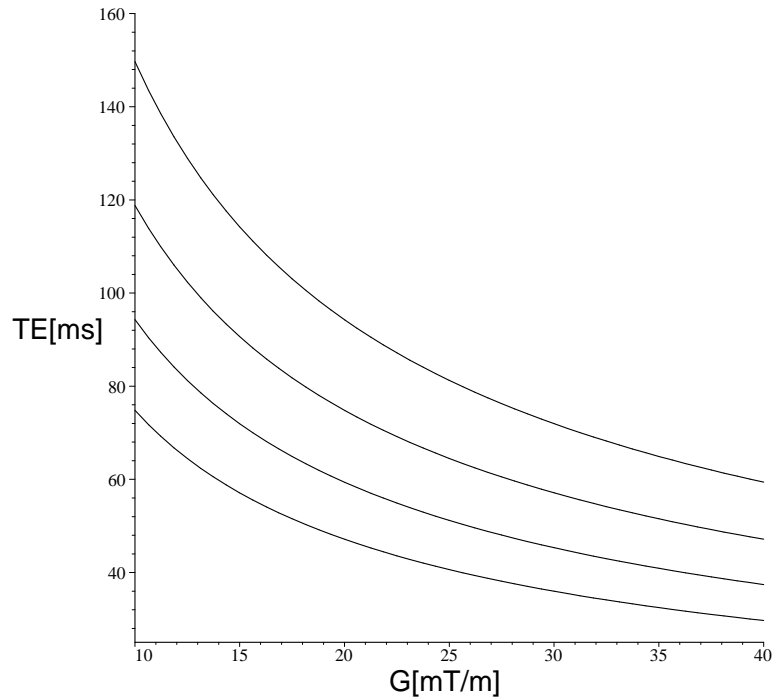


Abbildung 3.2: Erforderliche Echozeit (T_E) für das Erreichen eines bestimmten b -Faktors in Abhängigkeit von der Gradientenstärke (konstanter Gradient, siehe Gleichung 3.32). Als b -Faktoren wurden gewählt (Aufzählung sukzessiv von der untersten zur obersten Kurve): 250, 500, 1000 und 2000s/mm².

einer Signalabnahme. Dieses Verhalten wurde mit MRI-Messungen experimentell verifiziert. Bei einer stärkeren Verkleinerung wird aus der Signalzunahme eine Signalabnahme. Dieser Übergang erfolgt etwa bei -10 mT/m, bei dem die maximale Signalintensität und die geringste Diffusions-Sensitivität erreicht wird.

Für MR-Bildgebung jedoch sollten die Integrale der beiden Gradientenpulse übereinstimmen, damit die anschließende Bildkodierung in der Mitte des k -Raums starten kann. Je stärker die Gradienten sind, desto größer die Anforderungen an ihre relative Genauigkeit (da die absolute Integraldifferenz unter einem konstanten Wert gehalten werden soll).

Der Zusammenhang zwischen der Phase der Spins und dem Mess-Signal ergibt sich bei der ST-Methode wie folgt: Während die Gradienten anliegen, akkumulieren die Spinpakete eine Phase. Falls sich ein Spinpaket nicht bewegt hat, ist die resultierende Phase aufgrund der Rephasierung durch den 180° -Puls null. Für den Fall, dass sich ein Spinpaket während der Messung (genauer: zwischen den Pulsen) vom ursprünglichen Ort entfernt hat (von z_1 nach z_2), ergibt sich eine

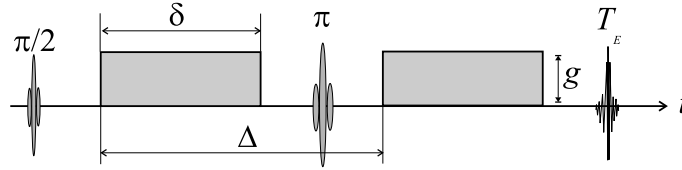


Abbildung 3.3: Pulsed-Gradient-Spin-Echo(PGSE)-Sequenz nach Stejskal und Tanner.

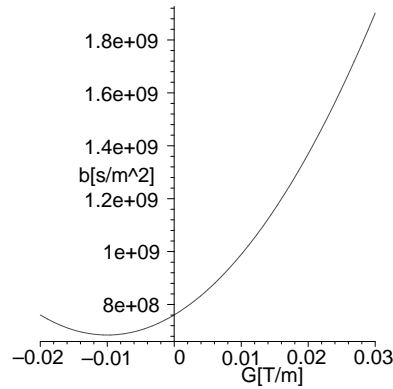


Abbildung 3.4: Auswirkung eines Amplitudenunterschieds zwischen zwei Stejskal-Tanner-Pulsen. Der Plot, der mit dem Computer-Algebra-System Maple anhand von Gleichung 3.25 erstellt wurde, zeigt die Abhängigkeit des b-Faktors von der Amplitude des zweiten ST-Pulses. Für den ersten Puls wurde eine Amplitude von 20mT/m angenommen. Übrige Parameter: $\delta = 20\text{ms}$, $\Delta = 40\text{ms}$.

Phasenänderung von

$$\phi' = \phi_2 - \phi_1 = \gamma G \delta (z_2 - z_1) \quad (3.33)$$

mit der Anfangs-Phase

$$\phi_1 = \gamma \int_0^\delta G z_1 dt = \gamma G \delta z_1 \quad (3.34)$$

und der End-Phase

$$\phi_2 = \gamma \int_\Delta^{\Delta+\delta} G z_2 dt = \gamma G \delta z_2 . \quad (3.35)$$

Das Mess-Signal ist dann gegeben durch Summe aller Phasenfaktoren (für $T_2 \rightarrow \infty$):

$$\frac{M}{M_0} = \sum_{j=1}^N \exp(i\phi'_j) . \quad (3.36)$$

Für ST-Messungen gilt ein b-Faktor von

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3) . \quad (3.37)$$

Zur Erhöhung desselben können sowohl δ , die Gradientenstärke G oder Δ vergrößert werden. Aufgrund von Hardware-Limitierungen (Gradienten-Kühlung) sind einer Erhöhung der beiden erstgenannten Parameter jedoch Grenzen gesetzt. Lediglich Δ kann im Prinzip beliebig erhöht werden, allerdings auf Kosten des SNR. Die bei gegebenem G und δ zum Erreichen eines bestimmten b-Faktors erforderliche Zeit Δ ergibt sich durch Umformung von Gleichung 3.37:

$$\Delta = \frac{b}{\gamma^2 G^2 \delta^2} + \frac{\delta}{3}. \quad (3.38)$$

Die minimale Echozeit beträgt dann $T_{E,\min} = 2\Delta$.

Wie die ‘Wartezeit’ zwischen den zwei Pulsen, $t_d = \Delta - \delta$, (Δ aus Gleichung 3.38), bei konstantem δ und b ($\delta = 25\text{ms}$, b : verschiedene Werte) von G abhängt, ist in Abb. 3.5 gezeigt.

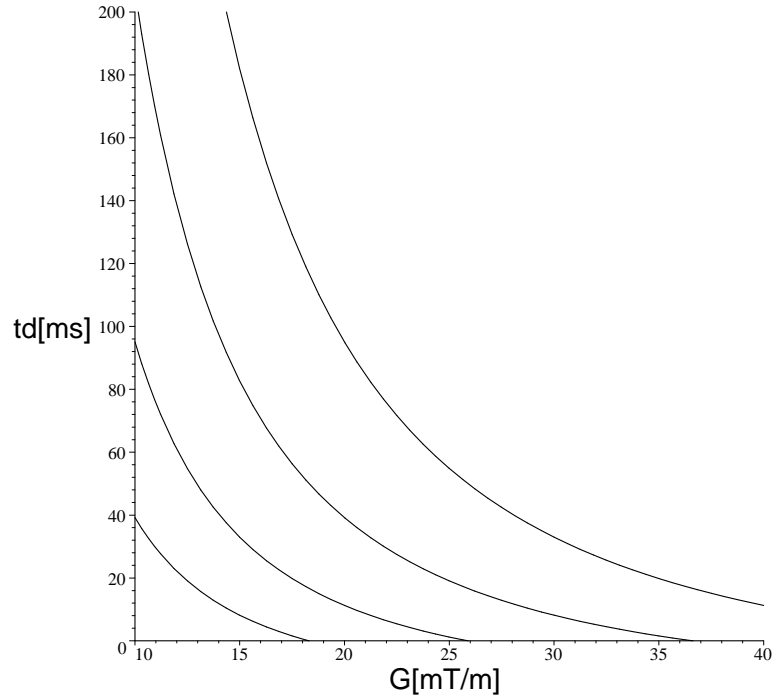


Abbildung 3.5: Abhängigkeit der bei der Stejskal-Tanner-Methode für das Erreichen eines bestimmten b-Faktors erforderlichen ‘Latenzzeit’ $t_d = \Delta - \delta$ ($\delta = 25\text{ms}$, Δ : Gleichung 3.38). Als b-Faktoren wurden gewählt (Aufzählung sukzessiv von der untersten zur obersten Kurve): 250, 500, 1000 und 2000s/mm².

Die Signalabnahme kann beim Stejskal-Tanner-Experiment nicht nur als eine Funktion des b-Faktors, sondern auch als eine Funktion von [17]

$$\vec{q} = (2\pi)^{-1} \gamma \delta \vec{G} \quad (3.39)$$

beschrieben werden. Auf dieses “q” bezieht sich das am Kapitelanfang erwähnte “q-Space-Imaging”, das nichts anderes meint als eine Messung der Echoamplitude für verschiedene Vektoren \vec{q} .

Über die Abhängigkeit der Magnetisierung M von \vec{q} lässt sich ein weiteres, zum Diffusionskoeffizient D äquivalentes Maß für die Diffusion definieren: “RTOP” (RTOP = Return to The Origin Probability), die Wahrscheinlichkeit für die Rückkehr eines Teilchens zu seiner ursprünglichen Position, oder genauer, in die Nähe seines Ursprungs. Dieses relativ ungebräuchliche Maß sei hier eingeführt, da es in mehreren Arbeiten zur Porous-Media-Theorie verwendet wurde. Mathematisch ist es wie folgt definiert [84]:

$$P(t|\rho) \equiv \int M(\vec{q}, t) \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^3}, \quad (3.40)$$

wobei ρ hier die Stärke der Oberflächen-Relaxation beschreibt. Ebenfalls in [84] ist der Zusammenhang zwischen RTOP und der Wahrscheinlichkeit angegeben, dass ein Teilchen sich wieder bis auf eine vorgegebene Distanz seinem Ursprung nähert.

Mit der Definition 3.39 gilt für die Echo-Amplitude einer PGSE-Messung⁴ ([17], Eq. 6.28):

$$E_{\Delta}(\vec{q}) = \int \rho(\vec{r}) \int P_S(\vec{r} | \vec{r}', \Delta) \exp\left[i2\pi\vec{q} \cdot (\vec{r}' - \vec{r})\right] d\vec{r}' d\vec{r}. \quad (3.41)$$

Hierbei bezeichnet $\rho(\vec{r})$ die Konzentration der diffundierenden Teilchen. Eine interessante Fragestellung ist es, aus dem gemessenen Signal Rückschlüsse auf die Mikrogeometrie zu ziehen. Hierbei stößt man auf das zu Beginn des Kapitel erwähnte Inversionsproblem.

Da der Phasenfaktor in dieser Gleichung nur von der Differenz $\vec{r}' - \vec{r}$ abhängt, kann Gleichung 3.41 durch die Substitution $\vec{r}' = \vec{r} + \vec{R}$ in folgende Gleichung umgeformt werden (unter Verwendung des in Gleichung 3.11 definierten gemittelten Propagators):

$$E_{\Delta}(\vec{q}) = \int \overline{P_S}(\vec{R}, \Delta) \exp(i2\pi\vec{q} \cdot \vec{R}) d\vec{R}. \quad (3.42)$$

Für lange Diffusionszeiten Δ reduziert sich der Propagator P_S auf $\rho(\vec{r}')$, da die Teilchen mit zunehmender Diffusionsdauer die Information über ihre ursprüngliche Position verlieren ([17], Kapitel 7.3):

$$\lim_{\Delta \rightarrow \infty} P_S(\vec{r} | \vec{r}', \Delta) = \rho(\vec{r}'). \quad (3.43)$$

⁴Gleichung 3.41 korrigiert einen Druckfehler in [17].

Mit Gleichung 3.41 folgt hieraus, dass

$$E_\infty(\vec{q}) = |S(\vec{q})|^2, \quad (3.44)$$

wobei S für die Fourier-Transformierte von ρ steht:

$$S(\vec{q}) = \int \rho(\vec{r}) \exp[i2\pi\vec{q} \cdot \vec{r}] d\vec{r}. \quad (3.45)$$

Damit ist das PGSE-Messsignal also gegeben durch das Quadrat der Fourier-Transformierten der Dichte-Funktion ρ .

Aus Gleichung 3.43 folgt, dass der *mittlere* Propagator $\overline{P}_S(\vec{R}, \Delta)$ (Gleichung 3.11) für lange Diffusionszeiten mit der Autokorrelationsfunktion von ρ übereinstimmt:

$$\overline{P}_S(\vec{R}, \infty) = \int \rho(\vec{r} + \vec{R}) \rho(\vec{r}) d\vec{r}. \quad (3.46)$$

Weitere, speziellere theoretische Ansätze zur Auswertung von q-Space-Messungen folgen in Abschnitt 4.2.4.

Anstelle von einzelnen Gradientenpaaren können auch mehrere identische Gradientenpaare vor der Signal-Aufnahme stehen. In [86] wurde beschrieben, wie der Diffusions-Koeffizient bei derartigen Messungen bestimmt wird.

Eine andere PGSE-Variante besteht in einer Aneinanderreihung von mehreren ST-Präparationen mit variierender Gradientenrichtung. Wie in [87] gezeigt wird, kann durch derartige Messungen die intrinsische Mehrdeutigkeit des q-Space-Imagings teilweise aufgehoben werden.

Anstelle von (uni-polaren) Gradientenpulsen können auch oszillierende Gradientenfelder verwendet werden [88]. Der Vorteil dieser als OGSE (Oscillating-Gradient Spin Echo) bekannten Methode ist, dass sie geringere Anforderungen an die Gradienten-Hardware stellt als PGSE-Messungen. Ein Nachteil besteht darin, dass die Definition einer Diffusionszeit schwieriger ist als bei der Verwendung von (scharfen) Gradientenpulsen, da die Diffusions-Gradienten fortwährend die Phase der Spins ändern. Wenn die Gradienten-Oszillation periodisch erfolgt, kann eine ‘Pseudo’-Diffusionszeit definiert werden als die Dauer einer Oszillation.

Für sinusförmige Gradienten-Oszillationen gilt für die Abhängigkeit der Signalabnahme von der Gradientenamplitude (G) [89]:

$$\frac{E(G)}{E(0)} = \exp \left\{ -\gamma^2 D_S \left[G_0^2 \frac{2}{3} \tau^3 + G G_0 \frac{n}{\pi f^2} \left(\frac{n}{f} + 2t_1 - \tau \right) + G^2 \frac{3}{4} \frac{n}{\pi^2 f^3} \right] \right\}. \quad (3.47)$$

G_0 ist ein Gradienten-Offset (auch als *Hintergrund-Gradient* bezeichnet), f die Gradienten-Oszillations-Frequenz, n die Anzahl der Gradienten-Sinuswellen, τ der Zeitpunkt des 180° -Pulses und t_1 die Zeitspanne zwischen dem 90° - bzw. dem 180° -Puls und dem Einsetzen der Gradientenoszillationen. Im folgenden wird angenommen, dass die Gradienten-Oszillationen sich über die ganze Messung erstrecken, d.h. $n = f\tau = fT_E/2$ und $t_1 = 0$. Bei $G_0 = 0$ vereinfacht sich Gleichung 3.47 zu

$$\frac{E(G)}{E(0)} = \exp \left[-\gamma^2 D \frac{3nG^2}{4\pi^2 f^3} \right]. \quad (3.48)$$

Der zugehörige b-Faktor,

$$b = \gamma^2 \frac{3nG^2}{4\pi^2 f^3}, \quad (3.49)$$

ist in Abbildung 3.6 als Funktion der Gradientenfrequenz f dargestellt. Wie die Abbildung zeigt, reduziert sich die Empfindlichkeit einer Diffusionsmessung mit zunehmender Gradientenfrequenz deutlich (bei konstanter Dauer der Diffusions-Gewichtungs-Periode). Dieses erklärt, warum Echo-Planar-Bildgebung trotz der bei der Bildkodierung aktiven starken Read-Gradienten kaum eine intrinsische Diffusionsgewichtung aufweist. Für EPI-Sequenzen, die den sogenannten *Booster* des Magnetom-Vision-Scanners benutzen, beträgt der b-Faktor beispielsweise nur etwa 1s/mm^{-2} .

Der wesentlichste Bestandteil dieses “Boosters” ist ein großer Kondensator, der zusammen mit den Gradientenspulen einen Schwingkreis bildet und eine deutlich bessere Gradienten-Performance erlaubt als es durch die Verwendung der Gradientenverstärker (des Magnetom-Vision-Scanners) möglich wäre (die Resonanzfrequenz beträgt 833Hz , was einer Periodendauer von 1.2ms entspricht).

Der durch Gleichung 3.49 gegebene b-Faktor steigt (linear) mit der Anzahl der Wiederholung der Gradientenpuls-Paare (n). Bei einer gegebenen Echozeit kann n daher um so größer gewählt werden, je kürzer die Diffusionszeit ist.

3.2.3 Spin-Echo mit einzelnen Gradientenpulsen

Wie jüngst gezeigt wurde, lässt sich der Diffusions-Koeffizient sogar mit einer Pulssequenz ermitteln, in der nur ein einziger Diffusions-Gradientenpuls Verwendung findet [90]. Diese Methode, die eine räumliche Modulation der Magnetisierung (siehe Abschnitt 3.6.2) generiert, setzt jedoch eine mehrfach wiederholte Messung voraus, damit genug Datenpunkte für das erforderliche Kurven-Fitting zur Verfügung stehen. Der Vorteil liegt darin, dass die Ansprüche an die Reproduzierbarkeit der Gradientenpulse herabgesetzt werden (siehe Unterkapitel 6.4).

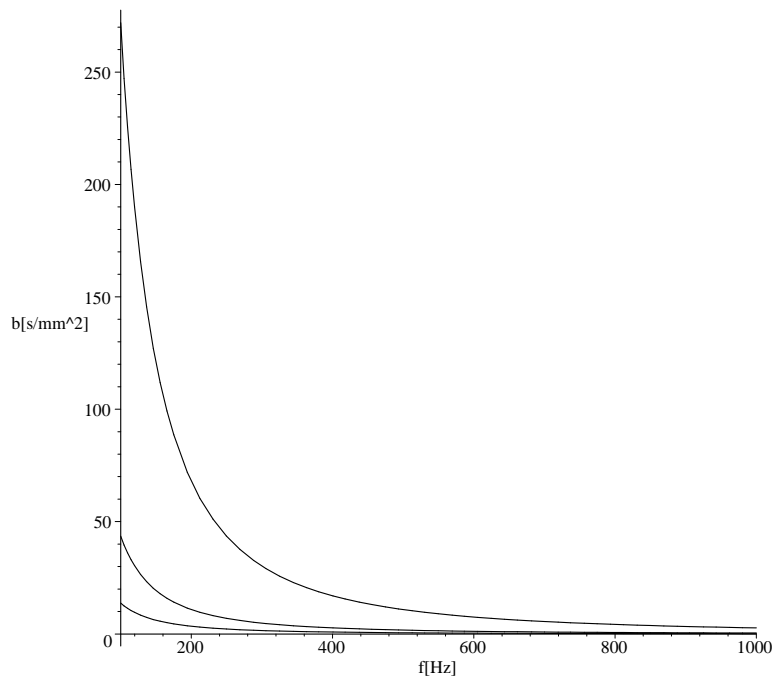


Abbildung 3.6: Abhängigkeit des b -Faktors von der Gradientenfrequenz bei der OGSE-Methode für Gradientenstärken von 25, 40 und 100mT/m (untere, mittlere und obere Kurve), siehe Gleichung 3.49. Dem Plot liegt ein sinusförmiger Gradientenverlauf und eine Echozeit von 100ms zugrunde.

3.2.4 Stimulierte Echos

Die STEAM-Sequenz (STEAM: STImulated Echo Acquisition Mode) besteht in der einfachsten Form aus drei aufeinanderfolgenden HF-Pulsen, für die üblicherweise ein Flip-Winkel von 90° gewählt wird. Die mit dem ersten Puls angeregte Magnetisierung wird mit dem zweiten Puls in longitudinale Richtung ‘gespeichert’. Der dritte Puls konvertiert die longitudinale schließlich wieder in eine transversale Magnetisierung. Darauf folgt das Auslesen des von Hahn [66] als stimulierte Echo bezeichneten Signals.

Die Pulssequenz einer für Diffusionsmessungen geeigneten STEAM-Variante ist in Abb. 3.7 gezeigt. Der Unterschied zur Grund-Sequenz besteht in der Ergänzung von zwei möglichst formgleichen Diffusionsgradienten, wobei der erste auf den ersten HF-Puls folgt und der zweite auf den dritten HF-Puls. Da die Magnetisierung in longitudinaler Richtung relativ langsam relaxiert (bei In-vivo-Messungen an Wasser-Protonen ist T_1 üblicherweise mehr als doppelt so groß wie T_2) erlauben STEAM-basierte Diffusionsmessungen die Verwendung deutlich längerer Diffusionszeiten.

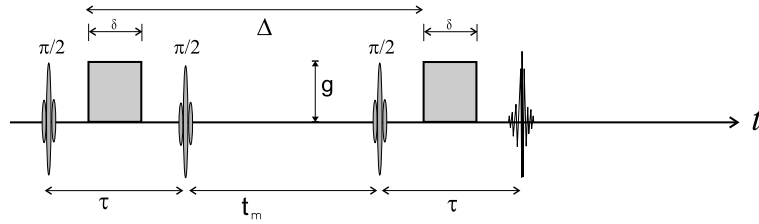


Abbildung 3.7: Um Diffusions-Gradientenpulse ergänzte STEAM-Sequenz. STEAM-Diffusionsmessungen erlauben die Durchführung von Diffusionsmessungen mit längeren Diffusionszeiten (in der Größenordnung von T_1).

Ein wesentlicher Nachteil der Methode besteht darin, dass sich die Signalstärke gegenüber einer entsprechenden Spinecho-Messung um 50% reduziert. In [91] ist zwar ein Verfahren zur Kompensation dieses Signalverlusts beschrieben worden. Es ist jedoch für Diffusionsmessungen nicht geeignet, da die erforderliche Phaseninformation durch die Diffusionsgradienten zerstört wird.

Eine Beschreibung nicht-linearer stimulierter Echos, die bei Feldstärken von mehr als 7T relevant werden, findet sich in [92].

3.2.5 Gradienten-Echos

Der Effekt der Diffusion auf die Signal-Amplitude ist bei einer Sequenz mit zwei gleichen Pulsen unterschiedlicher Polarität dieselbe wie bei der ST-Methode. Allerdings erfolgt keine Rephasierung von Spins, die durch Suszeptibilitätsgradienten dephasiert wurden, weshalb die Signalabnahme bei GE-Diffusionsmessungen immer auch von der T_2^* -Relaxation abhängt.

Eine Anwendung dieser Methode wird beschrieben in Kapitel 6, das Diffusionsmessungen mittels Oberflächengradientenspulen behandelt.

3.2.6 Diffusionsmessungen mit B_1 -Feldgradienten

Hierbei wird mit einer senkrecht zur NMR-Sende-/Empfangsspule ausgerichteten zweiten HF-Spule ein B_1 -Feld-Gradient erzeugt. Ein Vorteil der Methode liegt darin, dass dieses Feld sehr schnell geschaltet werden kann und sehr hohe Gradientenstärken und somit sehr große b-Faktoren möglich sind [93]. Vorteilhaft ist ferner, dass Suszeptibilitäts-Unterschiede innerhalb der Probe praktisch keinen Einfluss auf den gemessenen Diffusionskoeffizienten haben [94].

3.3 MR-Bildgebung (MRI)

In dieser Arbeit soll vorausgesetzt werden, dass die MR-Bildgebung bereits in Grundzügen bekannt ist (für eine Einführung in die MR-Bildgebung siehe z.B. [95] oder [96]). Daher sollen hier nur auf zwei Aspekte eingegangen werden: Wirbelströme und die durch die sie hervorgerufenen Artefakte, die besonders für die MR-*Diffusions*-Bildgebung relevant sind, und der bislang wenig beachtete “Maxwell-Effekt”, dessen Relevanz für Diffusions-Messungen weiter unten beurteilt wird. Die Anwendung der MR-Bildgebung für Diffusions-Messungen ist Gegenstand des nachfolgenden Unterkapitels (3.4) und speziell des Abschnitts 3.4.2, in dem der Einsatz verschiedener Pulssequenzen diskutiert wird.

3.3.1 Wirbelströme

Durch das Schalten der Gradienten werden in elektrisch leitfähigen, sich in der Nähe der Gradientenspulen befindlichen Scanner-Komponenten Ströme, sogenannte Wirbelströme (engl. *Eddy-Currents*) induziert. Diese Ströme, zu deren Vermeidung und Kompensation von den MR-Geräteherstellern große Anstrengungen unternommen werden, führen zu zusätzlichen, unerwünschten Gradientenfeldern. Diese Felder sind den Bildgebungsgradienten überlagert und führen zu Bildartefakten, deren Ausmaß von der Stärke der Eddy-Currents abhängt.

Eine wirksame Methode zur Vermeidung von Wirbelstromartefakten ist als *Preemphasis* bekannt, bei der die Wirbelströme durch eine Vorverzerrung der Gradientenform berücksichtigt werden.

Die verbleibenden Einflüsse auf die Bildgebung lassen sich durch die Aufnahme von Referenz-Scans weiter vermindern. Dazu wird z.B. vor der eigentlichen Bildkodierung die mittlere k-Raum-Zeile einmal oder mehrmals [97] ausgelesen, d.h. ohne Einschalten eines Phasen-Kodier-Gradienten. Die Referenz-Scans werden dazu verwendet, die Lage der Bild-Echos im k-Raum zu korrigieren. Dieser Vorgang wird als *Phasenkorrektur* bezeichnet [99].

Für die Phasenkorrektur werden bei inaktivem Phasenkodier-Gradient N Echos akquiriert und fouriertransformiert. Aus den so gewonnenen Projektionen \vec{P} (mittlere k-Raum-Zeile) wird ausgehend von folgender Gleichung die Phasentwicklung zwischen aufeinanderfolgenden Echos bestimmt (siehe [99] für Details):

$$e^{i\Delta\phi_{jr}} = n \left(\vec{P}_r^+ \cdot \vec{P}_j \right) , \quad (3.50)$$

wobei P^+ die Transponierte des Komplex-konjugierten von P , ϕ_{jr} die durch Eddy-Currents verursachte Phasendifferenz zwischen dem j -ten Echo und dem

Referenzecho und n einen Normierungsfaktor bezeichnet.

Zur Korrektur von geometrischen Verzerrungen von EPI-Bilddatensätzen wurde die Verwendung von Field-Maps vorgeschlagen [100, 101, 102]. Zu unterscheiden ist, ob die Field-Maps ebenfalls mit EPI gemessen werden, oder mit einem anderen Sequenz-Typ [100]. Letzteres bedeutet, dass die Durchführung eines Matchings von verschiedenartigen Bilddatensätzen erforderlich ist - mit allen damit verbundenen Schwierigkeiten. Anscheinend werden die z.Z. besten Korrekturergebnisse von dem in [102] beschriebenen Verfahren erzielt.

Auf Verfahren, die speziell für die Korrektur von Eddy-Current-Artefakten bei Diffusions-(Tensor-)Bildgebung entwickelt wurden, soll weiter unten eingegangen werden.

3.3.2 Maxwell-Term

Aus der Forderung, dass die Gradientenfelder den Maxwellgleichungen genügen müssen, folgt die Existenz von zusätzlichen Feldern, die in der vorliegenden Arbeit ‘Sekundärfelder’ genannt werden (Übersetzung für engl. *concomitant fields*). Referenz [103] war das erste Paper in dem das Auftreten dieser Felder, das im weiteren als ‘Maxwell-Effekt’ bezeichnet wird, thematisiert wurde. Implikationen hat dieser Effekt hauptsächlich für EPI (s.u.).

Die Gradientenfelder im (menschlichen) Gehirn werden näherungsweise durch die Maxwell-Gleichungen für das Vakuum beschrieben:

$$\operatorname{div} \vec{B} = 0, \quad (3.51)$$

$$\operatorname{rot} \vec{B} = 0. \quad (3.52)$$

Das nominale Feld des x-Gradienten, $\vec{B}_{n,x}(x) = xG\vec{e}_z$ ($\vec{e}_x, \vec{e}_y, \vec{e}_z$: Einheitsvektoren in x,y,z-Richtung), beispielsweise, erfüllt Gleichung 3.51, jedoch nicht Gleichung 3.52.

Es lässt sich aber durch Addition des Terms $zG\vec{e}_x$ ein Feld konstruieren, das dieses Problem nicht aufweist:

$$\vec{B}(x, z) = xG\vec{e}_z + zG\vec{e}_x. \quad (3.53)$$

Damit tritt ein zusätzlicher Gradient in der B_x -Komponente auf. Daraus ergibt sich, dass das B -Feld, das die Ausrichtung der Kernspins bestimmt, von der B_0 -Richtung abweicht. An die Stelle einer für alle Kernspins gültigen z -Achse tritt also eine ‘lokale’ z -Achse (siehe Abb. 3.8).

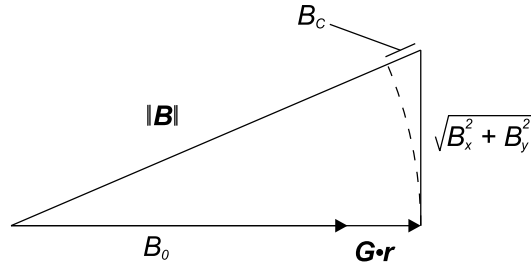


Abbildung 3.8: Das Sekundärfeld B_C gibt an, um wieviel der Betrag des Magnetfeld-Vektors $\mathbf{B} = \vec{B}$, $\|\mathbf{B}\| = |\vec{B}|$ (die gesamte Hypotenuse), größer ist als die Summe aus dem Hauptmagnetfeld B_0 und dem Feld der Gradienten, $\mathbf{G} \cdot \mathbf{r} = \vec{G} \cdot \vec{r}$. Zu beachten ist, dass auch die Richtung des resultierenden Feldes von B_0 weggeneigt ist. Der Betrag der transversalen Komponenten, $\sqrt{B_x^2 + B_y^2}$, B_C und $\vec{G} \cdot \vec{r}$ sind für Veranschaulichungszwecke übertrieben groß gewählt worden [104].

Auch die Gradienten in y- und z-Richtung sind mit Sekundärgradienten verbunden (siehe Tab. 1). Die Wahl der in der Bedingungsgleichung für den z-Gradienten, $a + b = -1$, (Tab. 1) auftretenden Koeffizienten a und b hängt von der verwendeten Gradientenspule ab. Zum Beispiel gilt für eine Maxwell-Spule $a = b = -0.5$ und für eine Quadrupol-Spule $a = -1, b = 0$ oder $a = 0, b = -1$ (je nach Spulenorientierung) [103].

Achse	Bildgebungsgradient	zu erfüllende Bedingung	daraus folgend	Sekundärgradienten	Sekundärfelder
x	$G_x = \partial B_z / \partial x$	$\text{rot} B = 0$	$\partial B_x / \partial z - \partial B_z / \partial x = 0$	$\partial B_x / \partial z$	$B_x = G_x z$
y	$G_y = \partial B_z / \partial y$	$\text{rot} B = 0$	$\partial B_z / \partial y - \partial B_y / \partial z = 0$	$\partial B_y / \partial z$	$B_y = G_y z$
z	$G_z = \partial B_z / \partial z$	$\text{div} B = 0$	$B_x / \partial x + \partial B_y / \partial y + \partial B_z / \partial z = 0$	$\partial B_x / \partial x, \partial B_y / \partial y$	$B_x = a G_z x$ $B_y = b G_z y$ $a + b = -1$

Tabelle 1. Zusätzliche, aus den Maxwell-Gleichungen folgende Sekundär-Gradientenfelder B_x und B_y .

Wie in [104] erläutert worden ist, kehren die Spins nach einem Ausschalten der Gradienten innerhalb einer so kurzen Zeitspanne wieder in ihre Ausgangsorientierung (B_0) zurück, dass die Auslenkung für den Messprozess unerheblich ist.

Die durch den Maxwell-Effekt beeinflusste B-Feldstärke lässt sich nach [104]

in guter Näherung beschreiben durch (B steht für den Betrag von \vec{B}):

$$B = B_0 + G_x x + G_y y + G_z z + \frac{1}{8B_0} G_z^2 x^2 + \frac{1}{8B_0} G_z^2 y^2 + \frac{1}{2B_0} [G_x^2 + G_y^2] z^2 - \frac{1}{2B_0} G_y G_z y z - \frac{1}{2B_0} G_x G_z x z + \dots \quad (3.54)$$

wobei Terme der Ordnung $1/B_0^2$ und höher bei den zur Zeit üblichen Messungen vernachlässigt werden können. Bei der Herleitung wurden baugleiche symmetrische x- und y-Gradientenspulen angenommen, die sich durch eine 90° -Drehung um die B_0 -Achse ineinander überführen lassen. Weitere Bedingungen an die Spulengeometrie wurden nicht gestellt.

Aus Gleichung 3.54 resultiert ein effektives Gradientenfeld \vec{G}_{eff} mit den Komponenten:

$$G_{\text{eff},x} \equiv \frac{\partial B}{\partial x} = G_x + \frac{G_z^2}{4B_0} x - \frac{1}{2B_0} G_x G_z z \quad (3.55)$$

$$G_{\text{eff},y} \equiv \frac{\partial B}{\partial y} = G_y + \frac{G_z^2}{4B_0} y - \frac{1}{2B_0} G_y G_z z \quad (3.56)$$

$$G_{\text{eff},z} \equiv \frac{\partial B}{\partial z} = G_z + \frac{1}{B_0} [G_x^2 + G_y^2] z - \frac{1}{2B_0} G_y G_z x . \quad (3.57)$$

Während die konventionielle MR-Bildgebung (worunter Variationen der FLASH-Sequenz verstanden werden sollen) durch die Sekundärfelder kaum beeinflusst wird, muss bei schneller MR-Bildgebung mit Artefakten gerechnet werden [105, 106].

Die Auswirkungen der Sekundärgradienten auf die Akquisition axialer Schichten mit EPI ist in [105] untersucht worden. Die Annahme axialer Schichten ergibt nach Gleichung 3.54 folgendes Sekundär-Feld:

$$B_C = \frac{1}{2B_0} G_{ro}^2 z^2 , \quad (3.58)$$

wobei G_{ro} die Stärke des Readout-Gradienten ($\vec{G}_{ro} = G_x \vec{e}_x + G_y \vec{e}_y$) angibt. Bei der genannten Studie konnten drei verschiedene Effekte identifiziert werden:

- *Änderung der Larmorfrequenz*

Die Larmorfrequenz der Spins verschiebt sich von der voreingestellten Demodulations-Frequenz des Empfängers um

$$\Delta f(z) = \gamma B_C(z) / (2\pi) , \quad (3.59)$$

was einer räumlichen Verschiebung

$$\delta_{ro} = \frac{1}{2B_0} G_{ro}^2 z^2 \quad (3.60)$$

entlang der Readout-Richtung entspricht. Da der Readout-Gradient bei EPI bipolar ist, alterniert δ_{ro} zwischen den geraden und ungeraden Zeilen. Dieses führt zu einem Nyquist-Ghost, der gegeben ist durch das Differenzbild aus dem nach links und dem nach rechts verschobenen Bild [105]. Damit derartige Nyquist-Ghosts wahrnehmbar sind, muss die Verschiebung nach Gleichung 3.60 größer sein als die halbe x-Ausdehnung eines Pixels [105]. Es zeigt sich, dass diese Bedingung bei der z.Zt. üblichen Echoplanarbildung nur bei sehr großen Schicht-Verschiebungen (ungefähr $z > 30\text{cm}$) auftritt.

- *Phasenänderung*

Das Magnetfeld B_C erzeugt über den ganzen Echozug eine zeitabhängige Phase. Im Mittelpunkt des m -ten Echos ($t_m, m = 1, 2, \dots$) kann diese Phase wie folgt berechnet werden:

$$\phi(m, z) = \gamma \int_0^{t_m} B_C dt . \quad (3.61)$$

Für die in Abb. 3.9 angegebene Sequenz ergibt die Integration:

$$\phi(m, z) = m\lambda(z) - \frac{\lambda(z)}{2} + \phi_p(z) , \quad (3.62)$$

wobei

$$\lambda(z) = \frac{\gamma g_{ro}^2 z^2}{2B_0} \left(\frac{2}{3}t_1 + t_2 \right) \quad (3.63)$$

und

$$\phi_p(z) = \frac{\gamma g_p^2 z^2}{2B_0} \left(\frac{2}{3}t_{1,p} + t_{2,p} \right) . \quad (3.64)$$

Hierbei bezeichnet ϕ_p die B_C -bedingte Phase aufgrund des initialen Dephasierungsgradienten g_p .

In Single-Shot-EPI entsprechen aufeinanderfolgende m -Werte aufeinanderfolgenden k-Raum-Linien entlang der Phasenkodierrichtung. Damit beschreibt Gleichung 3.61 einen linearen Phasen-Verlauf im k-Raum, was einer Verschiebung δ_{pe} im Ortsraum entspricht:

$$\delta_{pe}(z) = \frac{L_{pe}}{e\pi} \lambda(z) , \quad (3.65)$$

wobei L_{pe} die Ausdehnung des FOV in Phasenkodierrichtung angibt. Für folgenden, realistischen Parameter-Satz, $g_{ro} = 22\text{mT/m}$, $z = 24\text{cm}$, $B_0 = 1.5\text{T}$, $t_1 = 184\mu\text{s}$ und $t_2 = 512\mu\text{s}$, ergibt sich $\delta_{pe} = 0.251L_{pe}$; dies entspricht einer Verschiebung um ein Viertel der Bildhöhe!

- *Signalabnahme*

Die Sekundär-Gradienten bewirken auch eine Dispersion der Spin-Phasen innerhalb einer Schicht (mit einer nicht vernachlässigbaren Dicke). Da die Bildintensität hauptsächlich durch die Datenwerte in der k-Raum-Mitte bestimmt wird, kann der Signalabfall näherungsweise aus der B_C -Phase berechnet werden, die sich bis zum Erreichen des k-Raum-Mittelpunkts akkumuliert hat. Wenn das zentrale Echo die Nummer M trägt, gilt nach Gleichung 3.62

$$\phi(z) = M\lambda(z) - \frac{\lambda(z)}{2} + \phi_p(z) . \quad (3.66)$$

Mit dieser (räumlich quadratischen) Phase lässt sich die normierte Signalintensität für eine Schicht mit einer Verschiebung z_0 in z-Richtung berechnen:

$$\left| \frac{s_{z=z_0}}{s_{z=0}} \right| = \frac{1}{\Delta z} \left| \int_{z_0-\Delta z/2}^{z_0+\Delta z/2} e^{i\phi(z)} dz \right| , \quad (3.67)$$

wobei Δz die Schichtdicke angibt. In Abb. 3.10 ist die theoretisch erwartete Signal-Abnahme zusammen mit der für ein Phantom experimentell bestimmten Signal-Abnahme dargestellt.

Der erstgenannte Effekt ließe sich durch eine Anpassung der Empfängerfrequenz, der zweite durch Anpassung der Phase des Empfängers korrigieren. Stattdessen kann auch eine Phasenkorrektur der gemessenen Daten durchgeführt werden, wobei die Phasenfehler durch Gleichungen 3.59 und 3.62 bestimmt sind.

Nachstehend sollen Verfahren beschrieben werden, die sich zur Kompensation des in obiger Liste zuletzt genannten Effekts eignen. Die Beschreibung stützt sich auf das Pulssequenzdiagramm in Abb. 3.11.

Wie bereits dargelegt, wird der Signalabfall in axialen EPI Bildern durch die über das Intervall $[z_0 - \Delta z/2; z_0 + \Delta z/2]$ in z-Richtung (quadratisch) variierende Phase $\phi(z)$ verursacht, wobei z_0 die Position der Schicht und Δz die Schichtdicke angibt. Für gebräuchliche Schichtdicken kann die Auffächerung linear approximiert werden:

$$\Psi(z, z_0) \approx \phi(z_0) + \left(\frac{d\phi(z)}{dz} \right)_{z=z_0} (z - z_0) \equiv \alpha(z_0) + \beta(z_0) z . \quad (3.68)$$

Aus den Gleichungen 3.63, 3.64 und 3.66 erhält man für $\alpha(z_0)$ und $\beta(z_0)$:

$$\alpha(z_0) = -\frac{\gamma z_0^2}{2B_0} \left[g_{ro}^2 \left(M - \frac{1}{2} \right) \left(\frac{2}{3}t_1 + t_2 \right) + g_p^2 \left(\frac{2}{3}t_{1p} + t_{2p} \right) \right] , \quad (3.69)$$

$$\beta(z_0) = -\frac{\gamma z_0}{B_0} \left[g_{ro}^2 \left(M - \frac{1}{2} \right) \left(\frac{2}{3}t_1 + t_2 \right) + g_p^2 \left(\frac{2}{3}t_{1p} + t_{2p} \right) \right] . \quad (3.70)$$

Aus Gleichung 3.67 geht hervor, dass die konstante Phase $\alpha(z_0)$ bei Magnituden-Bildern keine Änderung der Signal-Intensität verursacht. Es muss also nur die lineare Phase kompensiert werden, was durch Anlegen eines Gradienten in Schicht-Selektions-Richtung vor dem Lesegradienten-Zug erfolgen kann. Für den zusätzlichen Gradienten $G_{z,c}$ (siehe Abb. 3.11a) muss folgende Gleichung erfüllt sein:

$$\beta(z_0) = -\gamma \int_0^{T_{z,c}} G_{z,c} dt, \quad (3.71)$$

wobei $T_{z,c}$ die Dauer angibt, für die $G_{z,c}$ anliegt.

Für die beschriebene Kompensations-Methode (Abb. 3.11a) wird angenommen, dass die Bildintensität durch die mittlere k-Raum-Zeile bestimmt ist. Eine genauere Methode (Abb. 3.11b) besteht in der Kompensation der Phase für *jedes* Echo. Der Kompensations-Gradient lässt sich analog zu obiger Herleitung bestimmen, wobei $\phi(z)$ durch $\phi(m, z)$ zu ersetzen ist (Gleichung 3.62).

Für das erste Echo ist der Flächeninhalt des geblippten Gradienten $G_{z,c1}$ gegeben durch

$$A_1(z_0) = \int G_{z,c1} dt = -\frac{1}{2B_0} \left[g_{ro}^2 \left(\frac{2}{3}t_1 + t_2 \right) + 2g_p^2 \left(\frac{2}{3}t_{1p} + t_{2p} \right) \right] z_0, \quad (3.72)$$

wobei für alle nachfolgenden Echos die Blips $G_{z,cm}$ ($m = 2, 3, \dots$) denselben Flächeninhalt

$$A_m(z_0) = \int G_{z,cm} dt = -\frac{g_{ro}^2}{B_0} \left(\frac{2}{3}t_1 + t_2 \right) z_0 \quad (m = 2, 3, \dots) \quad (3.73)$$

aufweisen.

Eine weitere Steigerung der Kompensationsgenauigkeit lässt sich erzielen, wenn durch Anlegen eines Gradienten in Schichtselektions-Richtung während des Readouts die Phasenänderung von einem k-Raum-Punkt zum nächsten (“intra-view”) kompensiert wird (Abb. 3.11c). Der entsprechende Kompensationsgradient ist gegeben durch ([105]):

$$G_{z,c,intra}(z_0) = -\frac{G_{ro}^2}{B_0} z_0. \quad (3.74)$$

Die Sekundär-Phase, die während des Anliegens des Vorphasierungs-Lese-Gradienten akquiriert wird, kann mit einem Gradienten analog zu Gleichung 3.74, bei dem g_{ro} durch die Amplitude des Vorphasierungsgradienten ersetzt wird, oder durch das Hinzufügen eines ‘Vor-Kompensierungs’ -Gradienten in Schichtselektions-Richtung mit dem Flächeninhalt

$$\int G_{z,c,p} dt = -\frac{z_0 g_p^2}{B_0} \left(\frac{2}{3}t_{1p} + t_{2p} \right) \quad (3.75)$$

ausgeglichen werden.

Die von der Theorie geforderten quadratischen Rampen lassen sich für eine leichtere Sequenz-Implementierung z.B. durch lineare Rampen (siehe Abb. 3.11d) ersetzen. Eine noch stärkere Vereinfachung stellt die Verwendung von konstanten Gradienten dar (Abb. 3.11e), dessen Amplitude gegeben ist durch (Ref. [105]):

$$\bar{G}_{z,c,intra}(z_0) = -\frac{g_{ro}(3t_2 + 2t_1)}{3B_0(t_2 + 2t_1)}z_0. \quad (3.76)$$

Anstelle den Maxwell-Effekt eines Gradienten durch einen Gradienten entlang einer anderen Achse zu kompensieren kann eine Kompensierung auch mit dem ‘verursachenden’ Gradienten selbst durchgeführt werden (siehe zweite Zeile in Abb. 3.11), bei der vor dem 180° ein bi-polarer Gradient angelegt wird. Dieser Gradient muss folgende Bedingungen erfüllen:

$$\int_0^{T_c} G_{ro,c} dt = 0 \quad (3.77)$$

$$\int_0^{T_c} G_{ro,c}^2 dt = \int_0^T G_{ro}^2 dt, \quad (3.78)$$

wobei T_c die Dauer von $g_{ro,c}$ angibt und T die Zeitspanne vom Beginn des Read-outs (beginnend mit dem Vorphasierungsgradienten) bis zum Erreichen des k-Raum-Ursprungs. Die Bedingung aus Gleichung 3.78 gewährleistet die Kompensation der Sekundärphase und die aus Gleichung 3.77, dass keine zusätzliche lineare Phase auftritt.

Diese Methode, bei der analog zu dem in Abb. 3.11a dargestellten Verfahren eine Phasenkompensation in der Mitte des k-Raums erfolgt, erfordert das Vorhandenseins eines 180°-Refokussierungspulses in der Sequenz.

Wie wirksam bereits die einfachst mögliche Korrektur-Methode (Abb. 3.11a) funktioniert, ist aus Abb. 3.12 ersichtlich.

Abschließend sei erwähnt, dass die zuletzt beschriebenen Verfahren zur Vermeidung der durch den Maxwell-Effekt bedingten Signalauslöschung auch zur Vermeidung der von Suszeptibilitätsgradienten herrührenden Signalauslöschung eingesetzt werden könnten. Diese stellen insbesondere bei fMRI-Untersuchung frontaler und tiefergelegener Hirnareale (z.B. die für die emotionale Wahrnehmung zuständige *Amygdala*) ein großes Problem dar.

Evtl. ließe sich die optimale Wahl der zusätzlichen z-Gradienten anhand von Field-Maps bestimmen (siehe vorangegangenen Abschnitt 3.3.1).

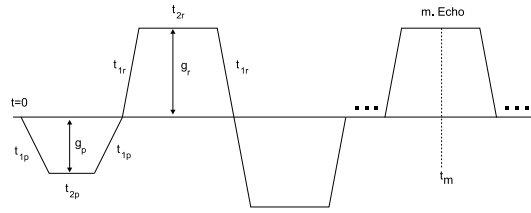


Abbildung 3.9: Der EPI-Readout-Zug, auf den in Abschnitt 3.3.2 Bezug genommen wird. Der erste (negative) Puls ist der Vorphasierungs-Gradient mit einer Amplitude g_p , der Rampenzeit t_{1p} und einer Plateaudauer von t_{2p} . Die übrigen Pulse gehören zum Readout-Gradienten, dessen Amplitude g_{ro} , Rampenzeit t_{1r} und Plateau-Dauer t_{2r} beträgt [105].

Verfahren zur Korrektur von Maxwell-Artefakten bei schneller Spin-Echo-Bildgebung (siehe Abschnitt 3.4.2) sind in [106] beschrieben worden.

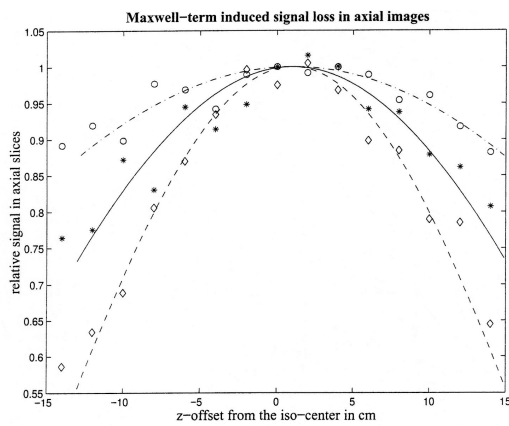


Abbildung 3.10: Relative Bild-Intensitäten als Funktion des Schicht-Offsets für drei verschiedene Schichtdicken: 1cm (Kreise), 1,5cm (Sternchen), 2cm (Rauten). Die experimentell ermittelten als auch die theoretischen Kurven (strichpunktierte Linie für $\Delta z = 1\text{cm}$, durchgezogene für $\Delta z = 1.5\text{cm}$ und gestrichelte für $\Delta z = 2\text{cm}$), die eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Kurven aufweisen, zeigen, dass sich die Signalabnahme mit zunehmender Schichtdicke verstärkt [105].

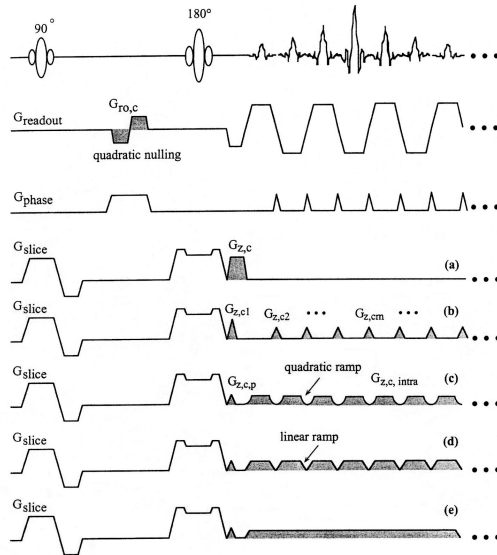


Abbildung 3.11: Verschiedene Methoden zur Kompensation des Signal-Abfalls in axialen EPI-Bildern aufgrund des z^2 -Sekundärfeldes. (a) Nach dem Schichtselektionsgradienten-Puls vor dem EPI-Echo-Zug wird ein zusätzlicher Gradientenpuls geschaltet. Die durch diesen Puls hervorgerufene Phase kompensiert die Sekundärfeld-Phase in der Mitte des k -Raums (Gleichungen 3.66 und 3.71). (b) Vor jeder Echo-Akquisition wird ein Blip in Schicht-Selektionsrichtung geschaltet, wodurch die Sekundärfeld-Phase, die sich bis zu jedem Echo-Mittelpunkt akkumuliert hat, kompensiert wird (Gleichungen 3.72 und 3.73). (c) Anlegen eines zusätzlichen Gradientenpulses in Schichtkodierrichtung während jeder Echo-Akquisition. (d) Eine Näherung für den in (c) dargestellten Kompensationsgradienten. (e) Eine weitere Näherung für den Kompensationsgradienten in (c), bei dem die zusätzlichen Gradientenpulse durch einen konstanten Gradienten ersetzt wurden. Dargestellt ist zusätzlich (zweite Bildzeile) die Methode des “quadratic Phase Nullings” [105].

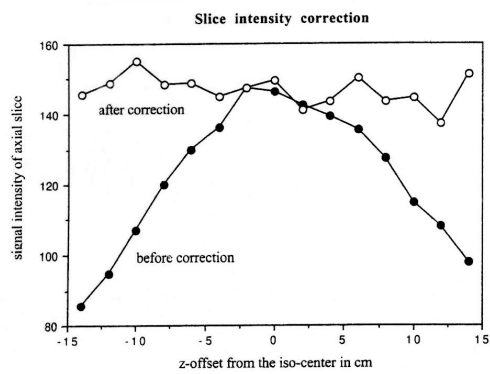


Abbildung 3.12: Intensitäten zweier Serien von axialen EPI-Bildern, von denen eine mit (offene Kreise) und eine ohne (gefüllte Kreise) der in Abb. 3.11a dargestellten Modifikation des Schicht-Selektions-Gradienten akquiriert wurde. Die Schichtdicke betrug 2cm [105].

3.4 Diffusions-MRI

Gegenstand dieses Unterkapitels ist die Kombination der vorstehend beschriebenen NMR-Sequenzen mit Bildgebungs-Sequenzen.

Einen Schwerpunkt der Ausführungen stellen die bei Diffusions(-Tensor)-Bildgebung auftretenden Artefakten dar, die zu stark verfälschten Mess-Ergebnissen führen können. Die Berücksichtigung von Artefakten ist besonders relevant bei der in Kapitel 6 diskutierten Verwendung von Oberflächengradienten-Spulen, die hohe Gradientenstärken erlauben.

3.4.1 Grundprinzipien

Diffusionsgewichtete Bilder lassen sich durch den Einbau von Gradientenpulsen in eine beliebige MRI-Pulssequenz erhalten. Hierdurch treten jedoch Mischterme zwischen Diffusions- und Bildgebungsgradienten auf, die zu einer zusätzlichen Dämpfung des Signals führen können. Dieser Effekt lässt sich aber durch die Wahl eines geeigneten b-Faktors berücksichtigen.

Ausgehend von Gleichung 3.25 wurde für den b-Faktor einer beliebigen Diffusions-Bildgebungssequenz folgende Formel hergeleitet [107]:

$$b = \gamma^2 \int_0^{T_E} \left[\int_0^t \vec{G}(t') dt' \right]^2 dt . \quad (3.79)$$

Die Berücksichtigung des Refokussierungspulses erfolgt dadurch, dass bei den nach ihm auftretenden Gradienten das Vorzeichen invertiert wird. Für die Anwendbarkeit dieser Gleichung (3.79) muss die Bedingung

$$\int_0^{T_E} \vec{G}(t) dt = 0 \quad (3.80)$$

erfüllt sein.

Um aus den diffusionsgewichteten Bildern Darstellungen des Diffusionskoeffizienten zu erhalten, erfolgt in der Regel eine voxelweise Auswertung von Gleichung 3.24.

Notwendig sind mindestens zwei Bild-Akquisitionen, da neben dem b-Faktor auch die Anfangsmagnitude S_0 bestimmt werden muss. Erfolgen mehr als zwei Akquisitionen, so ist es nach der Gauss'schen Fehlerfortpflanzung besser, Messungen für nur zwei verschiedene b-Faktoren zu wiederholen anstelle weitere b-Faktoren zu verwenden [15]. Dieses setzt voraus, dass die b-Abhängigkeit tatsächlich monoexponentiell ist.

Abweichungen von einem monoexponentiellen Verhalten können zum einen durch die Probe selbst (siehe nächstes Kapitel) oder messtechnisch bedingt sein. Abweichungen der letztgenannten Art treten insbesondere bei Messungen mit hohen b-Faktoren auf. Verantwortlich hierfür ist der Umstand, dass das Rauschen bei geringen Signalintensitäten zu einer artifiziellen Erhöhung der Bildintensitäten führt, da Magnitudenbilder naturgemäß nicht vorzeichenbehaftet sind⁵. Mit der Erhöhung der Bildintensität geht eine artifizielle Abnahme des Diffusionskoeffizienten einher.

Verfahren zur Korrektur dieser Artefakte, wurden in [108] beschrieben. Verwenden lassen sie sich sowohl im Fall von Gauss-verteilterm als auch nicht-Gauss-verteilterm Rauschen. Die Verfahren aus [108] wiesen besonders bei Bildern mit niedrigem SNR und nicht-Gauss-verteilterm Rauschen Vorteile gegenüber anderen bekannten Korrekturverfahren auf. Wie in der genannten Arbeit auch gezeigt wurde, ist eine Korrektur erst bei b-Faktoren größer als 1000s/mm² erforderlich bzw. sinnvoll.

Wurden n_1 Bild-Datensätze mit einen b-Faktor b_1 akquiriert und n_2 mit einem b-Faktor b_2 beträgt die relative Genauigkeit der Diffusionsmessung:

$$\frac{dD}{D} = \frac{\sqrt{1/n_1 + \exp [2D (b_1 - b_2) / n_2]}}{\text{SNR} \cdot D (b_1 - b_2)}, \quad (3.81)$$

wobei SNR das Signal-zu-Rausch-Verhältnis eines einzelnen Bilddatensatzes angibt.

Für eine optimale Empfindlichkeit sollte bei Messungen mit zwei verschiedenen b-Faktoren (b_1, b_2) die Differenz zwischen ihnen $1/D$ betragen [15].

Dieses Ergebnis soll hergeleitet werden für eine Messung mit den zwei b-Faktoren b_{min} und b_{max} , wobei $b_{min} = 0$ und $b_{max} > 0$. Der statistische Fehler von ADC ist dann gegeben durch [109]:

$$\left(\frac{\sigma_{\text{ADC}}}{\text{ADC}}\right)^2 = \left(\frac{\sigma_{S_0}}{S_0}\right)^2 \left[\frac{1 + \exp(2b_{max} \cdot \text{ADC})}{(b_{max} \cdot \text{ADC})^2} \right] \exp\left(\frac{2T_E}{T_2}\right), \quad (3.82)$$

wobei σ_{ADC} die Standardabweichung von ADC angibt und σ_{S_0} die Standardabweichung des NMR-Signals in Abwesenheit von Relaxation und Diffusion (Signalamplitude unmittelbar nach der Anregung).

Ein hinsichtlich des SNR optimaler Wert für den b-Faktor einer Diffusionsmessung lässt sich durch Minimierung der rechten Seite von Gleichung 3.82 bezüglich

⁵Da sich das Rauschen in Magnitudenbildern körnigen Strukturen manifestiert, wird es in einigen Publikationen als "Rice-Noise" bezeichnet.

b_{max} berechnen. Die Abhängigkeit dieser Gleichung von b_{max} wird (ausschließlich) durch den mittleren Faktor auf der rechten Seite bestimmt:

$$N(b_{max}) \equiv \left[\frac{1 + \exp(2b_{max} \cdot \text{ADC})}{(b_{max} \cdot \text{ADC})^2} \right]. \quad (3.83)$$

Die Stelle des Minimums gibt den für einen bestimmten Diffusionskoeffizienten optimalen b-Faktor, b_{opt} , an (siehe Plot in Abb. 3.13). Für die Abhängigkeit des b-Faktors vom Diffusionskoeffizienten ergibt sich eine Hyperbel:

$$b_{opt} = \frac{1}{2} \frac{\text{LambertW}(2 \exp(-2)) + 2}{\text{ADC}} \approx \frac{1.109}{\text{ADC}} \approx \frac{1}{\text{ADC}}, \quad (3.84)$$

die in Abb.3.14 für einen Bereich von biologisch relevanten Diffusionskoeffizienten dargestellt ist. Die LambertW-Funktion ist definiert durch die Gleichung

$$\text{LambertW}(x) \cdot \exp(\text{LambertW}(x)) = x. \quad (3.85)$$

Gleichung 3.84 zur Folge entspricht also der (hinsichtlich des SNR) optimale b-Faktor ungefähr dem Kehrwert des Diffusionskoeffizienten.

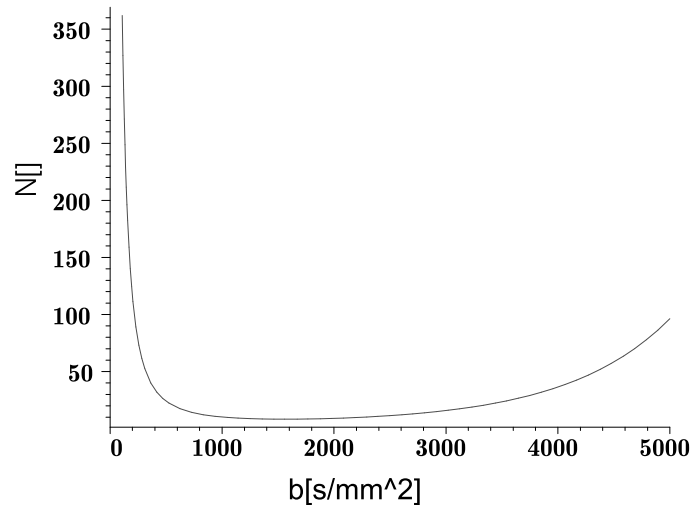


Abbildung 3.13: Darstellung des Faktors N (Gleichung 3.83), in Abhängigkeit von b für $\text{ADC} = 0.71 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Die Lage des Minimums der Kurve entspricht dem b-Faktor für eine Diffusionsmessung mit optimalem SNR.

Zur grafischen Darstellung eignen sich sowohl die gemessenen Signal-Amplituden als auch die daraus errechneten Diffusionskoeffizienten. Der Kontrast ist in beiden Fällen entgegengesetzt: In Graustufen-Bildern (bei denen die Helligkeit

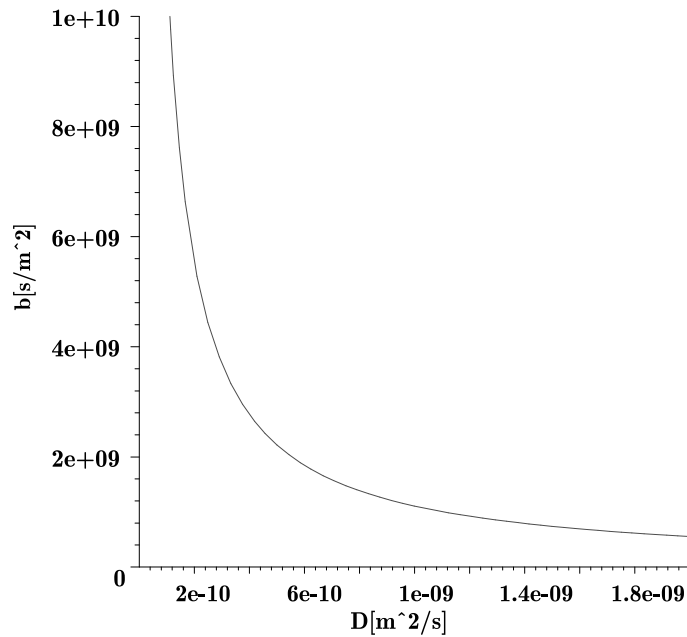


Abbildung 3.14: Abhängigkeit des optimalen b -Faktors vom Diffusionskoeffizienten D (Gleichung 3.84). Die Funktion gibt an, mit welchem b -Faktor eine Diffusionsmessung bei einem bestimmten (erwarteten) Diffusionskoeffizienten durchgeführt werden sollte, um den Einfluß des Rauschens auf das Messergebnis möglichst gering zu halten.

eines Pixels proportional ist zu dem ihm zugeordneten Wert) des Diffusionskoeffizienten erscheinen Regionen mit einer schnellen Diffusion heller als die Umgebung, bei einer (direkten) Darstellung der gemessenen Signal-Amplituden hingegen dunkler.

3.4.2 Bildgebungs-Sequenzen

Bildgebungs-Sequenzen lassen sich in Single-Shot(SShot)- und Multi-Shot(MShot)-Verfahren unterteilen. Erstere tasten den k -Raum in einem ‘Rutsch’ ab, d.h. mit einem einzigen HF-Anregungspuls, letztere hingegen durch ein bereichsweises Auslesen und durch Verwendung mehrerer Anregungspulse.

Generell gilt, dass SShot-Bildgebung kürzere Akquisitionszeiten erlaubt als MShot-Bildgebung, dafür aber hinsichtlich der maximalen Bildauflösung stärker limitiert ist. Da die Signalabnahme während der Bild-Akquisition bei SShot-Sequenzen i.a. größer ist als bei MShot-Sequenzen, weisen erstere meistens eine breitere *Point-Spread-Function* (PSF) auf (die PSF gibt an, wieviel Signal von

einem Voxel in die benachbarten Voxel ‘transportiert’ wird). MShot-Sequenzen sind jedoch anfälliger für Bewegungsartefakte [110], die sich ebenfalls in einer Verbreiterung der PSF manifestieren. Bewegungen des Messobjekts können somit den prinzipiellen Vorteil der MShot-Sequenzen hinsichtlich der PSF zunichte machen.

Bei *Diffusions*-Messungen an Probanden ist der Geschwindigkeitsvorteil der SShot-Sequenzen ausschlaggebend für deren Verwendung: Durch die Diffusionsgewichtung sind die Sequenzen nämlich auch für makroskopische Bewegungen der Probe sehr empfindlich (siehe Abschnitt 3.4.3). Daher sollte die Bildkodierung *per se* möglichst schnell erfolgen. Die makroskopischen Bewegungen führen aber bei Multi-Shot-Techniken darüber hinaus zu nur unvollständig korrigierbaren Phasensprüngen zwischen einzelnen k-Raum-Bereichen (bzw. -Segmenten).

Die gängigste SShot-Sequenz und gleichzeitig auch gängigste Diffusions-Sequenz ist gegenwärtig SShot-EPI. Um mit SShot-EPI Diffusionsmessungen durchführen zu können, ist lediglich zwischen Anregungspuls und Readout-Block eine Diffusions-Präparation zu ergänzen, wie z.B. die ST-Sequenz. Der Readout erfolgt gewöhnlich zeilenweise, allerdings finden z.B. auch spiralenförmige k-Raum-Trajektorien Verwendung [15].

Alternativen zu EPI sind SShot-RARE- [111] und SShot-GRASE- [113, 114] sowie SShot-STEAM-Sequenzen, auf die gegen Ende dieses Abschnitts eingegangen wird. Diese haben aber (bislang) für (klinische) MR-Diffusionsbildgebung eine, verglichen mit EPI untergeordnete Bedeutung. So gibt es meines Wissens nach bis jetzt noch keine Arbeit, die sich mit der Verwendung der genannten Sequenzen für Diffusions-Tensor-Messungen befasst.

Wie aus dem weiteren ersichtlich, ist ein wesentlicher Grund dafür, dass sich EPI als ‘Gold-Standard’ etabliert hat, seine konzeptionelle Einfachheit.

Das Prinzip bei RARE (für engl. *Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement*) besteht darin, mit 180° - (Refokussierungs-)Pulsen von einer k-Raum-Zeile einer k-Raum-Hälfte (i.d.R. $k_y < 0$ oder $k_y > 0$) zu der spiegelbildlichen k-Raum-Zeile in der anderen k-Raum-Hälfte zu ‘springen’. Im Gegensatz zu EPI werden die k-Raum-Zeilen immer nur in einer Richtung ausgelesen.

Der Vorteil der Methode liegt in den deutlich geringeren Anforderungen an die Feldhomogenität und die Bildgebungsgradienten (verglichen mit EPI). Der Nachteil besteht in der großen Zahl von benötigten 180° -Pulsen. Dieses führt einerseits dazu, dass vermehrt Magnetisierung außerhalb der gewünschten Schicht zum Mess-Signal beiträgt, und andererseits zu einer erhöhten HF-Belastung für den Probanden. Der erstgenannte Effekt lässt sich reduzieren durch eine hin-

reichend lange Pulslänge. Beispielsweise ist ein rechteckiges Schichtprofil um so ‘schärfer’, je mehr Sidelopes der verwendete Sinc-Puls aufweist. Aus den Anforderungen an die (minimale) Dauer der HF-Pulse resultiert aber eine Bildkodierzeit, die etwa um eine Größenordnung höher liegt als bei EPI.

Die HF-Belastung lässt sich durch Verringerung des Flip-Winkels der Refokussierungs-Pulse reduzieren, was z.B. in [115] näher untersucht worden ist. Es wurde dort gefunden, dass eine deutliche Reduktion des Flip-Winkels nur mit einer moderaten Signalabnahme verbunden ist: Zwischen zwei Phantom-Messungen, von denen eine mit einem Flip-Winkel von 180° und die andere mit einem 90° -Flipwinkel durchgeführt wurde, konnte lediglich ein Signalunterschied von etwa 50% festgestellt werden.

Eine Kombination aus EPI und RARE stellte die GRASE (GRAdient And Spin Echo)-Sequenz dar. Bei dieser Sequenz wird mit einem 180° -Puls von einem k-Raumblock einer k-Raumhälfte zum spiegelbildlichen k-Raumblock in der anderen k-Raumhälfte ‘gesprungen’, wobei ein k-Raumblock einem üblichen (mit alternierendem Lesegradienten erfolgenden) EPI-Readout entspricht.

Gegenüber RARE erhöhen sich die Anforderungen an die Bildgebungsgradienten. Dafür reduziert sich jedoch die Anzahl der erforderlichen Refokussierungspulse und damit die HF-Belastung der Probanden.

Für Messungen mit besonders hohen b-Werten wurde eine Line-Scan-Bildgebungsmethode entwickelt [116]. In der genannten Arbeit wird beschrieben, wie sich auch auf klinischen Scannern hohe b-Faktoren (von deutlich über $2000\text{s}/\text{mm}^2$) erzielen lassen.

Dazu werden Diffusionsgradienten mit einer geringen Stärke ($1-3\text{mT}/\text{m}$) verwendet, wodurch eine Überhitzung der Gradientenspulen vermieden wird. Eine Überhitzung tritt z.B. beim Magnetom-Vision-Scanner auf, wenn die Gradienten mit der maximalen Stärke von $25\text{mT}/\text{m}$ für eine Dauer von 25ms aktiv sind. Die geringe Gradientenstärke wird dann durch eine Verlängerung der Einschaltdauer ausgeglichen (der b-Faktor wächst proportional zur ihrer dritten Potenz).

Der b-Faktor wurde dadurch zusätzlich erhöht, dass für die Diffusionsgewichtung alle drei ‘physikalischen’ Gradienten (für die x-, y- und z-Richtung) gleichzeitig aktiviert wurden. Wenn die Stärke der Gradienten für alle drei Richtungen gleich ist, erhöht sich die Stärke des resultierenden Gradienten um den Faktor $\sqrt{3}$ (Raumdiagonale), damit aber auch die Wärmeproduktion um das dreifache.

Bei der in [116] beschriebenen Studie wurde eine Einschaltdauer von 175ms gewählt. Nach dieser Zeit ist das Signal aufgrund der Diffusion und des T_2 -Zerfalls

so schwach, dass ein EPI-Readout (mit Phasenkorrektur) nicht in Frage kommt.

Um trotz der geringen Signalstärke orts aufgelöste Messungen durchführen zu können, wurde die Line-Scan-Methode verwendet. Diese beruht auf der Anregung eines “Balkens” (im Ortsraum) mittels Selektion zweier orthogonaler Schichten, von dem durch das Anlegen eines Frequenz-Kodierungs-Gradienten ein räumlich aufgelöstes Mess-Signal gewonnen wird (für jeden Abschnitt des Balkens ein Messwert).

Es gilt zu berücksichtigen, dass das angeregte Signal bei einer Line-Scan-Messung um einen Faktor n kleiner ist als bei der Messung einer Schicht, wobei n das Verhältnis des Schicht-Volumens zum Volumen des ausgewählten Balkens angibt. Die Line-Scan-Methode ist hinsichtlich des SNR also anderen Sequenzen, die eine ganze Schicht anregen, im allgemeinen unterlegen (jedoch nicht bei den in [116] beschriebenen Diffusionsmessungen).

Für Diffusionsbildgebung mit hoher räumlicher Auflösung (Matrixgröße $> 128 \times 128$) wurde die Projection-Reconstruction(PR)-Methode vorgeschlagen [117, 118]. Bei dieser wird der k -Raum entlang von Geraden abgetastet, die durch den Ursprung des k -Raums verlaufen. Der Vorteil bei dieser Art der Abtastung ist, dass eine effektivere Phasenkorrektur möglich ist (der Informationsgehalt ist im k -Raum-Zentrum am größten, da dort die niederfrequentesten Ortswellenanteile kodiert sind).

Im vorangegangenen Unterkapitel 3.2 wurde beschrieben, wie STEAM für die Erzeugung einer Diffusionsgewichtung verwendet werden kann. Es gibt aber auch eine Bildkodierung, die auf STEAM basiert. Bei dem in [119] vorgestellten Verfahren wird zur Aufnahme jeder k -Raum-Zeile ein stimuliertes Echo erzeugt. Die Erweiterung des Verfahrens für Diffusionsmessungen folgte in [120]. Diese Art der Diffusionsbildgebung weist denselben Nachteil auf wie alle MShot-Techniken: Eine große Störanfälligkeit für Bewegungen der Probe bzw. des Probanden.

Wesentlich vielversprechender erscheint hingegen die SShot-Version der STEAM-Diffusions-Bildgebung [121]. Dieses gilt insbesondere bei höheren Feldstärken ($> 1.5T$), [122] die mit einem größerem SNR, einem längeren T_1 sowie kürzeren T_2 - und T_2^* -Zeiten einhergehen. Bei dieser Sequenz erfolgt die STEAM-Präparation bis zum zweiten (90° -)Puls, an den sich ein schneller FLASH-Readout anschließt. Die hierfür verwendete geschwindigkeitsoptimierte Variante ist als *Snapshot-FLASH* [17] . bekannt. Wie aus Abb. 3.15 ersichtlich, weisen mit einer SShot-STEAM-Sequenz aufgenommene Gehirnbilder bei bestimmten Schnittebenen deutlich weniger Suszeptibilitätsartefakte auf als die entsprechenden EPI-Bilder.

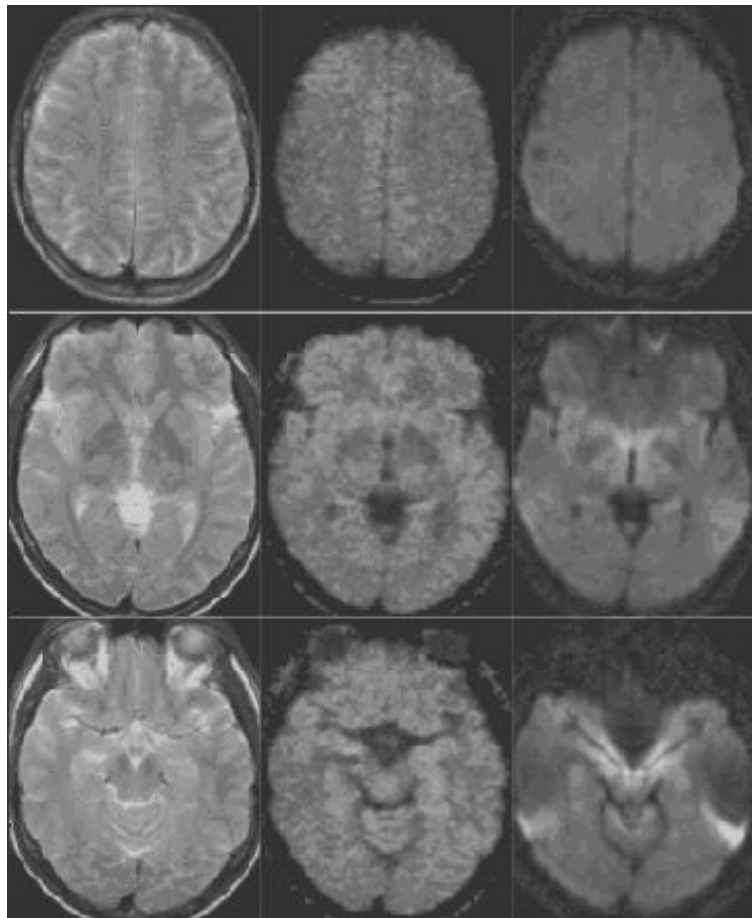


Abbildung 3.15: Gehirn-Bilder aufgenommen mit einer anatomischen T_2 -gewichteten (links), einer Single-Shot-STEAM- (in der Mitte) und einer Spin-Echo-EPI-Sequenz (rechts). Wie zu erkennen ist, weisen die STEAM-Bilder deutlich weniger Suszeptibilitartsartefakte auf als die EPI-Bilder [121].

Eine direkte Nutzung der Hahn-Spin-Echo- oder der CPMG-Methode für Diffusionsbildgebung [123, 124] ist nur sehr eingeschränkt möglich, da diese vorsehen, dass die Diffusionsgradienten während der Einstrahlung der HF-Pulse aktiv sind. Dadurch wirken sie gleichzeitig (unerwünschterweise) als Schichtselektionsgradienten. Entsprechende Bildgebungs-Experimente sind in [125] beschrieben worden. Eine prinzipiell einfache Lösung für die unerwünschte Schichtselektion besteht darin, die Diffusionsgradienten für die Zeit inaktiv zu schalten, in der der eigentliche Schichtselektionsgradient anliegt. Dann sind die Formeln zur Beschreibung des Mess-Signals, die für den Fall konstanter Diffusionsgradienten hergeleitet wurden, aber nur noch bedingt anwendbar.

3.4.3 Eddy-Current-bedingte Gradientenfelder

Im folgenden soll ausführlicher auf die bereits in Abschnitt 3.3.1 behandelten Eddy-Current-bedingten Artefakte eingegangen werden, da diesen bei der Diffusionsbildgebung aufgrund der erforderlichen (starken) Diffusionsgradienten eine besonders große Bedeutung zukommt.

Es empfiehlt sich, Wirbelstromartefakte möglichst gar nicht erst entstehen zu lassen. Eine sequenztechnische Vermeidungs-Strategie besteht in der Verwendung von "Dummy"-Gradienten, die vor dem HF-Anregungspuls und nach der Bildakquisition geschaltet werden. Diese sind so zu wählen, dass sie bis auf das Vorzeichen den Diffusions-Gradienten (z.B. den Stejskal-Tanner-Pulsen) entsprechen, dass also das Gesamt-Integral über die Dummy- und Diffusionsgradienten Null ergibt. Die Idee dabei ist, dass die Dummy-Gradienten die durch die Diffusionsgradienten hervorgerufenen Wirbelströme durch die Induktion von gegensinnigen Strömen kompensieren. Der Nutzen dieser Methode wurde sowohl mittels Phantom- als auch Invivo-Messungen demonstriert [99].

In [99] ist ein gebräuchliches Phasenkorrektur-Verfahren, das z.B. in EPI-Sequenzen von Siemens Verwendung findet, hinsichtlich seines Nutzens für die Unterdrückung von Eddy-Current-Artefakten bei Diffusions-Messungen untersucht worden. Ein wesentlicher Aspekt war dabei die Bildverschiebung aufgrund nicht-kompensierter B_0 -Eddy-Currents (globale Schwankungen der Resonanzfrequenz).

Auch nach der Phasenkorrektur verbleiben Bildverzerrungen, die zu Artefakten in den berechneten ADC-Maps führen können. Zur Veranschaulichung der Bildverzerrungen sind in Abbildung 3.16 Differenzbilder von diffusionsgewichteten MR-Bildern eines isotropen Wasser-Phantoms gezeigt. Der Effekt der Eddy-currents verhält sich bei MR-Bildern des Gehirns und Phantombildern analog, siehe Abb. 3.17.

Die Stärke der Wirbelstrom-bedingten Gradientenfelder beträgt relativ zu den nominalen Gradientenfeldern nur ca. 0.1% [128]. Dies reicht bei Echo-Planar-Bildgebung aber, um deutlich wahrnehmbare Verzerrungen der diffusionsgewichteten Bilder hervorzurufen.

Ein Verfahren zur Korrektur dieser residuellen Bildartefakte, auf das im folgenden näher eingegangen werden soll, ist in [126] beschrieben worden.

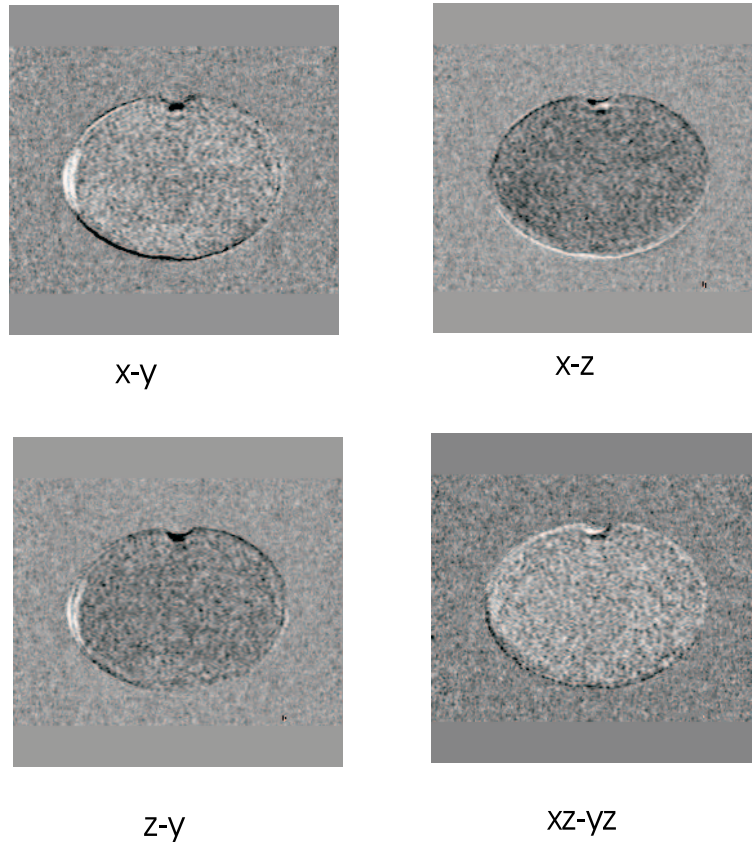


Abbildung 3.16: Differenzbilder von diffusionsgewichteten MR-Bildern. Die Beschriftungen geben die Richtung der gewählten Diffusions-Gradienten an. Beispielsweise bedeutet “ $xz-yz$ ”, dass ein Bild, aufgenommen mit Diffusions-Gradient in “ yz ”-Richtung (Diagonale der yz -Ebene), von einem mit Diffusions-Gradient in “ xz ”-Richtung aufgenommenen Bild subtrahiert wurde. Die Aufnahme der Bilder erfolgte mit einem Magnetom-Vision-Scanner (1.5T) und einer Spin-Echo-EPI-Sequenz mit ST-Diffusionsgradienten (b -Faktor: ca. $1000\text{s}/\text{mm}^2$). Für Details zur verwendeten Sequenz siehe Abschnitt 4.3.3.

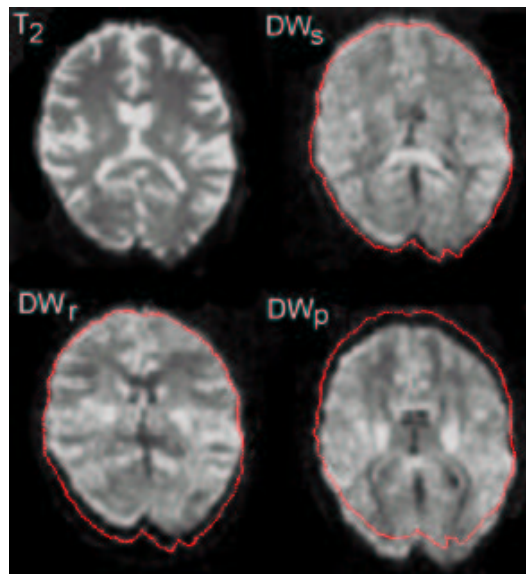


Abbildung 3.17: Eddy-Current-Effekte bei Gehirnbildern. Links oben ist ein (T2-gewichtetes) Spin-Echo-EPI-Bild gezeigt. Die Umrisslinie der abgebildeten Gehirnschicht wurde den übrigen, diffusionsgewichteten Bildern überlagert, um die durch Eddycurrents verursachten geometrischen Verzerrungen deutlicher erkennbar zu machen (verursacht durch das Schalten der Diffusionsgradienten). Die Diffusionsgewichtung erfolgte jeweils in Phasenkodier(P)-, Slice-Selection(S)- und Readout(R)-Richtung mit einem b -Faktor von etwa $1000\text{s}/\text{mm}^2$ [127].

Die Bild-Artefakte äußern sich vornehmlich in einer Translation, einer Skalierung und einer Scherung in Phasenkodierrichtung [126]. Der auf die rekonstruierten MR-Bilder anzuwendende Algorithmus von Haselgrove und Moore sieht dementsprechend eine spaltenweise Korrektur vor. Die Idee des Algorithmus' besteht darin, die diffusionsgewichteten Bilder mit einem ungewichteten Referenzbild zu ‚matchen‘. Dazu wird jede Spalte um den Faktor $M'(x)$ vergrößert und dann um die Distanz $T'(x)$ verschoben, wobei

$$M'(x) = M \quad (3.86)$$

$$T'(x) = T + Sx . \quad (3.87)$$

Die bei Vorhandensein von Rauschen, also für reale Bilddaten optimalen Parameter M , T und S werden dadurch bestimmt, dass zunächst für eine Vielzahl von Skalierungsfaktoren m (in [126] wurden 30 aus dem Intervall 0.85 – 1.15 ausgewählt) die Korrelation zwischen zwei korrespondierenden Spalten des verzerrten (diffusionsgewichteten) und des nicht-verzerrten (nicht-diffusions-gewichteten) Bildes berechnet werden. Für jedes m ergibt sich ein Korrelations-Vektor, bei dem jedes Element dem Korrelationskoeffizienten für eine zyklische Verschiebung beider Bild-Vektoren um eine bestimmte Anzahl von Elementen entspricht. Das optimale m liegt vor für den Korrelations-Vektor mit dem größten Element. Die Position dieses Elements innerhalb des Korrelations-Vektors gibt die optimale Translation der betrachteten Spalte an. Mittels linearer Regression lassen sich aus den so bestimmten Verschiebungen der einzelnen Spalten die optimalen Parameter T und S berechnen.

Die Korrelationsberechnung (Kreuz-Korrelation) setzt voraus, dass die zu korrelierenden Bilder einen ähnlichen Kontrast aufweisen. Damit lässt sich dieses Verfahren in der Gehirnbildgebung nur für b-Faktoren bis ca. 300s/mm² anwenden. Für größere b-Faktoren ist es erforderlich, die Verzerrungsparameter aus einer separaten Phantom-Messung oder durch Extrapolation von Parametern aus Messungen mit niedrigerem b-Faktor zu gewinnen. Hierzu werden in [126] folgende Formeln angegeben (mit einem b-Faktor von 160s/mm² als Bezugswert):

$$T_b = T_{160} \sqrt{\frac{b}{160}} \quad (3.88)$$

$$S_b = S_{160} \sqrt{\frac{b}{160}} \quad (3.89)$$

$$(1 - M_b) = (1 - M_{160}) \sqrt{\frac{b}{160}} \quad (3.90)$$

Erweiterungen des Verfahrens sind in [129] beschrieben worden. Wie dort gezeigt wird, lässt sich das Korrektur-Verfahren auch für b-Faktoren bis zu 2000s/mm⁻² anwenden, wenn eine Unterdrückung des CSF-Signals durchgeführt wird.

Eine andere Art der Bildkorrektur basiert auf der Messung und Rekonstruktion von Eddy-Current-Feldern [128, 127]. Bei dem in [128] beschriebenen Verfahren wird zusätzlich vor dem eigentlichen EPI-Readout die mittlere k-Raumzeile und die mittlere k-Raumspalte (mit einer vertauschten Rolle von Phasenkodier- und Readout-Gradient) ausgelesen.

Aus den gemessenen Projektionen lässt sich dann das (Eddy-Current-)Feld-Profil für die Read(x)- und Phasenkodierrichtung (y) bestimmen. Zum Beispiel kann die Feldverteilung für die x-Richtung aus zwei phasen-expandierten (engl. phase-unwrapped) Echos, deren Mittelpunkte bei den Zeitpunkten t und $t + n\tau_{pe}$ liegen, wie folgt bestimmt werden:

$$B_0(x, t) = \frac{\phi(x, t + n\tau_{pe}) - \phi(x, t)}{\gamma n\tau_{pe}}. \quad (3.91)$$

Hierbei gibt τ_{pe} die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Echos an.

Ein Nachteil dieses Ansatzes besteht darin, dass sich bei Single-Shot-Sequenzen die Messzeit durch die zusätzlichen Projektions-Messungen verdreifacht. Bei Multi-Shot-Messungen beträgt die Messzeitverlängerung lediglich 20% [128].

Das in [127] beschriebene Verfahren beschränkt sich bei der Feldberechnung nicht auf Projektionen, sondern verwendet (ausschließlich) rekonstruierte Magnituden-Bilder. Es gestattet aber dennoch, die Eddy-Current-Felder über den gesamten Probenbereich orts- und zeitaufgelöst zu ermitteln. Dazu wird ein Modell für das Eddy-Current-Feld verwendet, dessen Parameter iterativ optimiert werden. In jedem Iterationsschritt erfolgt eine Verschiebung der Pixel an ihre, aus dem Modell abgeleitete Original-Position. Dann wird die Güte der Übereinstimmung zwischen den diffusionsgewichteten und den nicht-diffusionsgewichteten Bildern mittels des sogenannten "Mutual Information"-Maßes bestimmt. Dieses gibt den Informationsgehalt der beiden kombinierten Bilder im Vergleich zu den beiden Einzelbildern an. Die Parameter der Eddy-Current-Felder gelten als optimal geschätzt, wenn

$$I(U; W) = \sum_{u \in U} \sum_{w \in W} p\{u, w\} \log \frac{p\{u, w\}}{p\{u\} p\{w\}} \quad (3.92)$$

ein Maximum aufweist. Hierbei bezeichnen U und W die Mengen aller in den ungewichteten bzw. gewichteten Bildern auftretenden Pixel-Intensitätswerte. $p\{u\}$ ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Einzel-Pixel-Intensitäten im ungewichteten Bild und $p\{w\}$ die entsprechende Wahrscheinlichkeit für das gewichtete Bild. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Pixel-Intensitäts-Paaren ist mit $p\{u, w\}$ bezeichnet.

Dieses Maß für die Registrierungs-Güte hat sich bei der Registrierung von Bildern mit einem deutlich verschiedenen Kontrast als sehr robust erwiesen [127]. Es kann daher daran gedacht werden, dieses Maß auch bei der Bewegungskorrektur von diffusionsgewichteten Bildern oder von Multi-Echo-Bilddaten (beispielsweise aus Turbo-PEPSI-Messungen [130]) anzuwenden.

Anstelle der beschriebenen indirekten Methoden zur Bestimmung der Eddy-Current-Felder lassen sich diese durch ortsaufgelöste Messung auch direkt ermitteln [133]. Dieses ist beispielsweise dadurch möglich, dass von einem Wasserphantom Phasenmaps oder lokalisierte Spektren (CSI) aufgenommen werden. Der Gradient, dessen Eddy-Current-Feld gemessen werden soll, ist bei diesen Messungen *vor* der Signalanregung zu schalten. Der Abweichung von der B_0 -Resonanzfrequenz entspräche bei den Phasenmaps die gemessene Phase und bei CSI die Verschiebung der (Wasser-)Resonanzlinie [132]. Die Information über die Feld-Variation könnte bei Diffusionmessungen durch einen ortsabhängigen b-Faktor berücksichtigt werden.

In [133] wurde ein Verfahren beschrieben, das die Preemphasis-Parameter aus Phasenmaps ableitet, die mit einer STEAM-Sequenz für einen durch zwei orthogonale Schicht-Selektionen ausgewählten ‘Balken’ aufgenommen werden.

3.4.4 Einfluss der Wahl des Schichtprofils

Bei einer im IME durchgeführten Diffusionsmessung hatte es einen Anhaltspunkt dafür gegeben, dass der gemessene Diffusionskoeffizient von der gewählten Voxelgröße abhängt. Aufgrund dessen wurden die nachstehenden Betrachtungen angestellt. Der Einfachheit halber wird für die Untersuchung des Einflusses des Schichtprofils nur eine 1D-Geometrie betrachtet und speziell der Fall, dass Messungen mit Diffusionsgradienten orthogonal zur angeregten Schicht erfolgen.

Die zeitliche Entwicklung der Schicht-Magnetisierung wird beschrieben durch die Blochgleichung

$$\partial_t m_{\perp} = \left(\nabla \cdot D \nabla - i\Omega(\vec{r}) - \frac{1}{T_2} \right) m_{\perp} . \quad (3.93)$$

Für die Bestimmung einer Lösung dieser Gleichung wird zunächst die Relaxation und Präzession aufgrund des B_0 -Felds absepariert: $m_{\perp} = m'_{\perp} \exp(-i\omega_L - 1/T_2)$ mit $\omega_L = \gamma B_0$. Hierdurch ergibt sich anstelle von Gleichung 3.93

$$\partial_t m'_{\perp} = \left(D \partial_z^2 \pm i\gamma G z \right) m'_{\perp} , \quad (3.94)$$

wobei “ \pm ” für das Vorzeichen des Gradienten G steht. Zur Vereinfachung der Notation soll im weiteren der Strich von m_{\perp} entfallen.

Zur Lösung von Gleichung 3.94 kann der Produktansatz $m_{\perp} = F_1(z) F_2(t)$ gewählt werden. Dieser führt auf zwei gewöhnliche Differentialgleichungen in t und z , von denen die eine (in t) durch eine Exponential-Funktion und die andere (in x) durch Airy-Wellenfunktionen gelöst wird. Zusammengesetzt ergeben beide Teillösungen

$$m(t, z) = C_1 e^{c_1 t} C_2 \text{AiryAi}\left(-\frac{(\gamma G z + i c_1)}{\gamma G} \sqrt[3]{\frac{i \gamma G}{D}}\right) + C_1 e^{c_1 t} C_3 \text{AiryBi}\left(-\frac{(\gamma G z + i c_1)}{\gamma G} \sqrt[3]{\frac{i \gamma G}{D}}\right), \quad (3.95)$$

wobei C_1, C_2, C_3 und c_1 frei wählbare Parameter darstellen.

Eine mit dieser Lösung verbundene Schwierigkeit besteht darin, dass die anfängliche Magnetisierungsverteilung durch eine Linear-Kombination von Airy-Funktionen zu beschreiben ist. Diese Schwierigkeit vermeidet ein anderer Ansatz, der darin besteht, die Lösungen für eine zu Gleichung 3.94 analoge Schrödinger-Gleichung zu verwenden. Betrachtet wird hierzu ein Teilchen mit der Ladung q , das sich in einem konstanten elektrischen Feld E bewegt. Die Wellenfunktion dieses Teilchens folgt aus:

$$i \hbar \partial_t \psi = \left(-\frac{\hbar^2}{2\mu} \partial_z^2 - q E z \right) \psi. \quad (3.96)$$

Gleichung 3.94 ergibt sich hieraus durch folgende Ersetzungen : $\hbar \rightarrow 1$, $t \rightarrow -it$, $\frac{1}{2\mu} \rightarrow D$ und $qE \rightarrow i\gamma G$. Die Randbedingung von Gleichung 3.94, $m_{\perp}(\pm\infty, t) = 0$, entspricht im quantenmechanischen Fall dem Verschwinden der Wellenfunktion im Unendlichen.

Durch Anwendung dieser Ersetzungen auf die in [134] angegebene Lösung von Gleichung 3.96 erhält man für eine gaussförmige Anfangsmagnetisierung (anfängliches Schichtprofil),

$$m_{\perp}(z, t = 0) = \frac{1}{\sqrt{\pi \delta^2}} \exp\left[-\frac{(z - \bar{z})^2}{\delta^2}\right], \quad (3.97)$$

dessen Mittelwert durch \bar{z} und dessen Standardabweichung (Maß für die Dicke der Magnetisierungsschicht) durch σ gegeben ist, die Magnetisierung

$$m_{\perp}(z, t) = \frac{1}{\sqrt{\pi \delta^2 [1 + (4Dt/\delta^2)]}} \times \exp\left\{-\frac{[(z - \bar{z}) + \pm i D \gamma G t^2]^2}{\delta^2 [1 + (4Dt/\delta^2)]} \pm i \gamma G z t - \frac{(D \gamma^2 G^2 t^3)}{3}\right\}. \quad (3.98)$$

Die Lösung für nicht-gaussförmige Anfangsverteilungen lässt sich mittels der in [135] für Gleichung 3.96 angegebenen Green-Funktion erhalten, die in adaptierter Form durch

$$G_t(\xi, z) = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{1}{D\pi t}} \exp \left[-\frac{1}{12} \gamma^2 G^2 t^3 D + \frac{1}{2} i \gamma G t (z + \xi) - \frac{1}{4} \frac{(z - \xi)^2}{Dt} \right], \quad (3.99)$$

gegeben ist. Die Magnetisierung berechnet sich damit zu

$$m_{\perp}(z, t) = \int_{-\infty}^{\infty} d\xi G_t(\xi, z) m_{\perp}(\xi, 0). \quad (3.100)$$

Eine Integration von Gleichung 3.98 über den Ort, $m_{\perp} = \int_{-\infty}^{\infty} dz m_{\perp}(z, t)$, ergibt

$$m_{\perp}(t) = (-1)^{\pm \bar{z} \gamma G t / \pi} \exp \left(-\frac{1}{12} \gamma^2 G^2 t^2 (4Dt + 3\delta^2) \right). \quad (3.101)$$

Auffällig ist die starke Abhängigkeit der Magnetisierung von der Schichtdicke. Eine Betrachtung des Exponents zeigt, dass bereits für Schichtdicken größer als der typischen Diffusionslänge des Experiments (größenordnungsmäßig $100 \mu m$) die diffusionsbedingte Signalabnahme übertroffen wird von der Abnahme aufgrund des Schichtdickeneffekts.

Die speziellen Werte $\bar{z} = 0$ und $\delta = 0$ führen auf das aus [17] und [66] bekannte Ergebnis

$$|m_{\perp}(t)| = \exp \left(-\frac{1}{3} D \gamma^2 G^2 t^3 \right). \quad (3.102)$$

Die Gesamtmagnetisierung bei einer Messung mit Gradienten- oder Spin-Echo ist durch

$$m_{\perp}(t) = \exp \left(-\frac{1}{12} D \gamma^2 G^2 t^3 \right) \quad (3.103)$$

gegeben. Zwischen Gradienten- und Spinecho besteht hier kein Unterschied, da die Relaxation in Gleichung 3.94 heraussepariert worden ist. Um diese Gleichung zu erhalten, wurde zunächst die Messung am Zeitpunkt des Refokussierungspulses bzw. Wechsels der Gradientenrichtung in zwei Zeitintervalle unterteilt. Danach erfolgte die Berechnung eines analytischen Ausdrucks für die Magnetisierungsverteilung am Ende des ersten Zeitintervalls. Diese diente dann als Anfangsverteilung der analogen Rechnung für das zweite Intervall.

Es fällt auf, dass Gleichung 3.103 überhaupt nicht mehr von der Schichtdicke δ abhängt. Um herauszufinden, ob dieses Ergebnis auch für nicht-gaussförmige Schichtprofile gültig ist, wurde zunächst durch Integration (Auswertung eines Doppelintegrals) die Gesamtmagnetisierung für ein rechteckiges Schichtprofil und verschiedene Schichtdicken berechnet. Wie sich zeigte, stimmten die Werten im

Rahmen der numerischen Genauigkeit miteinander und mit der durch Gleichung 3.103 gegebenen Magnetisierung überein.

Die in Tabelle 2 angegebenen Werte wurde für folgende Parameter erhalten: $D = 1e - 9$, $G = 25\text{mT/m}$, $T_E = 20\text{ms}$ und $\gamma = 2\pi 42e6\text{Hz/T}$.

Schichtdicke (δ_R)	Raster-Auflösung	Signalintensität
1mm	256×256	.971400351
2mm	512×512	.971400351
3mm	768×768	.971400351
4mm	1024×1024	.971400351

Tabelle 2. *Ergebnisse numerischer Berechnungen der Signalamplitude für verschiedene Schichtdicken. Jeder Wert (Angabe auf 9 Stellen genau, Imaginärteil kleiner als $0.5e - 10$) wurde durch Integration über ein Raster mit der angegebenen Auflösung erhalten, wobei der Integrand innerhalb einer Gitterzelle durch den Wert des Integranden in der Mitte der Gitterzelle approximiert wurde. Die Integrationsgrenzen für z und ξ waren $-\delta_R/2 - 40\mu\text{m}$ und $\delta_R + 40\mu\text{m}$.*

Die numerische Integration für ein gaussförmiges Profil mit einer Schichtdicke von $\delta = 1/6\text{mm}$ (Integrationsintervall: $-540\mu\text{m} \dots 540\mu\text{m}$, Raster-Auflösung: 256×256 und die anderen Parameter wie oben angegeben) ergab eine Signalintensität von $.9713788928 - .2042927566e - 12 * i$. Analytisch (s. Gleichung 3.103) ergibt sich ein Wert von $.9714003508$.

Die Unabhängigkeit der Gesamt-Magnetisierung vom Schichtprofil und der Schichtdicke lässt sich auch für beliebige Schichtprofile zeigen. Ausgangspunkt hierbei ist eine Beschreibung der Anfangsverteilung der Magnetisierung durch eine Superposition von Gauss-Funktionen $m_{\perp,i}$:

$$m_{\perp}(z, 0) = \sum_{i=0}^{\infty} m_{\perp,i}(z, 0) . \quad (3.104)$$

Unter Verwendung von Gleichung 3.103 folgt dann

$$m_{\perp}(t) = \sum_{i=0}^{\infty} m_{\perp,i}(z, 0) \exp\left(-\frac{1}{12}D\gamma^2G^2t^3\right) \quad (3.105)$$

$$= \exp\left(-\frac{1}{12}D\gamma^2G^2t^3\right) \sum_{i=0}^{\infty} m_{\perp,i}(z, 0) \quad (3.106)$$

$$= m_{\perp}(t = 0) \exp\left(-\frac{1}{12}D\gamma^2G^2t^3\right) . \quad (3.107)$$

Für eine experimentelle Verifikation der Unabhängigkeit von der Schichtselektion wurden Diffusionsmessungen an einem Wasser-Kugelphantom durchgeführt. Ergebnisse dieser Messungen, die keine systematische Abhängigkeit der

Signaldämpfung von der Schichtdicke erkennen ließen, sind in Abbildungen 3.18 und 3.19 dargestellt. Diese zeigen die logarithmierten Mittelwerte einer ROI als Funktion der Schichtdicke.

Die in den Abbildungen gezeigten Fehlerbalken geben die aus der Standardabweichung der Intensitätswerte innerhalb der gewählten ROI berechnete Standardabweichung des ROI-Mittelwerts an ($\sigma_{MW} = \sigma_{ROI}/\sqrt{N}$ mit N : Anzahl der Pixel innerhalb der ROI).

Da die auftretenden Signal-Schwankungen größer sind als die Mittelwerts-Standardabweichungen können die Schwankungen nicht allein durch thermisches Rauschen bei der Signalakquisition (Verstärkerrauschen) erklärt werden. Die Schwankungen erklären sich wahrscheinlich zum größten Teil durch Ungenauigkeiten bei der HF-Pulsgenerierung und Schwankungen der Empfindlichkeit des HF-Empfangsverstärkers.

Die leichte Dämpfungsabnahme bei den mit verschobener Schicht durchgeführten FoV-Messungen (siehe Abb. 3.21) könnte evtl. mit einer Kombination von Maxwelleffekt (s.u.) und einer Wechselwirkung des Readout-Gradienten mit dem Diffusionsgradienten erklärt werden.

3.4.5 Artefakte aufgrund der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF)

Der Diffusion von CSF (oder allgemeiner von freiem Wasser) kann eine kohärente Fließbewegung überlagert sein. Wenn die Fließbewegung über ein Voxel homogen ist, wird die Echo-Amplitude im Fall des Stejskal-Tanner-Experiments durch folgende Gleichung beschrieben [17]:

$$E = \exp\left(-\gamma^2 \delta^2 G^2 D \Delta + i\gamma \delta G v \Delta\right), \quad (3.108)$$

wobei v die Fließgeschwindigkeit und G die Gradientenstärke angibt. Die Diffusion wirkt sich dieser Gleichung zur Folge nur auf die Signalamplitude aus und der Fluss nur auf die Phase.

Somit lässt sich die Stärke der Strömung anhand von Phasenmaps (durch die Auswertung obiger Gleichung) bestimmen. Die Genauigkeit ist dabei abhängig vom SNR, der Leistungsfähigkeit der verwendeten Gradienten, der Stärke der Strömung und dem Vorhandensein von Suszeptibilitätsgradienten.

Bei einem inhomogenen Strömungsfeld ist Gleichung 3.108 über ein Voxel zu integrieren, wodurch es zu einer ‘Mischung’ der Real- und Imaginärteile und somit

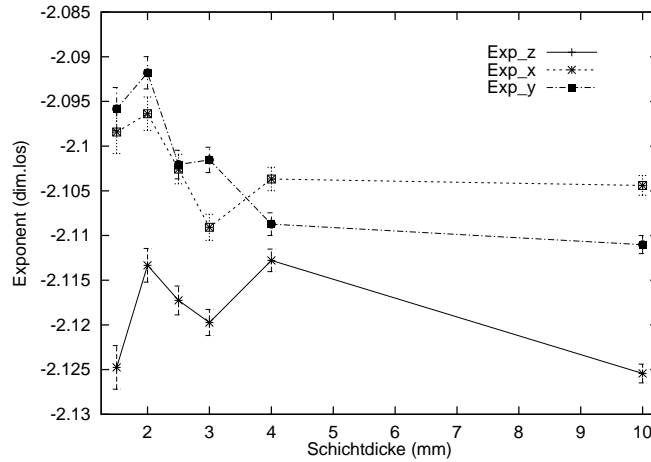


Abbildung 3.18: *Logarithmierte Signaldämpfung bei einer Diffusionsmessung in Abhängigkeit von der Schichtdicke. Dargestellt sind Ergebnisse von Messungen mit Diffusionsgradient jeweils in x, y und z-Richtung. Die Berechnung der Signaldämpfung und der zugehörigen Standardabweichungen erfolgte für eine ROI, die den Querschnitt des verwendeten Wasser-Phantoms fast vollständig umschloss. Eine systematischer Zusammenhang zwischen Signaldämpfung und Schichtdicke ist nicht erkennbar. Die eingezeichneten Linien dienen lediglich einer besseren Veranschaulichung der Messdaten.*

von Diffusion und Strömung kommt. Eine mögliche Konsequenz ist, dass durch die Strömung eine anisotrope Diffusion vorgetäuscht wird.

Derartige Strömungsartefakte lassen sich erheblich reduzieren, wenn die Pulssequenz so ausgelegt wird, dass sie eine möglichst geringe Flussgewichtung aufweist. Die Flussgewichtung ist minimal, wenn das erste Moment der Gradienten (“Flussmoment”) verschwindet:

$$\int_0^t \vec{G}(t) t dt = 0 . \quad (3.109)$$

Diese Bedingung ergibt sich aus Gleichung 3.108 nach Ergänzung einer Zeitabhängigkeit der Gradienten [136].

Referenz [136] beschreibt die Anwendung dieses Prinzips auf Diffusions-Messungen, die doppelte stimulierte Echos verwenden. Entwickelt wurden die dort beschriebenen Sequenzen für Messungen mit einem NMR-Spektrometer, bei denen Strömungen in der Probe hauptsächlich durch einen Temperaturgradienten in z-Richtung auftreten.

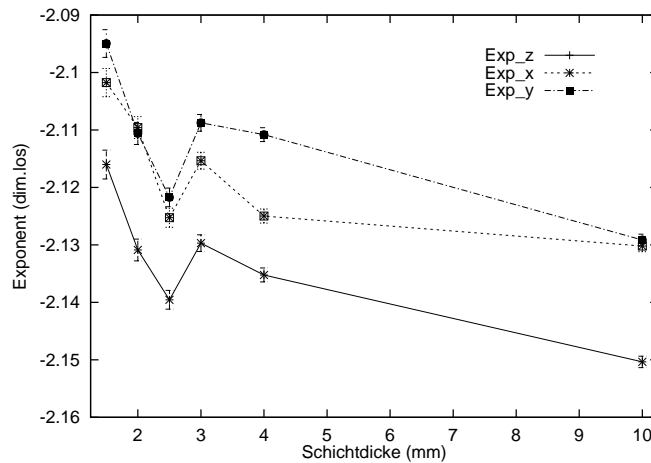


Abbildung 3.19: *Logarithmierte Signaldämpfung bei einer Diffusionsmessung in Abhängigkeit von der Schichtdicke. Darstellung analog zu Abb. 3.18, aber für Messung mit verschobener Schicht (5cm in z-Richtung). Auch hier ist kein systematischer Zusammenhang zwischen Signaldämpfung und Schichtdicke erkennbar.*

Eine weitere Art von CSF-Artefakten wurde in [137] beschrieben: CSF-Signale aus *einem* Bereich des Gehirns treten als $N/2$ -Geisterbild verschoben in einem anderen Bereich des Gehirns auf. Wie gezeigt wird, ist es möglich, dass die relativ symmetrischen Ventrikel zu asymmetrischen Artefakten führen, die z.B. in der diagnostischen MR-Bildgebung Gehirn-Läsionen vortäuschen könnten. Die Artefakte wurden mit dem theoretischen Resultat erklärt, dass sich der Intensitätsverlauf der $N/2$ -Geister in einer Bildzeile bei üblichen EPI-Messungen näherungsweise durch eine Sinus-Funktion beschreiben lässt.

Zur Vermeidung von CSF-Artefakten werden in [137] zwei Möglichkeiten vorgeschlagen: Eine räumlich-begrenzte Signalunterdrückung und eine (globale) Wasser-Unterdrückung mittels FLAIR.

Bei hohen Gradientenstärken ($b > 1000\text{mm}^{-2}$) sorgen die Diffusionsgradienten für eine implizite CSF-Unterdrückung, da nur Signale aus Bereichen mit geringer Diffusion übrigbleiben. CSF-gefüllte Bereiche zählen nicht dazu, weil in ihnen praktisch freie Diffusion herrscht.

Zur Unterscheidung von Strömung und Diffusion in akquirierten MR-Bildern kann auch *Spin-Tagging* verwendet werden, bei der eine räumliche Modulation der longitudinalen Magnetisierung erfolgt [138]. Im einfachsten Fall wird ein sinusförmiger Magnetisierungsverlauf generiert. Eine Strömung äußert sich dann in einer Verschiebung der Lage der Maxima und Minima, während Diffusion zur

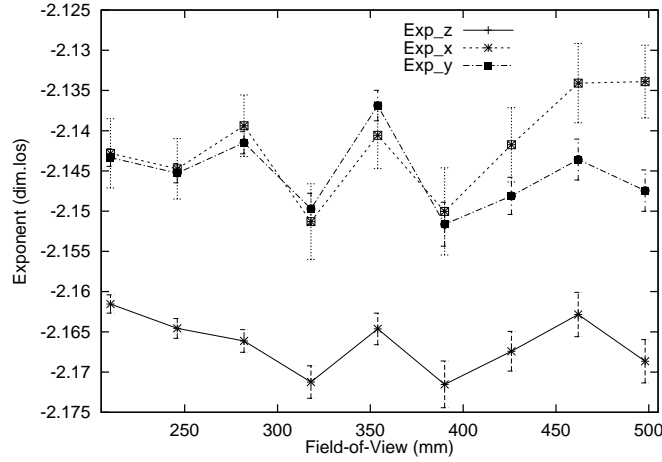


Abbildung 3.20: *Logarithmierte Signaldämpfung bei einer Diffusionsmessung in Abhängigkeit vom Field-of-View. Darstellung analog zu Abb. 3.18, aber für Messung mit verschobener Schicht (5cm in z-Richtung). Ein systematischer Zusammenhang zwischen Signaldämpfung und FoV ist nicht erkennbar.*

einer Amplituden-Abnahme führt.

3.4.6 Hintergrund-Gradienten

Zur Diffusionsgewichtung von MR-Bildern tragen mehrere Gradienten bei. Neben den eigentlichen Diffusionsgradienten sind dies Hintergrundgradienten, verursacht durch räumliche Suszeptibilitäts-Unterschiede [139], und ggf. Bildgebungsgradienten.

Der Einfluss von Hintergrund-Gradienten auf Diffusions-Messungen am menschlichen Gehirn ist in [109] und [140] untersucht worden.

Zunächst soll der Fall betrachtet werden, dass bei der Messung über einem Voxel ein zeitlich konstanter, homogener Gradient anliegt [109]. Die diffusionsbedingte Signalabnahme ist dann gegeben durch:

$$\ln \left[\frac{S(b)}{S(0)} \right] = -(b_d + b_{ab}) \text{ADC} , \quad (3.110)$$

wobei b_d ,

$$b_d = \gamma^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) G^2 , \quad (3.111)$$

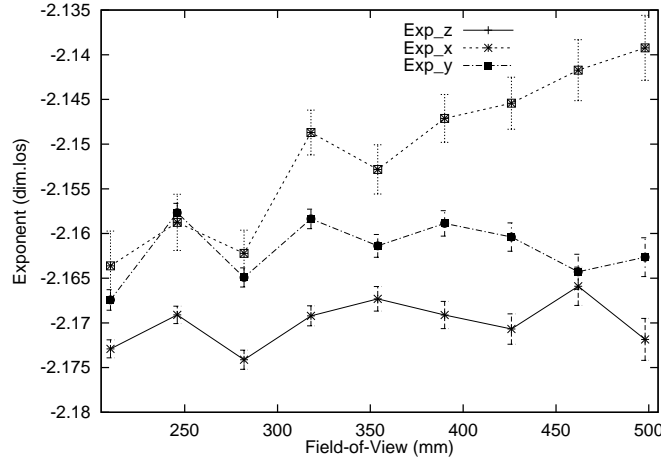


Abbildung 3.21: *Logarithmierte Signaldämpfung bei einer Diffusionsmessung in Abhängigkeit vom Field-of-View. Darstellung analog zu Abb. 3.20, aber für Messung mit verschobener Schicht (5cm in z-Richtung). G in y, z Auch hier ist kein systematischer Zusammenhang zwischen Signaldämpfung und FoV erkennbar.*

den b-Faktor aufgrund der Diffusionsgradienten alleine angibt und b_{db} ,

$$b_{db} = -\gamma^2 \delta \left[(t_1^2 + t_2^2) + \frac{2\delta^2}{3} - \frac{(T_E)^2}{2} \right] \vec{G} \cdot \vec{G}_0, \quad (3.112)$$

den *Mischterm* des Diffusions- (\vec{G}) und Hintergrund-Gradienten (\vec{G}_0). $S(b)$ bezeichnet das mit Diffusionsgewichtung aufgenommene Signal und $S(0)$ das entsprechende Signal ohne Diffusionsgewichtung. Die Bedeutung der anderen Variablen ist aus Abb. 3.22 ersichtlich.

Festzustellen ist, dass Gleichung 3.112 zur Folge Diffusionsmessungen von solchen Hintergrund-Gradienten am stärksten beeinflusst werden, die parallel zu den Diffusionsgradienten orientiert sind.

Um das Vorhandensein eines Hintergrundgradienten zu berücksichtigen, wurde in Gleichung 3.110 der apparente Diffusionskoeffizient ADC verwendet. Durch Umstellung dieser Gleichung folgt:

$$\text{ADC} = \frac{\ln[S(0)]}{b_d + b_{db}}. \quad (3.113)$$

Der relative Fehler des b-Faktors bei einer Vernachlässigung des Gradientenmischterms b_{db} wird wie folgt definiert:

$$\frac{\Delta b}{b} = \frac{b_{db}}{b_d + b_{db}}. \quad (3.114)$$

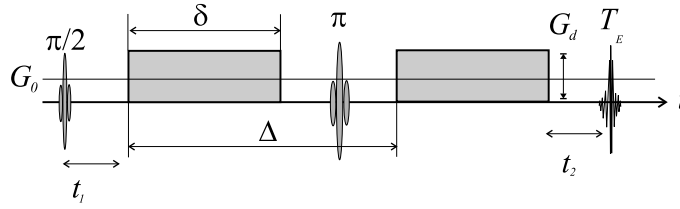


Abbildung 3.22: Pulsed-Gradient-Spin-Echo (PGSE)- Sequenz nach Stejskal und Tanner (s.Abb. 3.3) mit eingezeichnetem Hintergrund-Gradienten.

Gemäß der Gauß'schen Fehlerfortpflanzung entspricht der relative Fehler von b dem Negativen des relativen Fehlers von ADC:

$$\frac{\Delta \text{ADC}}{\text{ADC}} = -\frac{\Delta b}{b} . \quad (3.115)$$

Gleichung 3.115 beschreibt einen *systematischen* Fehler, im Gegensatz zu Gleichung 3.82, die den *statistischen* Fehler der Messung von ADC angibt.

Der Effekt der Nicht-Berücksichtigung der Hintergrund-Gradienten manifestiert sich im relativen Fehler von ADC (Gleichung 3.115), $\frac{\Delta \text{ADC}}{\text{ADC}}$. Um die Abhängigkeit dieses Fehlers von der verwendeten Gradientenstärke zu bestimmen (Abb. 3.23), erfolgte eine Auswertung von Gleichung 3.115 unter Verwendung der Gleichungen 3.111, 3.112 und 3.114 sowie der nach Gleichung 3.82 optimalen Werte für T_E und b_{max} . Wie die Abbildung zeigt, nimmt $\frac{\Delta \text{ADC}}{\text{ADC}}$ mit zunehmender Gradientenstärke ab.

Bis jetzt wurden Hintergrundgradienten betrachtet, die über ein Voxel hinweg konstant sind. Darüber hinaus werden Diffusionsmessungen aber auch von mikroskopischen Suszeptibilitäts-Gradienten beeinflusst [109, 140] (siehe Abschnitt 4.2.8).

Obwohl Hintergrundgradienten wichtige Rückschlüsse auf das zu untersuchende System erlauben (der BOLD-Effekt beruht auf zeitlich variablen Mikro-Suszeptibilitätsgradienten) sind sie für die Messung des 'wahren' Diffusionskoeffizienten unerwünscht.

Durch geeignete Sequenzen ist es möglich, den Effekt der Hintergrundgradienten auf das Messsignal zu unterdrücken. Eine derartige Sequenz, die BGP-Sequenz (BGP: Bipolar-Gradient-Pulse), und ihre Anwendung auf Diffusionsmessungen am menschlichen Gehirn wurde in [109] beschrieben. Diese Sequenz (Abb. 3.24) besteht aus zwei gleichen, symmetrisch um einen 180° -Puls angeordneten Paaren bipolarer Gradienten. Ein Vergleich von Ergebnissen aus Messungen mit der

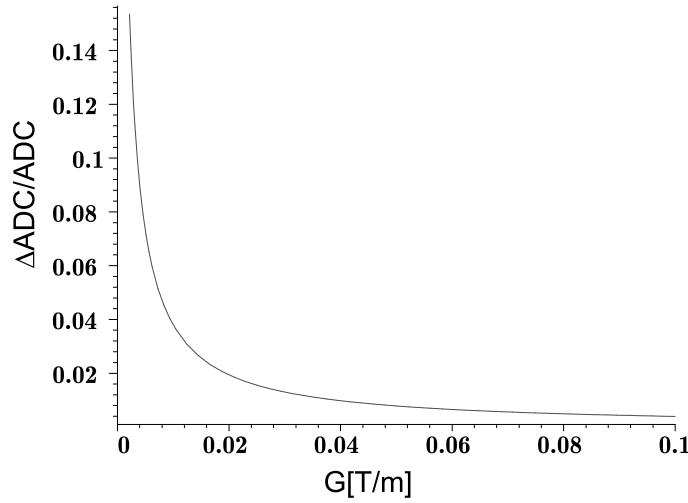


Abbildung 3.23: Abhängigkeit des relativen Fehlers bei der Bestimmung des ADC (Apparent Diffusion Coefficient) von der Stärke des Diffusionsgradienten. Es wurde die für Messungen an White-Matter ($\text{ADC} = 0.71 \times 10^{-3} \text{mm}^2 \text{s}^{-1}$, $T_2 = 72 \text{ms}$) optimale Echozeit, $T_E = 85 \text{ms}$, und der hierfür optimale b-Faktor, $b = 1148 \text{smm}^{-2}$ angenommen [109]. Desweiteren wurden folgende Parameterwerte zugrundegelegt (für deren Bedeutung s. Abb. 3.22): $\delta = 34 \text{ms}$, $\Delta = 40 \text{ms}$, $t_1 = 5.5 \text{ms}$, $t_2 = 5.5 \text{ms}$ und $|\vec{G}_0| = 0.16 \text{mT/m}$ für die Stärke des Hintergrundgradienten. Der letztgenannte Wert entstammt einer in [109] zitierten experimentellen Arbeit.

BGP- und der Stejskal-Tanner-Sequenz am menschlichen Gehirn, für die ein mit dem Magnetom-Vision vergleichbarer Scanner (1.5T) verwendet wurde, zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den ermittelten Diffusionskoeffizienten.

Zu berücksichtigen gilt, dass die Stärke der Suszeptibilitäts-Gradienten mit steigendem B_0 zunimmt und diese Gradienten ab einer gewissen Feldstärke nicht mehr vernachlässigt werden können.

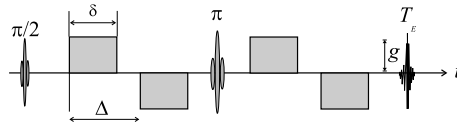


Abbildung 3.24: Sequenz mit zwei Paaren bi-polarer Gradientenpulse. Bei Messungen mit dieser Sequenz wird der Mischterm von Diffusions- und Hintergrundgradient unterdrückt [109] (siehe Gleichung 3.112).

3.4.7 Maxwell-Term

Da dieses Gradientenfeld ortsabhängig ist, müsste zur Berücksichtigung der Auswirkung des Maxwell-Effekts auf die Diffusions-Gewichtung ein ortsabhängiger b-Faktor eingeführt werden. Auf diesen Umstand ist in der Literatur den Recherchen zur Folge noch nicht hingewiesen worden.

Für eine Abschätzung der Größe der Abweichung vom nominalen Gradientenfeld wurden folgende Parameter angenommen: $G_y = 0$, $G_z = 0$, $z = 0.1\text{m}$. Aus Gleichungen 3.55-3.57 ergibt sich damit, dass erst bei $G_x = 120\text{mT/m}$ $G_{\text{eff},z}$ 1% der Größe von G_x hat; 10% sind erreicht bei $G_x = 1.2\text{T/m}$. Hieraus folgt, dass für Gehirn-Bildgebung ($|x|, |y|, |z| < 0.1\text{m}$) und für die Gradientenstärken klinischer Scanner (typ. $< 40\text{mT/m}$) die Abweichung vom nominalen b-Faktor vernachlässigt werden kann.

3.5 Diffusions-NMR und -MRI: Verallgemeinerungen und Erweiterungen

In diesem Unterkapitel wird zunächst kurz auf Diffusionsmessungen eingegangen, die auf 1D-Messverfahren beruhen. Danach folgt ein umfangreicherer Abschnitt zur Diffusionstensor-Bildgebung, bei dem Anisotropie-Indizes und die Berechnung von Diffusions-Tensoren aus diffusionsgewichteten Bildern zwei Schwerpunkte darstellen. Es folgen dann zwei kürzere Abschnitte über Diffusions-Spektroskopie und Diffusions-Messungen an Nicht- ^1H -Kernen.

3.5.1 Diffusions-Bildgebung mit 1D-Messverfahren

Hierunter sollen zwei Verfahren subsummiert werden: Diffusions-Bildgebung mit B_1 -Feldgradienten [94] (siehe Abschnitt 3.2.6) und STRAFI [142] (STRAY Field Imaging). Bei beiden werden üblicherweise für verschiedene Orientierungen der Probe in der Messanordnung 1D-Projektionen aufgenommen, aus denen durch Anwendung der Projection-Reconstruction(PR)-Methode (s. Abschnitt 3.4.2) zwei- oder dreidimensionale Bilddatensätze generiert werden können.

STRAFI-Messungen nutzen, wie der Name schon sagt, das Streufeld eines Magneten, z.B. das eines NMR-Spektrometers. Supraleiter-Magneten mit aktiver Abschirmung sind für STRAFI besonders vorteilhaft einsetzbar, da dessen B-Feld bei zunehmender Entfernung vom Homogenitätsbereich sehr schnell abfällt, wodurch sehr hohe Gradientenstärken (Ableitung des B-Feldes nach dem Ort), z.B. von 200T/m , erreicht werden können. Für die theoretische Fundierung von

STRAFI sei auf [143] verwiesen, wo die Zeitentwicklung der Magnetisierung bei Einstrahlung einer beliebigen Folge von HF-Pulsen in sehr inhomogenen statischen Magnetfeldern untersucht worden ist (für Diffusionsmessungen in inhomogenen Feldern siehe auch [144], [145] und [146]). Bei dem in [145] beschriebenen Verfahren wird die B_0 -Feldinhomogenität durch die Einstrahlung von angepassten HF-Pulsen teilweise kompensiert.

Eine mit STRAFI verwandte technische Entwicklung ist die “NMR-MOUSE” [147], einem mobilen NMR-Spektrometer, das auf einem Permanent-Magneten basiert (Resonanzfrequenzen typischerweise $< 20\text{MHz}$).

Auf STRAFI und die B_1 -Gradienten-Methode soll hier nicht weiter eingegangen werden, da ein Einsatz dieser Verfahren in der In-vivo-Gehirnbildgebung momentan noch nicht absehbar ist.

3.5.2 Diffusion-Tensor-Imaging

Der weiter oben eingeführte Diffusions-Koeffizient (3.24) muss im Fall anisotroper Diffusion zu einem Tensor zweiter Stufe verallgemeinert werden [107]. Bei einer rein stochastischen Bewegung der Teilchen und einer idealen Messapparatur ist dieser Tensor symmetrisch. Von seinen neun Elementen sind somit nur sechs voneinander unabhängig. Für eine experimentelle Bestimmung des Diffusionstensors reicht es also aus, die Diffusion für sechs verschiedene Richtungen zu messen. Da für die Normierung des Mess-Signals eine zusätzliche Messung ohne Diffusions-Gewichtung erforderlich ist, ergibt sich eine minimale Anzahl von sieben Messungen [148].

An die Wahl der Gradienten-Richtungen werden nur die Bedingungen gestellt, dass die Gradienten-Richtungsvektoren nicht alle in einer Ebene liegen und es mindestens 6 nicht-kollineare Richtungsvektoren gibt. Diese Bedingungen lassen sich zu einem einzigen, numerisch einfacher nachprüfbareren Kriterium zusammenfassen, das auf Seite 86 bei der Beschreibung der Diffusions-Tensor-Berechnung angegeben wird.

Wenn die Richtungen der Diffusionsgradienten so gewählt werden, dass für ihre Realisierung immer zwei oder drei ‘physikalische’ Gradienten gleichzeitig aktiviert werden müssen (Superpositions-Prinzip), kann der b-Faktor analog zu konventionellen Diffusionsmessungen gegenüber Messungen, bei denen nur ein physikalischer Gradient geschaltet wird, um bis zu einem Faktor $\sqrt{3}$ gesteigert werden [149].

Ein Vergleich verschiedener Richtungsfestlegungen erfolgt in [151]. Hier wurde auch die intuitiv unmittelbar einsichtige Tatsache bestätigt, dass sich Elemente des Diffusions-Tensors mit einem geringeren Rauschanteil bestimmen lassen, wenn Bilddatensätze für 12 Diffusions-Gradienten-Richtungen aufgenommen und verarbeitet werden, und nicht nur für sechs (bei derselben Anzahl von Datensätzen pro Richtung). Der eigentliche Vorteil bei der Verwendung von mehr als 6 Gradientenrichtungen besteht aber darin, dass dann die Gültigkeit der Annahme eines Diffusionsellipsoids [150] untersucht werden kann (siehe dazu Abschnitt 4.3.4). Für die Bestimmung von statistischen Fehlern der Diffusionstensenoren genügen Messungen mit 6 Gradientenrichtungen, da sich die Fehler z.B. mittels Monte-Carlo-Simulationen berechnen lassen (siehe z.B. [153]), vorausgesetzt, dass das SNR der akquirierten Bilder bekannt ist.

Wie bereits in Abschnitt 3.4 erwähnt, tragen *alle* Gradientenpulse einer Pulssequenz zur Diffusions-Gewichtung bei, also auch jene, die für die Bildkodierung erforderlich sind. Wie gezeigt wurde, können die berechneten Elemente des Diffusionstensors signifikant verfälscht sein, wenn dieser Umstand bei der Wahl des b-Tensors nicht berücksichtigt wird. Analytische Ausdrücke für den b-Tensor wurden in [154] angegeben.

Der Einfluss des Rauschens auf die Bestimmung des Diffusions-Tensors wurde in [152] und in [153] untersucht. Das wichtigste Ergebnis aus [152]: Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der diffusionsgewichteten Bilder sollte nicht unter 20:1 fallen.

Das Hauptergebnis von [153] ist, dass das Rauschen zu einer artifiziellen Erhöhung der über eine ROI gemittelten Eigenwerte und einer künstlichen Reduktion ihrer Varianz führt. In der Arbeit wurde auch auf die Schwierigkeit hingewiesen, für eine ROI mittlere Eigenvektoren anzugeben. Diese ist darauf zurückzuführen, dass es sich bei Eigenvektoren um *axiale* und nicht um *polare* Vektoren handelt, d.h., die Eigenvektoren keine definierte Richtungen besitzen.

In [153] wurden auch die Auswirkungen des Rauschens auf Farbrepräsentationen von Eigenwerten und auf Fiber-Tracking behandelt (siehe hierzu Kapitel 5).

Bei manchen Messungen an Systemen mit anisotroper Diffusion ist es nicht erforderlich, alle Elemente des Diffusionstensors zu bestimmen. Der Grund dafür kann sein, dass die Probe bestimmte Symmetrien aufweist (z.B. Zylindergeometrie bei Nervenbahnen, [155]), durch die Abhängigkeiten zwischen den Tensorelementen entstehen, oder dass sie einfach nicht benötigt werden, wie z.B. bei der Bestimmung der Spur des Diffusionstensors.

Als Beispiel für ‘reduzierte’ Tensor-Messungen seien medizinische Untersu-

chungen des Gehirns genannt. Bei diesen kommt es in erster Linie darauf an, dass die Diffusionsmaps unabhängig von der Kopf-Orientierung des Probanden im Scanner sind. Dafür reicht es, die Spur des Diffusionstensors zu ermitteln, was auf zwei verschiedene Arten möglich ist: Entweder werden drei Messungen durchgeführt, bei denen in jeder Raumrichtung (x-, y- oder z-Achse) ein Diffusionsgradient angelegt wird, oder eine einzige Messung, bei der während der Diffusions-Gewichtungs-Phase (nacheinander) drei zueinander orthogonale Diffusions-Gradienten geschaltet werden [156, 157]. Für eine Messung nach dem letztgenannten Prinzip ist die Bezeichnung *Single-Shot-Trace*-Messung gebräuchlich.

Durch eine Single-Shot-Messung auch Informationen über die Diffusion-Anisotropie zu erhalten ist leider nicht möglich, wie in [158] gezeigt wurde.

In [157] sind verschiedene Möglichkeiten für eine isotrope Diffusionsgewichtungen untersucht worden. Es erfolgte u.a. auch ein Vergleich der verschiedenen Schemata bezüglich ihrer Flussgewichtung. Ein Ergebnis der Studie war die Feststellung von (geringfügigen) Abweichungen zwischen Trace-Werten aus Single-Shot- und ‘normalen’ Trace-Messungen. Für die Ursache dieser Abweichungen werden in [157] lediglich Vermutungen geäußert.

Ein aus einem theoretischen Modell abgeleiteter Erklärungsansatz, wird dagegen in [156] gegeben. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass eine potentielle Schwierigkeit von Single-Shot-Trace-Messungen, in der der Zeitabhängigkeit des Diffusionstensors besteht. Diese kann zu einer Abhängigkeit der aus den Messdaten berechneten Spur (Trace) von der Orientierung der Probe im B_0 -Feld führen.

Um diesen Effekt zu beschreiben wurden zwei Größen eingeführt, Δ_1 und Δ_2 . Die erste beschreibt die Variation des aus der Spur des zeitabhängigen Diffusionstensors berechneten Magnetisierung (als Standardabweichung vom Mittelwert dividiert durch den Mittelwert, wobei die Mittelung über alle Orientierungen der Hauptachsen des Diffusionstensors erfolgt). Bei Messparametern, die für MR-Bildgebung am Gehirn üblich sind, wurde lediglich eine marginale Abweichung von weniger als 1% gefunden. Die zweite Größe, Δ_2 , vergleicht die über alle Probenorientierungen gemittelte Spur des zeitabhängigen Diffusionstensors mit der Spur des nicht zeitabhängigen Diffusionstensors (relativer Unterschied). Hierbei traten deutlichere Abweichungen auf - in der Größenordnung von 10%.

Nach [156] könnte daher eine Zeitabhängigkeit des Diffusions-Tensors die in [157] beschriebenen Abweichungen zwischen Single-Shot- und ‘normalen’ Trace-Messungen erklären.

Um den Grad der Anisotropie unabhängig von den Eigenvektoren und ska-

leninvariant (bezüglich des Betrags der Eigenwerte) angeben zu können, wurden verschiedene Anisotropie-Maße entwickelt [159, 160], von denen die gebräuchlichsten im folgenden aufgeführt werden sollen. In den Gleichungen bezeichnet

$$\lambda_{\text{bar}} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3, \quad (3.116)$$

den Mittelwert der drei Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 .

- *Relative Anisotropie RA*

$$\text{RA}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = \frac{1}{\sqrt{3}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_{\text{bar}})^2 + (\lambda_2 - \lambda_{\text{bar}})^2 + (\lambda_3 - \lambda_{\text{bar}})^2}}{\lambda_{\text{bar}}} \quad (3.117)$$

- *Anisotropie A_σ*

$$A_\sigma(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = \frac{1}{\sqrt{2}} \text{RA}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) \quad (3.118)$$

- *Fraktionale Anisotropie FA*

$$\text{FA}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_{\text{bar}})^2 + (\lambda_2 - \lambda_{\text{bar}})^2 + (\lambda_3 - \lambda_{\text{bar}})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (3.119)$$

- *Volume-Ratio VR*

$$\text{VR}(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3) = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\left[\frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \right]^3} \quad (3.120)$$

In [160] findet sich ein Beweis für die (Rotations-)Invarianz der drei erstgenannten Maße. Es konnte gezeigt werden, dass das VR(Volume-Ratio)-Maß nicht invariant ist. Für die Beweise wurde ein Koordinatensystem eingeführt, dessen Koordinaten den Eigenwerten entsprechen, und eine Umrechnung der Eigenwerte in Zylinder- und Kugelkoordinaten vorgenommen.

In die bisher beschriebenen Anisotropie-Indizes gehen die Eigenwerte gleichberechtigt ein. Dies ist anders bei den in [161] eingeführten Indizes $\delta_{ij} = \lambda_i - \lambda_j$, die jeweils nur zwei der drei Eigenwerte berücksichtigen ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ und $i \neq j$). Als besonders nützlich erweist sich δ_{23} , da mit diesem Index zwischen einem homogenen und einem aufgefächerten bzw. sich auffächernden Faserbündel unterschieden werden kann (uniaxiale vs. planare Geometrie). Der uniaxiale Fall liegt vor, wenn $\delta_{23} \approx 0$, was der Relation $\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$ entspricht. Für eine planare Geometrie gilt: $\delta_{23} \gg 0$ bzw. $\lambda_1 \approx \lambda_2 \gg \lambda_3$.

Wie in [162] gezeigt wurde, sind die Eigenwerte in der WM näherungsweise linear voneinander abhängig, so dass sich die Anisotropie in der WM im Prinzip durch die Angabe eines Skalars fast vollständig beschreiben ließe.

Die oben aufgeführten Anisotropie-Maße, die ausschließlich auf den Eigenwerten der Diffusionstensenoren basieren, beziehen sich auf einzelne Voxel. Die Bestimmung der Anisotropie kann jedoch auch anhand von zwei (oder mehr) benachbarten Diffusionstensenoren erfolgen, wie z.B. beim ‘‘Gitter’’-Anisotropie-Index LI_N [163]. Dieser ist wie folgt definiert:

$$LI_N = \frac{\sqrt{3} \sqrt{\mathbf{D}_{1,\text{ref}} : \mathbf{D}_{1,N}}}{\sqrt{8} \sqrt{\mathbf{D}_{2,\text{ref}} : \mathbf{D}_{2,N}}} + \frac{3}{4} \frac{\mathbf{D}_{1,\text{ref}} : \mathbf{D}_{1,N}}{\sqrt{\mathbf{D}_{2,\text{ref}} : \mathbf{D}_{2,\text{ref}}} \sqrt{\mathbf{D}_{2,N} : \mathbf{D}_{2,N}}}, \quad (3.121)$$

wobei der Index ‘‘ref’’ das Referenz-Voxel und ‘‘N’’ das betrachtete Nachbar-Voxel bezeichnet. Bei den Tensoren mit dem Index ‘‘1’’ handelt es sich um Diffusionstensenoren selbst, bei denen mit einer ‘‘2’’ nur um den anisotropen Tensor-Anteil. Das Symbol ‘‘:’’ steht für das Punkt-Produkt zweier Diffusionstensenoren, das ein Maß für die Kollinearität der Eigenvektoren zweier Tensoren darstellt. Für die hier auftretenden Punkt-Produkte gilt (a und b stehen jeweils für ‘‘ref’’ oder ‘‘N’’):

$$\mathbf{D}_{1,a} : \mathbf{D}_{1,b} = \sum_{k=1}^3 \sum_{s=1}^3 \left(\sqrt{\lambda_{a,s}} \epsilon_{a,s} \cdot \sqrt{\lambda_{b,k}} \epsilon_{b,k} \right)^2 \quad (3.122)$$

und

$$\mathbf{D}_{2,a} : \mathbf{D}_{2,b} = \mathbf{D}_{1,a} : \mathbf{D}_{1,b} - \frac{1}{3} \text{Trace}(\mathbf{D}_{1,a}) \text{Trace}(\mathbf{D}_{1,b}) . \quad (3.123)$$

Ein weiterer Anisotropie-Index nennt sich ‘‘sphärische Diffusions-Varianz’’ (V) [165] und zeichnet sich dadurch aus, dass die Gültigkeit einer Ein-Tensor-Beschreibung für die Diffusion innerhalb eines Voxels keine Voraussetzung für seine Anwendbarkeit ist und eignet sich damit besonders für die Analyse von Daten aus den später beschriebenen ‘‘MAD’’ (Multi-Angle-Diffusion)-Messungen. Berechnet wird V als die Varianz der für verschiedene Gradientenrichtungen erhaltenen Diffusioskoeffizienten D_{eff} .

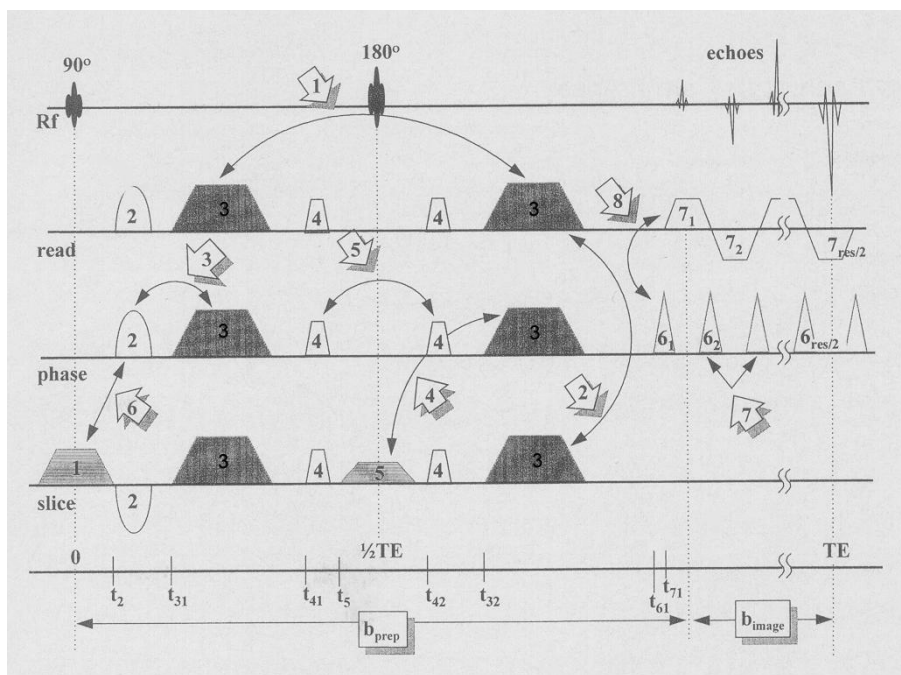


Abbildung 3.25: Eine allgemeine DW-EPI-Sequenz. Die Nummerierung der Bildgebungs- und Diffusions-Gradienten hat folgende Bedeutung: 1) Schicht-Selektionsgradient des 90°-Pulses, 2) Dephasierungsgradient in Lese- oder Phasenkodierrichtung oder Schicht-Refokussierungsgradient, 3) Diffusionsgradient in Lese-, Phasenkodier- bzw. Schichtselektions-Richtung, 4) Crusher-Gradienten in den drei Gradientenrichtungen, 5) Schicht-Selektionsgradient des 180°-Pulses, 6) Phasenkodier-Gradientenzug und 7) Lese-Gradientenzug. Die nummerierten Pfeile weisen auf paarweise Wechselwirkungen hin, die in einer üblichen DW-EPI-Sequenz auftreten können. Dafür gibt es folgende Möglichkeiten: 1) Diffusionsgradienten in derselben Richtung (d.h. Lese- und Leserichtung, Phasenkodier- und Phasenkodierrichtung oder Schichtselektions- und Schichtselektionsrichtung), 2) Diffusions-Gradient in verschiedenen Richtungen (d.h. in Lese- und Phasenkodierrichtung, in Lese- und Schichtselektionsrichtung oder Phasenkodier- und Schichtselektionsrichtung, (Fortsetzung in der Bildunterschrift von Abb. 3.26).

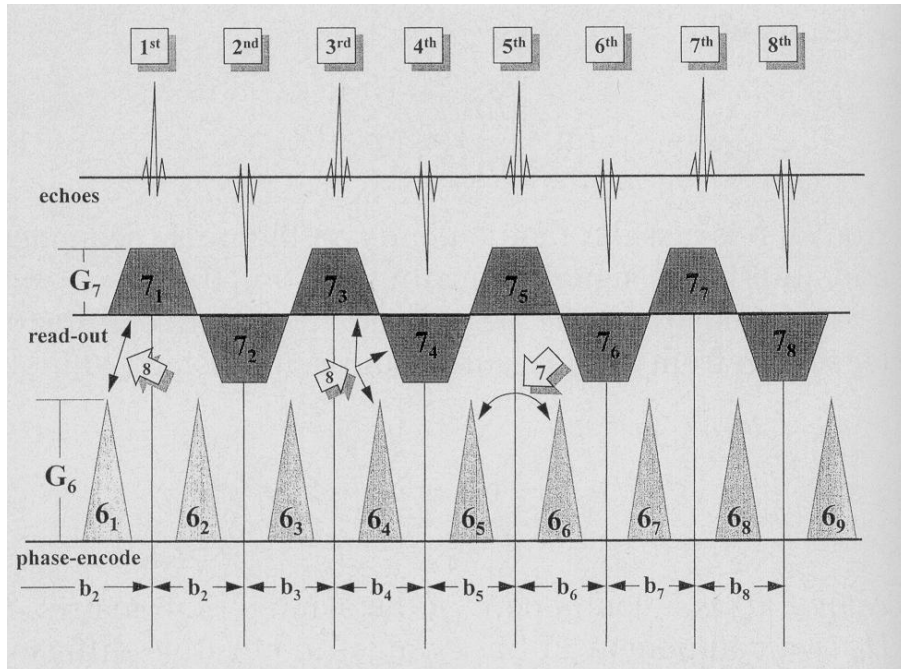


Abbildung 3.26: (Fortsetzung der Bildunterschrift von Abb. 3.25) 3) Diffusions- und Bildgebungsgradienten in derselben Richtung (z.B. Lese-Dephasierungs- und Lese-Diffusions-Gradient oder 90° -Schicht-Selektions- und Diffusionsgradient in Schichtselektionsrichtung, 4) Diffusions- und Bildgebungsgradienten in verschiedenen (orthogonalen) Richtungen (z.B. Lese-Dephasierungs- Diffusionsgradient in Schichtselektionsrichtung, oder Crusher-Gradienten in Phasenkodier- und Diffusionsgradient in Schichtselektions-Richtung), 5) Bildgebungsgradienten in derselben Richtung (z.B. zwischen einem Paar von Crusher-Gradienten in Lese-Richtung, einem 90° -Schicht-Refokussierungs-Gradienten und einem 90° -Schichtselektions-Gradienten, oder einem Lese-Dephasierungsgradienten und den Lese-Gradienten für die Bildkodierung), 6) Bildgebungsgradienten in verschiedenen (orthogonalen) Richtungen (z.B. Crusher-Gradienten in Lese- und Schichtselektions-Richtung, Lese-Dephasierungs Gradient und 180° -Schicht-Selektions-Gradient), 7) aufeinanderfolgende Bildgebungsgradienten in derselben Richtung (z.B. Blips in Phasenkodier-Richtung) und 8) aufeinanderfolgende Bildgebungsgradienten in verschiedenen (orthogonalen) Richtungen (z.B. die Lese- und Phasenkodier-Gradienten der Bildkodierung) [166].

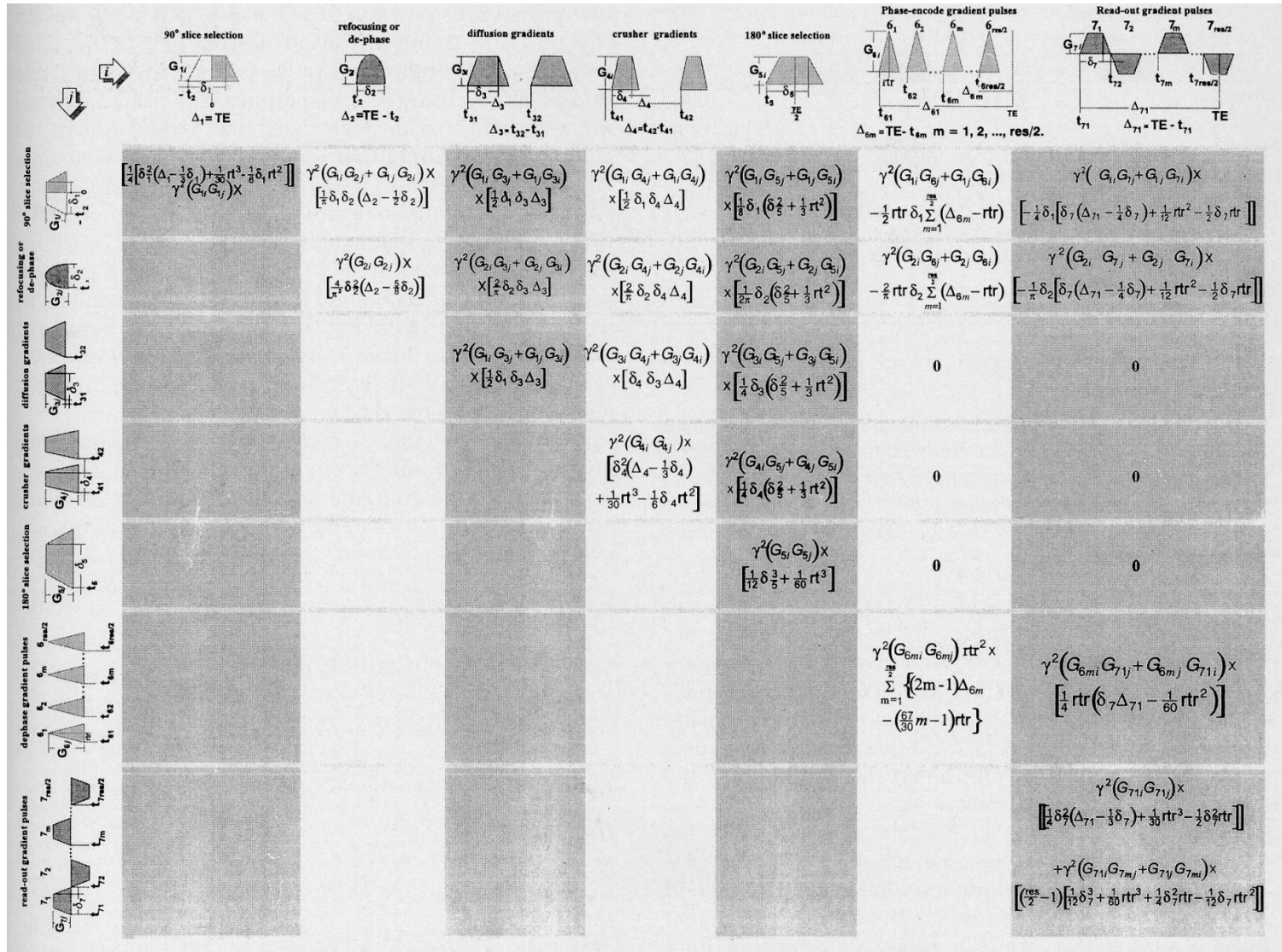


Abbildung 3.27: Analytische Ausdrücke für sämtliche paarweisen Gradienten-Interaktionen, die bei der in Abbn.3.25 und 3.26 dargestellten allgemeinen DW-EPI-Pulssequenz möglich sind [166].

Im folgenden wird beschrieben, wie sich ein Diffusionstensor aus lediglich sieben diffusionsgewichteten Bildern berechnen lässt.

Die diffusionsbedingte Signalabnahme wird für jede Gradientenrichtung durch eine eigene b-Matrix beschrieben. Für einen Gradienten \vec{G}^i lässt sich die b-Matrix berechnen als das äußere Produkt des normierten Gradientenrichtungsvektors \vec{r}^i mit sich selbst:

$$\mathbf{b}^i = b_0 \vec{r}^i \left(\vec{r}^i \right)^T, \quad (3.124)$$

wobei b_0 ein skalarer Vorfaktor ist, der für alle Matrizen \mathbf{b}^i als identisch angenommen werden soll. Für das gemessene Signal gilt dann:

$$\ln \left(\frac{A(\mathbf{b}^i)}{A(b=0)} \right) = - \sum_{s=1}^3 \sum_{t=1}^3 b_{st}^i D_{st}. \quad (3.125)$$

Durch Einsetzen von Gleichung 3.124 in Gleichung 3.125 ergibt sich:

$$\ln \left(\frac{A(\mathbf{b}^i)}{A(b=0)} \right) = b_0 \left(\vec{r}^i \right)^T \mathbf{D} \vec{r}^i. \quad (3.126)$$

Zur Ermittlung des Tensors \mathbf{D} sind diffusionsgewichtete Messungen mit Gradienten entlang verschiedener Richtungen (wie erläutert mindestens 6) durchzuführen. Die Tensor-Elemente können dann mit folgendem Gleichungssystem durch lineare Regression bestimmt werden:

$$\begin{pmatrix} b_{11}^1 & 2b_{12}^1 & 2b_{13}^1 & b_{22}^1 & 2b_{23}^1 & b_{33}^1 \\ b_{11}^2 & 2b_{12}^2 & 2b_{13}^2 & b_{22}^2 & 2b_{23}^2 & b_{33}^2 \\ b_{11}^3 & 2b_{12}^3 & 2b_{13}^3 & b_{22}^3 & 2b_{23}^3 & b_{33}^3 \\ b_{11}^4 & 2b_{12}^4 & 2b_{13}^4 & b_{22}^4 & 2b_{23}^4 & b_{33}^4 \\ b_{11}^5 & 2b_{12}^5 & 2b_{13}^5 & b_{22}^5 & 2b_{23}^5 & b_{33}^5 \\ b_{11}^6 & 2b_{12}^6 & 2b_{13}^6 & b_{22}^6 & 2b_{23}^6 & b_{33}^6 \\ & & \cdot & & & \\ & & \cdot & & & \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_{11} \\ D_{12} \\ D_{13} \\ D_{22} \\ D_{23} \\ D_{33} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ y_4 \\ y_5 \\ y_6 \\ \cdot \\ \cdot \end{pmatrix}, \quad (3.127)$$

wobei

$$y_i \equiv -\ln \left(\frac{A(b^i)}{A(b=0)} \right), \quad (3.128)$$

oder in Vektor-Notation:

$$B \vec{D} = \vec{y}, \quad (3.129)$$

wobei B die Koeffizienten-Matrix in Gleichung 3.127 bezeichnet, \vec{D} den aus den Matrixelementen von D gebildeten Lösungsvektor und \vec{y} den Vektor mit den

durch Gleichung 3.128 gegebenen Elementen.

Wenn Messwerte für Diffusionsgradienten mit genau sechs verschiedenen Richtungen vorliegen (sowie zusätzlich die Anfangsamplitude A ($b = 0$)) ist Gleichung 3.127 deterministisch lösbar (genau so viele Gleichungen wie Unbekannte). In diesem Fall kann eine Lösung in analytischer Form angegeben werden [148].

Bei der Wahl von mehr als sechs Gradientenrichtungen ist das in Gleichung 3.127 gegebene Gleichungssystem überbestimmt. Es kann aber in diesem Fall wie üblich durch Multiplikation mit der Transponierten der Koeffizientenmatrix (von links) auf ein deterministisches Problem reduziert werden:

$$B^T B \vec{D} = B^T \vec{y} \quad (3.130)$$

Zum Lösen des linearen Gleichungssystems (6-dimensional) eignen sich praktisch alle dafür bekannten Verfahren (Gauss-Jordan etc.). Die Lösbarkeit ist gewährleistet, wenn

$$\det(B^T B) \neq 0. \quad (3.131)$$

Diese Gleichung stellt zugleich das weiter oben angekündigte Kriterium für die Wahl der Gradientenrichtungen dar.

Abschließend werden einige Details der im Rahmen dieser Arbeit implementierten Diffusionstensor-Bildgebung beschrieben.

Als Gradientenrichtungen wurden gewählt:

$$\begin{aligned} \vec{r}^1 &= (100)^T ; \vec{r}^2 = (010)^T ; \vec{r}^3 = (001)^T \\ \vec{r}^4 &= \left(\frac{1}{\sqrt{2}} \frac{1}{\sqrt{2}} 0 \right)^T ; \vec{r}^5 = \left(0 \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{1}{\sqrt{2}} \right)^T ; \vec{r}^6 = \left(\frac{1}{\sqrt{2}} 0 \frac{1}{\sqrt{2}} \right)^T. \end{aligned} \quad (3.132)$$

Das Programm erwartet sechs diffusionsgewichtete Bilddatensätze, von denen jeder mit einer anderen Richtung des Diffusionsgradienten zu akquirieren ist. Damit wäre es möglich, analog zu [148], für Gleichung 3.127 eine analytische Lösung anzugeben. Um das Programm leichter auf eine beliebige Anzahl von Diffusionsgradienten-Richtungen verallgemeinern zu können (dann wäre Gleichung 3.130 anstelle von Gleichung 3.127 zu lösen), werden die Elemente des Diffusionstensor aber numerisch berechnet. Dazu findet das Gauss-Jordan-Verfahren Anwendung [167].

Die Diagonalisierung der Diffusions-Tensors erfolgt dann mit einem weiteren Verfahren aus [167].

3.5.3 Diffusions-Spektroskopie

In dieser Arbeit ist vorrangig die Wasser-Diffusion in biologischem Gewebe von Interesse. Mit MR-Diffusionsmessungen kann aber auch die Diffusion von Metaboliten, wie z.B. Phosphokreatin, Cholin und Laktat untersucht werden, um nur die zu nennen, die im menschlichen Gehirn die höchste Konzentration aufweisen [170]. Als Basis für derartige Messungen können reine Spektroskopie-Sequenzen, wie z.B. PRESS [172], oder auch spektroskopische Bildgebungssequenzen dienen, wie z.B. CSI (Chemical Shift Imaging) oder EPSI [173].

Das Gehirn verfügt über einen sehr hohen Grundumsatz, der zum größten Teil für das Aufrechterhalten des Ruhepotentials der Neuronen benötigt wird. Dies bedeutet, dass die Metaboliten-Konzentration unabhängig von der Aktivierung relativ konstant bleibt (verglichen mit anderen Organen). Mittels spektroskopischer Bildgebung lassen sich lediglich pathologische Veränderungen zuverlässig detektieren (z.B. aktivierungsbedingter Anstieg der Laktat-Konzentration).

Die Diffusion oder “Pseudo-Diffusion” (auf mikroskopischer Skala gerichtete Bewegung) der Metaboliten unterliegt hingegen stärkeren Änderungen. Diffusions-Spektroskopie, mit der sich diese detektieren ließen, käme damit auch für *funktionale* Bildgebung in Betracht.

Auf Diffusions-Spektroskopie basierende funktionale Bildgebung würde sich von BOLD-fMRI darin unterscheiden, dass eine exaktere räumliche Eingrenzung der aktivierten Areale möglich wäre. Durch die Blutgefäße wird nämlich das sauerstoffreichere Blut nicht nur zu den aktivierten Zellen transportiert, sondern auch in benachbarte Gebiete. Der größte Anteil der Metaboliten des Gehirns hingegen befindet sich nicht im Blutgefäßsystem (Blutvolumenanteil: ca. 3%), sondern im Gewebe, das lediglich einen relativ langsamen Transport von Molekülen via Diffusion erlaubt.

Ein beträchtliches Hindernis bei der Anwendung von Diffusions-Spektroskopie-Bildgebung für Metaboliten-Messungen stellt das Signal-zu-Rausch-Verhältnis dar. Der Grund dafür ist, dass das ohnehin schon geringe SNR von Metaboliten-Signalen (im Vergleich zu Wasser) durch die Diffusionsgewichtung weiter reduziert wird. Die wenigen, bislang zu dieser Art der Bildgebung erschienenen Arbeiten [14] zeigen, dass Invivo-Messungen bei B_0 -Feldstärken von mehr als 4T durchgeführt werden sollten, um ein hinreichend hohes SNR zu erzielen.

3.5.4 Diffusionsmessungen mit anderen Kernen

Obwohl 1H -Protonen aufgrund ihrer hohen Konzentration im menschlichen Gehirn für MR-(Diffusions-)Bildgebung prädestiniert sind, kommen auch andere Kerne, wie z.B. die von Xenon, in Frage. Für MR eignen sich die beiden Isotope ^{129}Xe (Spin $\frac{1}{2}$, Anteil am natürlichen Vorkommen: 26.5%) und ^{131}Xe (Spin $\frac{3}{2}$). In [176] wurde gezeigt, dass bei Verwendung einer auf die Xe-Resonanzfrequenz (23.8246MHz für ^{129}Xe) abgestimmten HF-Spule mit einem klinischen Scanner MR-Diffusionsmessungen an Xenon in der Gasphase möglich sind.

Das Interesse an Xe-Messungen rührt daher, dass sich dieses Edelgas gut hyperpolarisieren lässt: Die mit einem optischen Pump-Prozess erzielte Vergrößerung des Besetzungszahlunterschieds gegenüber der Boltzmann-Gleichgewichtsverteilung nimmt nach dem Hyperpolarisations-Vorgang nur langsam ab (mit einer Zeitkonstanten in der Größenordnung von Minuten).

MR-Messungen mit Xenon wurden bereits an verschiedenen Organismen und Invitro-Proben durchgeführt. Messungen speziell zur Diffusion von hyperpolarisiertem Xenon sind hingegen noch rar. Eine derartige Arbeit [177] befasst sich mit der Signalverstärkung in der Nähe von Kanten. (siehe dazu auch Abschnitt 4.1.2). Der Einsatz von Xenon für die funktionale Gehirnbildgebung ist Gegenstand aktueller Forschung.

Eine weitere Alternative stellt ^{23}Na dar, dessen Kern ein Quadrupol-Moment aufweist ($I = 3/2$). Die biologische Bedeutung von Natrium ergibt sich aus seiner direkten Beteiligung an neuronaler Aktivierung: Im neuronalen Ruhezustand befinden sich die Natrium-Ionen überwiegend außerhalb der Zellen. Bei Aktivierung strömen Natrium-Ionen in die Zellen hinein und Kalium-Ionen aus ihnen heraus.

Für die Ionen gilt noch mehr als für die Metaboliten, dass die Konzentration innerhalb eines Voxels über die Zeit konstant bleibt. Auch für funktionale Natrium-Bildgebung bestünde die relevante Information daher eher in der Diffusion als in der Konzentration. Allerdings könnten auch unterschiedliche Relaxationszeiten für Natrium innerhalb und außerhalb der Zellen einen funktionalen Kontrast ermöglichen. Aufgrund der niedrigen Natrium-Konzentration wird die Bildgebung noch mehr als bei der 1H -Diffusions-Spektroskopie durch ein niedriges SNR erschwert.

3.6 Nicht-diffusionsbasierte Methoden

Für die Untersuchung der Mikrostruktur mit MR kommen neben der Diffusion zwei weitere Verfahren in Betracht, die in diesem Unterkapitel kurz beschrieben werden sollen: Magnetization-Transfer- und Multi-Quantum-Coherence-Messungen. Erstere erlauben z.B. die Konzentrations-Bestimmung von Makromolekülen, letztere die Bestimmung von räumlichen Korrelationslängen (Porendurchmesser etc.).

3.6.1 Magnetization-Transfer

Bei Magnetization-Transfer-Messungen mit MRI [178, 179] wird üblicherweise die Wechselwirkung der Protonen von Makromolekülen, in erster Linie Lipiden und Proteinen, mit Wasserprotonen untersucht. Dazu erfolgt eine HF-Anregung der Kernspins der relativ unbeweglichen Makromolekül-Protonen (H_r). Die ‘Sättigung’ dieser Protonen ruft eine Sättigung der relativ beweglichen, d.h. relativ schnell diffundierenden Wasserprotonen (H_f) hervor, die für die eigentliche Bildakquisition relevant sind. Zur Vermeidung einer direkten Anregung der Wasserprotonen erfolgt die Sättigung der H_r -Protonen mit einer HF-Frequenz, die sich deutlich von der Resonanzfrequenz der Wasserprotonen unterscheidet (um min. 10ppm).

Da MT-Messungen von vielen verschiedenen Effekten beeinflusst werden, ist es nicht einfach, die Messdaten theoretisch zu beschreiben. Ein einfaches Modellsystem (Mischung zweier Flüssigkeiten) wurde in [180] behandelt, für das eine Übereinstimmung zwischen dem aus den experimentellen Daten abgeleiteten Größen-Verhältnis der Protonen-Pools und dem Mischungsverhältnis gefunden wurde.

Im klinischen Bereich werden MT-Messungen insbesondere zur Diagnose von Multipler-Sklerose (MS) und zur Untersuchung der Onkogenese verwendet [179]. Ein Vergleich verschiedener MR-Bildgebungsverfahren für MT-Diagnostik findet sich in [181].

In [182] wurde mit MT-Messungen die zeitliche Entwicklung der weissen Hirnsubstanz von Säuglingen untersucht. Derartige Messungen sind deshalb interessant, da bei den Gehirnen von Säuglingen erst ein Teil der Nervenfasern im Gehirn myeliert ist.

Ergebnisse von MT-Messungen, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, sind im Anhang (Anhang E) beschrieben. Da ihr Nutzen für das Thema dieser Arbeit (“Rekonstruktion neuronaler Konnektivität”) relativ begrenzt erscheint, wurde auf eine detailliertere Analyse der aufgenommenen Daten ver-

zichtet. Diese müsste u.a. die beobachtete Abhängigkeit des Kontrasts von der verwendeten Pulssequenz erklären.

3.6.2 Zero-/Multi-Quantum-Coherence

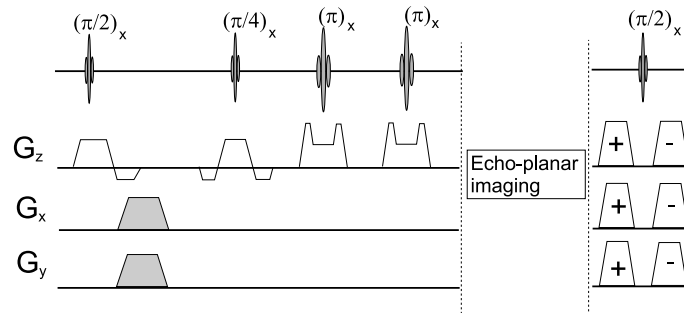


Abbildung 3.28: Sequenz für Zero-Quantum-Coherence (ZQC)-Bildgebung nach [185] (hier bezeichnet G_z den Schichtselektionsgradienten, nicht G_x , wie in [185]). Direkt nach dem 90° -Anregungspuls wird der Filter- (bzw. Korrelations-) Gradient angelegt. Der Wechsel dieses Gradienten zwischen x - und y -Richtung führt zu einem Vorzeichenwechsel des i ZQC-Signalanteils (nicht aber der übrigen Signalanteile). Die Subtraktion der zwei mit diesen beiden Filter-Gradienten aufgenommenen Signale ergibt ein (fast) reines i ZQC-Signal. Nach einer Zeit τ_{zq} wird ein schicht-selektiver 45° -HF-Puls eingestrahlt. Danach wird ein Doppel-Spin-Echo generiert (mit Echozeit T_E), um eine beobachtbare Magnetisierung zu erzeugen, die mit einer EPI-Bildkodierung ausgelesen wird. Die Crusher-Gradienten am Ende der Sequenz dienen der Unterdrückung von stimulierten Echos.

Eine weitere Methode für die Untersuchung von Nervenfaserbündeln basiert auf langreichweitigen Dipol-Dipol-Kopplungen, deren Bedeutung erst vor relativ kurzer Zeit erkannt worden ist (Referenzen [183]-[191]). Diese Kopplungen sind verantwortlich für das *dipolare Demagnetisierungsfeld* und rufen sog. “intermolecular multiple-quantum coherences” (iMQCs) hervor.

Die Nutzung von MQCs für MR-(Gehirn-)Bildgebung beschränkte sich zunächst auf den Spezialfall der Zero-Quantum-Coherences (ZQCs) [185, 188], da für diese das größte relative SNR (bezogen auf konventionelle Bildgebung) erwartet wurde. Neuere Arbeiten [189, 190] befassen sich auch mit MQCs höherer Ordnung. So wurde in [189] gezeigt, dass *Double-Quantum-Coherence*-Bildgebung im Prinzip auch bei einer Feldstärke von 1.5T möglich ist. In [190] wurde der Nutzen von DQC-Bildgebung für fMRI untersucht.

Die iZQCs werden erzeugt durch das Auslenken zweier Wasser-Spins in entgegengesetzter Richtung, die sich auf zwei ca. $10\mu\text{m}$ bis 1mm entfernten Molekülen befinden. Räumliche Suszeptibilitätsänderungen auf dieser Längenskala bestimmen den mit ZQC gemessenen Kontrast.

In [185] wurden die Ergebnisse einer bei 4T durchgeführten Invivo-Bildgebungsstudie am Rattenhirn vorgestellt, bei denen ZQC- mit T_2^* - und T_2 -Messungen verglichen worden sind. Mit [188] folgte eine Studie zur ZQC-Bildgebung am *menschlichen* Gehirn, ebenfalls durchgeführt bei 4T.

Für die erstgenannte Studie [185] wurde die in Abb. 3.28 dargestellte Sequenz verwendet. Direkt nach dem ersten (schichtselektiven) 90° -Puls werden die Filtergradienten geschaltet, die die Korrelationslänge festlegen. Für rechteckige Gradienten mit einer Dauer t_c und einer Amplitude G_c ergibt sich eine Korrelationslänge d von

$$d = \frac{\pi}{\gamma G_c t_c} . \quad (3.133)$$

Wie in [185] gezeigt wird, resultiert aus der Subtraktion von zwei Bildern, die jeweils mit Filtergradient in x- und y-Richtung aufgenommen werden, ein Bild dessen Pixelintensitäten zum größten Teil dem ZQC-Signal entsprechen (bis auf einen Proportionalitätsfaktor).

In meiner Sequenz-Implementierung werden trapezoide Filtergradienten mit An- und Abstiegszeiten von $700\mu\text{s}$, einer Plateauzeit von $19300\mu\text{s}$ und einer Stärke von 10 bzw. 20mT/m (auf den Plateaus) verwendet. Dieses entspricht einer Korrelationslänge von 0.4mm bzw. 0.2mm .

Ergebnisse einer Phantom-Messung, die von mir mit dieser Sequenz auf dem 1.5T Magnetom Vision Scanner des FZJ erzielt wurden, sind in den Abbn. 3.29-3.32 dargestellt. Die Messungen wurden an einem mit Wasser gefüllten Kugel-Phantom durchgeführt (ca. 2l Volumen), das in der Mitte eine zylindrische Aussparung mit einem Durchmesser von etwa 5cm aufweist. In diese, ebenfalls mit Wasser befüllte Aussparung wurde ein Bündel von Polymerfasern eingebracht.

Die ('ZQC-gewichteten') Bilder aus Abb. 3.29 stellen das unmittelbare Ergebnis einer Einzelbild-Akquisition mit der ZQC-Sequenz dar. Eine Mittelung über 81 Messungen ergab die in Abb.3.31 gezeigten Bilder. Die zugehörigen Subtraktionsbilder sind in Abb. 3.30 und 3.32 dargestellt.

Ein Vergleich der beiden Subtraktionsbilder in Abb. 3.32 zeigt, dass das Faserbündel im rechten etwas kontrastreicher erscheint als im linken. Dieses könnte so interpretiert werden, dass die typische Längendimension des Faserbündels näher bei 0.2mm liegt als bei 0.4mm .

Die in Abbn. 3.29-3.32 erkennbaren Streifen-Artefakte konnten durch eine Abänderung der ZQC-Sequenz (Abb. 3.28) zum Verschwinden gebracht werden. Hierzu wurde auf den zweiten 180° -Puls verzichtet [188].

MQC-Messungen können ebenso wie die gewöhnlichen Single-Quantum-Messungen diffusionssensitiv ausgelegt werden. Ergebnisse derartiger Messungen sind in [191] beschrieben worden. Der prinzipielle Vorteil derartiger Messungen besteht in einer größeren Empfindlichkeit für Diffusion, da der apparente Diffusionskoeffizient linear mit der MQC-Ordnung ansteigt [191], was die Verwendung kleinerer b-Faktoren erlaubt (dafür nimmt jedoch das SNR ab).

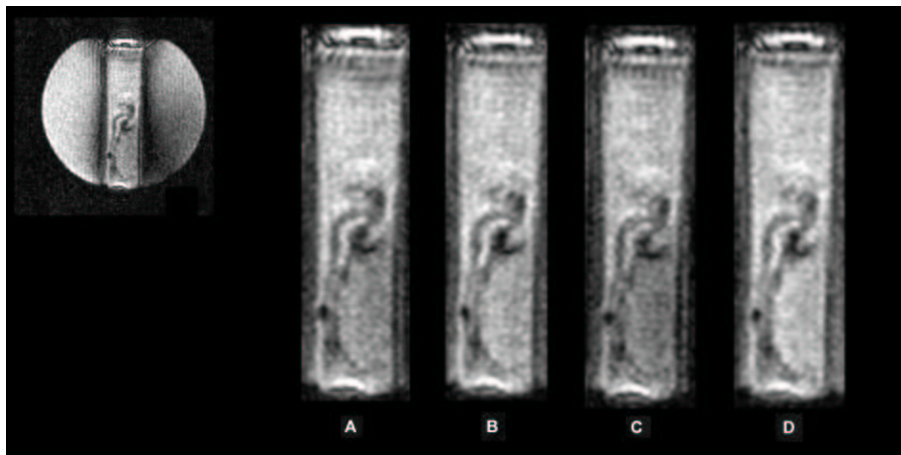


Abbildung 3.29: ZQC-‘gewichtete’ EPI-Bilder von einem Polymerfaser-Bündel. Links oben ist das Phantom gezeigt, in das das Faserbündel eingebracht wurde (Messung mit Filtergradient in y-Richtung). In A-D sind Ausschnittsvergrößerungen von Bildern dargestellt, die für verschiedene Parameterwerte erhalten wurden. A: Filtergradient in y-Richtung, B: Filtergradient in x-Richtung ($G_c = 10\text{mT/m}$ für A,B). C, D: analog zu A,B, aber $G_c = 20\text{mT/m}$. Gemeinsame Parameter: $t_c = 20\text{ms}$, trapezoide Gradienten, Zeit für Gradientenanstieg, -abfall: $700\mu\text{s}$, Plateau-Dauer: 17.3ms . EPI-Parameter: Matrixgröße = 96×128 , $\text{FOV} = (240\text{mm})^2$, Schichtdicke = 5mm , $t_{\text{readout}} = 76.8\text{ms}$. Die Bilder, die sich kaum unterscheiden, zeigen lediglich ‘Roh-Daten’. Für die Identifikation von ZQC-Effekten sind Differenzbilder zu bevorzugen (siehe nächste Abbildung).

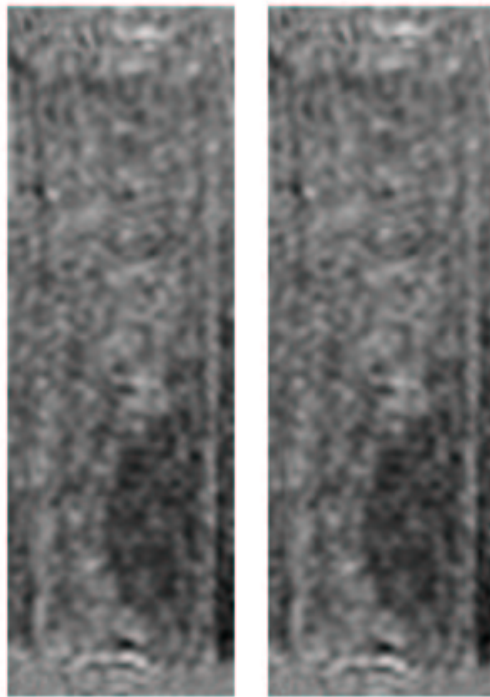


Abbildung 3.30: ZQC-Subtraktions-Bilder zu Abb. 3.29. Links: A-B, Rechts: C-D. Aufgrund des geringen SNR ist es kaum möglich, das Faserbündel zu erkennen.

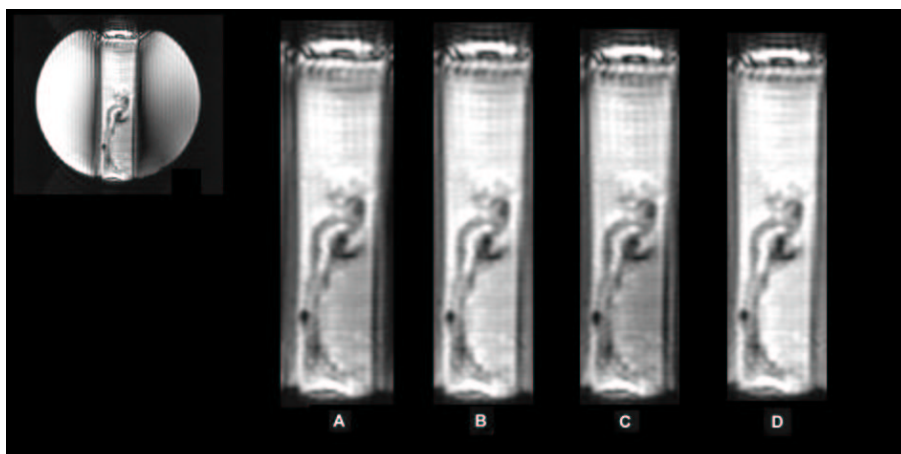


Abbildung 3.31: ZQC-‘gewichtete’ EPI-Bilder, die sich aus der Mittelung von 81 Einzelbildern ergeben haben (sonst analog zu Abb. 3.29). Auch diese ‘Roh-Bilder’ lassen kaum einen ZQC-Effekt erkennen.

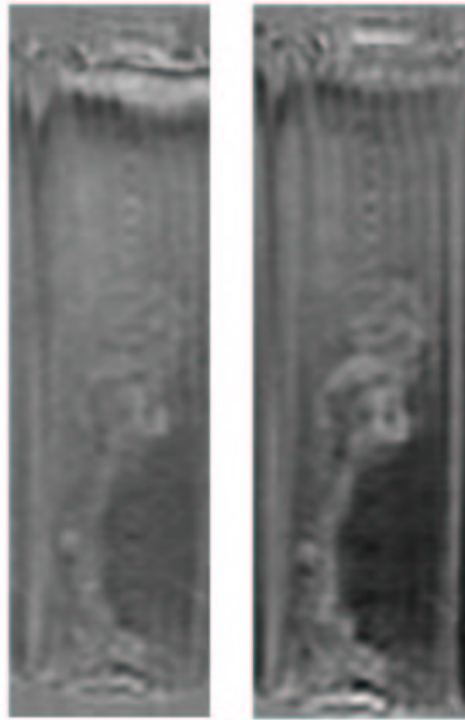


Abbildung 3.32: ZQC-Subtraktions-Bilder zu Abb. 3.31. Die Subtraktion erfolgte wie bei der Erstellung von Abb. 3.30, wobei die untersuchte Struktur jetzt deutlicher hervortritt. Die Unterschiede zwischen dem linken und dem rechten Bild weisen auf eine Abhängigkeit der Messung von der gewählten Korrelationslänge hin (siehe Text).

Kapitel 4

Diffusion in biologischen Systemen

Der Diffusionskoeffizient von Wasser in biologischem Gewebe mit einem typischen Wert von $0.5 \cdot 10^{-9} \text{m}^2/\text{s}$ ist etwa $4\times$ kleiner als der für freie Wasser-Diffusion. Grund für die Verringerung ist eine Hinderung der Diffusion durch die einzelnen Gewebestandteile, wie Fasern, Zell-Organellen und im Wasser gelöste Makromoleküle.

Die Hinderung der Diffusion macht sich erst mit zunehmender Diffusionszeit bemerkbar; bei sehr kurzen Diffusionszeiten ($< 1\text{ms}$, [192]) entspricht die Diffusion praktisch der von freiem Wasser. Für die theoretische Beschreibung der Diffusion im Übergangsbereich zwischen freier und 'asymptotischer Diffusion eignen sich Ansätze, die im Rahmen der Porous-Media-Theorie entwickelt wurden [192].

Aufgrund unzureichender Gradientenhardware ist der Bereich kurzer Diffusionszeiten ($< 10\text{ms}$) für In-vivo-Messungen am menschlichen Gehirn bis jetzt nicht zugänglich. Dieses wäre jedoch wünschenswert, da dann für die Zeitabhängigkeit der Diffusionskoeffizienten elegante theoretische Beschreibungen zur Verfügung stehen (Anwendbarkeit der Störungstheorie).

In Kapitel 6 wird aufgezeigt, wie derartige Messungen durch die Verwendung von Oberflächengradientenspulen realisiert werden können. Für die Untersuchung der prinzipiellen Machbarkeit wurden die Gradientenpulse mit einem TMS-Gerät generiert.

In diesem Kapitel (4) wird zunächst erläutert, durch welche mikroskopischen Effekte Diffusion grundsätzlich beeinflusst werden kann (siehe hierzu auch den Übersichtsartikel [193]).

Danach folgt ein Unterkapitel über die theoretische Beschreibung dieser Effekte sowie abschließend ein Unterkapitel zu Resultaten aus Invivo-Diffusionsmessungen, sowohl von eigenen als auch denen anderer (externer) Arbeitsgruppen.

Behandelt werden sowohl biologische Systeme als auch nicht-biologische, die sich als Modelle für nicht-biologische Systeme eignen.

4.1 Effekte der Mikrostruktur und Mikrodynamik

4.1.1 Temperatur-Abhängigkeit

Ein sehr fundamentaler Einflussfaktor bei Diffusionsprozessen ist die Temperatur, da Diffusion direkt aus der thermischen Bewegung von Molekülen resultiert. Die Empfindlichkeit der Diffusion gegenüber Temperaturänderungen ist hoch; sie beträgt (für Wasser) ca. 2.4% pro 1° C. Daher sollte bei Diffusions-Experimenten der Messparameter Temperatur möglichst genau kontrolliert werden. Bei 20° C beträgt der Diffusionskoeffizient von Wasser (für freie Diffusion) $2 \cdot 10^{-9} \frac{m^2}{s}$ ($\pm 0.05 \frac{m^2}{s}$, siehe [14]).

Aufgrund ihrer Temperatur-Abhängigkeit eignet sich die Diffusion zur Durchführung nicht-invasiver, räumlicher Temperatur-Messungen. Diese erlauben z.B. die Überwachung von Hyperthermie-Behandlungen mittels HF-Strahlung oder Ultraschall und des Einsatzes von Lasern bei Operationen.

Für eine Temperatur-Bestimmung kommen neben den Diffusions-Messungen auch Spektroskopie und T_1 -Messungen als weitere MR-Methoden in Betracht, die in [194] hinsichtlich ihrer Messgenauigkeit verglichen wurden. Die höchste praktisch erzielbare Genauigkeit beträgt dieser Studie zur Folge etwa 0.5° C (bei einer Messung der Verschiebung des Wasser-Peaks). Mit Diffusions-Messungen sei eine Genauigkeit von 0.7° C möglich.

Für Flüssigkeiten wurde semi-empirisch folgender, allgemeiner Zusammenhang zwischen Diffusion und Temperatur gefunden [15]:

$$D = D^\infty e^{-E_a/k_B T}, \quad (4.1)$$

wobei k_B die Boltzmann-Konstante, T die Temperatur und D^∞ der Diffusionskoeffizient ist, der sich bei einer unendlich hohen Temperatur ergeben würde. E_A bezeichnet eine Aktivierungsenergie. Für Wasser (sowohl für Wasser in freier Form als auch für Wasser in Gewebe) wurde gefunden, dass E_A der zum Aufbrechen von

Wasserstoffbrücken-Bindungen erforderlichen Energie entspricht ($E_A = 0.18\text{eV}$). Dieses deutet darauf hin, dass Diffusion mit der kontinuierlichen Auflösung und Neubildung von Wasserstoffbrückenbindungen verbunden ist.

Mit den obigen Werten, $E_A = 0.18\text{eV}$ und $D = 2 \cdot 10^{-9} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$ für $T = 20^\circ\text{C}$, ergibt sich für Wasser $D^\infty = 2.48 \cdot 10^{-6} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$. d.h. die Diffusionsgeschwindigkeit beträgt bei einer ‘unendlich’ hohen Temperatur größenordnungsmäßig nicht mehr $\mu\text{m}/\text{ms}$, sondern mm/ms .

4.1.2 Beschränkte Diffusion

Diese Art der Diffusion (engl.: “restricted diffusion”) liegt vor, wenn Abgrenzungen im Medium verhindern, dass sich Moleküle frei bewegen können [195].

In einem Plot, der die Abhängigkeit der Diffusionslänge gegen die Wurzel der Diffusionszeit zeigt, ist beschränkte Diffusion an einer (monoton steigenden) Sättigungskurve zu erkennen (vgl. Gleichung 3.8). Die Sättigung ist gleichbedeutend damit, dass der gemessene Diffusionskoeffizient für lange Diffusionszeiten auf null abfällt (das von den diffundierenden Spins eingenommene Volumen bleibt mit fortschreitender Zeit konstant). Bei kurzen Diffusionszeiten hingegen diffundieren die Spins frei, da sie die Diffusions-Beschränkung noch nicht ‘spüren’.

Anhand von Modellrechnungen ist es möglich, aus der Zeitabhängigkeit der Diffusion Rückschlüsse auf die Mikrogeometrie der Probe zu ziehen. Ansätze dafür werden im nächsten Unterkapitel (4.2) beschrieben.

Auf beschränkte Diffusion zurückführen lässt sich der sogenannte MONET-Effekt (MONET: Motional Narrowing Edge Enhancement). Dieser Effekt tritt bei der Diffusion von Flüssigkeiten in der Nähe von Oberflächen auf und führt zu einem reduzierten Diffusionskoeffizienten in diesem Bereich (was in diffusionsgewichteten MR-Bildern einer Zunahme der Signalintensität entspricht).

In [196] wurde der MONET-Effekt für den Fall einer eindimensionalen Box untersucht und in [197] für Kugeloberflächen. Die letztgenannte Arbeit (von Puetz et.al.) beinhaltet eine umfassende theoretische Abhandlung, die auch eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Monte-Carlo-Simulation beinhaltet.

Die erste experimentelle Bestätigung der Ergebnisse von Puetz et.al. wurde in [198] erbracht. Ein weitere Verifikation folgte in [199], wo Diffusion in dünnen Glaskapillaren untersucht worden ist. Als weitere Arbeiten zum MONET-Effekt seien [200] und [201] genannt.

In [202] wurde mittels einer Computer-Simulation der Effekt der verwendeten Pulssequenz auf die beobachtete Kantenverstärkung untersucht.

Eine im Kontext dieser Arbeit interessante Anwendung des MONET-Effekts könnte in der Kontrastverstärkung der Grenzfläche zwischen Nervenfaserbündeln und umgebenden Gewebe bestehen. Dann würde jedoch aufgrund der Wasser-Permeabilität des Gewebes an die Stelle der *beschränkten* Diffusion die im nächsten Abschnitt behandelte *gehinderte* Diffusion treten.

4.1.3 Gehinderte Diffusion

Hierbei wird die Diffusion durch Hindernisse verlangsamt. Im Unterschied zu beschränkter Diffusion gibt es jedoch keine Begrenzung für die Diffusionslänge. Gehinderte Diffusion ist dadurch gekennzeichnet, dass sich der Diffusionskoeffizient mit zunehmender Diffusionszeit asymptotisch einem Grenzwert nähert.

Der asymptotische Diffusionskoeffizient lässt durch einen *Tortuosity* (engl. für Gewundenheit)-Parameter λ beschreiben. Dieser ist ein Maß dafür, um wieviel sich im Mittel die zur Überbrückung einer gegebenen Distanz erforderliche Diffusionslänge durch das Vorhandensein der Diffusions-Hindernisse gegenüber einer freien Diffusion vergrößert.

Es gilt folgender Zusammenhang zwischen dem asymptotischen Wert des apparenten Diffusionskoeffizienten ADC (s. Unterkapitel 3.2) und λ :

$$\text{ADC} = D/\lambda^2 \quad (4.2)$$

wobei D den Diffusionskoeffizienten für freie Diffusion bezeichnet.

Die Diffusions-Barrieren können entweder undurchdringbar sein oder eine bestimmte Durchlässigkeit aufweisen. Das Ausmaß der Durchlässigkeit wird durch einen *Permeabilitäts-Koeffizienten* beschrieben (dessen gebräuchliches Symbol “ κ ” ist), der die Dimension einer Geschwindigkeit hat [203].

4.1.4 Anisotrope Diffusion

Ursachen für eine Richtungsabhängigkeit der Diffusion können gehinderte Diffusion und molekulare Anisotropie, wie z.B. bei Flüssigkeitskristallen, sein.

Mit Diffusionstensor-Messungen (siehe Abschnitt 3.5.2) wurde eine anisotrope Diffusion in verschiedenen biologischen Geweben festgestellt, u.a. im Muskel,

in der WM [204] und auch in der GM. Für diese ist, wie gezeigt werden konnte, größtenteils gehinderte Diffusion verantwortlich (siehe Abschnitt 4.1.3).

4.1.5 Diffusion in Mehr-Kompartiment-Systemen

Üblicherweise wird Diffusion durch die Angabe eines ADC-Wertes pro Voxel beschrieben. Dieses setzt voraus, dass die b-Faktor-Abhängigkeit des ADC mono-exponentiell ist. Wie sich bei In-vivo-Messungen am Gehirn gezeigt hat, ist das für b-Faktoren kleiner als 2000smm^{-2} auch tatsächlich der Fall.

Mögliche Abweichungen von einem mono-exponentiellen Verhalten lassen sich darauf zurückführen, dass Voxel verschiedene Gewebearten mit unterschiedlichem Diffusionseigenschaften beinhalten können (“Partial Voluming” [205, 206]) und dass Gewebe seinerseits aus verschiedenen Sub-Kompartimenten, zumindest einer intra- und einer extrazellulären Phase, besteht.

Bei einer hinreichend kurzen Messdauer, die in jeder Untereinheit i eine unbeschränkte Diffusion erlaubt, und der Vernachlässigung von Austausch-Prozessen lässt sich die Signal-Dämpfung beschreiben durch:

$$S/S_0 = \sum_i p_i \exp(-bD_i) , \quad (4.3)$$

wobei die p_i die Konzentration der Wassermoleküle in den Kompartimenten i und die D_i die jeweiligen Diffusionskoeffizienten angeben.

Im Grenzfall sehr langer Diffusionszeiten findet ein vollständiger Austausch zwischen den Kompartimenten statt. Die Diffusion wird dann wieder adäquat durch eine monoexponentielle Funktion beschrieben.

Für den Bereich mittlerer Diffusionszeiten konnte im Fall zweier Kompartimente gezeigt werden, dass die Signalabnahme durch eine biexponentielle Funktion beschrieben wird, für deren Koeffizienten analytische Ausdrücke angegeben werden können [207].

Im Hirngewebe sind die Diffusionskoeffizienten D_i sehr ähnlich. Dieses stellt die Ursache für die beobachtete mono-exponentielle b-Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten im Bereich kleiner b-Faktoren dar.

Bei Diffusion in Mehr-Kompartiment-Systemen kann jedes Kompartiment eine eigene Relaxationzeit aufweisen. Dieser Umstand lässt sich dadurch berücksichtigen, dass die Koeffizienten p_i aus Gleichung 4.3 durch verallgemeinerte Ge-

wichtungsfaktoren ersetzt werden.

4.1.6 Metaboliten

Aus Messungen an Tieren und am menschlichen Gehirn sind In-vivo-Daten sowohl über die betragsmäßige Größe als auch zur Richtungs-Anisotropie der Diffusionskoeffizienten von Molekülen wie Cholin, Kreatin/Phosphor-Kreatin und N-Acetylaspartat gewonnen worden (siehe Referenzen [170]-[175] und Unterkapitel 4.3).

4.2 Theoretische Ansätze

Im folgenden werden eine Reihe verschiedener theoretischer Beschreibungen für Diffusionsvorgänge in biologischem Gewebe und anderen mikroskopisch strukturierten Medien gegeben. Bei der Interpretation von Diffusionsmessungen kommt ihnen eine große Bedeutung zu, wie bereits in der Einführung von Kapitel 3 am Beispiel des q-Space-Imagings erläutert wurde.

Die Größen, für die theoretische Vorhersagen gemacht werden, sind der Propagator, die Magnetisierung, der Diffusionskoeffizient und RTOP.

Der Entwicklung von Diffusions-Theorien liegt teilweise eine kommerzielle Motivation zugrunde. Ein Beispiel dafür ist das Engagement der Erdöl-Industrie, die sich für den Kohlenwasserstoffgehalt von Sandsteinen (poröses Medium) und allgemein für die Beschaffenheit von Böden interessiert [208] (siehe insbesondere Abschnitt 4.2.3).

4.2.1 Monte-Carlo-Simulation

Da es sich bei Diffusion um stochastische Prozesse handelt, bietet sich für die Berechnung der Spin-Ausbreitung unmittelbar die Verwendung von Monte-Carlo-Simulationen an.

Ein wesentlicher Vorteil derartiger Rechnungen ist das Fehlen von Beschränkungen bezüglich der geometrischen Komplexität der Struktur, für die das Diffusionsverhalten simuliert werden soll, und der Randbedingungen. Eine Monte-Carlo-Simulation lässt sich daher im Prinzip leicht an neue Simulations-Probleme anpassen.

Nachteilig ist jedoch, wie unter anderem in [209] und [210] erläutert wird, dass der relative Fehler der berechneten Echo-Amplitude deutlich zunimmt, wenn sie unter 1% der Anfangsamplitude fällt. Um die Abhängigkeit der Diffusion von Modellparametern zu untersuchen, die z.B. die Geometrie oder Randbedingungen beschreiben, ist es erforderlich, die Simulation für eine Vielzahl von Werten des betrachteten Parameters zu wiederholen. Eine Vereinfachung der Berechnung ist möglich, wenn zwischen den Ergebnissen für ähnliche Parameterwerte interpoliert wird.

Grundlagen der Zufallszahl-Generierung und Anwendungsbeispiele für Monte-Carlo-Simulationen (die allerdings nicht mit Diffusion in Zusammenhang stehen) sind in [211] zu finden. Die Anwendung von Monte-Carlo-Simulation zur Untersuchung der Diffusion in Faserbündeln wurde in [218, 219] beschrieben.

Bei analytischen Rechnungen (siehe nachfolgende Abschnitte) verhält es sich mit den Vor- und Nachteilen praktisch genau umgekehrt: Es lassen sich nur relativ einfache Geometrien behandeln, aber dafür können Parameterabhängigkeiten sehr bequem untersucht werden.

Eine Sammlung analytischer Lösungen der Diffusionsgleichungen findet sich in [212] (dort wird u.a. auch die Diffusion in Mehrphasen-Systemen behandelt). Da Diffusion und Wärmeausbreitung aus mathematischer Sicht äquivalent sind, kann für eine theoretische Beschreibung der Diffusion auf theoretische Ergebnisse zur Wärmeausbreitung zurückgegriffen werden (für ein Standardwerk siehe [213]).

4.2.2 Effective-Medium-Theorien (EMT)

Die Berechnung von effektiven Diffusionskoeffizienten, die insbesondere für die Untersuchung von Wasserdiffusion in Faserstrukturen erforderlich ist, geht bis auf Maxwell zurück. Er hatte für die Diffusion in einem Zwei-Phasen-Systemen, das aus einer Suspension aus Kugeln (Phase a) in einem kontinuierlichen Medium (Phase b) besteht, gefunden [214]:

$$\frac{D - D_b}{D + 2D_b} = v_a \frac{D_a - D_b}{D_a + 2D_b}, \quad (4.4)$$

wobei v_a den Volumenanteil der Phase a , D_a ihren Diffusionskoeffizienten, D_b den Diffusionskoeffizienten der Phase b und D den effektiven Diffusionskoeffizienten angibt.

Für den Fall von Zylindern mit unendlicher Diffusivität auf einem quadratischen Gitter in einem Medium mit endlicher Diffusivität wurde von Keller (1963)

folgende Näherungsformel hergeleitet:

$$\frac{D_{\text{eff}}}{D} = \frac{\pi^{\frac{3}{2}}}{2 \{(\pi/4) - f\}^{\frac{1}{2}}}, \quad (4.5)$$

mit $(\pi/4) - f \ll 1$, wobei f den Flächenanteil der Zylinder an einer (quadratischen) Einheitszelle angibt.

Im Fall der Diffusion zwischen äquidistanten, parallelen, permeablen Ebenen ergibt sich nach Tanner folgender effektiver Diffusionskoeffizient [15]:

$$\frac{1}{D_{\text{eff}}} = \frac{1}{D_0} + \frac{1}{\kappa a} \quad (4.6)$$

Hierbei gibt D_0 den Diffusionskoeffizient für die freie Diffusion an und a den Abstand zwischen den Ebenen. Für eine Anwendung auf biologische Systeme erweist sich dieses Modell jedoch als zu einfach [192].

Die genannte Arbeit [192] zeigt, wie ein Modell, das einer experimentellen Verifizierung standhält, stattdessen aussehen kann. Das Modell soll die Diffusion von Wasser in einer Lösung von roten Blutkörperchen (kurz: RBK, med. Bezeichnung: Erythrozyten) beschreiben, die ihrerseits ein biologisches Modell für komplexere Systeme darstellt. Für das Diffusions-Modell werden die RBKs als Kugeln mit einem Radius a und einer Permeabilität κ beschrieben. Weitere Parameter der Theorie sind die intra- und extrazellulären Diffusionskoeffizienten, D_{int} und D_{ext} ; intra- und extrazelluläre Wasser-Konzentrationen (vol/vol), c_{int} und c_{ext} sowie ϕ , der Volumenanteil des extrazellulären Wassers. Es wurde gefunden, dass dieses Modell durch folgende EMT-Formel beschrieben wird:

$$\left(\frac{D_{\text{eff}} c_{\text{eff}} - D_1 c_{\text{int}}}{D_{\text{ext}} c_{\text{ext}} - D_1 c_{\text{int}}} \right) \left(\frac{D_{\text{ext}} c_{\text{ext}}}{D_{\text{eff}} c_{\text{eff}}} \right)^{1/3} = \phi, \quad (4.7)$$

wobei

$$D_1 c_{\text{int}} = \frac{\kappa a D_{\text{int}} c_{\text{int}}}{\kappa a + D_{\text{int}} c_{\text{int}}}. \quad (4.8)$$

und $c_{\text{eff}} = \phi c_{\text{ext}} + (1 - \phi) c_{\text{int}}$.

Im Grenzfall $\phi = 0$ ergibt Formel 4.7

$$1/D_{\text{eff}} = (1/D_{\text{int}}) + c_{\text{int}}/(\kappa a) \quad (4.9)$$

und bei $\kappa \rightarrow 0$

$$D_{\text{eff}} c_{\text{eff}} = D_{\text{ext}} c_{\text{ext}} \phi^{3/2}. \quad (4.10)$$

Im folgenden soll kurz die Idee der in [192] ausführlich beschriebenen Herleitung von Gleichung 4.7 umrissen werden, da die Herleitung für Effective-Medium-Theorien typisch ist.

Als Ausgangssituation wird ein Konzentrationsgradient von markierten Wasser-Molekülen angenommen. Der durch diesen hervorgerufene Fluss der markierten Wasser-Moleküle werde durch eine einzelne Zelle gestört. Als nächstes wird angenommen, dass N Zellen gleichförmig innerhalb einer kugelförmigen Region mit dem Radius R verteilt sind. Wenn die Zellen hinreichend weit voneinander entfernt sind, ist die gesamte Störung in einem Abstand $r \gg R$ von der Kugel dann N mal der Störung einer einzigen Zelle im Mittelpunkt der Region. Durch Gleichsetzen der Ausdrücke für diese gestörte Konzentration mit dem entsprechenden Ausdruck für eine einzige, große Kugel mit dem Radius R und einem effektiven Diffusionskoeffizienten D_{eff} ergibt sich

$$\frac{D_{\text{eff}}c_{\text{eff}} - D_2c_2}{D_{\text{eff}}c_{\text{eff}} + D_2c_2} = f \frac{D_{\text{in}}c_1 - D_2c_2}{D_{\text{in}}c_1 + 2D_2c_2}. \quad (4.11)$$

Diese Gleichung ist allerdings nur für verdünnte Lösungen gültig und muss, um Gleichung 4.7 zu erhalten, inkrementell angewendet werden, d.h. nach jedem Hinzufügen weiterer Zellen.

In [215, 216] wurden analytische Ausdrücke für die Wasser-Diffusion in Gewebe angegeben, von denen einige im folgenden aufgeführt werden sollen.

Für die Herleitung der nachstehenden Gleichungen für den apparenten Diffusionskoeffizienten wurde angenommen, dass das Gewebe aus quaderförmigen, flüssigkeitsgefüllten Zellen besteht (s. Abb. 4.1). Der intrazelluläre Diffusionskoeffizient sei mit D_I , der extrazelluläre mit D_E bezeichnet ($D_E > D_I$). Für den Fall unendlich langer Diffusionszeiten wurden zwei Näherungen gefunden, die sich an die Berechnung des Gesamtwiderstands von Widerstandsnetzwerken anlehnen:

Die grundlegende Herleitungs-Idee besteht darin, einen Dichtegradienten entlang der Röhren anzunehmen. Der Fluss, der sich durch diesen Dichtegradienten ergibt, ist bestimmt durch die Gewebe-Permeabilität. Zunächst werden für diese Ausdrücke angegeben, aus denen dann über die Beziehung $P = D/L$ (L : Länge) die gesuchten Diffusionskoeffizienten abgeleitet werden.

Die erste (Parallel-Series Approximation) nimmt an, dass die Probe aus zwei Arten von Röhren besteht, die hier A- und B-Röhren genannt werden. Die A-Röhren, deren Querschnitt dem der Zellen entspreche, sollen die Zellen entlang einer Koordinatenachse samt der dazwischen befindlichen extrazellulären Flüssigkeit aufnehmen. Die B-Röhren sollen den extrazellulären Zwischenraum abdecken. Es wird angenommen, dass die Flusslinien entlang der Längsachse der

Röhren (in x-Richtung) verlaufen. Für den effektiven Diffusionskoeffizienten der einzelnen Zellen ergibt sich dann:

$$D_C = \left[\frac{2}{Pl_x} + \frac{1}{D_I} \right]^{-1}. \quad (4.12)$$

Für das gesamte Gewebe folgt hieraus:

$$\text{ADC}_x^{PS} (\Delta \rightarrow \infty) = \frac{l_y l_x}{a_y a_z} \frac{a_x}{\frac{l_x}{D_C} + \frac{a_x - l_x}{D_E}} + \frac{a_y a_x - l_y l_z}{a_y a_z} D_E, \quad (4.13)$$

wobei D_E den Diffusionskoeffizienten des extrazellulären Wassers angibt. Die Bedeutung der übrigen Variablen ist aus Abb. 4.1 ersichtlich.

Die zweite Näherung (Series-Parallel Approximation) geht davon aus, dass die Proben aus zwei Arten von Schichten, hier A- und B-Schichten genannt, aufgebaut sind. In den A-Schichten, deren Dicke der Kantenlänge der Zellen entsprechen soll, befinde sich jeweils eine Schicht von Zellen einschließlich des extrazellulären Wassers zwischen den Zellen. Die B-Schichten sollen lediglich aus extrazellulärem Wasser bestehen und den Raum zwischen den A-Schichten füllen.

Bei einem Konzentrationsgradienten senkrecht zu den Schichten, sind die Flusslinien gerade und verlaufen in beiden Schichttypen senkrecht zu den Schichten. Die resultierende Näherungsformel lautet dann:

$$\text{ADC}_x^{SP} (\Delta \rightarrow \infty) = a_x \left[\frac{l_x a_y a_z}{l_y l_z D_C + (a_y a_z - l_y l_z) D_E} + \frac{a_x - l_x}{D_E} \right]^{-1}. \quad (4.14)$$

Ausdrücke speziell für die Diffusion in Faserbündeln lassen sich dadurch erhalten, dass man in Gleichungen 4.13 und 4.14 eine Längendimension als unendlich betrachtet (z.B. $l_z, a_z \rightarrow \infty$).

Wenn $l = l_x = l_y$ gesetzt wird, lauten die Ergebnisse, ausgedrückt in den Variablen l und $f = l^2/a^2$, dem Volumenanteil des intrazellulären Wassers,

$$\text{ADC}_T^{PS} (\Delta \rightarrow \infty) = \frac{\sqrt{f}}{\frac{\sqrt{f}}{D_C} + \frac{(1-\sqrt{f})}{D_E}} \quad (4.15)$$

(T: transversal) sowie

$$\text{ADC}_T^{SP} (\Delta \rightarrow \infty) = \left[\frac{\sqrt{f}}{\sqrt{f} D_C + (1-\sqrt{f}) D_E} + \frac{(1-\sqrt{f})}{D_E} \right]^{-1} \quad (4.16)$$

Für die Richtung parallel zu den Fasern gilt:

$$\text{ADC}_{\parallel}^{PS} (\Delta \rightarrow \infty) = \text{ADC}_{\parallel}^{SP} (\Delta \rightarrow \infty) = f D_I + (1-f) D_E. \quad (4.17)$$

In [215] wird gezeigt, dass beide Näherungen (“SP” und “PS”) für die Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von der Permeabilität recht ähnliche Ergebnisse liefern, die zudem gut mit denen einer numerischen Simulationen und denen anderer, bekannter Näherungsformeln übereinstimmen.

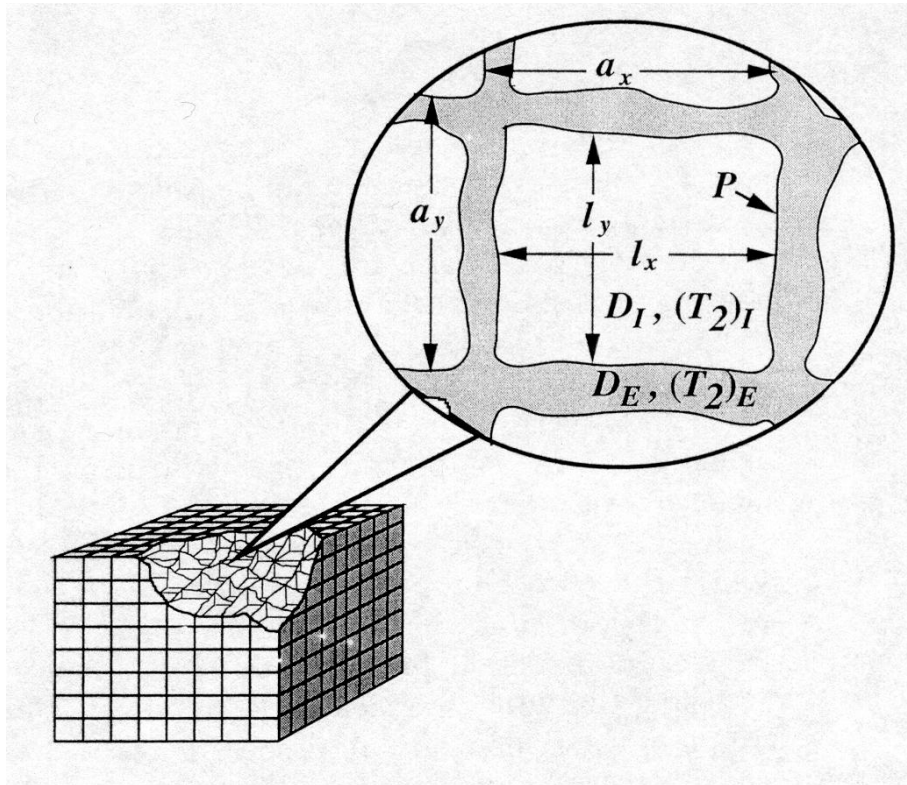


Abbildung 4.1: Geometrisches Gewebemodell [215]. Eine Zelle sei beschrieben durch eine Box der Größe $l_x \times l_y \times l_z$ umgeben von einer Membran mit der Permeabilität P . Intrazelluläre Wassermoleküle sollen einen Diffusionskoeffizient D_I haben und ihre transversale Magnetisierung relaxiere mit einer charakteristischen Zeit $(T_2)_I$. Die Zellen seien auf einem periodischen Gitter mit den Gitterkonstanten a_x, a_y, a_z angeordnet. Die extrazellulären Wassermoleküle seien charakterisiert durch D_E und $(T_2)_E$.

Für eine genauere Modellierung der Diffusion in Nervenfaserbündeln sollte für den Durchmesser der Nervenfasern eine Verteilungsfunktion angesetzt und eine stochastische Anordnung der Fasern angenommen werden. Es ist jedoch zu erwarten, dass die Unterschiede zu einfacheren Modellen relativ gering ausfallen und sich nur mit sehr starken Gradienten nachweisen ließen. Eine Bestätigung hierfür stellt [217] dar. In dieser Arbeit wurden für die Berechnung der Diffusionshinderung in Gewebe (einem Faserbündel) digitalisierte Mikroskop-Aufnahmen

verwendet. Wie sich zeigte, fielen die beobachteten Änderungen gegenüber Vorhersagen einfacherer Modelle sehr gering aus.

Eine wesentliche Einschränkung obiger Approximationsformeln bei der Berechnung von Diffusionskoeffizienten für Faserbündel besteht darin, dass sich die einzelnen Fasern nicht berühren dürfen. Bei Monte-Carlo-Simulationen hingegen würde dies [218, 219] keinen Unterschied machen.

4.2.3 Porous-Media-Theorien

Hierunter sollen theoretische Beschreibungen der Zeitabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten einer Flüssigkeit in einem porösen Medien verstanden werden¹. Einen Überblick über die (so definierte) Porous-Media-Theorie gibt [220]. Bei dieser Theorie wird angenommen, dass beschränkte Diffusion vorliegt und dass die Diffusion über ein makroskopisches Volumen (z.B. ein Voxel) gemittelt isotrop ist.

Zu den Informationen, die durch Porous-Media-Theorien zugänglich sind, zählen die Größe, Konnektivität, Größenverteilung und Form der Poren.

In dem folgenden Unterabschnitt werden Gleichungen für den Fall von PGSE-Messungen angegeben und in dem darauf folgenden Gleichungen für Messungen mit zeitlich konstanten Gradienten.

PGSE-Messungen

Wie von Mitra et. al. gezeigt wurde [221, 222], lässt sich die Zeitabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von Wasser in porösen Medien durch folgende Gleichung beschreiben²:

$$\frac{D(t)}{D_0} = 1 - \frac{4}{9\sqrt{\pi}} \frac{S}{V_P} (D_0 t)^{\frac{1}{2}} - \frac{S}{V_P} \left(\frac{1}{2} \left\langle \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right\rangle - \frac{\rho S}{V_P} \right) (D_0 t) + O\left((D_0 t)^{\frac{3}{2}}\right), \quad (4.18)$$

wobei sich die Güte dieser Näherungsformel mit zunehmender Diffusionszeit reduziert (eine Berechnung von $D(t)$ kann allgemein anhand von Gleichung 3.8 erfolgen: $D(t) = \langle r^2(t) \rangle / (6t)$, wobei $\langle r^2(t) \rangle$ durch eine analytische oder numerische Rechnung zu bestimmen ist). R_1 und R_2 geben die beiden Haupt-Krümmungsradien an, D_0 den Diffusionskoeffizient von Wasser ohne Diffusionsbarrieren und V_P das Porenvolumen. Die spitzen Klammern in obiger Gleichung stehen für eine

¹In der Literatur werden teilweise unter dem Begriff “Porous-Media-Theorie” auch andere theoretische Ansätze, wie das q-Space-Imaging, subsummiert.

²Zu Gleichung 4.18 analoge Formeln sind für das als “Hearing the shape of the drum” bekannte Problem hergeleitet worden [223].

Mittelung über die Poren-Oberfläche. Ihr Flächeninhalt sei mit S und ihre Oberflächenrelaxivität mit ρ bezeichnet.

In Arbeiten, die von obiger Gleichung Gebrauch machen, wird oft nur der erste Term nach der "1" berücksichtigt, der im folgenden mit ΔD_1 bezeichnet wird. Dies ist hinreichend für eine experimentelle Bestimmung des Oberflächen-Volumen-Verhältnisses, einer für die geometrische Charakterisierung der Mikrostruktur wichtigen Größe.

Die durch diesen Term beschriebene Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten $D(t)$ von $\frac{S}{V_P}$ lässt sich qualitativ wie folgt herleiten: Die Spins jener Moleküle, die sich in einer Grenzflächen-Schicht mit der Dicke $l_d = (D_0 t)^{\frac{1}{2}}$ aufhalten, weisen gegenüber den anderen Spins der Pore einen verringerten Diffusionskoeffizienten $D(t) < D_0$ auf. Das Volumen dieser Grenzschicht beträgt $V_S = S l_d$. Wenn das Gesamtvolumen mit V bezeichnet wird, ergibt sich für den Anteil der mit der Grenzfläche wechselwirkenden Spins $V_S/V = S l_d/V = S (D_0 t)^{1/2}/V$. Dieses entspricht bis auf einen Proportionalitätsfaktor dem gesuchten ΔD_1 .

Nach Gleichung 4.18 hat der Abfall des Diffusionskoeffizienten bei $t = 0$ eine unendliche Steigung. Dieses weist darauf hin, dass Oberflächeneffekte auch dann relevant sein können, wenn $\sqrt{D_0 t}$ klein gegenüber der Porengröße ist. Ein weiteres Merkmal obiger Gleichung besteht darin, dass der führende Term nicht von der Oberflächenrelaxivität ρ abhängt.

In [208] wird darauf hingewiesen, dass das Oberflächen-Volumen-Verhältnis auch aus einer Messung des Relaxationsverlaufs bestimmt werden kann (siehe Abschnitt 4.2.8).

Für lange Diffusionszeiten, wenn die Spins die Verbindungen zwischen den Poren 'abtasten', wird die Diffusion durch folgende Gleichung beschrieben [224]:

$$\frac{D(t)}{D_0} = \frac{1}{\alpha} + \frac{\beta_1}{t} - \frac{\beta_2}{t^{3/2}}, \quad (4.19)$$

was sich im Grenzfall $t \rightarrow \infty$ vereinfacht zu

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{D(t)}{D_0} = \frac{1}{\alpha}. \quad (4.20)$$

Der Parameter α gibt hierbei die Tortuosity des Porenraums an, analog zu λ in Gleichung 4.2 ($\alpha = \lambda^2$). Bei In-vivo-Anwendungen gilt es aber zu berücksichtigen, dass in biologischem Gewebe α nicht nur durch die Vernetzung der 'Poren' bestimmt wird, sondern z.B. auch durch die Permeabilität der Zellmembranen, was die Interpretation des Parameters erschwert.

Mittels Pade-Approximation zwischen den beiden Grenzfällen der Gleichungen 4.18 und 4.20 erhält man [224]:

$$\frac{D(t)}{D_0} = 1 - \left(1 - \frac{1}{\alpha}\right) \frac{c\sqrt{t} + (1 - 1/\alpha)t/\theta}{(1 - 1/\alpha) + c\sqrt{t} + (1 - 1/\alpha)t/\theta}, \quad (4.21)$$

wobei $c = (4/9\sqrt{\pi})(S/V)\sqrt{D_0}$ und θ ein Fit-Parameter mit der Dimension Zeit ist.

Eine Erweiterung von Gleichung 4.18 für Gradienten mit nicht vernachlässigbar kurzer Länge wurde in [224, 225] angegeben. Diese besteht darin, t auf der rechten Seite von 4.18 durch eine 'effektive' Zeit Δ_c zu ersetzen, wobei

$$\begin{aligned} [\Delta_c(\Delta, \delta, T)]^{\frac{1}{2}} = \\ \frac{\left[\frac{1}{2}\phi(\Delta) - \frac{1}{2}\phi(T/3) + \frac{1}{4}\phi(\Delta - T/3) + \frac{1}{4}\phi(\Delta + T/3)\right] - 0.147(2\delta/\pi)^{3/2}}{\Delta - \delta/8 - T/6} \end{aligned} \quad (4.22)$$

und

$$\phi(\tau) = \frac{1}{4} \left(\frac{\delta}{\pi}\right)^{\frac{3}{2}} \int_0^\pi \int_0^\pi \left|x_1 - x_2 + \frac{\pi\tau}{\delta}\right|^{\frac{3}{2}} \sin(x_1) \sin(x_2) dx_1 dx_2. \quad (4.23)$$

Diese Modifikation gilt für STEAM-Messungen mit zwei Paaren von bipolaren Gradienten-Pulsen. Die Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten 90° -Puls wird mit T bezeichnet, die zwischen dem dem ersten und dem dritten mit Δ . Die Dauer eines Gradienten-Puls wird wie üblich mit δ bezeichnet.

Messungen mit konstanten Gradienten

Hier sei der Fall des klassischen Hahn-Spin-Echo-Experiments [66] betrachtet, der gewissermaßen die logische Fortsetzung der soeben beschriebenen Messungen mit Gradientenpulsen nicht-vernachlässigbarer Länge darstellt.

Die Verallgemeinerung von Gleichung 3.30, die die Signalabnahme aufgrund freier Diffusion beschreibt, für die Diffusion in porösen Medien wurde in [201] beschrieben. Wenn die Einstrahlung des 180° -Pulses zum Zeitpunkt τ (\equiv Diffusionszeit) erfolgt, beträgt die Signalintensität zum Echozeitpunkt $T_E = 2\tau$:

$$M(2\tau) = \exp \left[-2D_{\text{eff}}g^2\tau^3/3 + \mathcal{O} \left(D_0^{5/2}g^4\tau^{13/2}S/V \right) \right], \quad (4.24)$$

wobei

$$D_{\text{eff}}(2\tau) = D_0 \left[1 - \alpha\sqrt{D_0\tau}(S/V) + \dots \right], \quad (4.25)$$

$$\alpha = 32 (2\sqrt{2} - 1) / 105\sqrt{\pi} \quad (4.26)$$

und $g = \gamma \nabla B_z$. Gleichung 4.24 ist gültig für kurze Zeiten τ , d.h. $(D_0\tau)^{\frac{1}{2}}$ muss z.B. kleiner sein als der mittlere Porendurchmesser.

Theoretische Ergebnisse für die CPMG-Messungen mit konstantem Diffusionsgradienten finden sich in [233]. Dort wurde anhand von zwei System-Parametern zwischen drei verschiedenen Diffusions-Regimen unterschieden (Freie Diffusion, ‘Lokalisation’ und Bewegungsmittelung).

4.2.4 q-Space-Imaging

Bei der Einführung des q-Space-Imagings in Abschnitt 3.2.2 wurde ein mittlerer Propagator \overline{P}_S für den Fall unendlicher Echozeiten angegeben (Gleichung 3.46). Wie sich zeigte, stimmt dieser mit der Autokorrelationsfunktion der Teilchendichte überein.

Bei *endlichen*, d.h. nicht infinitesimal kurzen Diffusionszeiten kann ein so allgemeines Ergebnis nicht erwartet werden. Allerdings wurden von Mitra et.al. eine Verallgemeinerung von Gleichung 3.46 für poröse Medien gefunden, die es erlaubte, die Ergebnisse einer Monte-Carlo-Simulation mit beachtlicher Genauigkeit zu reproduzieren [221]. Die vorgeschlagene phänomenologische Ansatz-Funktion

$$\overline{P}_S(\vec{r} - \vec{r}_1, t) = \frac{C(t)}{[4\pi D_1(t)t]^{d/2}} \exp\left[-\frac{(\vec{r} - \vec{r}_1)^2}{4D_1(t)t}\right] S(\vec{r} - \vec{r}_1), t \geq 0, \quad (4.27)$$

gilt für nicht zu kurze Diffusionszeiten. Diese müssen der Bedingung

$$(D_0t)^{1/2} \gg a \quad (4.28)$$

genügen, wobei a die typische Porengröße angibt. Bei einem D_0 von $10e - 9\text{m}^2\text{s}$ und $a = 1\mu\text{m}$, beispielsweise, ergibt sich die Forderung $t \gg 1\text{ms}$. Mit $S(\vec{r} - \vec{r}_1)$ ist die Autokorrelationsfunktion zur Dichtefunktion $\chi(\vec{r})$ bezeichnet ($\chi = 1$ für \vec{r} innerhalb der flüssigen und $\chi = 0$ für \vec{r} innerhalb der festen Phase):

$$S(\vec{r} - \vec{r}_1) = \frac{1}{V_P} \int d\vec{R}' \chi(\vec{r} + \vec{R}') \chi(\vec{r}_1 + \vec{R}') . \quad (4.29)$$

In Gleichung 4.27 bezeichnen $C(t)$ und $D_1(t)$ Normierungskonstanten, die gleichzeitig den beiden folgenden Normierungsbedingungen genügen müssen:

$$\int d\vec{r} G_A(\vec{r}, t) = 1 \quad (4.30)$$

und

$$\int d\vec{r} G_A(\vec{r}, t) r^2 = \langle |\vec{r}(t) - \vec{r}(0)|^2 \rangle = 2dtD(t) . \quad (4.31)$$

Der zeitabhängige Vorfaktor, durch den sich Gleichung 4.27 von Gleichung 3.46 unterscheidet, konvergiert für $t \rightarrow \infty$ (erwartungsgemäß) gegen 1.

Gegenüber [221] wird in [210] zusätzlich zur Diffusion auch Relaxation berücksichtigt.

Mit q-Space-Imaging kann auch die Konnektivität von Poren untersucht werden [17, 226]. Konnektivität meint hierbei die Verbindung benachbarter Poren durch feine Kapillare. Die Position der Poren (bzw. deren Mittelpunkt) seien beschrieben durch \vec{r}_{0i} und ihre Dichte durch $\rho_{0i}(\vec{x})$, mit $i = 1 \dots N$ als Porennummer und \vec{x} als dem Abstand vom Porenmittelpunkt.

Zur Dichte in jedem Raumpunkt tragen im Prinzip die Dichtefunktionen aller Poren bei, jedoch reicht es in vielen Fällen, nur die Poren in unmittelbarer Nachbarschaft eines gegebenen Raumpunktes zu berücksichtigen.

Für einen Raumpunkt \vec{r} lassen sich die einzelnen Beiträge in folgendem Vektor zusammenfassen:

$$\vec{\rho}(\vec{r}) = \frac{1}{N} [\rho_{01}(\vec{r} - \vec{r}_{01}), \dots, \rho_{0i}(\vec{r} - \vec{r}_{0i}), \dots, \rho_{0N}(\vec{r} - \vec{r}_{0N})]^T \quad (4.32)$$

Die Konnektivität sei beschrieben durch eine Matrix \mathbf{C} mit den Elementen $C_{ij} \in \{0, 1\}$ und der Normierungsbedingung $\forall_i \sum_{j=1}^N C_{ij} = 1$. Mit diesen Definitionen folgt für die Echoamplitude im Grenzfall unendlich langer Echozeiten: [17]:

$$E_\infty(\vec{q}) = \frac{1}{N} \int \int \vec{\rho}^T(\vec{r}) \mathbf{C} \vec{\rho}(\vec{r}') \exp[i2\pi\vec{q} \cdot (\vec{r}' - \vec{r})] d\vec{r} d\vec{r}' \quad (4.33)$$

Eine Verallgemeinerung von PGSE-Messungen besteht darin, anstelle von einem Gradientenpuls-Paar vor der Signal-Akquisition mehrere Gradientenpuls-Paare mit variierender Gradientenrichtung zu schalten [87]. Damit kann die intrinsische Mehrdeutigkeit des q-Space-Imagings teilweise aufgehoben werden. Unter anderem wird es möglich, zwischen einer elliptischen und nicht-elliptischen Porenform zu unterscheiden, oder festzustellen, ob eine beobachtete Diffusions-Anisotropie auf die mikroskopische Struktur zurückzuführen ist, oder auf eine molekulare Materialeigenschaft.

Welche Auswirkung eine nicht-vernachlässigbar kurze Dauer der Diffusions-Gradienten auf die Interpretation von PGSE-Messungen hat, ist in [227] und [228] untersucht worden. Mitra et. al. [228] gehen bei ihrer Analyse vom q-Space-Imaging aus: Für eine Probe aus porösem Material würde ein Poren-Volumen suggeriert, das kleiner ist als das tatsächliche Volumen.

Zur Vermeidung derartiger Messfehler wurde in [228] eine Verallgemeinerung des q-Space-Imagings eingeführt, das *COM*-q-Space-Imaging (COM = Center-Of-Mass). COM bezieht sich dabei auf die Schwerpunkte der Trajektorien, die die Spins während des Anliegens der Gradienten beschreiben.

Bei diesem erweiterten q-Space-Imaging wird von folgender Gleichung für die Magnetisierung M ausgegangen:

$$M[\vec{q}, \delta, t] = C(t) \int d\vec{r} d\vec{r}' \exp\left(i\vec{q} \cdot (\vec{r} - \vec{r}')\right) \times G_0\left(\vec{r} - \vec{r}', D(t)t\right) V p_{\text{cm}}(\vec{r}, \delta) p_{\text{cm}}(\vec{r}', \delta), \quad (4.34)$$

wobei

$$G_0(\vec{r}, Dt) = \exp\left(-r^2 / (4Dt)\right) / (4\pi Dt)^{3/2}. \quad (4.35)$$

Hierbei bezeichnet $p_{\text{cm}}(\vec{r}, \delta)$ die COM-Verteilungs-Funktion, die die Wahrscheinlichkeit angibt, den COM eines Random-Walks der Dauer δ an der Position \vec{r} zu finden. $C(t)$ und $D(t)$ sind Normierungskonstanten, deren Festlegung wie bei Gleichung 4.27 erfolgt. Die erste Bedingung ist $M[\vec{0}, \delta, 1] = 1$. Die zweite Bedingung besteht darin, dass das gemessene mittlere Abstandskadrat gleichgesetzt wird mit dem, das aus Gleichung 4.34 folgt. Mit V wird das Gesamt-Volumen der Probe bezeichnet (feste und flüssige Phase).

4.2.5 Eigenmoden-Ansatz

Diffusion in porösen Medien lässt sich sehr allgemein durch Eigenzustände (der Magnetisierung) beschreiben, aus denen sich dann experimentell zugängliche Größen ableiten lassen.

Die Diffusions-Eigenzustände eines porösen Mediums sind die Lösungen des Eigenwert-Problems

$$\mu\psi_\mu + D_p \nabla^2 \psi_\mu = 0 \quad (4.36)$$

(innerhalb des Porenraums, D_p : Diffusionskoeffizient des 'freien' Füllmediums) und

$$\frac{\partial \psi_\mu}{\partial n} + \frac{\rho}{D_p} \psi_\mu = 0 \quad (4.37)$$

(an der Poren-Matrix-Grenzfläche; der erste Term auf der linken Seite von Gleichung 4.37 bezeichnet die räumliche Ableitung von ψ_μ längs der Oberflächennormalen). Hierbei gibt μ den Eigenwert und $\psi_\mu(\vec{r})$ die Eigenfunktion an und ρ die Oberflächenrelaxivität, die ein Maß für die Fähigkeit der Porenoberfläche zur Erhöhung der Relaxationsrate ist und die Dimension einer Geschwindigkeit besitzt (Materialkonstante; für Gestein typischerweise Nanometer bis Mikrometer

pro Sekunde).

Es kann gezeigt werden, dass die Eigenwerte alle reellwertig und größer null sind, wenn $\rho > 0$ [229], und dass Eigenfunktionen, die zu verschiedenen Eigenwerten gehören, zueinander orthogonal sind und auf 1 normiert werden können, d.h.

$$\int_{V_P} dV \psi_\mu^* \psi_\nu = \delta_{\mu\nu} . \quad (4.38)$$

In diesen Eigenzuständen kann eine Entwicklung des (Diffusions-)Propagators durchgeführt werden. Diese lautet für einen vollständigen Satz von Zuständen $\{\psi_\mu\}$:

$$P_S(\vec{r}, \vec{r}') = \sum_\mu e^{-\mu t} \psi_\mu(\vec{r}) \psi_\mu^*(\vec{r}') . \quad (4.39)$$

Mit Gleichung 3.41 lässt sich aus dem Propagator die PGSE-Echoamplitude (äquivalent zur Magnetisierung) ableiten. Mit dem obigen Propagator (Gleichung 4.39) ergibt sich für die Magnetisierung

$$M(\vec{q}, t) = \sum_\lambda e^{-\lambda t} |\tilde{\psi}_\lambda(\vec{q})|^2 , \quad (4.40)$$

wobei $\tilde{\psi}_\lambda(\vec{q})$ die Fourier-Transformierte von $\psi_\lambda(\vec{r})$ ist, beschränkt auf den Porenraum V_P ,

$$\tilde{\psi}_\lambda(\vec{q}) = \frac{1}{V_P} \int_{V_P} dV \psi_\lambda(\vec{r}) e^{-i\vec{q}\cdot\vec{r}} . \quad (4.41)$$

Die Anwendung dieses Ansatzes für die Modellierung der Diffusion in porösen Medien mit periodischen Strukturen wurde in [230] (ohne Wand-Relaxation) und in [231] (mit Wand-Relaxation) beschrieben. In [229] folgte eine Verallgemeinerung auf Strukturen mit beliebiger Geometrie.

Ein wichtiges Ergebnis aus [229] besteht darin, dass es aus theoretischer Sicht möglich ist, dass der Diffusionskoeffizient $D(t)$ für mittlere Diffusionszeiten einen Anstieg aufweist. Experimentell wurde bislang jedoch nur ein monotoner Abfall des Diffusionskoeffizienten beobachtet.

Mit dem Eigenmoden-Ansatz wurden exakte Lösungen für den Propagator einfacher Geometrien und die zugehörigen Ausdrücke für die PGSE-Amplitude hergeleitet. Es folgen Formeln für die PGSE-Amplitude bei planaren, sphärischen und zylindrischen Geometrien [232]. Die Oberflächen-Relaxivität sei durchgängig mit ρ bezeichnet.

Planare Pore

Der Diffusionsgradient werde angelegt entlang der z-Richtung, die senkrecht zu zwei parallelen Begrenzungsflächen orientiert sei. Die Ebenen sollen einen Abstand von $2a$ zueinander haben und sich an den Stellen $z = \pm a$ befinden. Der Abstand $2a$ wurde gewählt, um die die Ergebnisse besser mit denen für eine Kugel (s.u.) vergleichen zu können.

Für die Echo-Amplitude gilt:

$$\begin{aligned}
 E(q, \Delta) = & \sum_{n=0}^{\infty} \exp \left[-\frac{\xi_n^2 D \Delta}{a^2} \right] 2 (1 + \sin(2\xi_n) / 2\xi_n)^{-1} \\
 & \times \frac{[(2\pi qa) \sin(2\pi qa) \cos \xi_n - \xi_n \cos(2\pi qa) \sin \xi_n]^2}{[(2\pi qa)^2 - \xi_n^2]^2} \\
 & + \sum_{m=0}^{\infty} \exp \left[-\frac{\zeta_m^2 D \Delta}{a^2} \right] 2 (1 - \sin(2\zeta_m) / 2\zeta_m)^{-1} \\
 & \times \frac{[(2\pi qa) \cos(2\pi qa) \sin \zeta_m - \zeta_m \sin(2\pi qa) \cos \zeta_m]^2}{[(2\pi qa)^2 - \zeta_m^2]^2}. \quad (4.42)
 \end{aligned}$$

Hierbei bezeichnen ξ_n und ζ_m die Lösungs-Eigenwerte, die gegeben sind durch

$$\xi_n \tan(\xi_n) = \rho a / D \quad (4.43)$$

und

$$\zeta_m \cot(\zeta_m) = -\rho a / D. \quad (4.44)$$

Zylindrische Pore

Es wird die Diffusion in einem Zylinder mit Radius a betrachtet. Die longitudinale Symmetrieachse falle mit der z-Achse zusammen und der Diffusionsgradient werde in einer dazu orthogonalen Richtung angelegt.

Als Signalintensität ergibt sich in diesem Fall:

$$\begin{aligned}
 E(q, \Delta) = & \sum_k 4 \exp \left[-\beta_{0k}^2 D \Delta / a^2 \right] \frac{\beta_{0k}^2}{[(\rho a / D)^2 + \beta_{0k}^2]} \\
 & \times \frac{\{(2\pi qa) J'_0(2\pi qa) + (\rho a / D) J_0(2\pi qa)\}^2}{[(2\pi qa)^2 - \beta_{0k}^2]^2} \\
 & + \sum_{nk} 8 \exp \left[-\beta_{nk}^2 D \Delta / a^2 \right] \\
 & \times \frac{\beta_{nk}^2}{[(\rho a / D)^2 + \beta_{nk}^2 - n^2]}
 \end{aligned}$$

$$\times \frac{\{(2\pi qa) J'_n(2\pi qa) + (\rho a/D) J_n(2\pi qa)\}^2}{[(2\pi qa)^2 - \beta_{nk}^2]^2}. \quad (4.45)$$

Die J_n bezeichnen die (zylindrischen) Besselfunktionen und die β_{nk} die Eigenwerte, für die gilt:

$$\beta_{nk} J'_n(\beta_{nk}) / J_n(\beta_{nk}) = -\rho a/D \quad (4.46)$$

Kugelförmige Pore

Die Relaxations-aktive Oberfläche befinde sich in einem Abstand a vom Ursprung.

Die Entwicklung der Echo-Amplitude nach den Diffusions-Eigenmoden lautet dann:

$$\begin{aligned} E(q, \Delta) &= \sum_{nk} 6 \exp[-\alpha_{nk}^2 D \Delta / a^2] \\ &\times \frac{(2n+1) \alpha_{nk}^2}{\left[\left(\rho a/D - \frac{1}{2} \right)^2 + \alpha_{nk}^2 - \left(n + \frac{1}{2} \right)^2 \right]} \\ &\times \frac{\{(2\pi qa) j'_n(2\pi qa)\}^2}{[(2\pi qa)^2 - \alpha_{nk}^2]^2} \end{aligned} \quad (4.47)$$

mit den durch

$$\alpha_{nk} \frac{j'_n(\alpha_{nk})}{j_n(\alpha_{nk})} = -\frac{\rho a}{D} \quad (4.48)$$

gegebenen Eigenwerten, wobei mit j_n die sphärischen Besselfunktionen bezeichnet sind.

4.2.6 Diffusion in fraktalen Geometrien

Eines der relevantesten Ergebnisse, das bei der Untersuchung von Diffusionsprozessen in fraktalen Geometrien [234] erhalten wurde, ist eine Verallgemeinerung der Formel für den mittleren quadratischen Abstand $\overline{r^2}$ (Gleichung 3.8) [17]:

$$\overline{r^2} = 6Dt^{2/(2+\theta)}, \quad (4.49)$$

wobei θ die “effektive Dimensionalität” des “Random-walks” der diffundierenden Teilchen angibt [17]. Im Fall der Brown’schen Molekularbewegung gilt $\theta = 0$, wodurch die Einstein-Formel (Gleichung 3.8) als Spezialfall in dieser Gleichung enthalten ist.

Der Fall $\theta > 0$, der in Gleichung 4.49 einem Exponenten kleiner als 1 entspricht, wird als “Sub-Diffusion” bezeichnet, der Fall $\theta < 0$ als “Super-Diffusion”

[235].

Für q-Space-Imaging ergibt sich die folgende Erweiterung [17]:

$$E_{\Delta}(q) = \exp\left(- (2\pi)^2 q^2 D \Delta^{2/(2+\theta)}\right) \quad (4.50)$$

Bei der Literaturrecherche zu der vorliegenden Arbeit hat sich kein Anhaltspunkt dafür ergeben, dass die Theorie der fraktalen Diffusion einmal auf neuronales Gewebe angewendet worden wäre. Ein eventueller fraktaler Charakter würde sich aber wohl erst bei größeren Diffusionslängen zeigen (bei einem Vielfachen von $20\mu\text{m}$, der typischen Längenausdehnung eines Neurons) und dementsprechend langen Diffusionszeiten.

Eine Abweichung von der \sqrt{t} -Abhängigkeit der Einsteinformel tritt auch bei der Diffusion durch sehr enge Kanäle auf (mit einem Durchmesser von einigen \AA). Für diese als Single-File(“Gänsemarsch”)-Diffusion beschriebene Situation [236] ergibt sich für das mittlere Abstandsquadrat

$$\langle \Delta x^2 \rangle = 2F\sqrt{t}, \quad (4.51)$$

wobei F das Analogon zum Diffusionskoeffizienten ist (mit anderer Dimension).

4.2.7 IVIM-Modell

Von LeBihan et. al. wurde zur Beschreibung der Diffusion in der grauen Hirnsubstanz (GM) (oder allgemeiner für relativ stark perfundiertes Gewebe) das *IVIM*-Modell (IVIM: Intra-Voxel Incoherent Motion) eingeführt [237]. Dieses stellt einen Spezialfall der in Abschnitt 4.1.5 behandelten Multi-Kompartiment-Modells dar:

$$S/S_0 = (1 - f) e^{-bD} + f e^{-bD^*}. \quad (4.52)$$

Hierbei gibt f den Volumenanteil des intravaskulären Wassers, D den Diffusionskoeffizienten des extravaskulären Wassers und D^* den sogenannten ”Pseudo-Diffusionskoeffizienten” des intravaskulären Wasser an. Diese Bezeichnung rührt daher, dass die Bewegung der intravaskulären Wassermoleküle aufgrund des Blutflusses überwiegend kohärent erfolgt und nur zu einem geringen Teil thermisch bedingt ist.

4.2.8 Theorien für die Signal-Relaxation

Gegenstand dieses Abschnitts sind die Auswirkung der Diffusion auf einen Free-Induction-Decay (FID), d.h. auf die transversale Signalrelaxation nach einem

HF-Anregungspuls. Unterschiede in der Suszeptibilität zwischen Porenmaterial und Füllmedium verursachen im B_0 -Feld Gradienten innerhalb der Probe. Diese Gradienten und Relaxationszentren, wie z.B. paramagnetische Substanzen, innerhalb der Probe führen zu einem Relaxationsverlauf, der im allgemeinen durch eine multi-exponentielle Funktion adäquat beschrieben wird.

Für die Signal-Relaxation bei einfachen Geometrien mit relaxierender Oberfläche lassen sich analytische Formeln angeben [238]. Die dort zu findenden klassischen Ergebnisse von Brownstein und Tarr sollen im folgenden kurz zusammengefasst werden.

Die Signal-Relaxation wird beschrieben durch folgende Reihe:

$$M(t) = M(0) \sum_{n=0}^{\infty} I_n e^{-t/T_n} . \quad (4.53)$$

Die Koeffizienten I_n und T_n wurden für drei einfache Geometrien bestimmt³. Für die Rechnungen wurde eine homogene und isotrope Diffusion angenommen (innerhalb der flüssigen Phase). Eine weitere Voraussetzung ist, dass alle aktiven Oberflächen eine gemeinsame, räumlich und zeitlich konstante Relaxivität ρ aufweisen.

- *Planare Geometrie*

Die Diffusion wird betrachtet für die Region, die durch parallele Ebenen bei $z = 0$ und $z = a$ begrenzt wird. Nur die Ebene bei $z = a$ wird als aktiv angenommen.

Die Formeln für die Koeffizienten I_n und T_n lauten in diesem Fall:

$$T_n = \frac{a^2}{D\xi_n^2} , \quad (4.54)$$

$$I_n = \frac{4\sin^2\xi_n}{\xi_n [2\xi_n + \sin(2\xi_n)]} , \quad (4.55)$$

wobei die ξ_n die positiven Lösungen der Gleichung

$$\xi_n \tan \xi_n = \rho a / D \quad (4.56)$$

darstellen.

³Der Index n bezieht sich auf die Moden-Nummer; T_n bedeutet für den Fall von Spin-Gitter-Relaxation eigentlich $(T_1)_n$ und für den Fall von Spin-Spin-Relaxation $(T_2)_n$.

- *Zylinder-Geometrie*

Die Diffusions-Region ist in diesem Fall das Innere eines Zylinders mit dem Radius $r = a$ und aktiver Oberfläche. Die Koeffizienten sind dann gegeben durch:

$$T_n = \frac{a^2}{D\eta_n^2}, \quad (4.57)$$

$$I_n = \frac{4J_1^2(\eta_n)}{\eta_n^2 [J_0^2(\eta_n) + J_1^2(\eta_n)]}. \quad (4.58)$$

Die η_n sind hierbei die positiven Lösungen von:

$$\eta_n J_1(\eta_n) / J_0(\eta_n) = \rho a / D \quad (4.59)$$

- *Kugel-Geometrie*

Die Diffusions-Region sei das Innere einer Kugel mit dem Radius a und aktiver Oberfläche. Die Formeln für T_n und I_n sind dann:

$$T_n = \frac{a^2}{D\zeta_n^2}, \quad (4.60)$$

$$I_n = \frac{12(\sin \zeta_n - \zeta_n \cos \zeta_n)^2}{\zeta_n^3 [2\zeta_n - \sin(2\zeta_n)]}, \quad (4.61)$$

mit ζ_n als den positiven Lösungen von

$$1 - \zeta_n \cot \zeta_n = \rho a / D. \quad (4.62)$$

Ein weiteres Ergebnis aus [238] ist, dass die anfängliche (*initiale*) Relaxationskonstante gegeben ist durch:

$$T_i = \frac{V}{\rho S}; \quad (4.63)$$

wobei V/S das Volumen-Oberflächen-Verhältnis der zugrundeliegenden Proben-Mikrogeometrie bezeichnet.

In [239] ist beschrieben worden, wie sich durch CPMG-Messungen (mit einem NMR-Spektrometer) die Verteilung von Hintergrundgradienten in einer Probe bestimmen lassen. Dazu wurde folgende, für größere Poren (Poren-Durchmesser grösser als Dephasierungslänge, $l_g \equiv \{D_0 / (\gamma G)\}$ mit D_0 Diffusionskoeffizient der Füllflüssigkeit, gyromagnetischem Verhältnis γ und Gradientenstärke G) geltende Formel hergeleitet:

$$\frac{M(t, T_E)}{M(t, T_E = 160 \mu s)} \approx \int_0^{G_{max}} dG_{eff} f(G_{eff}) \exp \left\{ -\frac{1}{12} D_0 \gamma^2 G_{eff}^2 T_E^2 t \right\}. \quad (4.64)$$

Hierbei ist t die Zeit des k -ten Echo, d.h. $t = kT_E$. Die Messungen wurden an sechs verschiedenen Gesteinsarten durchgeführt ($t_E = 300\rho s$). Mittels einer Fitting-Prozedur lässt sich die Verteilungsfunktion $f(g_{\text{eff}})$ aus den gemessenen Daten $M(t, t_E)$ bestimmen.

Gleichungen für die Relaxation von Wasserprotonen in einer stochastischen Anordnung von paramagnetischen (d.h. Relaxations-aktiven) Zylindern finden sich in [240]. Die Anwendung, für die diese Gleichungen entwickelt wurden, ist die Modellierung der Signal-Relaxation von neuronalem Gewebe zur Untersuchung des BOLD-Effekts. Die Zylinder repräsentieren in diesem Fall die Blut-Gefäße (Kapillare).

4.3 Experimentelle Ergebnisse

Im folgenden werden Ergebnisse eigener Diffusionsmessungen vorgestellt und eine Zusammenfassung von publizierten Mess-Resultaten gegeben.

Zunächst aber kurz zu den Möglichkeiten von T_2 -Relaxationsmessungen für die Untersuchung neuronaler Konnektivität: Mit diesen Messungen lässt sich zwischen verschiedenen Wasser-Kompartimenten im Gehirn unterscheiden [241]. Es können anhand der Relaxationszeit relativ leicht die folgenden drei Kompartimente identifiziert werden: CSF, Wasser in der Myelin-Scheide sowie Wasser im Cytoplasma und extrazellulären Raum.

Eine Darstellung des Myelin-Wasseranteils, z.B., erlaubt es, die Faserstrukturen im Gehirn abzubilden. Eine Untersuchung der lokalen Orientierung der Faserbahnen ist jedoch mit T_2 -Relaxationsmessungen nicht möglich und bleibt Diffusions-(Tensor-)Messungen vorbehalten.

4.3.1 MR-Mikroskopie

Diese wird gewöhnlich mit MR-Spektrometern durchgeführt, mit denen gegenüber MR-Scannern deutlich höhere B_0 -Feldstärken und Gradientenstärken erreicht werden können. Das Auflösungslimit beträgt bei realistischem Aufwand für MR-Mikroskopie etwa $10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m} \times 10\mu\text{m}$. Hierbei ist jedoch mit Messzeiten von einigen Stunden zu rechnen. In [17], wo Fragen bezüglich der Auflösung von MR-Bildgebung ausführlich behandelt werden, wird als theoretisches Limit eine Auflösung von $1\mu\text{m} \times 1\mu\text{m} \times 1\mu\text{m}$ genannt, die sich nur bei sehr großer experimenteller Sorgfalt erreichen lässt.

Ergebnisse von MR-Mikroskopie-Messungen an einzelnen, lebenden Zellen sind u.a. in Referenzen [244]-[247] beschrieben. Der Nutzen der Daten aus der-

artigen Messungen für Diffusions-MR-Gehirnbildgebung besteht darin, dass sie zur Interpretation der gemessenen Diffusionskoeffizienten herangezogen werden können. Theoretisch ließe sich aus Messungen der Wasser-Diffusion in einzelnen Zellen das Diffusionsverhalten für Zellverbände ableiten.

Mit NMR-Mikroskopie ist es gegenwärtig möglich, zwischen dem Cytoplasma und dem Nukleus zu unterscheiden [244, 245, 246]. In [244] wurde für Neuronen der Spezies “*Aplysia californica*” herausgefunden, dass das Cytoplasma ein gegenüber Wasser (genauer: ASW, *artificial sea water*) einen 10-fach reduzierten Diffusionskoeffizient aufweist, und dass dieser Diffusionskoeffizient bei verschiedenen Neuronen derselben Spezies sehr ähnlich ist (Standardabweichung kleiner als 10% des Mittelwertes). Die für den Nukleus gefundenen Diffusionskoeffizienten differieren jedoch um bis zu einem Faktor 2. Nach [244] sollte es möglich sein, für die (kleineren) Neuronen von Säugetieren in lebendem Gewebe mit Diffusionsmessungen den (über mehrere Zellen gemittelten) Quotient aus Cytoplasma- und Nukleus-Volumen zu bestimmen.

Referenz [246] beschreibt die Ergebnisse von T_2 -Bildgebung an einzelnen Neuronen, für die sowohl eine gewöhnliche Spin-Echo als auch eine CPMG-Sequenz verwendet wurde. Letztere reduziert den Effekt von probeninhärenten Suszeptibilitätsgradienten (Signalabnahme und Bildverzerrung). Die ermittelten T_2 -Werte stimmten in beiden Fällen gut überein, so dass die Wirkung der Suszeptibilitätsgradienten auf T_2 -Messungen mit NMR-Mikroskopie als gering einzustufen ist. Eine Untersuchung, die in einem Vergleich der Ergebnisse einer PGSE- und einer BGP (Bipolar-Gradient-Puls)-Sequenz bestand, ergab, dass auch die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten nur in einem geringen Maße von Suszeptibilitätsgradienten beeinflusst wird [248]. Eine ähnliche Vergleichsmessung am menschlichen Gehirn (mit einem dem Magnetom-Vision vergleichbaren Scanner) führte zum selben Resultat [109].

4.3.2 Einführung: Diffusion in makroskopischen, biologischen Systemen

Da MR-Mikroskopie sehr zeitaufwendig ist, wurde die Diffusion in Zellen und Nervenfasern überwiegend mit Messungen an makroskopischen Gewebe-Proben oder lebenden Organismen untersucht. Einige der hierbei gewonnenen Ergebnisse werden nachstehend beschrieben.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass bei Messungen an biologischem Gewebe auch andere NMR-Parameter als der Diffusionskoeffizient eine Anisotropie aufweisen können [242]. So wurde für Knorpel- und Sehnen eine Abhängigkeit

der T_2 -Relaxation von der Orientierung im B_0 -Feld gefunden. Die T_2 -Zeiten weisen für einen Winkel von 55° zwischen der Faserrichtung und der Richtung des B_0 -Feldes ein Maximum auf. In [242] wird dies damit erklärt, dass zum einen die Wassermoleküle durch die Fasern ausgerichtet werden und zum anderen die Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zweier Spins am geringsten sind, wenn die Verbindungsgerade zwischen ihnen mit dem B_0 -Feld den “magischen” Winkel von 55° einschließt.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse dieser Studie gibt Abb. 4.2. Die für die PGSE-Messungen, bei denen ein konstanter Gradient entlang der B_0 -Richtung verwendet wurde, angegebenen Parameter entstammen einem bi-exponentiellen Fit mit folgender Funktion:

$$S(b)/S(0) = (1 - c)e^{-bd_1} + ce^{-bd_2} . \quad (4.65)$$

Die Diffusion innerhalb von Fasern wurde in [249] und [250] untersucht. Die Arbeit [249] bezog sich auf die Diffusion in Muskelzellen, wobei insbesondere die Diffusion von Phosphor-Kreatin und ATP untersucht wurde. In [250] wurde die Diffusion in Nervenfasern untersucht, was aufgrund des großen Durchmessers der verwendeten Fasern bequem möglich war.

In [207] wurde bei In-vivo- und Post-mortem-Diffusionsmessungen an Rattenhirnen eine bi-exponentielle Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten vom b -Faktor gefunden. Die Studie zeigte, dass eine Korrelation zwischen Änderungen des Anteils des intra- bzw. extrazellulären Wassers und Änderungen des Anteils der beiden Exponentialfunktionen am Gesamtsignal besteht. Allerdings wurde auch gezeigt, dass die beiden Volumenanteile und die beiden Gewichtungskoeffizienten nicht direkt miteinander identifiziert werden können. Wie die Volumenanteile aus einem biexponentiellen $D(b)$ -Verlauf bestimmt werden könnten, ist jedoch anscheinend bis jetzt eine offene Frage.

Eine in [251] vorgeschlagene und bislang noch nicht überprüfte Hypothese besagt, dass die langsame und die schnelle Komponente sowohl intra- als auch extrazellulär präsent sind, jedoch mit einem unterschiedlichen Anteil.

Unterstützung erhält diese Hypothese durch die in [252] vorgestellten Ergebnisse aus Diffusions-Messungen an Rattenhirnen. Diese Ergebnisse besagen, dass der ADC im intra- und extrazellulären Raum ähnliche Werte aufweist, wobei für die gewählten b -Faktoren eine monoexponentielle b -Abhängigkeit der Diffusivität gefunden wurde. Sie stehen damit im Widerspruch zu der weit verbreiteten Annahme einer verglichen mit der intrazellulären Diffusion (signifikant) schnelleren Diffusion im extrazellulären Raum.

Für die Messung wurden sog. “kompartiment-selektive” Marker verwendet⁴. Zur Untersuchung der extrazellulären Diffusion dienten exogene Markermoleküle (PPA, Mannitol, PEG-200, PEG-1000, PEG-2000 und PEG-4600), für die intrazelluläre Diffusion der endogene Marker NAA (¹H-Diffusionsspektroskopie).

Durch Diffusions-Messungen mit hoher Gradientenstärke wurde bestätigt, dass $D(b)$ auch im menschlichen Gehirn adäquat durch eine biexponentielle Funktion beschrieben wird [116, 253, 254, 251]. In [254] wurde zudem ein neuer Effekt gefunden: Die relativen Anteile der beiden Exponential-Funktionen hängen in der WM von der Richtung der angelegten Gradienten ab. Als mögliche Ursache hierfür wird genannt, dass die Rate für den Wasser-Austausch zwischen zwei Kompartimenten richtungsabhängig sein könnte.

Die Studie [254] ergab auch, dass der Diffusionskoeffizient der schnellabfallenden Komponente, kurz ‘schneller’ Diffusionskoeffizient, der etwa dem bei niedrigeren b -Faktoren gemessenen Diffusionskoeffizient entspricht, eine dreimal niedrigere Anisotropie aufweist als der ‘langsame’ Diffusionskoeffizient. Dieser Unterschied wird damit erklärt, dass der langsame Diffusionskoeffizient überwiegend das Diffusionsverhalten des intraaxonalen Wassers beschreibt. Das bedeutet, dass Diffusionsmessungen mit hohen Gradientenstärken bessere Ausgangsdaten für Fiber-Tracking liefern könnten, da die bislang üblichen Messungen hauptsächlich nur für die Diffusion in der Umgebung der Nervenfasern empfindlich sind (für eine Charakterisierung der langsamen Komponente siehe auch [255]).

Die Ausdehnung von biexponentiellen Messungen auf DT-Bildgebung war Gegenstand von [251]. Hierbei wurden aus Post-mortem-Messungen an Rattengehirnen Parameter-Maps für die ‘langsamen’ und ‘schnellen’ Diffusions-Tensoren gewonnen (Messzeit pro Gehirn, d.h. pro Gehirn-Schicht mit 64×64 Auflösung und 10 verschiedenen b -Faktoren zwischen 0 und 10000s/mm^2 : 4 Stunden).

Eines der bislang komplexesten WM-Diffusions-Modelle und seine Anwendung auf Ex-Vivo Proben (Sehnerven von Kühen) wurde in [256] beschrieben. Bei diesem Modell wird zwischen drei Kompartimenten unterschieden: Ellipsoidförmigen Axonen, kugelförmigen Glia-Zellen und dem extrazellulären Raum. Für die Zellmembranen der beiden Zelltypen ist jeweils ein eigener Permeabilitätskoeffizient vorgesehen. Es wird angenommen, dass sich die Diffusion im Intra- und Extrazellular-Raum jeweils durch einen Diffusionskoeffizienten beschreiben lässt.

⁴Der Begriff “kompartiment-selektiv” soll darauf hinweisen, dass die Marker nicht streng auf ein Kompartiment beschränkt sind (“kompartiment-spezifisch”), sondern sich auch zu einem gewissen Maß in das jeweils andere Kompartiment ausbreiten.

Mit dem Modell, das die Festlegung von insgesamt 9 Parametern erfordert, wurde die Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten vom b -Faktor numerisch bestimmt. Der Verlauf dieser Funktion ließe sich offenbar nur näherungsweise durch eine Summe von Exponential-Funktionen beschreiben.

Es wurde gezeigt, dass die Komplexität des Modells für die Beschreibung der Messdaten ausreicht. Eine Verfeinerung des Modells erbrachte kaum Verbesserungen, sondern führte zu instabileren Fits [256].

Die gefitteten Parameter zeigten eine gute Übereinstimmung mit den ‘tatsächlichen’ Werten, die u.a. mit Elektronen-Mikroskopie bestimmt wurden (Zellabmessungen).

In [257] wurde der Ischiasnerv des Frosches untersucht. Hierbei wurden drei Kompartimente mit unterschiedlichen T_2 -Zeiten nachgewiesen. Das erste Kompartiment ($T_2 = 17 \pm 6\text{ms}$, 29/100 Volumenanteil) besteht aus ‘unbeweglichem’, an Proteinen und Phospholipiden angelagertem Wasser, das zweite ($T_2 = 70 \pm 14\text{ms}$, 50/100) aus axoplasmatischen, d.h. innerhalb der Axone befindlichem Wasser und das dritte ($T_2 = 320 \pm 21\text{ms}$, 21/100) aus extrazellulärem Wasser. Für eine T_2 -Bestimmung der Diffusionskompartimente von myelierten und unmyelierten Nervenfasern sei auch auf [258] verwiesen (keine Messung der Diffusionskoeffizienten).

Eine interessante Idee für die Auswertung multiexponentieller $D(b)$ -Kurven wurde in [259] beschrieben. Diese besteht in der Anwendung der Laplace-Transformation, mit der sog. ‘Diffusogramme’ generiert werden. Es kann entweder ein direkter Vergleich verschiedener Diffusogramme oder eine Identifizierung der einzelnen Beiträge einer multiexponentiellen Beschreibungen erfolgen.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass Diffusionsmessungen nicht nur an tierischen, sondern auch an pflanzlichen Zellen durchgeführt werden [260] (Diffusion zwischen Zellkompartimenten beim Apfel). Neben dieser NMR-Studie seien auch die PFG-Bildgebungs-Messungen an Stengeln von Tomaten- und Maispflanzen aus [261, 262] erwähnt.

Die Anwendung der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Porous-Media-Theorie [222] auf ein biologisches System (Suspension von Erythrozyten) erfolgte in [192]. Die Theorie zeigte eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Experiment und erlaubte die Bestimmung des mittleren Zelldurchmessers. Zuvor hatte eine ähnliche Messung an Kunststoff-Kügelchen (mit einem Durchmesser von $16\mu\text{m}$) ebenfalls zu einer genauen Durchmesser-Bestimmung geführt [70].

Referenz [263] beschreibt die Ergebnisse aus einer Anwendung der Porous-

Media-Theorie für die Untersuchung von Tumoren. Dabei wurden sowohl der Limit kurzer (Bestimmung von S/V) als auch der langer Diffusionszeiten betrachtet.

Die Erstellung von S/V -Maps ist bislang offenbar nur für pflanzliches Gewebe beschrieben worden. Eine Messung an Möhren war Gegenstand von [264] und eine an Sellerie von [265].

Bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (Creutzfeldt-Jakob Disease: CJD) ist der Diffusionskoeffizient in den betroffenen Gehirnregionen in der GM um etwa 50% reduziert [266]. Dieser Effekt wird mit einer zunehmenden Diffusions-Hinderung durch die bei CJD histologisch beobachteten Bildung von Vakuolen (Hohlräumen) innerhalb der Neuronen erklärt. Mit hinreichend leistungsfähigen Gradienten wäre es wahrscheinlich möglich, mit Diffusionsmessungen eine Charakterisierung dieser Vakuolen vorzunehmen und dadurch CJD zu diagnostizieren bzw. von anderen Erkrankungen abzugrenzen.

Die Untersuchung pathologischer Veränderungen mit Diffusionsmessungen war auch Gegenstand von [237].

Die Anwendung des q -Space-Imagings auf das Rattengehirn wurde in [267] beschrieben (Invivo/post-mortem-Vergleich) Ergebnisse von räumlich aufgelösten q -Space-Messungen an Mäuse-Gehirnen wurden in [268] vorgestellt.

Für experimentelle Ergebnisse aus den Messungen mit einer TMS-Spule als Gradientenspule sei auf das Kapitel 6 verwiesen.

4.3.3 DT-MRI

Diffusions-Messungen an unmyelierten Nervenfasern haben gezeigt, dass die Neurofilamente der Neuronen kaum zur Diffusions-Anisotropie beitragen. Als Hauptursache hat sich die Hinderung der Diffusion durch Membranen herausgestellt, die die Myelierung der Nervenfasern bilden oder sich innerhalb des von der Myelinscheide umschlossenen Bereichs befinden ([250] und [248]).

Ergebnisse von Diffusions-Tensor-Messungen am menschlichen Gehirn wurden u.a. in [54], [269], [270], [271] und [272] vorgestellt (für repräsentative diffusionsgewichtete MR-Bilder, akquiriert mit der in der Abb. 4.3 gezeigten Sequenz, siehe Abbildung 4.4; für Anisotropie-Maps siehe Abb. 4.5). Resultate von DT-Messungen am menschlichen Myokard-Gewebe wurden in [274] vorgestellt. Um die Diffusion bei langen Diffusionszeiten untersuchen zu können, wurde bei dieser Studie eine auf STEAM basierende Pulssequenz verwendet (siehe Abschnitt

3.2.4).

In [269] sind Eigenwerte und Diffusionskoeffizienten von Diffusionstensenoren angegeben, die für verschiedene Gehirnregionen in der grauen und der weissen Hirnsubstanz bestimmt worden sind. Ein wichtiges Ergebnis von [269] ist, dass die Diffusion für einen Nervenstrang in transversaler Richtung 10-mal kleiner ist, als in longitudinaler Richtung. In vorrangegangenen Arbeiten war eine maximale Anisotropie von 3:1 gefunden worden. Für die Variabilität der Anisotropie zwischen verschiedenen Arbeiten konnte von den Autoren keine mikroskopische Erklärung gefunden werden. Vielmehr wurde für zwei verschiedene Regionen mit einer sehr unterschiedlichen Faserdichte (500.000 Fasern/mm² im Corpus Callosum und 60.000 Fasern/mm² in der Vergleichsregion) eine sehr ähnliche Diffusions-Anisotropie gemessen.

Eine kleine Zusammenstellung von DT-Messgrößen (mittlerer Diffusionskoeffizient und Grad der Anisotropie) findet sich in Tabelle 3.

Da die (Wasser-)Diffusion im Gewebe durch eine Vielzahl von Einfluss-Faktoren bestimmt wird, gestaltet sich die Aufstellung von theoretischen Modellen ohne freie Parameter als äußerst schwierig. Dieses zeigt sich darin, dass bei allen zitierten theoretischen Arbeiten für die Berechnungen zur Diffusion auf experimentell bestimmte Diffusionskoeffizienten zurückgegriffen wird. Damit werden gewöhnlich aus dem Diffusionsverhalten für einen ‘Systemzustand’ Rückschlüsse gezogen auf die Diffusion in einem anderen Systemzustand. Als Beispiel hierfür sei der Schlaganfall genannt [215], bei dem große Änderungen des ADC auftreten.

Bereits einige Minuten nach dem Schlaganfall fällt der für lange Diffusionszeiten gemessene Diffusions-Koeffizient um bis zu 30%-50%. Eine plausible Erklärung für die Abnahme des ADC, die in [215] ausführlich diskutiert wird, besteht darin, dass sich durch das Anschwellen der Zellen die Gewundenheit des extrazellulären Raums vergrößert. In der genannten Arbeit werden außer der Gewundenheit für die Erklärung der gemessenen ADCs folgende Parameter betrachtet: Zell-Volumen-Anteil f ($f = V_I / (V_E + V_I)$), intrazellulärer Diffusionskoeffizient D_I , extrazellulärer Diffusionskoeffizient D_E und Permeabilität der Zellmembran P , wobei gezeigt wurde, dass letztere näherungsweise als null betrachtet werden kann.

Der Arbeit [252] zur Folge (in der nachgewiesen wurde, dass der ADC im intra- und extrazellulären Raum ähnliche Werte aufweist) besteht eine plausible Erklärung für die Abnahme des gemessenen Diffusionskoeffizienten im Fall von Hirnverletzungen in einer Abnahme der intrazellulären Diffusivität.

Nach der anfänglichen Abnahme bleibt der ADC relativ konstant, um dann

nach etwa einem Tag allmählich anzusteigen (auf Werte, die größer sind als im gesunden Gewebe). Dieses Verhalten kann mit der Ausflösung von Zellmembranen und einer Abnahme des zellulären Volumenanteils erklärt werden [215].

Eine weitere Auswirkung eines Schlaganfalls auf die Diffusion besteht in einer Änderung der Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von der Diffusionszeit. Im gesunden Gewebe wird bereits in einer Zeit von 4 bis 11ms ein konstanter Wert erreicht, nicht aber in dem vom Schlaganfall betroffenen Gewebe. Dort kann dies bis zu 2s dauern. Die Konstanz des Diffusionskoeffizienten (der Spur des Tensors) und auch der Diffusionsanisotropie über einen Bereich von 8 bis 80ms wurde in einer Bildgebungsstudie [276] für das gesunde menschliche Gehirn gezeigt. In [193] war eine Abnahme des Diffusionskoeffizienten bei Diffusionszeiten von unter 20ms beobachtet worden.

In [248] wurde in einer NMR-Messung an einem Faserbündel bei einer Verkürzung der Diffusionszeit von 28ms auf 2ms eine Verdopplung des transversalen Diffusionskoeffizienten beobachtet (und keine Änderung in longitudinaler Richtung).

Der Effekt des Anschwellens von Nervenfasern auf den gemessenen ADC wurde in [218] anhand von Daten für Rückenmarksverletzungen bei Ratten untersucht. Die beobachteten Änderungen im Diffusionskoeffizienten konnten dadurch erklärt werden, dass das Anschwellen der Axone zu einer Änderung ihrer Anordnung führt (größere Packungsdichte).

Bei Messungen an einem System, bei dem sich die für die Diffusion relevanten Parameter nicht ändern bzw. ändern lassen, können die Messergebnisse nur qualitativ interpretiert werden, wie z.B. im Fall der in Tabelle 3 gegebenen Daten: Da die Nervenfasern in der GM weniger gerichtet verlaufen als in der WM ist die Diffusions-Anisotropie in ersterer meistens deutlich niedriger. Wie aus der Tabelle auch ersichtlich, weist die mittlere Diffusivität in der GM einen niedrigeren Wert auf als in der WM. Dieses könnte mit einer stärkeren Diffusionshinderung in der WM aufgrund der Axon-Myelierung erklärt werden.

	Mean Diffusivity	Anisotropy (1-(Volume Ratio))
Cerebrospinal Fluid	3.19 ± 0.010	0.02 ± 0.01
Gray Matter (Frontal Cortex)	0.83 ± 0.05	0.08 ± 0.05
Caudate Nucleus	0.67 ± 0.02	0.08 ± 0.03
White Matter		
Pyramidal Tract	0.71 ± 0.04	0.93 ± 0.04
Corpus Callosum (splenium)	0.69 ± 0.05	0.86 ± 0.05
Internal Capsule	0.64 ± 0.03	0.70 ± 0.08
Centrum Semiovale	0.65 ± 0.02	0.27 ± 0.03

Tabelle 3. Diffusionskoeffizienten von Wasser im menschlichen Gehirn (Einheit: $10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) [15]. Für die Anisotropie wird $1 - \text{VR}$ (VR: Volume Ratio) angegeben, um zu berücksichtigen, dass $\text{VR} = 1$ einer vollständig isotropen und $\text{VR} = 0$ einer vollständig anisotropen Diffusion entspricht.

Bei [277] handelt es sich um eine Mehr-Probanden-Studie zur Untersuchung der Diffusionsanisotropie im Pyramidal-Trakt (Verbindung zwischen Gehirn und Rückenmark). Dieser WM-Bereich wurde ausgewählt, da in ihm die Fasern einen sehr einheitlichen (parallelen) Verlauf aufweisen.

Für die Auswertung erfolgte eine Unterteilung des Pyramidal-Trakts in die drei Abschnitte “Pedunculus Cerebrus” (Großhirnschenkel), “Pons” (Brücke) und “Medulla”. Wie sich zeigte, ist die Organisation der Fasern im Pedunculus Cerebrus am einheitlichsten. Dieser Abschnitt eignet sich daher am besten für interindividuelle Vergleiche.

Ein derartiger Vergleich (s. Tab. 4) betraf die Diffusions-Anisotropie bei einer Gruppe von 10 jüngeren (in einem Alter von 24 bis 36 Jahren, Mittel: 29.5) und 10 älteren Probanden (in einem Alter von 64-76 Jahren, Mittel: 69.2). Hierbei zeigte sich, dass die Diffusionsanisotropie mit zunehmenden Alter abnimmt. Als mögliche Ursachen werden in [277] der Verlust von kleineren myelierten Fasern, die Bildung von Ablagerungen (Gliose) und eine globale Abnahme der Wasserkonzentration genannt. Letzteres würde hauptsächlich zu einer Reduktion des Anteil des für die Diffusions-Anisotropie ausschlaggebenden “freien” Wassers führen. Der Anteil des “gebundenen” Wassers hingegen bliebe relativ konstant.

	Relative Anisotropie	Trace(\mathbf{D})	λ_1	λ_2	λ_3
Cerebrus pedunculus					
Jüngere Probanden	0.53 ± 0.13	2351 ± 110	1595 ± 111	484 ± 59	273 ± 48
Ältere Probanden	0.50 ± 0.13	2234 ± 169	1460 ± 120	491 ± 71	283 ± 55

Tabelle 4. Aus dem Diffusions-Tensor abgeleitete Größen für zwei verschiedene Probanden-Gruppen (Einheit der Diffusionskoeffizienten: $\mu\text{m}^2/\text{s}$). Alle Werte sind zusammen mit ihrer Standardabweichung angegeben.

Eine an Ratten durchgeführte DT-MRI-Studie zur Entwicklung von neuronalen Faserstrukturen kurz nach der Geburt wurde in [278] vorgestellt. Die Studie bestätigte, dass es in der frühen neuronalen Entwicklungsphase zu einer Zunahme der Diffusionsanisotropie kommt. Als Ursache hierfür wird allgemein die Zunahme der Myelierung angesehen. Für die Sehnerven wurde jedoch in [278] festgestellt, dass der transversale Diffusionskoeffizient relativ konstant blieb, der longitudinale Diffusionskoeffizient hingegen deutlich zunahm. Bei einer Zunahme der Diffusionsanisotropie aufgrund einer zunehmenden Myelierung würde erwartet, dass der transversale Diffusionskoeffizient deutlich abnimmt und sich der longitudinale Diffusionskoeffizient kaum ändert.

Bei einer elektronen-mikroskopischen Untersuchung wurde eine zunehmende Streckung der Sehnerven während ihrer Entwicklung festgestellt. Dieses Verhalten stellt eine plausible Erklärung für die gemessenen Diffusions-Änderungen dar.

Weitere Mess-Ergebnisse zur Diffusionsanisotropie im Ratten-Gehirn finden sich in [279], [280] und [281].

Bei DT-Messungen an Tumor-Patienten [282] wurde festgestellt, dass die Tumor-Regionen eine geringere Diffusions-Anisotropie aufweisen als das umgebende Gewebe.

Die Untersuchung der Anisotropie in von Schlaganfall betroffenen WM-Strukturen war Gegenstand von [283].

In Untersuchungen von Schizophrenie-Patienten mit DT-MRI [284] zeigte sich ebenfalls eine Abnahme der Diffusions-Anisotropie gegenüber der Kontroll-Gruppe. Es wurde zudem gezeigt, dass das Volumen der WM nicht reduziert war und somit keinen Anhaltspunkt für eine pathologische Veränderung gab. Wohl aber wurde eine Reduktion des GM-Volumens festgestellt.

Erste Versuche zur Kombination von fMRI und DT-Daten, auf die in Unterkapitel 5.3 eingegangen wird, wurden in [272] (Erratum in [273]) und [286] beschrieben.

DT-MRI-Daten lassen sich auch verwenden für eine genauere Quellenlokalisierung bei der Auswertung von MEG-Daten [287]. Dieser Anwendung ist recht vielversprechend, da das MEG-Signal zu einem wesentlichen Teil durch die Übertragung von Nervenimpulsen in Faserbündeln bedingt ist. Analog ließen sich mit

DT-MRI-Daten auch für eine (genauere) Berechnung der durch TMS hervorgerufenen elektrischen Ströme nutzen.

sample	deg	CPMG	IR	PGSE			MT
		$\langle T_2 \rangle$ [ms]	$\langle T_1 \rangle$ [ms]	d_1 [$10^{-7} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$]	d_2 [$10^{-7} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$]	c [%]	
tendon	0	7.2 ± 0.6	499 ± 30	137 ± 15	5 ± 1	5 ± 2	0.66 ± 0.03
	55	23 ± 2	508 ± 30				
	90	17 ± 2	504 ± 29				
cartilage	0	33 ± 4	674 ± 40	142 ± 8	19 ± 4	3 ± 1	0.70 ± 0.02
	55	44 ± 4					
	90	40 ± 3					
kidney	0	57 ± 3	636 ± 38	72 ± 6	26 ± 2	30 ± 4	0.51 ± 0.02
	55			64 ± 4	22 ± 2	32 ± 4	
	90			59 ± 2	21 ± 2	37 ± 2	
muscle	0	51 ± 3	762 ± 87	143 ± 8	7 ± 2	3 ± 1	0.58 ± 0.02
	55			135 ± 7	7 ± 1	4 ± 1	
	90			118 ± 7	7 ± 1	4 ± 1	
white matter	0	116 ± 5	688 ± 40	114 ± 6	6 ± 2	31 ± 6	0.62 ± 0.02
	55			89 ± 6	6 ± 2	35 ± 5	
	90			74 ± 6	6 ± 1	41 ± 5	
optic nerve	0	98 ± 3	586 ± 66	110 ± 5	10 ± 1	21 ± 2	0.65 ± 0.02
	55			80 ± 6	8 ± 2	30 ± 3	
	90			72 ± 5	6 ± 1	47 ± 3	

Abbildung 4.2: Dargestellt sind die Ergebnisse einer Untersuchung der Abhängigkeit von MR-Messparametern von der Orientierung verschiedener Proben zur Richtung des B_0 -Feldes [242]. Für die Fälle, in denen eine Anisotropie nachgewiesen wurde, sind die Messwerte zu allen drei gewählten Richtungen angegeben (0° , 55° , 90°). Wurde keine Anisotropie gefunden, ist der Durchschnittswert angegeben (grau unterlegte Felder). Jeder Messwert entspricht dem Mittelwert von mindestens drei Messungen und der Standardabweichung der Mittelung. Probenmaterial: Sehnen (“tendon”), Knorpel (“cartilage”), Nieren (“kidney”), Muskeln, weisse Hirnsubstanz und Augen-Nerven. Für eine weitere Beschreibung der Messungen siehe Text.

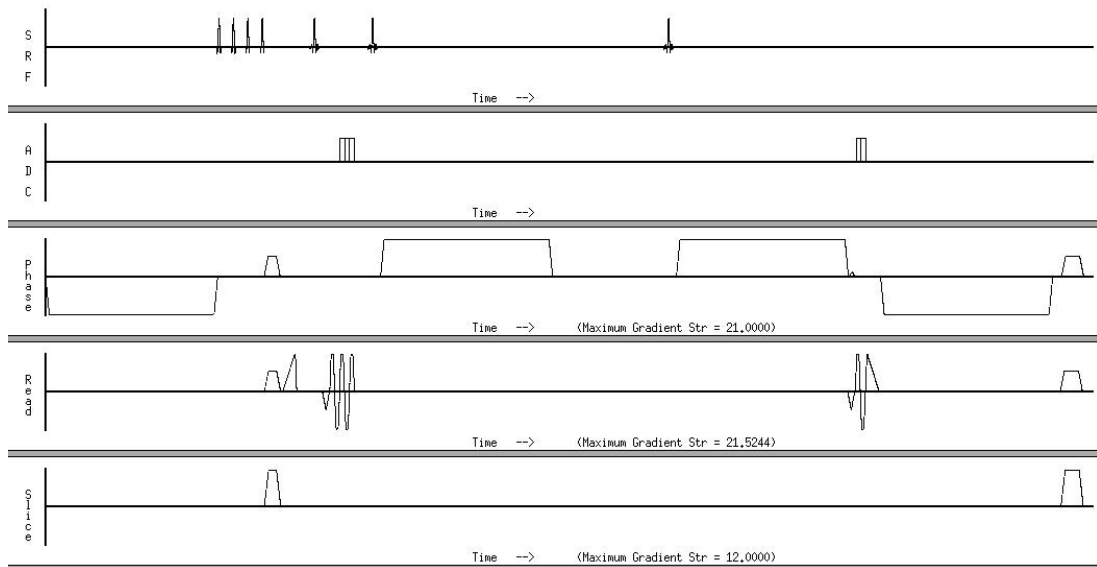


Abbildung 4.3: *Timing-Diagramm der verwendeten Diffusions-Tensor-Sequenz (Ausschitt). Dargestellt ist der Teil der Pulssequenz, der für die Bildakquisition mit Diffusionsgradient entlang der Phasenkodier-Richtung zuständig ist. Die beiden Gradienten mit negativem Vorzeichen zu Beginn und Ende der Sequenz dienen zur Kompensation der durch die beiden Stejskal-Tanner-Gradienten in der Mitte der Sequenz hervorgerufenen Eddy-Currents. Das Pulssequenzdiagramm wurde erstellt mit dem Programm "xpargen" von Siemens.*

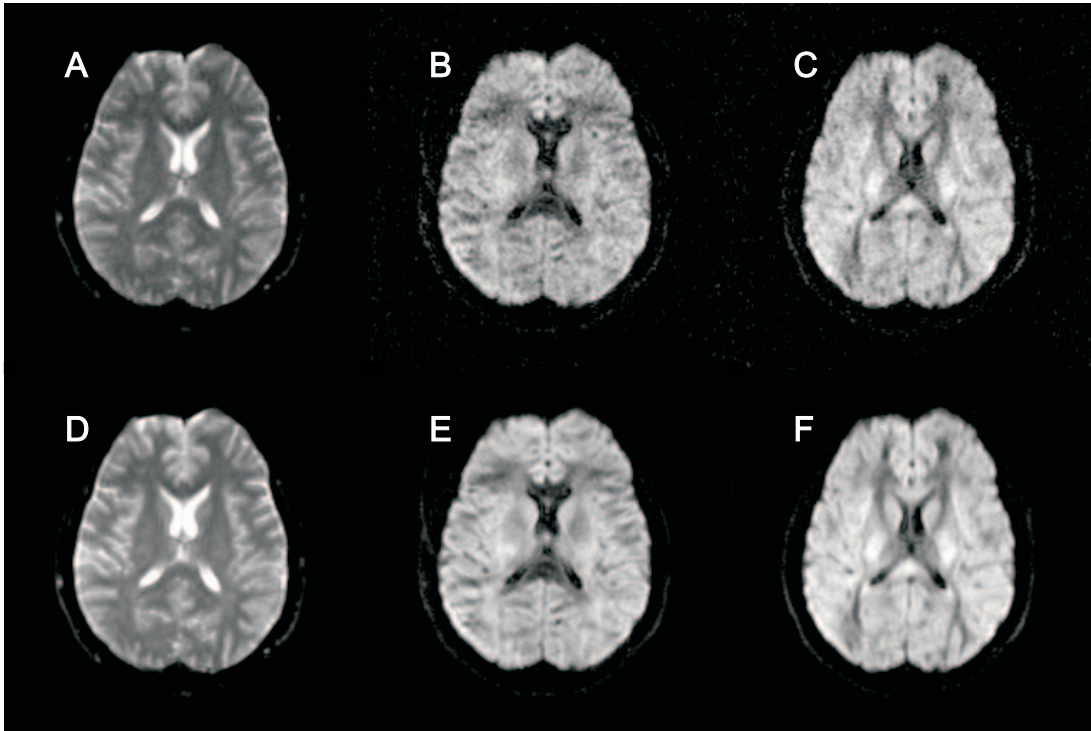


Abbildung 4.4: Gehirn-Bilder aus einer Diffusions-Tensor-Messung. Die Bilder in der oberen Reihe sind Ergebnisse einer Einzel-Messung, die in der unteren wurden durch Mittelung von sechs Einzelbildern generiert, die von bewegungskorrigierten (SPM99 [275]) 3D-Diffusions-Datensätzen (16 Schichten) stammen. Bei A und D handelt es sich um nicht-gewichtete Referenzbilder ($b = 0$). Die übrigen Bilder weisen eine Diffusionsgewichtung von ca. 1000s/mm^2 auf. Als Beispiel-Bilder wurden Ergebnisse von Messungen für zwei der sechs Diffusionsgradienten-Richtungen ausgewählt (B, E: x-Richtung, d.h. in Bildzeilenrichtung C, F: y-Richtung, d.h. in Bildspaltenrichtung). Für eine deutlichere Darstellung wurde der Bildkontrast der diffusionsgewichteten Bilder angehoben: In Wirklichkeit entspricht im vorliegenden Fall die maximale Intensität (Bildhelligkeit) der diffusionsgewichteten Bilder etwa 30% der maximalen Intensität der nicht-diffusionsgewichteten Bilder. Diffusionsgewichtete Bilder, die direkt nur schwierig zu interpretieren sind, stellen die Ausgangsdaten für die Diffusions-Tensor-Berechnungen dar.

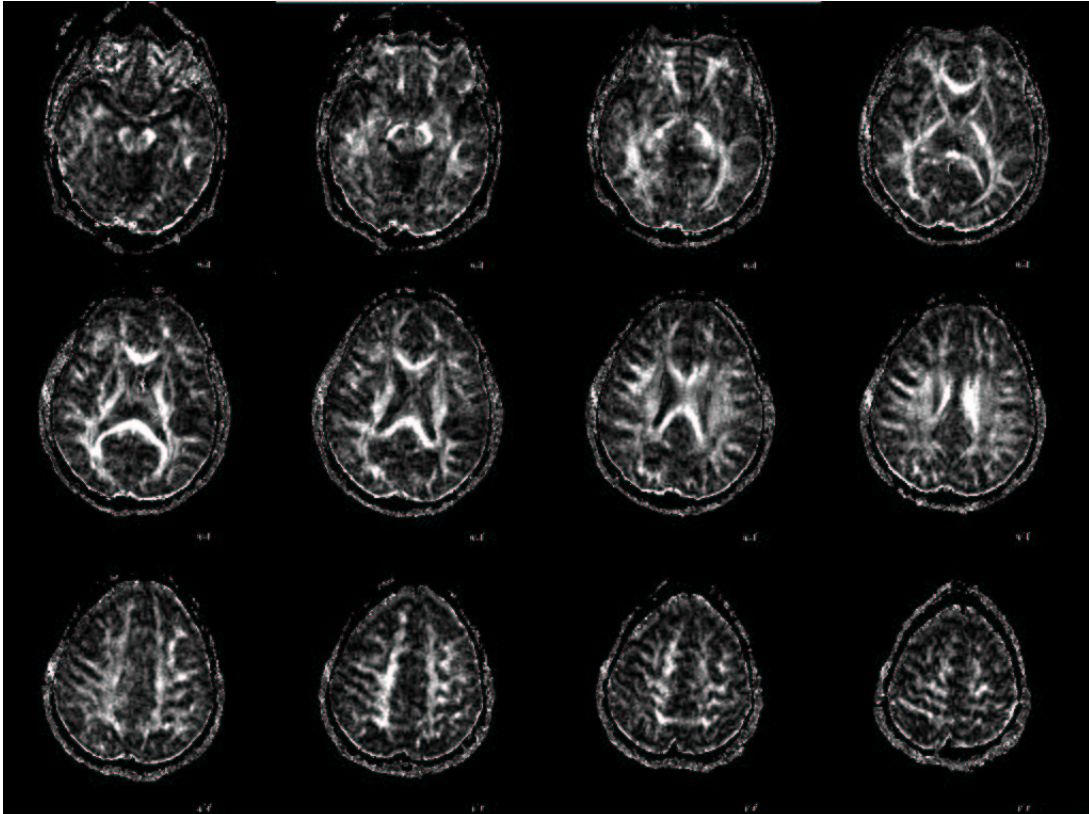


Abbildung 4.5: Anisotropie-Index-Bilder für einen Gehirn-DT-Datensatz. Als Maß für die Anisotropie wurde der Relative Anisotropie(RA)-Index (siehe Text) gewählt. Pixel mit $RA < 0.3$ und solche für die aufgrund eines zu geringen Signals keine Anisotropie berechnet werden konnte sind schwarz dargestellt. Die hellen Bereiche stellen Faserstrukturen in der WM dar (höhere Intensitäten entsprechen einer größeren Anisotropie).

4.3.4 Multi-Angle-Diffusion(MAD)-Imaging

Für die Diffusions-Tensor-Bildgebung wird angenommen, dass die Diffusions-Anisotropie innerhalb eines Voxels homogen ist, d.h., dass das Diffusionsverhalten für ein Voxel durch einen einzigen Tensor vollständig beschrieben werden kann. Eine Konsequenz hiervon ist, dass die Front einer anfänglich kugelsymmetrischen Konzentrationsverteilung die Form eines Ellipsoids annimmt. Hierzu äquivalent ist, dass die Isoflächen des Propagators (Verallgemeinerung von Gleichung 3.5) Ellipsoide darstellen.

Tatsächlich ist aber auch bei der DT-Bildgebung *Partial-Voluming* zu berücksichtigen: Ein einzelnes Voxel kann mehrere Bereiche überdecken, die durch verschiedene Diffusions-Tensoren charakterisiert sind. Wenn es keinen Bereich gibt, der dominant zum Diffusions-Tensor beiträgt, besitzt die Angabe eines Diffusions-Tensors wenig Aussagekraft.

Eine Untersuchung des Einflusses von Partial-Voluming auf DT-Messungen wurde in [289] beschrieben. Für diese Untersuchung wurden mit einem, einen Ikosaeder definierenden (minimalistischen) Satz von sechs Gradientenrichtungen zwei Serien von 27 DT-Datensätzen aufgenommen. Bei einer der beiden Mess-Serien wurden die Gradientenrichtungen konstant gehalten, bei der zweiten jedoch von Messung zu Messung um einen zufälligen, aber für alle Gradientenrichtungen identischen Raumwinkel variiert (diese Methode ist ein erstes Beispiel für eine MAD-Messung). Zu beiden Serien wurde für jedes Voxel die Varianz des FA-Index und der Tensor-Spur berechnet. Anhand der Differenz der Varianzen beider Serien wird der Effekt von Partial-Voluming erläutert, wobei zwei unterschiedliche Messauflösungen berücksichtigt wurden (64×64 Auflösung mit $3.75 \times 3.75 \times 7\text{mm}^3$ Voxelgröße sowie 128×128 Auflösung mit $1.88 \times 1.88 \times 5\text{mm}^3$ Voxelgröße).

In [289] wurde bestätigt, dass sich die Auswirkungen des Partial-Voluming mit abnehmender Voxelgröße verringern (Verkleinerung der Voxel \rightarrow Reduktion des Anteils ‘inhomogener’ Voxel an der Gesamtheit aller Voxel).

Außer einer Bewertung der Gültigkeit einer Diffusions-Tensor-Beschreibung erlauben es MAD-Messungen im Prinzip auch, Informationen über die Voxel-‘Substruktur’ zu erhalten, z.B. zu ermitteln, wieviele (unterschiedlich orientierte) Faserbündel durch ein Voxel verlaufen. Entsprechende Ergebnisse aus einer In-vivo-Messung am menschlichen Gehirn sind in [165, 290] beschrieben worden. In der letztgenannten Publikation wurde für die Diffusionsbildgebung bei jeder Messung der Diffusionsgradient in einer von insgesamt 126 Richtungen angelegt.

Unter MAD-Messungen sollen Messungen mit konstantem Betrag des Diffu-

sionsgradienten verstanden werden. Diese stellen somit einen Spezialfall des q-Space-Imagings dar. Die Anzahl der Richtungen sei so groß, dass die Messdaten theoretisch durch ein Zwei-Tensor-Modell beschrieben werden könnte (13 Parameter, 2×6 für die Tensor-Elemente und einen für den Volumenanteil (Gewichtungsfaktor), also mindestens 13 Richtungen).

Die Unterscheidbarkeit von Faserbündeln innerhalb eines Voxels hängt davon ab, wie schnell zwischen ihnen ein Austausch von Wassermolekülen erfolgt. Im Grenzfall eines sehr schnellen Austausches, der z.B. bei zwei sich gegenseitig durchdringende Faserbündel vorliegt (Diffusions-Länge größer als typischer Abstand zwischen verschiedenen Faserbündeln), ist eine Unterscheidung nicht mehr möglich; für die Beschreibung des Diffusionsverhaltens reicht dann *ein* einziger effektiver Diffusionstensor, der eine Art Mittelwert der Diffusionstensoren der Einzel-Kompartimente darstellt.

Im Grenzfall eines *langsamen* Austausches können die verschiedenen Kompartimente als voneinander unabhängig betrachtet werden: Das gemessene Signal ist dann eine gewichtete Summe der Beiträge der Kompartimente. Im folgenden soll dieser Grenzfall am Beispiel von Voxeln mit zwei Kompartimenten näher untersucht werden.

Das Mess-Signal eines Voxels sei beschrieben durch:

$$S \propto f \exp(-\mathbf{b}(\phi, \theta) : \mathbf{D}_1) + (1 - f) \exp(-\mathbf{b}(\phi, \theta) : \mathbf{D}_2), \quad (4.66)$$

wobei f den Volumenanteil von Kompartiment 1 angibt und D_1, D_2 die Diffusionstensoren der beiden Kompartimente. Die zugehörigen Diffusionsellipsoide [150] seien ursprungs-zentriert und deren Hauptachsen sollen mit den Koordinatenachsen übereinstimmen. Letzteres bedeutet, dass nur zueinander orthogonale oder parallele Faserbündel berücksichtigt werden. Diese Einschränkung ließe sich durch Anwendung einer (linearen) Hauptachsentransformation auf eine der beiden Ellipsoide beseitigen. Aufgrund der Wahl der Hauptachsen gilt somit:

$$S \propto f \exp\left(-b\left(\lambda_1^1 g_x^2 + \lambda_2^1 g_y^2 + \lambda_3^1 g_z^2\right)\right) + (1 - f) \exp\left(-b\left(\lambda_1^2 g_x^2 + \lambda_2^2 g_y^2 + \lambda_3^2 g_z^2\right)\right), \quad (4.67)$$

wobei b den skalaren b-Faktor angibt, λ_i^1 die Eigenwerte des ersten Tensors, λ_i^2 die Eigenwerte des zweiten Tensors (der Index $i = 1 \dots 3$ entspricht hier den Richtungen x, y, z) und g_x, g_y und g_z die Elemente des normierten Richtungsvektors des Diffusionsgradienten.

Für ein besseres Verständnis von Partial-Voluming und speziell von Gleichung 4.66 ist eine drei-dimensionale Visualisierung hilfreich. Die für verschiedene Gra-

dientenrichtungen gemessenen oder berechneten Signal-Werte lassen sich am geeignetsten als Signal-“Sphäroide” darstellen.

Für die Beschreibung sphäroider Objekte sind Polarkoordinaten-Darstellungen besonders geeignet. So gilt im Fall von Ellipsoiden mit

$$x(\phi, \theta) = \cos\phi \sin\theta, \quad (4.68)$$

$$y(\phi, \theta) = \sin\phi \sin\theta, \quad (4.69)$$

$$z(\phi, \theta) = \cos\theta, \quad (4.70)$$

der Polarkoordinaten-Repräsentation der Einheitskugel ($x^2 + y^2 + z^2 = 1$), für den Abstand eines Oberflächenpunktes vom Ursprung:

$$R(\phi, \theta) = \left[\left(\frac{x}{D_{x0}} \right)^2 + \left(\frac{y}{D_{y0}} \right)^2 + \left(\frac{z}{D_{z0}} \right)^2 \right]^{-\frac{1}{2}}. \quad (4.71)$$

Dieses folgt aus:

$$\left(\frac{R \cdot x}{D_{x0}} \right)^2 + \left(\frac{R \cdot y}{D_{y0}} \right)^2 + \left(\frac{R \cdot z}{D_{z0}} \right)^2 = 1. \quad (4.72)$$

Die Signal-Sphäroide haben i. a. eine von einem Ellipsoiden abweichende Form, auch im Fall eines einzelnen Kompartiments, der als erstes betrachtet werden soll.

Das Mess-Signal ist dann gegeben durch Gleichung 3.126. Dargestellt werden kann das Mess-Signal sowohl direkt als auch in logarithmierter Form. Als Beispiel soll der Diffusionstensor mit den Eigenwerten [mm^2/s] $\lambda_1 = \lambda_2 = 0.001$ und $\lambda_3 = 0.002$ betrachtet werden. Der zugehörige Diffusions-Ellipsoid ist in Abb. 4.6 gezeigt. Die entsprechenden Signal-Sphäroide sind in Abb. 4.7 und Abb. 4.8 (logarithmiert) dargestellt.

Da diese Form der Visualisierung relativ neu ist, wurden für Verifikationszwecke auch 2D-Plots zu den Sphäroiden erstellt. Hierfür wurde ein Diffusionstensor mit den Eigenwerten [mm^2/s] $\lambda_1 = \lambda_3 = 0.001$ und $\lambda_2 = 0.002$ gewählt. Der zu Abb. 4.6 korrespondierende Plot ist in Abb. 4.9 dargestellt. Abbildungen 4.10 und 4.11 entsprechen Abb. 4.7 bzw. Abb. 4.8.

Um einen Diffusions-Sphäroid darstellen zu können, müssen Annahmen über das zugrundeliegende Diffusionsverhalten (Anzahl von Kompartimenten, Austauschraten etc.) gemacht werden. Bei Signal-Sphäroiden hingegen handelt es sich um eine direkte Repräsentation der Messwerte. Abweichungen von einer homogenen, anisotropen Diffusion könnten durch einen Vergleich der Signal-Sphäroide mit dem für den jeweiligen effektiven (d.h. dem die Messdaten best-möglich beschreibenden) Diffusionstensor berechneten Sphäroiden bestimmt werden.

Der Signal-Sphäroid für ein Voxel mit zwei Kompartimenten ist in Abb. 4.12 gezeigt.

Für \mathbf{D}_1 wurden die bereits zuvor verwendeten Eigenwerte [mm²/s] $\lambda_1^1 = \lambda_2^1 = 0.001$ und $\lambda_3^1 = 0.002$ gewählt. Die Festlegung von \mathbf{D}_2 erfolgte durch die Wahl folgender Eigenwerte: $\lambda_1^2 = 0.003$ und $\lambda_2^2 = \lambda_3^2 = 0.001$.

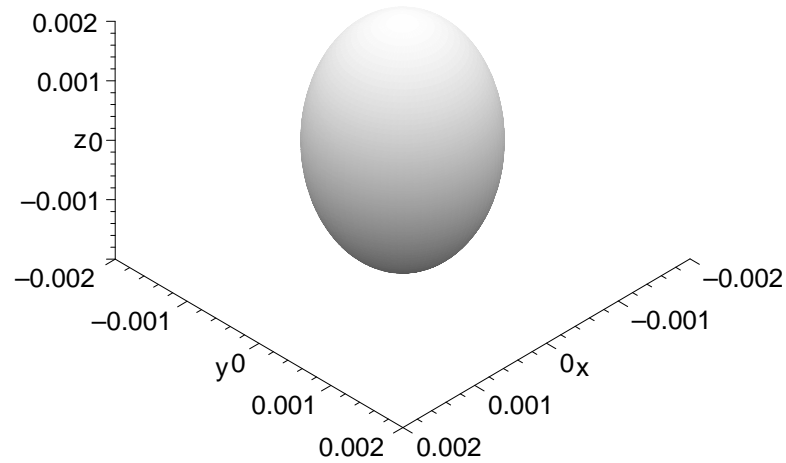


Abbildung 4.6: Diffusionsellipsoid (Amplitude: a.u.) zum Diffusions-Tensor mit folgenden Eigenwerten (in mm²/s) : $\lambda_1 = \lambda_2 = 0.001$ und $\lambda_3 = 0.002$.

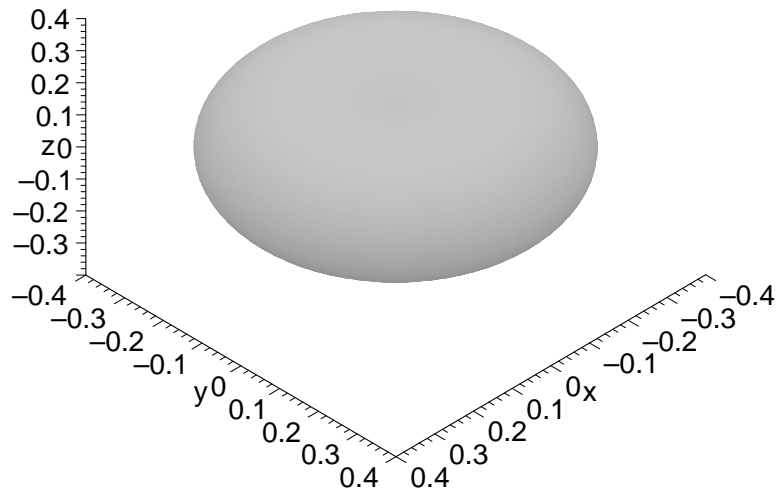


Abbildung 4.7: Diffusions-Messignal als Funktion der Diffusions-Gradientenrichtung, das sich im Fall einer Diffusionsausbreitung gemäß Abb. 4.6 ergeben würde. Zu beachten ist die Eindellung am oberen ‘Pol’ des Sphäroids (analog auf der Gegenseite). Intuitiv könnte man erwarten, dass dieser Sphäroid durch die Berechnung von $\exp(-bD)$ erhalten wird, wobei b den skalaren b -Faktor bezeichnet und D den Diffusionskoeffizienten auf dem Diffusionsellipsoiden. Tatsächlich erfolgt die Berechnung aber gemäß Gleichung 4.67 (mit $f = 1$).

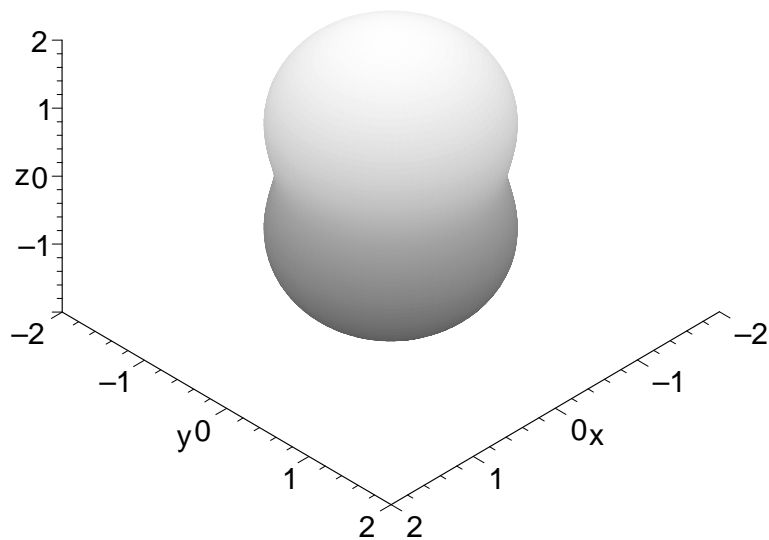


Abbildung 4.8: Wie Abb. 4.7, jedoch Darstellung des *logarithmierten* Mess-Signals. Auch die Berechnung dieses Sphäroids basiert auf Gleichung 4.67 (mit $f = 1$).

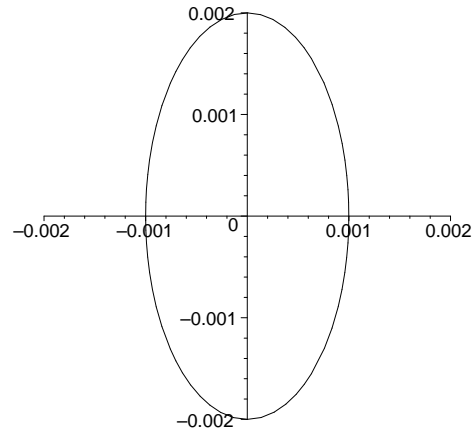


Abbildung 4.9: Schnitt durch einen Diffusionsellipsoiden (Eigenwerte $[\text{mm}^2/\text{s}]$: $\lambda_1 = \lambda_3 = 0.001$ und $\lambda_2 = 0.002$) mit der x - y -Ebene als Schnittebene (Amplitude in willkürlichen Einheiten).

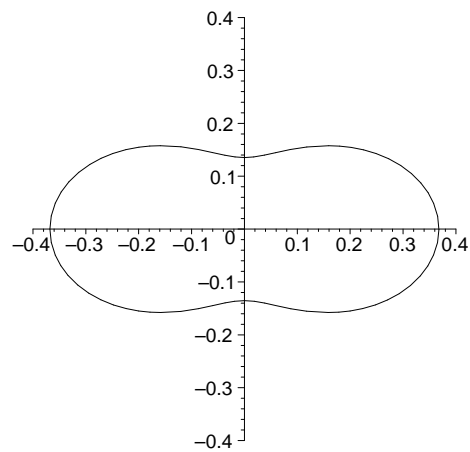


Abbildung 4.10: Diffusions-Messignal für den Diffusionstensor aus Abb. 4.9 als Funktion der Gradientenrichtung, analog zu Abb. 4.7.

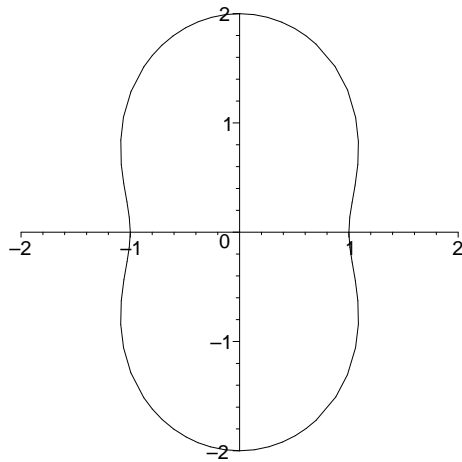


Abbildung 4.11: Wie Abb. 4.10, jedoch Darstellung des logarithmierten Mess-Signals.

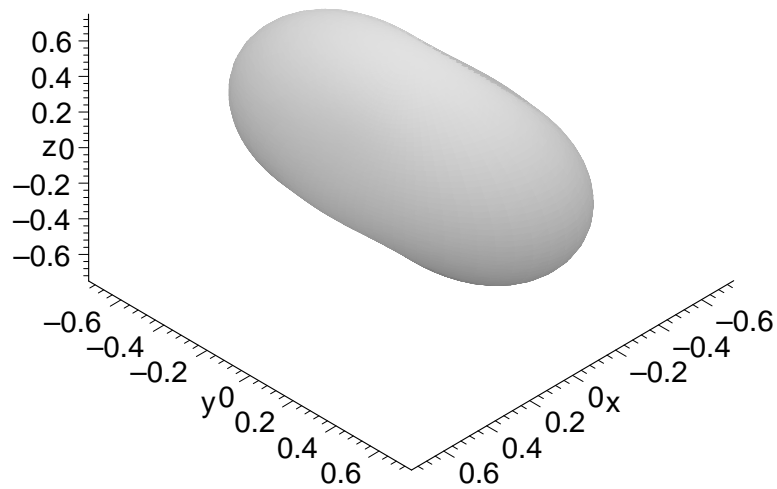


Abbildung 4.12: Signal-‘Sphäroid’ eines Voxels mit zwei verschiedenen Diffusions-Kompartimenten, der das Mess-Signal als Funktion der Gradientenrichtung darstellt (analog zu Abb. 4.7). Das eine Kompartiment ist gegeben durch den Diffusionsellipsoid aus Abb. 4.6, das andere durch einen Tensor mit den folgenden Eigenwerten [mm²/s]: $\lambda_1 = 0.003$ und $\lambda_2 = \lambda_3 = 0.001$. Der Volumenanteil der beiden Kompartimente beträgt 50%. .

Für die im Rahmen dieser Promotion durchgeführte MAD-Messung wurden die Gradientenrichtungen so gewählt, dass die Richtungs-Winkel ϕ und θ in Schritten gleicher Größe variiert wurden (22.5°). Die genaue Festlegung der Gradienten ist ersichtlich aus dem Pseudocode in Tabelle 6 und der mit einem entsprechenden Programm berechneten Gradiententabelle 7 (Anhang D). In Abb. 4.13 sind die Gradienten-Vektoren als Punkte auf einer Halbkugel dargestellt. Wie zu erkennen, wächst die Abtastungs-Dichte mit Annäherung an die Pole. Bei weiteren MAD-Messungen sollte eine gleichmäßigere Abtastung der MAD-Kugel gewählt werden (um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass die Orientierung der Diffusions-Tensoren im allgemeinen nicht a-priori bekannt ist).

Aufgrund von Limitierungen des NUMARIS-Betriebssystem von Siemens wurden die Messungen blockweise durchgeführt und Messdaten off-line zu einem einzigen Datensatz zusammengefügt. Ein Block besteht aus 4×10 Datensätzen, wobei sich erstere Zahl auf die Anzahl der Diffusionsgewichtungen bezieht und letztere auf die Anzahl der Wiederholungen. Eine Diffusionsgewichtung erfolgte mit $b = 0$ und drei mit $b = 1000\text{mm}^2/\text{s}$ sowie drei verschiedenen Gradientenrichtungen. Im Post-Processing erfolgte eine Mittelung über die 10 Wiederholungen, wobei die Probandenbewegung als vernachlässigbar betrachtet wurde (keine Bewegungskorrektur).

Für das Zusammenfügen der Einzelblöcke zu einem Gesamtdatensatz erfolgte jedoch eine Bewegungskorrektur (mit der Software SPM99 [275]), um Unterschiede in der Kopfposition zwischen verschiedenen Messungen (Sessions) zu kompensieren (die Messzeit betrug mit den Latenzzeiten für die Bildrekonstruktion insgesamt ca. 8 Stunden). Es wurden Rigid-Body-Bewegungsparameter (3 Translations-, 3 Rotationsfreiheitsgrade) für die $b = 0$ -Datensätze berechnet, die in Abb. 4.14 graphisch dargestellt sind. Mit diesen Parametern erfolgte dann eine Korrektur der $b = 0$ und der $b = 1000$ -Datensätze⁵.

Aufgrund der mit der Bewegungskorrektur von (diffusionsgewichteten) MR-Bildern verbundenen Schwierigkeiten wäre es wünschenswert, gerade bei den lange dauernden MAD-Messungen Kopfbewegungen des Probanden von vornherein zu vermeiden oder zu reduzieren. Eine Möglichkeit zur Kopf-Fixierung stellt die Verwendung von aushärtendem Kunststoff-Schaum dar, mit dem z.B. zwei an die Kopfform angepasste Schalen modelliert werden könnten, die sich (bei einem

⁵In einigen Fällen schlug die Bewegungskorrektur fehl. Es wurde dann der betroffene Datensatz durch einen möglichst ähnlichen ersetzt. Der Datensatz zu dem Gradient $(10.5, 10.5, 14.8492)$ durch den Datensatz für $(17.9246, 7.4246, 8.0364)$. Die weiteren Ersetzungen: $(-5.6826, 13.7189, 14.8492) \rightarrow (-5.6826, 5.6826, 19.4015)$, $(-14.8492, 14.8492, 0) \rightarrow (-17.9246, 7.4246, 8.0364)$, $(-13.7189, 5.6825, 14.8492) \rightarrow (-8.0364, 0, 19.4014)$, $(-19.4015, -8.0364, 0) \rightarrow (-13.7189, -13.7189, 8.0364)$ und $(10.5, -10.5, 14.8492) \rightarrow (7.4246, -3.0754, 19.4015)$.

Probanden) in mehreren Sessions verwenden ließen.

Für die gemessenen Daten erfolgte mittels Gleichung 3.130 die Berechnung eines optimal angepassten Diffusions-Tensors. Aus diesem Tensor wurden dann simulierte Messdaten ermittelt und deren Abweichung von den realen Messdaten bestimmt (euklidische Abstandsnorm, Normierung bezüglich der gemessenen Daten). Bilder des so erhaltenen relativen (DT-)Fehlers sind in Abb. 4.16 dargestellt. Die Fehler sind im Bereich der Ventrikel am größten. Eine Ursache hierfür ist, dass die Liquor-Strömung zwischen den einzelnen Messungen stark variieren kann und wahrscheinlich auch, dass sich das Liquor in der Diffusivität stark von der GM und WM unterscheidet.

Sich auf Abb. 4.16 beziehende DT-Fehler-Histogramme sind in Abbildung 4.17 und 4.18 gezeigt. Wie zu erkennen, liegt das Fehler-Maximum für die DT-Anpassung, die praktisch die Gesamtheit aller Gradientenrichtungen (die ersten 64 von 66) berücksichtigt, höher als bei der (für Testzwecke durchgeführten) Anpassung, die nur die ersten 12 (siehe Tab. 6 und Tab. 7 im Anhang D) Gradientenrichtungen berücksichtigt (10% vs. 7%) Dieses lässt sich damit erklären, dass (bei Partial-Voluming) die (Ein-)Tensor-Beschreibung um so besser wird, je kleiner der Raumwinkelbereich auf der MAD-Kugel und damit dass sich der Fehler mit der Anzahl der Diffusion-Gradientenrichtungen reduziert (null bei Messung mit sechs Richtungen).

Zur Interpretation der experimentellen Ergebnisse erfolgte die Durchführung von theoretischen Modellrechnungen. Hierfür wurde angenommen, dass ein Voxel aus zwei Diffusions-Kompartimenten mit einem Volumenanteil von jeweils 50% besteht, zwischen denen kein Austausch stattfindet und die durch je einen (zeitunabhängigen) Diffusionstensor beschrieben werden. Die Diffusionsellipsoide sollen über einen gemeinsamen Satz von Hauptachsen verfügen. Als Eigenwerte wurden nur die Zahlenwerte 0.001 und 0.002mm²/s zugelassen. Unter diesen Annahmen gibt es insgesamt 64 mögliche Diffusionsmodelle (Kombinationen der 6 Eigenwerte: 2⁶). Wenn die Kombinationen ausgelassen werden, die sich durch einen Diffusions-Tensor exakt beschreiben lassen, ergeben sich jedoch nur 8, sich nicht-trivial unterscheidende Kombinationen, wie durch geometrische Überlegungen herausgefunden werden kann. Alle anderen lassen sich durch Rotation des Diffusionsellipsoiden-Paars oder Vertauschung der beiden Diffusionsellipsoide auf diese zurückführen.

Eine Auflistung aller 8 Möglichkeiten ist in Tabelle 5 angegeben, zusammen mit den relativen Fehlern bei einer Beschreibung des Tensorpaars durch einen einzigen Tensor. Für die Berechnung der Fehler fanden Gleichung 3.130 und die in Abb. 4.13 wiedergegebene Abstastung der MAD-Kugel Anwendung. Die resultierende Werte bewegen sich im Bereich von 1 – 3%. Sie sind zu vergleichen mit

den experimentell ermittelten Fehler-Erwartungswerten von 7% bzw. 10%.

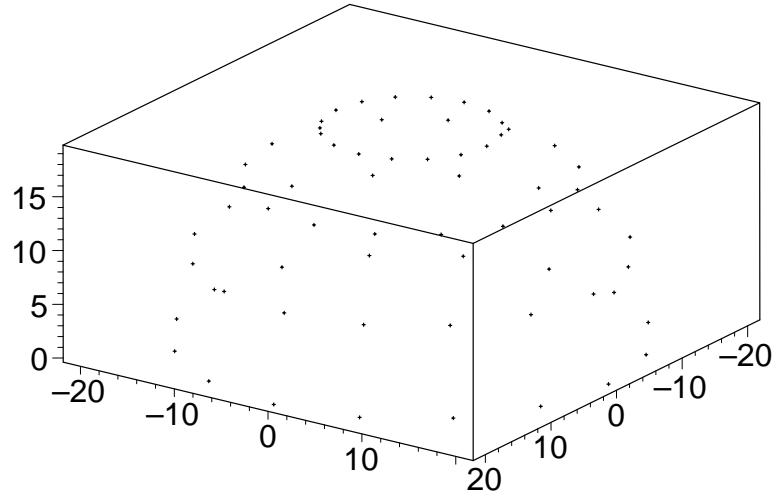


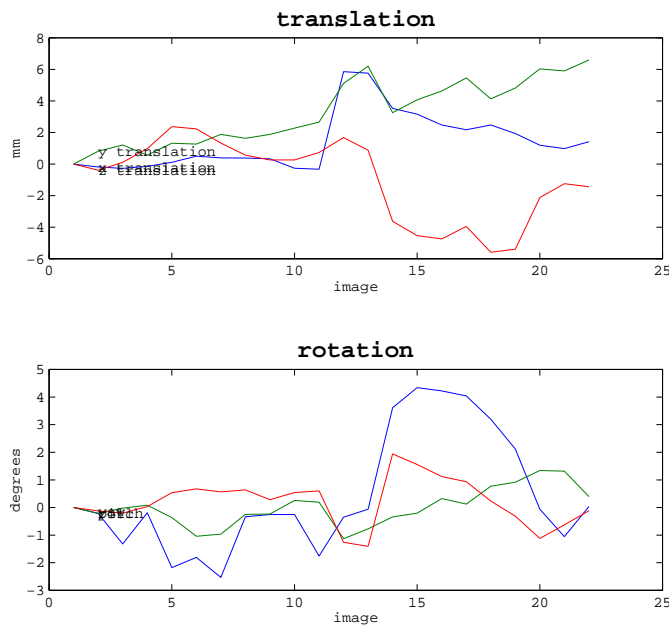
Abbildung 4.13: Wahl des Diffusionsgradienten bei der MAD-Messung. Der Koordinaten-Ursprung gibt zusammen mit den gezeigten Punkten die Raumrichtungen an, in denen der Diffusionsgradient angelegt wurde. Die Koordinaten der Punkte, die der Stärke des x-, y- und z-Gradienten entsprechen, sind in Tabelle 7 angegeben.

Kombinations-Typ	Eigenwerte des 1. Tensors [0.001mm ² /s]			Eigenwerte des 2. Tensors [0.001mm ² /s]			Rel. Fehler [dim.los]
	λ_1^1	λ_2^1	λ_3^1	λ_1^2	λ_2^2	λ_3^2	
1	1	2	2	2	2	2	0.0102
2	1	2	2	2	1	2	0.0314
3	2	2	2	1	1	2	0.0081
4	1	2	2	1	1	2	0.0092
5	1	1	2	2	2	1	0.0356
6	2	1	2	1	1	1	0.0096
7	2	1	1	1	1	2	0.0249
8	1	1	2	1	1	1	0.0086

Tabelle 5. Auflistung der 8 elementaren Kombinationsmöglichkeiten von zwei Diffusionstensoren, die über gemeinsame Hauptachsen verfügen und für deren Eigenwerte nur zwei verschiedene Zahlenwerte zugelassen werden. Für jede Kombination ist der relative Fehler einer Approximation durch einen einzigen, optimal angepassten Tensor angegeben (für die Gradientenrichtungen aus Abb. 4.13).

Image realignment

```
1 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/1/4sti/xaa_rsl.img .img
2 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/2/4sti/xaa_rsl.img .img
3 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/3/4sti/xaa_rsl.img .img
4 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/4/4sti/xaa_rsl.img .img
5 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/5new/4sti/xaa_rsl.img .img
6 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/6/4sti/xaa_rsl.img .img
7 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/7/4sti/xaa_rsl.img .img
8 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/8/4sti/xaa_rsl.img .img
9 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/9/4sti/xaa_rsl.img .img
10 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/10/4sti/xaa_rsl.img .img
11 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/11/4sti/xaa_rsl.img .img
12 /data/mr_data/mr_data6/gembris/151099/12/4sti/xaa_rsl.img .img
..... etc
```



SPM99 (gembris): 14:54:22 - 20/03/2001

Abbildung 4.14: Parameter der Bewegungskorrektur für die 22 Einzel-Datensätze (jeweils 3 Richtungen, siehe Text).

4.3.5 Experimentelle Modellsysteme

Für Validierungszwecke reicht es, Diffusionsmessungen an geeigneten Nervenfaservermodellensystemen durchzuführen. Im einfachsten Fall dienen Modellsysteme dazu, die Funktion von Puls-Sequenzen zu überprüfen. MR-Testobjekte für diesen Zweck werden als *Phantome* bezeichnet. Dieser Begriff soll hier aber für Modellsysteme allgemein verwendet werden.

Mit realistischeren Modellen ist es auch möglich, Fragen der Messempfindlichkeit zu beantworten und die Auswertemethodik zu 'kalibrieren' (für die Anwendung theoretischer Modelle etc.). Letzteres setzt voraus, dass die Mikrostruktur unabhängig von den MR-Diffusionsmessungen bestimmt werden kann.

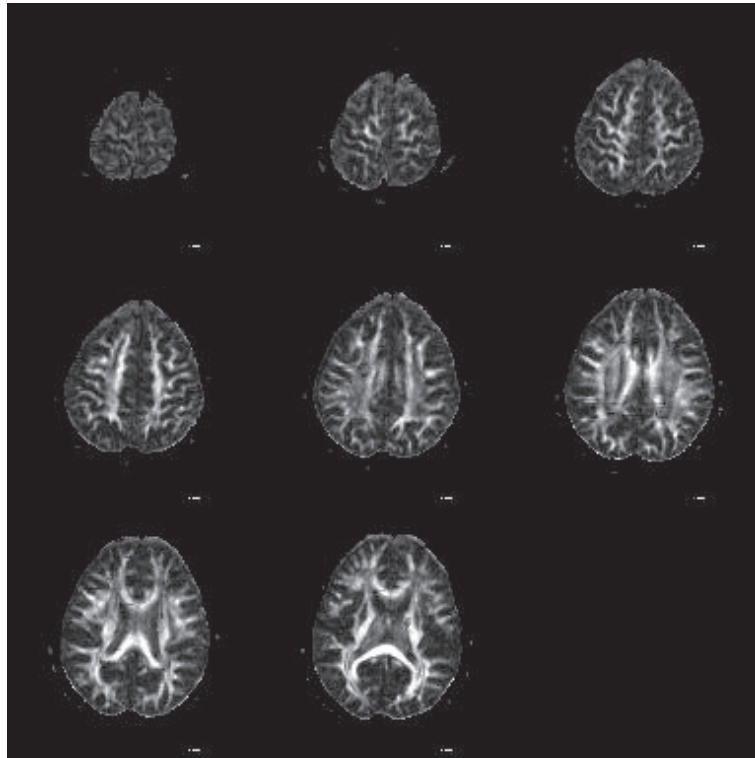


Abbildung 4.15: Anisotropie-Map zu den MAD-Daten (64 Richtungen). Als Maß für die Anisotropie diente der RA (Relative-Anisotropy)-Index. Darstellung analog zur Abbildung 4.5.

Ein naheliegender Zugang besteht in der Verwendung von biologischem Probenmaterial, das nach einer MR-Messung histologisch untersucht werden kann.

Praktikabler ist aber in vielen Fällen der Einsatz von (beständigeren) einfacheren organischen oder anorganischen Materialien.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Phantomen kamen vor allem zwei Materialien zum Einsatz: Glas- und Polymer-Fasern.

- *Glasfasern*

Da sich die Suszeptibilität von Glas und Wasser deutlich unterscheidet, sollte anstelle von Wasser Aceton als Diffusionsmedium verwendet werden [291]. Die Verwendbarkeit von Glasfasern wird dadurch weiter eingeschränkt, dass die Oberfläche von (reinem) Glas aufgrund von nicht gepaarten Elektronen (siehe Abb. 4.19) paramagnetisch ist.

Versuchsweise wurden Messungen an Glasfasern durchgeführt, die von der Firma Vetrotex zur Verfügung gestellt worden waren. Hierbei bestätigte sich die erwartete relaxationsbedingte Signaldämpfung.

Die verwendeten Fasern weisen die folgende Glaszusammensetzung auf: 53,4% SiO₂, 14,4% Al₂O₃, 23,2% CaO, 7,65% B₂O₃, 0,45% NaO, 0,27% K₂O, 0,18% FeO, 0,35% MgO, 0,14% TiO₂, 0,003 % CrO₃, 0,16% SrO, 0,3% SO₃.

- *Polymer-Fasern*

Hierbei kommen vor allem Kevlar-Fasern in Frage, die sich durch eine besonders große Reißfestigkeit auszeichnen. Alternative Polymere, die in Fasern vorliegen können, sind Polyethylen und "Plexiglas" (PMMA: Polymethylmethacrylat).

Die bei der Promotion verwendeten Polymerfasern tragen die Bezeichnung "22F18". Das bedeutet, dass das Faserbündel aus 18 Filamenten besteht und bei einer Länge von 10km ein Gewicht von 22g aufweist.

- *Mineral-Fasern*

- *Zeolithe*

- *Photonische Kristalle*

Hiermit sind nur die Kristalle gemeint, die Hohl-Kanäle aufweisen.

Einzelfasern werden zu Bündeln kombiniert, deren minimale Durchmesser der räumlichen Auflösung von MR-Bildgebungssequenzen entsprechen sollte.

Um zu untersuchen, wie sich Unterschiede in der Größenskalierung der Mikrogeometrie (z.B. Faserdurchmesser) eines Phantoms auf das Ergebnis von Diffusionsmessungen auswirken, ist es möglich, Messungen an verschiedenen Phantomen mit unterschiedlichen Geometriegrößen durch Messungen an einem einzigen Phantom mit einer einzigen Geometriegröße zu ersetzen, bei dem verschiedene Füllmedien verwendet werden oder die Diffusivität des Füllmediums durch eine Änderung seiner Temperatur variiert wird. Die Verwendung eines einzelnen Phantoms ist hinreichend, da eine Änderung des Diffusionskoeffizienten bei fester Geometrie-Skalierung äquivalent ist zu einer Änderung der Geometrie-Skalierung bei festem Diffusionskoeffizienten (Skaleninvarianz der Diffusion).

Eine Messung mit variabler Temperatur kann z.B. dadurch erfolgen, dass das Phantom außerhalb des Scanners auf eine hohe Temperatur erhitzt (bis an den Siedepunkt des Füllmediums, also in der Regel Wasser) und danach im Scanner platziert wird. Während des Abkühlprozesses und der einhergehenden Reduktion des Diffusionskoeffizienten (siehe Gleichung 4.1) erfolgt dann in bestimmten zeitlichen Abständen (typischerweise einige Minuten) die Akquisition

der diffusionsgewichteten Bilddatensätze. Es ist im Prinzip eine möglichst hohe Anfangstemperatur wünschenswert, da dies zu einer schnellen Temperaturänderung und somit einer schnellen Änderung des Diffusionskoeffizienten führt (die Temperatur-Abklingkonstante betrug bei dem vollständig mit Wasser gefüllten 2l-Kugelphantom etwa 2 Stunden). Allerdings intensivieren sich mit zunehmender Temperatur Strömungen und Turbulenzen im Phantom, die die eigentlich interessierende Diffusion dominieren können. Bei einer Temperatur von 70° C war dies fast für die gesamte obere Phantomhälfte der Fall.

Wenn der Diffusionskoeffizient durch einen Austausch des Diffusionsmediums geändert werden soll, bietet sich die Verwendung von Glycerin an, das eine deutlich höhere Viskosität als Wasser besitzt. So beträgt die *dynamische* Viskosität (η) von Wasser 1mPa · s, die von Glycerin hingegen 1480mPa · s (jeweils bei 20° C) [292]. Die entsprechenden Werte für die *kinematische* Viskosität lauten $\nu = 1\text{mm}^2/\text{s}$ für Wasser und $\nu = 1170\text{mm}^2/\text{s}$ für Glycerin (ebenfalls bei einer Temperatur von jeweils 20° C). Um Medien mit verschiedenen Diffusionskoeffizienten zu realisieren, können Mischungen von Glycerin und Wasser zum Einsatz kommen.

Nachfolgend werden Auswertungsergebnisse zu einer Messungen an einem Polymerfaserbündel beschrieben, bei der Modelle aus [215] zugrundegelegt wurden.

Es wird angenommen, dass der Diffusionskoeffizient innerhalb der Polymerfasern den Wert null aufweist. Damit gilt für den transversalen ADC in der SP-Näherung (Gleichung 4.14) ($l_z = a_z \rightarrow \infty$)

$$ADC_{SP,t} = (a - l)D_E a / (-la + a^2 + l^2) . \quad (4.73)$$

Für den longitudinalen ADC gilt sowohl in der SP- als auch der PS-Näherung (Gleichung 4.17)

$$ADC_{PS,l} = fD_I + (1 - f)D_E = (1 - f)D_E , \quad (4.74)$$

wobei $f = l^2/a^2$ den Volumenanteil der Fasern bezeichnet und D_E den Diffusionskoeffizienten für freie Diffusion.

Für eine ROI in einem Bereich mit isotroper Diffusion ergaben sich die folgenden Eigenwerte:

$$\lambda_{1,\text{iso}} = 2.23e - 9\text{m}^2/\text{s} \quad (4.75)$$

$$\lambda_{2,\text{iso}} = 2.15e - 9\text{m}^2/\text{s} \quad (4.76)$$

$$\lambda_{3,\text{iso}} = 2.13e - 9\text{m}^2/\text{s} , \quad (4.77)$$

und für die ROI innerhalb des Faserbündels (siehe Abbn. 4.20 und 4.21)

$$\lambda_{1,\text{aniso}} = 2.02e - 9\text{m}^2/\text{s} \quad (4.78)$$

$$\lambda_{2,\text{aniso}} = 1.52e - 9\text{m}^2/\text{s} \quad (4.79)$$

$$\lambda_{3,\text{aniso}} = 1.43e - 9\text{m}^2/\text{s} , \quad (4.80)$$

womit $ADC_l = 2.02 - 9\text{m}^2/\text{s}$ und $ADC_t = (\lambda_1 + \lambda_2)/2 = 1.48 - 9\text{m}^2/\text{s}$.

Für D_E wurde der Wert $\lambda_{1,\text{iso}}$ und der Mittelwert $\bar{\lambda} = (\lambda_{1,\text{iso}} + \lambda_{2,\text{iso}} + \lambda_{3,\text{iso}}) = 2.17e - 9\text{m}^2/\text{s}$ gewählt. Aus Formel 4.74 folgt für den Volumenanteil $f = 0.069$ ($\bar{\lambda}$) bzw. $f = 0.094$ ($\lambda_{1,\text{iso}}$). Als Breite einer 'Gitterzelle' ergibt sich $a = 39\mu\text{m}$ bzw. $a = 45\mu\text{m}$.

Bei Auswertung der SP-Formel für ADC_t (Gleichung 4.73) ergibt sich, wenn für den Faserdurchmesser $l = 12\mu\text{m}$ angenommen wird, $f = 0.23$ ($D_E = \bar{\lambda}$) und $a = 25\mu\text{m}$ sowie $f = 0.25$ ($D_E = \lambda_{1,\text{iso}}$) und $a = 24\mu\text{m}$.

Die PS-Näherung für ADC_t ist hier nicht anwendbar, da der Grenzfall $D_C \rightarrow 0$ auf die nicht-physikalische (da negative) Lösung $-l_y D_E / a_y$ führt.

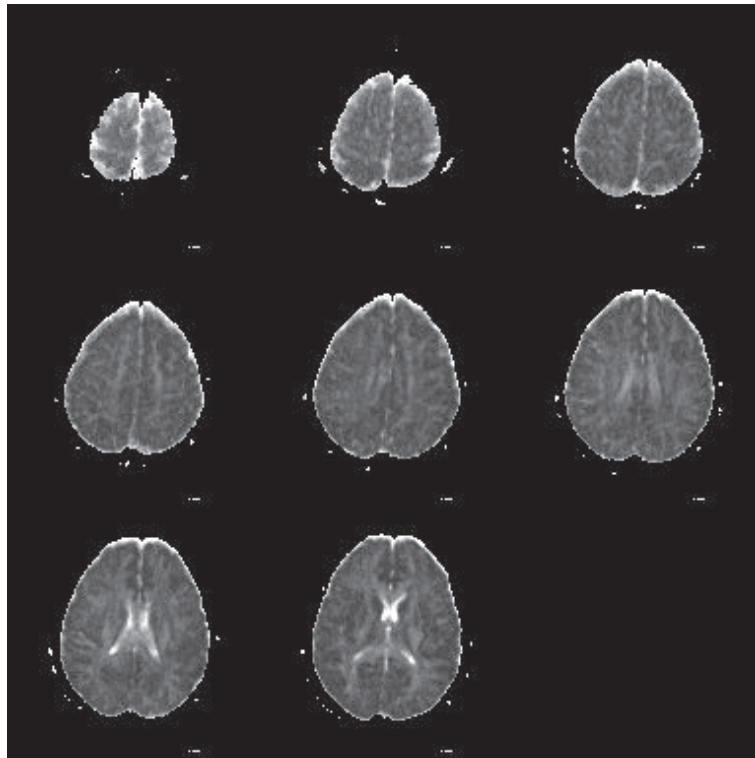


Abbildung 4.16: Darstellung des relativen Fehlers bei der Beschreibung der MAD-Daten (64 Richtungen) durch Diffusionstensoren. Höhere Intensitäten entsprechen größeren relativen Fehlern. Diese (DT-)Fehler bezieht sich auf den Unterschied zwischen den gemessenen und künstlichen Daten, die aus einer simulierten Messung an einem optimal an die realen Messdaten angepassten Diffusionstensor gewonnen wurden. Die Abbildung zeigt eine auffallende Korrespondenz zwischen dem relativen Fehler und dem Anisotropie-Index, eine Art GM/WM-Segmentierung: In Gebieten mit hoher Anisotropie (siehe Abbildung 4.15) ist auch der relative Fehler erhöht.

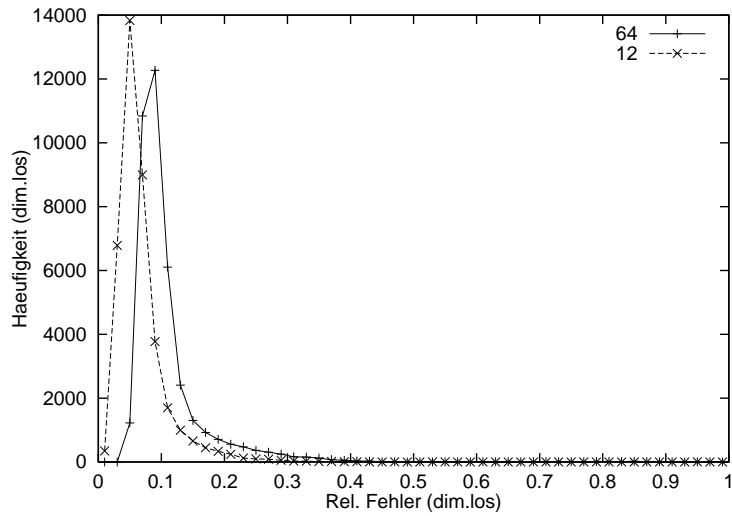


Abbildung 4.17: Histogramme des relativen DT-Fehlers bei der Beschreibung der MAD-Daten durch Diffusions-Tensoren (für Darstellungszwecke wurden die Häufigkeitswerte durch Linien miteinander verbunden). Ein Histogramm bezieht sich auf den Fall, dass für die Tensor-Anpassung nur die ersten 12 Messwerte verwendet wurden, das zweite auf die Verwendung der ersten 64 (der insgesamt 66 Messwerte). Das obere Ende des dargestellte Abszissenbereichs wurde festgelegt durch den größten auftretenden Fehler (ca. 97%).

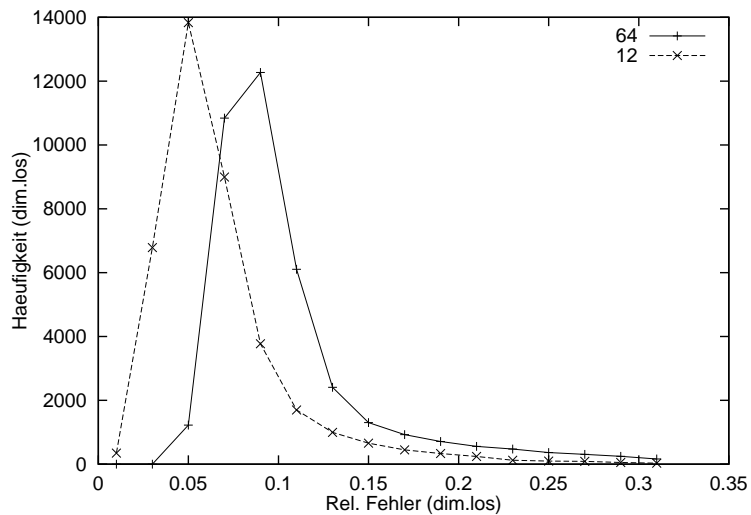


Abbildung 4.18: Vergrößerung der Histogramm-Peaks aus Abb. 4.17.

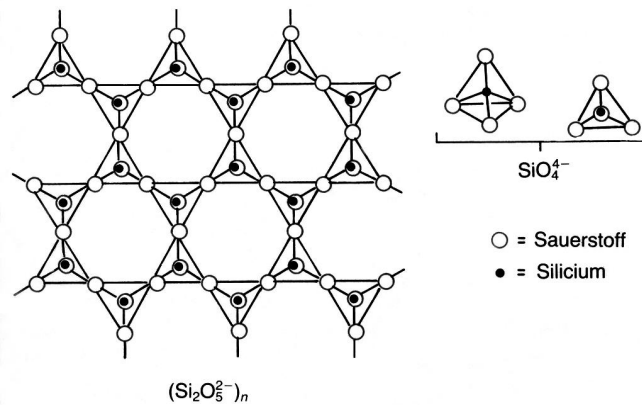


Abbildung 4.19: In SiO_2 -Kristallen ist jedes Silizium-Atom an vier Sauerstoff-Atome gebunden und jedes Sauerstoff-Atom verbindet zwei Silizium-Atome. Diese Kristalle lassen sich beschreiben durch ein Gerüst von SiO_4 -Tetraedern, wobei jede Tetraederecke zwei Tetraedern gemeinsam gehört (die Linien repräsentieren die Tetraeder-Kanten). An der Kristalloberfläche befinden sich ungepaarte Elektronen, die eine Verringerung des NMR-Signals bewirken [293]. SiO_2 ist der Hauptbestandteil der bei den Phantom-Messungen verwendeten Glasfasern.

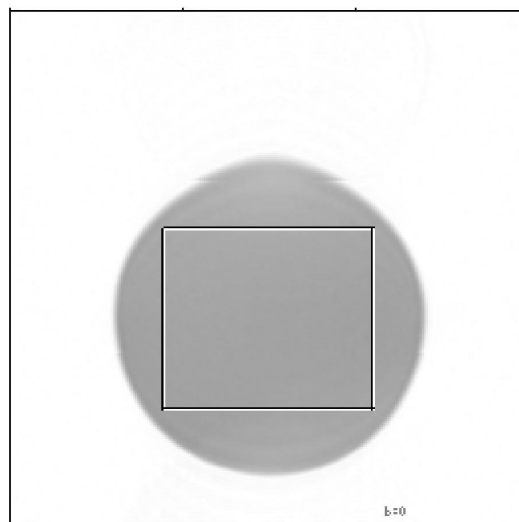


Abbildung 4.20: Axiale MR-Aufnahme des Anisotropie-Phantoms mit eingezeichneter ROI. Dargestellt ist ein Schnitt durch den isotropen Teil des Phantoms, d.h. ein Bereich ohne Faserstruktur.

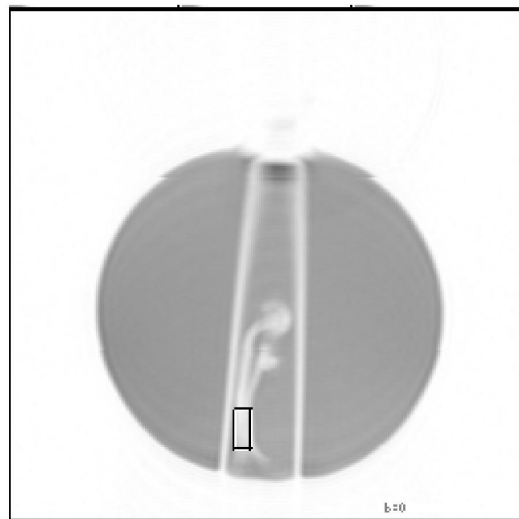


Abbildung 4.21: Axiale MR-Aufnahme des Anisotropie-Phantoms mit eingezeichneter ROI2.

Kapitel 5

Algorithmen für Konnektivitäts-Rekonstruktion

5.1 Visualisierung von DT-MRI-Daten

Da ein Diffusionstensor in der Regel über sechs voneinander unabhängige Einträge verfügt, gibt es vielfältige Möglichkeiten, diese Informationen zu visualisieren. Ein vorrangiges Ziel und große Schwierigkeit bei der Entwicklung grafischer Repräsentationen ist es, den Informationsgehalt auf das 'Wesentliche' zu beschränken.

Die wohl einfachste Visualisierungs-Methode besteht darin, den Winkel, den der dominante Eigenvektor (Eigenvektor zum größten Eigenwert) oder dessen Projektion auf die Bildebene mit einem vorgegebenen Richtungsvektor einschließt, für die Farbgebung eines Pixels zu verwenden [269, 294, 295]. Der Winkel würde dabei z.B. als Intensitätswert oder als ein Farbpaletten-Index verwendet.

Eine Farbgebung kann auch dadurch erfolgen, dass der (normierte) dominante Eigenvektor einen Punkt auf der Oberfläche einer Halbkugel (Richtung des dominanten Eigenvektors ist nicht definiert) auswählt, auf die der zur Verfügung stehende Farbraum oder eine Teilmenge davon projiziert wird (siehe Abb. 5.1).

Eine sehr gebräuchliche Darstellung von DTI-Daten sind Plots des dominanten Eigenvektors, wie sie in Abb. 5.2 und 5.2 gezeigt sind.

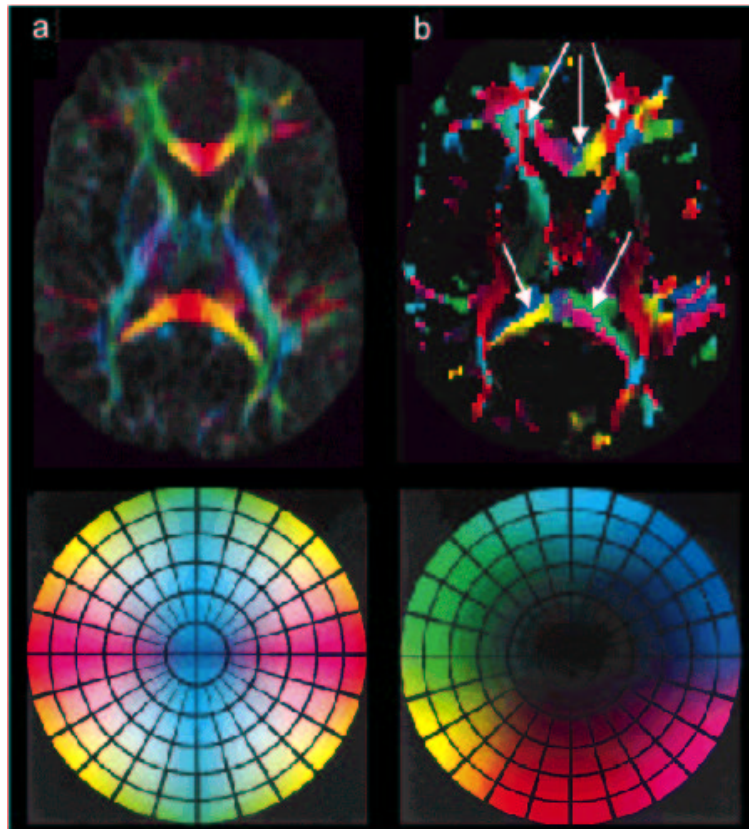


Abbildung 5.1: Farb-Darstellung eines DT-Vektorfelds (im oberen Teil). Die Farbe entspricht der jeweiligen Richtung des dominanten Eigenvektors [295]. Unter den Gehirnbildern ist eine Aufsicht auf die zugehörige Farbhemisphäre wiedergegeben (siehe Text). Beim linken Gehirnbild bedeutet eine bläuliche Färbung beispielsweise, dass die Faserbahnen primär senkrecht zur Bildebene (z -Richtung) verlaufen. Eine rötliche Färbung weist auf einen Verlauf in der xz -Ebene hin (x -Richtung: Zeilenorientierung).



Abbildung 5.2: Aufsicht auf ein DT-Vektorfeld. Dargestellt sind die dominanten Eigenvektoren von Diffusions-Tensoren einer axialen Gehirnschicht, wobei die Länge der Vektoren konstant gewählt wurde. Der Betrag der Eigenvektoren ist durch die Farbe kodiert. Gezeigt sind nur die Eigenvektoren zu Diffusions-Tensoren mit einer bestimmten Mindest-Anisotropie ($RA \geq 0.1$). Der grau umrandete Bereich ist in Abb. 5.3 vergrößert dargestellt.

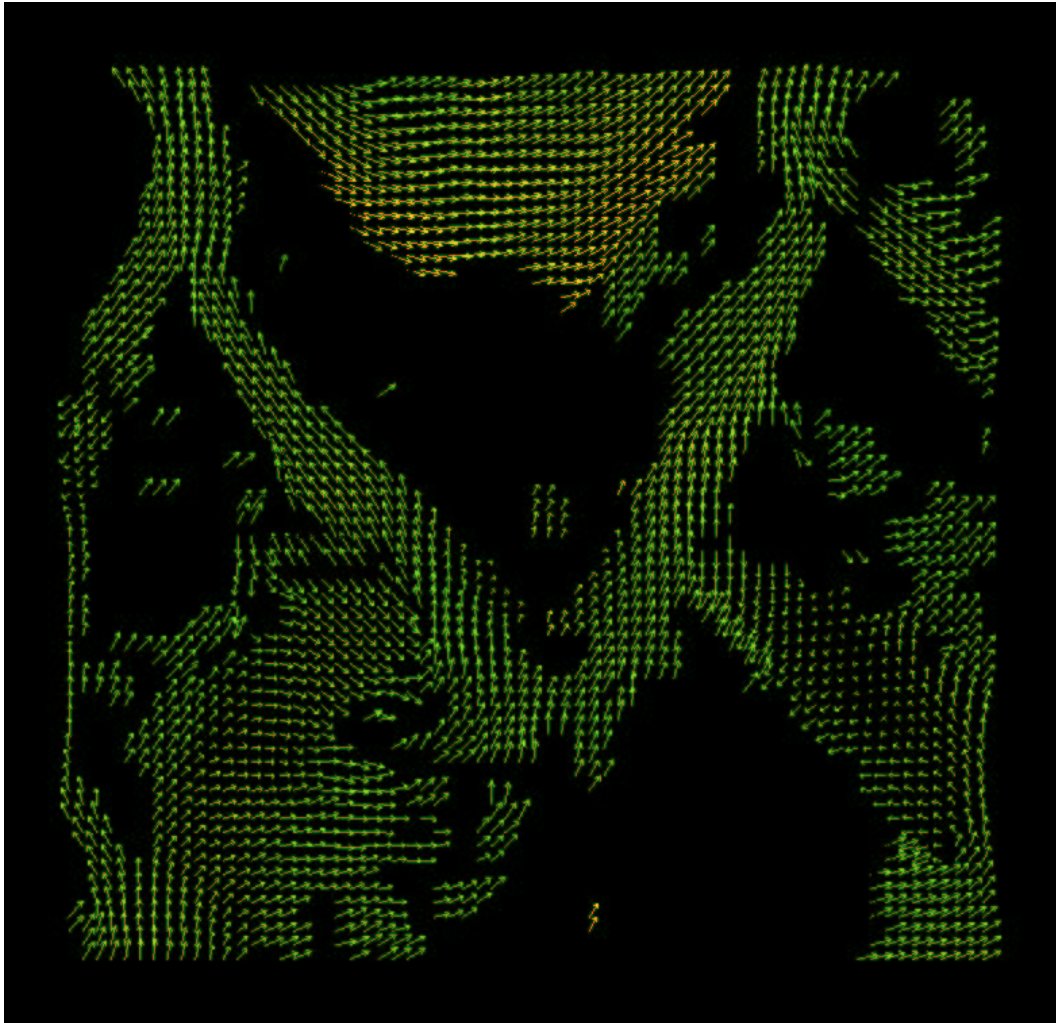


Abbildung 5.3: Ausschnittsvergrößerung zu Abb. 5.2. Zu sehen sind zwei Faserbündel (mit einem v-förmigen Verlauf) des vorderen Teils der *Capsula interna*.

5.2 Fiber-Tracking

Bei gewöhnlichen (anatomischen) MR-Bildern kann anhand der Pixel-Intensitätswerte eine geometrische Abgrenzung verschiedener Hirnbereiche vorgenommen werden, insbesondere eine Unterteilung in GM und WM. Dieser als *Segmentierung* bezeichnete Vorgang lässt sich manuell, automatisch [296] oder semiautomatisch [297] durchführen. Zu den voll-automatischen Verfahren ist anzumerken, dass sie zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund verschiedener Ursachen (z.B. unzureichender Kontrast zwischen der WM und der GM) für einen praktischen Einsatz kaum geeignet sind.

Mit DT-Daten ist es möglich eine weitergehende Segmentierung zu betreiben [298], mit der verschiedene Faserbündel im Gehirn identifiziert werden können. Aufgrund der großen bei DT-MRI anfallenden Datenmengen ist bei der Bestimmung des Verlaufs von Faserbündeln, dem *Fiber-Tracking*, eine Automatisierung noch wünschenswerter als bei der konventionellen Segmentierung. Daher sollen im folgenden die zur Zeit verfügbaren, konkurrierenden Tracking-Algorithmen kurz vorgestellt werden.

Den aufgelisteten Verfahren haben folgendes Vorgehen gemein: Aus den Eigenvektoren, die zu den größten Eigenwerten der Diffusionstensoren gehören, im folgenden *dominante Eigenvektoren* genannt, wird ein zwei- oder dreidimensionales Vektorfeld (entsprechend single-slice/multi-slice-DT-MRI-Datensätzen) gebildet (s. Abb. 5.2 und Abb. 5.3). Dieses wird dann für das Verfolgen von Nervensträngen verwendet (“Streamline”-Ansatz). Die grundlegende Idee dabei ist, dass die dominanten Eigenvektoren entlang von Nervensträngen deren lokale Richtung angeben.

Eine Schwierigkeit dieses Ansatzes besteht in einem evtl. vorzeitigen Abbruch der Trajektorienberechnung. Mögliche Gründe hierfür sind, dass sich das Vorzeichen zwischen zwei aufeinanderfolgenden (dominanten) Eigenvektoren einer Trajektorie ändert (aufgrund des axialen Charakters der Eigenvektoren) oder dass eine artifizielle 90° -Richtungsänderung auftritt. Letztere kommt zustande, wenn sich der größte und der zweitgrößte Eigenwert so wenig unterscheiden, dass sich ihre Reihenfolge unter dem Einfluss von Rauschen vertauscht. Da mit den Eigenwerten auch die zugehörigen Eigenvektoren vertauscht werden und die Eigenvektoren zueinander orthogonal sind, treten 90° -Richtungsänderungen auf [153]. Erwähnt sei, dass zur Vermeidung von vorzeitigen Abbrüchen sogenannte Regularisierungs-Verfahren für DT-Vektorfelder entwickelt wurden, die eine gewisse Stetigkeit bzw. Glattheit dieser Felder gewährleisten sollen [299].

- *Konstante Schrittweite*

Das in [300] beschriebene Verfahren sieht vor, dass für jedes Voxel (in-



Abbildung 5.4: Aus einem DT-Vektorfeld mit der AVS-Software (AVS: Advanced Visualization System) berechnete Stromlinien. Die Berechnung beruht auf dem Lösen der in Gleichung 5.1 angegebenen (gewöhnlichen) Differential-Gleichung, wofür von AVS das Runge-Kutta-Verfahren verwendet wird. Die Gleichung wurde für je einen Anfangspunkt pro Voxel gelöst.

nerhalb einer Startregion) mit der Berechnung einer Trajektorie begonnen wird. Entlang der Richtung des dominanten Eigenvektors erfolgt eine lineare Extrapolation über eine (konstante) Länge, die der Hälfte der Voxel-Kantenlänge entspricht (kubische Voxel vorausgesetzt). Die Trajektorienberechnung wird abgebrochen, wenn ein Maß für die Anisotropie unter einen vorgegebenen Schwellwert fällt.

- *Winkel-Schwellwert*

Bei dem in [301] beschriebene Ansatz wird überprüft, ob zwei benachbarte Voxel zum selben Faserbündel gehören. Dazu werden folgende Kriterien angewendet: Der Winkel zwischen den dominanten Eigenvektoren der beiden Voxel muss unterhalb eines vorgegebenen Limits liegen (typischerweise 20°).

Zusätzlich wird gefordert, dass der Winkel zwischen der Verbindungsgeraden beider Voxel (die durch die Voxel-Mittelpunkte verlaufen) und deren dominanten Eigenvektoren jeweils unterhalb eines vorgegebenen Schwellwertes liegt (typischerweise 30°).

- *FACT*

Die FACT-Methode (FACT: Fiber Assignment by Continuous Tracking) [302, 303] beschreibt die Trajektorie innerhalb eines Voxel durch eine Gerade, deren Richtung durch den dominanten Eigenvektor gegeben ist. Der Startpunkt der Geraden des nächsten Voxels definiert sich durch einen Schnitt der Geraden des aktuellen Voxels mit der Oberfläche dieses Voxels. Das Fiber-Tracking für einen Faserstrang wird abgebrochen, wenn der Mittelwert der Skalarprodukte zwischen dem dominanten Eigenvektor des aktuellen Voxels mit den dominanten Eigenvektoren der drei nächsten Voxel unter 0.75 fällt (es werden normierte Eigenvektoren vorausgesetzt).

- *Konnektivitäts-Klassifikation*

In [304] wird ein Segmentierungsverfahren beschrieben, das Cluster von miteinander verbundenen Voxeln ermittelt. Für das Verfahren wird angenommen, dass der Faserverlauf lokal (zwischen zwei Voxeln) einem Kreisbogen folgt. Aus den Mittelpunktskoordinaten beider Voxel und dem Eigenvektor einer der beiden Voxel, der als Tangentenvektor gewählt wird, lässt sich der Tangentenvektor für das zweite Voxel berechnen. Der Winkel, den dieser mit dem Eigenvektor dieses Voxels einschließt (in Abb. 5.5 mit ξ bezeichnet), und der berechnete Krümmungsradius bestimmen, ob die zwei Voxel miteinander verbunden sind. Dies ist der Fall, wenn ξ kleiner als 45° und der Krümmungsradius kleiner ist als das 1.306-fache des Voxelabstands, was einer maximalen Krümmung von 45° zwischen benachbarten Voxeln entspricht.

Diese beiden Konnektivitätskriterien werden auf alle Voxelpaare angewendet, die von einem gegebenen Voxel und seinen 26 Nachbar-Voxeln (in $3D$) gebildet werden. Auf diese Weise wird sukzessiv die Konnektivität jedes einzelnen Voxels untersucht. Zusammenhängende Voxel werden einer gemeinsamen Klasse zugeordnet. Wenn eine Konnektivität zwischen Voxeln erkannt wird, die zu zwei verschiedenen Klassen gehören, erfolgt eine Neuklassifizierung aller Voxel einer Klasse. Damit wird erreicht, dass die Konnektivitätsbestimmung unabhängig von der Reihenfolge ist in der die Voxel durchlaufen werden. Diese Re-Klassifizierung könnte bei einer Implementierung des Verfahrens als zellulärer Automat (auf Parallelrechnern) als Synchronisations-Mechanismus zwischen verschiedenen Recheneinheiten

dienen.

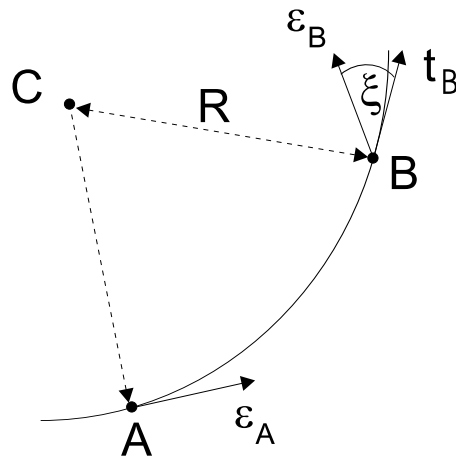


Abbildung 5.5: Grafische Darstellung zur Veranschaulichung des Konnektivitätsalgorithmus von Jones et. al. [304]. Dargestellt sind die Zentren A , B zweier Voxel und die dominanten Eigenvektoren ϵ_A und ϵ_B . Wenn ϵ_A ein Tangentenvektor eines durch die Punkte A und B verlaufenden Kreisbogens ist, dann sind der Mittelpunkt des Bogens (C), der Krümmungsradius (R) und die Richtung des Tangentenvektors am Punkt B (\mathbf{t}_b) eindeutig definiert. Der Krümmungsradius und der Winkel zwischen ϵ_B und \mathbf{t}_b (ξ) werden vom Algorithmus verwendet, um festzustellen, ob die zu A und B gehörigen Voxel miteinander verbunden sind (reproduziert aus [304]).

- *Streamline-Differentialgleichungs-Ansatz*

Zur Visualisierung von aero- oder hydrodynamischen Strömungsfeldern werden mit der Differential-Gleichung (DGL)

$$\frac{\partial \vec{x}(\vec{x}, t)}{\partial t} = \vec{v}(\vec{x}) \quad (5.1)$$

Stromlinien (“streamlines”) berechnet. In obiger Gleichung bezeichnet $\vec{x}(t)$ eine Trajektorie und $\vec{v}(\vec{x})$ das Geschwindigkeitsfeld. Es liegt nahe, eine Streamline-Berechnung auch auf DT-Vektorfelder anzuwenden [305].

‘Pseudo’-Geschwindigkeitsfelder könnten dadurch definiert werden, dass jeder dominante Eigenvektor (normiert) mit einer Geschwindigkeitskonstanten skaliert wird. Eine alternative Definition besteht darin, jeden dominanten Eigenvektor (normiert) mit seinem zugehörigen Eigenvektor zu multiplizieren.

Da Diffusion und Geschwindigkeit unterschiedliche Dimension haben, erscheint die Anwendung der Streamline-DGL auf Diffusions-(Tensor-)Daten aus physikalischer Sicht als wenig sinnvoll. Entsprechende Ergebnisse, die von mir mit den Eigenwert-skalierten Eigenvektoren erzielt wurden (s. Abb. 5.4), machten jedoch einen recht vielversprechenden Eindruck. Dieses gilt weniger bei er Wahl eines konstanten Geschwindigkeitsbetrags. Wie in [305] aber gezeigt wurde, wird das Verfolgen längerer Faserbündel durch die begrenzte numerische Stabilität beim Lösen der Differential-Gleichung erschwert.

Für die Trajektorienberechnung erfolgte eine Vereinheitlichung des Eigenvektor-Vorzeichens z.B. dadurch, dass das Vorzeichen der Eigenvektoren gewechselt wurde, wenn die x-Komponente ein negatives Vorzeichen aufwies (Links-rechts-Ausrichtung der Eigenvektoren).

Als Startpunkte für die Trajektorienberechnung dienten die Punkte eines (regulären) 2D- oder 3D-Gitters. Ein 2D-Gitter wurde so gewählt, dass es sich auf der Gehirn-Symmetrie-Ebene zwischen den beiden Gehirnhälften befand.

Ergebnisse einer anderen (externen) Arbeitsgruppe, von der der Streamline-DGL Ansatz intensiver weiterverfolgt wurde, sind in [305, 306] beschrieben worden.

Ein Nachteil der genannten Verfahren ist, dass nur ein Teil der durch den Diffusions-Tensor zur Verfügung gestellten Information verwendet wird. Ein Ansatz, der für die Trajektorienberechnung die gesamte Information des Diffusions-Tensors nutzt, wurde in [307] vorgestellt: Zunächst wird mit dem Diffusionstensor eine Richtungsablenkung definiert,

$$\vec{v}_{\text{out}} = D \cdot \vec{v}_{\text{in}} , \quad (5.2)$$

wobei \vec{v}_{in} die ursprüngliche Richtung angibt. Mit dieser lässt sich dann die Ausbreitungs-Richtung wie folgt berechnen:

$$\vec{v}_{\text{prop}} = (1 - a) \cdot \vec{v}_{\text{in}} + a \cdot \vec{v}_{\text{out}} . \quad (5.3)$$

Hierbei stellt a einen Gewichtungsfaktor dar, für den ein Wertebereich von 0.1 bis 0.6 vorgeschlagen wurde.

Die vorstehend beschriebenen Verfahren sind i.a. nicht in der Lage, den Verlauf von sich aufspaltenden und zusammenlaufenden Nervenbahnen korrekt zu rekonstruieren. Die auf der Level-Set-Theorie basierende “Fast marching”-Methode

[308] hingegen kann, zumindest prinzipiell, mit Verzweigungen umgehen. Die Grundidee besteht darin, ausgehend von einer Startregion eine (geschlossene) Frontlinie ‘wachsen’ zu lassen. Bei Anwendung dieses, auch für verschiedene andere Zwecke einsetzbaren Verfahrens auf Diffusionstensor- und Anisotropie-Daten wird die Geschwindigkeit an jedem Punkt der Front als eine Funktion der lokalen Anisotropie und Richtung des dominanten Eigenvektors gewählt [308].

Aufgrund von Parallelen zum Diffusionssimulations-Ansatz (siehe unten) soll an dieser Stelle näher auf den Einsatz der Fast-Marching-Methode eingegangen werden.

Die Ausbreitung der Front lässt sich durch eine ‘Ankunftszeit’ $T = T(x, y, z)$ beschreiben, die die Zeitdauer für die Ausbreitung der Front von einem Startpunkt zu einem beliebigen anderen Punkt angibt. Für jeden Frontpunkt sind die Ankunftszeit T und die Geschwindigkeit der Front, F , wie folgt verknüpft:

$$|\nabla T| = 1, \quad T = 0 \text{ auf } \Gamma, \quad (5.4)$$

wobei Γ die Front in ihrer Anfangsposition beschreibt. Wenn die Geschwindigkeit F nur von der Position abhängt, wie es beim Tracking-Verfahren der Fall ist, reduziert sich 5.4 auf die sogenannte ‘Eikonal’-Gleichung.

Für F wurde in [309] die Funktion

$$F(\vec{r}) = \left(\left| \vec{e}_1(\vec{r}) \cdot \vec{n}(\vec{r}) + \vec{e}_1(\vec{r}') \cdot \vec{n}(\vec{r}) \right| \right)^\alpha \text{FA}^\beta \quad (5.5)$$

vorgeschlagen, wobei α und β zwei Gewichtungszahlen und \vec{e}_1 den dominanten Eigenvektor bezeichnet, FA für den fraktionalen Anisotropie-Index steht (siehe Seite 80), \vec{r} die Position eines Voxel, das im nächsten Iterationsschritt belegt werden wird, und \vec{r}' die Position eines benachbarten Voxels angibt, das bereits von der Front überquert worden ist. Durch das Auftreten von FA bzw. einer Potenz von FA als Faktor in Gleichung 5.5 wird die Front in Gebieten mit schneller isotroper Diffusion abgebremst, die in der Regel keinen Bestandteil von Nervenfasern darstellen.

Die in [308] vorgestellten Ergebnisse wurden mit folgender, vereinfachten Form von F erhalten:

$$F(\vec{r}) = \text{FA} \left| \vec{e}_1(\vec{r}) \cdot \vec{n}(\vec{r}) \right| \quad (5.6)$$

Die Wachstumsgeschwindigkeit an einem Punkt der Front entspricht dieser Formel nach also dem Produkt aus dem FA-Index und dem Betrag des Skalarprodukts zwischen dem zu diesem Punkt gehörigen Front-Normalenvektor und dominanten Eigenvektor.

Durch die Fast-Marching-Methode [310] erhält man dann eine Karte für die Ankunftszeit T (“Time-of-arrival”-Map). Aus dieser lässt sich die gesuchte Trajektorie durch ein Gradientenabstiegsverfahren berechnen. Hierzu werden vom gewünschten Zielpunkt aus Schritte entlang der durch ∇T (neu auszuwerten nach jedem Schritt) gegebenen Geraden in Richtung des Startpunktes unternommen. Die Schrittlänge sollte etwa der Längendimension eines Voxels entsprechen. Der Gradientenabstieg kann auch näherungsweise dadurch erfolgen, dass immer das Voxel ausgewählt wird, das die größte Nähe zum nächsten berechneten ‘Abstiegspunkt’ aufweist. Da die Trajektorien für verschiedene Zielpunkte in eine gemeinsame Trajektorie münden können, kommt es in diesen Fällen aus Sicht des Startpunkts zu einer Aufspaltung der Trajektorie (die Detektion einer Aufspaltung ist ein Merkmal, dass nur wenige Tracking-Verfahren aufweisen).

Die Bestimmung der neuroanatomischen Plausibilität einer gefundenen Trajektorie (für jedes beliebiges Punkt-Paar kann eine Trajektorie berechnet werden), erfolgt unter Verwendung einer sogenannten ‘Güte’-Metrik. In [311] wurden hierfür die folgenden beiden, an In-vivo-Datensätzen erprobten Definitionen vorgeschlagen (siehe auch [312]):

Das erste Maß,

$$\begin{aligned}\phi_1(\gamma) &= \min_{\tau} F(\gamma(\tau)) \\ &= \min_{\tau} \frac{1}{|\nabla T|(\gamma(\tau))} ,\end{aligned}\tag{5.7}$$

lehnt sich eng an das Verfahren für die eigentliche Trajektorienberechnung an. Beim zweiten Maß,

$$\phi_2(\gamma) = \max_{\tau} (1 - |\vec{w}(\gamma(\tau)) \cdot \vec{e}_1(\gamma(\tau))|) ,\tag{5.8}$$

ist das Entscheidende die Abweichung zwischen dem Tangentenvektor \vec{w} und dem dominanten Eigenvektor \vec{e}_1 . Eine Gemeinsamkeit zwischen beiden Maßen besteht darin, dass sie sich auf die ‘Worst-Case’-Stelle einer Trajektorie beziehen. Eine Bewertung aus neuroanatomischer Sicht ergab, dass das Maß ϕ_2 gegenüber ϕ_1 zu bevorzugen ist. Für eine Darstellung der Trajektorien werden schließlich jene mit dem größten Wert von ϕ ausgewählt (z.B. die ‘besten’ 1%). Für die Darstellung einer Konnektivitätsmatrix (Wahrscheinlichkeit für eine Verbindung zwischen zwei Punkten, also der Werte von ϕ_i) ist diese Schwellwertbildung hingegen nicht notwendig.

Fiber-Tracking gemäß der Fast-Marching-Methode unterscheidet sich von den “Streamline”-Ansätzen darin, dass ein Stück der Trajektorie nicht unabhängig vom vorangegangenen berechnet wird, sondern der gesamte Trajektorien-Verlauf

zwischen zwei Punkten simultan optimiert wird (durch die Berechnung des Time-of-Arrival-Map). Der Vorteil, der sich hieraus ergibt ist eine geringere Störanfälligkeit gegenüber Rauschen.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Fast-Marching-Methode weitestgehend der Methode zur Berechnung global optimaler Trajektorien von Tsitisklis [313] entsprechen soll [314]. Beide Optimierungs-Algorithmen, die sich durch eine sehr hohe Effizienz auszeichnen (Komplexität $O(n \log n)$, n : Anzahl der Gitterpunkte bzw. Voxel) sind für eine Anwendung auf skalare Felder ausgelegt (daher die Definition einer skalaren Geschwindigkeit F). Eine Erweiterung dieser Algorithmen für die Verarbeitung von Vektor-Feldern ist jedoch allem Anschein nach nicht möglich. Alternativen in Form einer Optimierung von Parametern einer Ansatzfunktion oder eine kombinatorische Optimierung wären dagegen sehr rechenintensiv.

Die Berechnung global optimaler Trajektorien ist auch das Ziel des Pfad-Integral-Ansatzes für Fiber-Tracking [315], der in analoger Weise Gültigkeit hat für die Berechnung der Konfiguration von Polymeren in einem Potential. Für die Anwendung dieses Ansatzes ist die Bestimmung mehrerer Potential-Funktionen erforderlich. Die damit verbundenen Schwierigkeiten sind offenbar der Grund, dass bislang keine Implementierung dieses Fiber-Tracking-Ansatzes vorhanden ist (dem aktuellen Literaturstand zur Folge). Eine weitere Methode mit einem globalen Ansatz stellt die in dem Abstract [316] beschriebene “Erwartungs-Maximierung” dar, auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen werden soll.

Wie die Zusammenstellung der Arbeiten zum Fiber-Tracking zeigen, unterliegt dieses Gebiet momentan einer intensiven Weiterentwicklung. Grund sind die Nachteile der bekannten Verfahren, die zum Entwurf neuer Methoden oder einer Verbesserung der vorhandenen führen.

Der Hauptnachteil der “Fast-Marching”-Methode, die als bisheriger Favorit gelten kann, besteht in der Willkürlichkeit bei der Festlegung von F bzw. seiner Parameter, von ϕ und der Auswahl der ‘besten’ Trajektorien.

Nachfolgend soll ein neuartiger Ansatz beschrieben werden, der entwickelt worden ist in der Absicht, die Nachteile der bekannten Verfahren zu vermeiden und gleichzeitig ihre Vorzüge zu vereinen.

Es sei aber an dieser Stelle vorausgeschickt, dass es auch für Verfahren nach dem neuen Ansatz schwierig ist, zwischen sich kreuzenden und sich ‘küssenden’ Faserbahnen zu unterscheiden, wie in Abbildung 5.6 dargestellt.

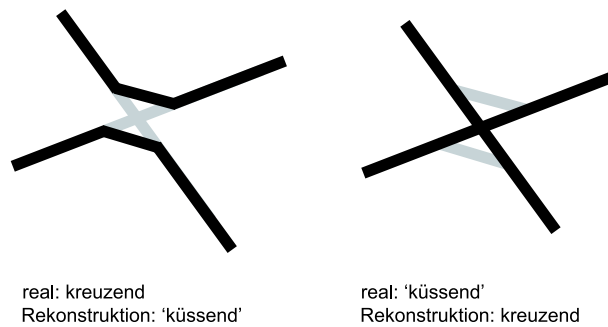


Abbildung 5.6: Unterscheidung zwischen den beiden Fällen von sich 'küssenden' und sich kreuzenden Faserbahnen. Die Mittelung der Eigenvektor-Richtung aufgrund des Partial-Volumings kann dazu führen, dass beim Fiber-Tracking sich kreuzende Faserbahnen durch zwei sich 'küssende' Faserbahnen beschrieben werden. Umgekehrt kann es passieren, dass sich 'küssende' Bahnen durch sich kreuzende Bahnen beschrieben werden, wenn abrupte Änderungen im Verlauf einer Faserbahn vom Fiber-Tracking-Verfahren nicht erkannt werden.

Lösen der Diffusionsgleichung

Die Grundidee besteht in der Anwendung der Diffusions-Differential-Gleichungen (Gl.3.15-3.17). Mit diesen Gleichungen und den aus den Messdaten berechneten Diffusionstensoren erfolgt die Simulation der Diffusions-Ausbreitung eines 'virtuellen' Konzentrations-Peaks, der an dem Punkt platziert wird, dessen Konnektivität untersucht werden soll (siehe Abbildung 5.7). Diese Grund-Idee wurde von mir in zwei Abstracts (s. Publikations-Liste) beschrieben. Eine Darlegung meiner nachstehend vorgestellten Erweiterungen der Idee erfolgte bereits in einer Patentanmeldung. Zwischenzeitlich hat sich offenbar eine andere Arbeitsgruppe unabhängig von mir überlegt, dass Diffusionssimulationen für Fiber-Tracking genutzt werden können [317].

Festzustellen ist, dass sich die für das Fiber-Tracking simulierte Diffusion von der realen, gemessenen Diffusion in der Längenskala unterscheidet: Die mit MR-Messungen zugängliche Diffusion erstreckt sich bei der Untersuchung von Wasser (aufgrund der T2-Relaxation) maximal über ca. 1mm (bei Feldstärken um 1.5T), wohingegen die simulierte Diffusion Längen von mehreren cm überbrücken kann.

Für das eigentliche Fiber-Tracking wird dann die Ausbreitung der Konzentrations-Isolinien oder -Isoflächen während des simulierten Diffusionsprozesses verfolgt. In jedem Simulationsschritt ist ein neuer, gegenüber dem vorangegangenen Schritt kleinerer Konzentrationswert für die Ermittlung der Isolinien bzw. -flächen festzulegen. Dieser Wert kann beispielsweise so gewählt werden, dass er immer einen konstanten Bruchteil der augenblicklichen Maximal-Konzentration

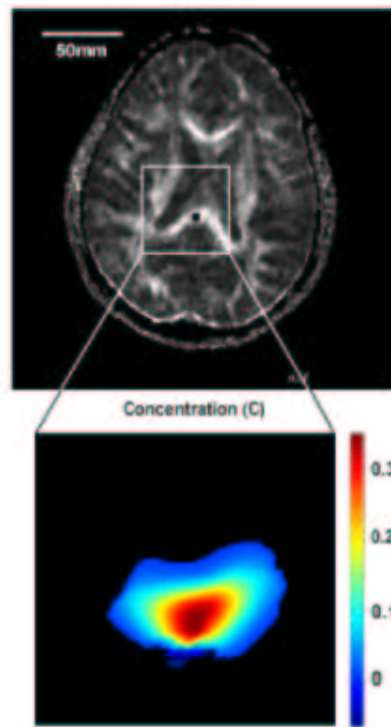


Abbildung 5.7: Ergebnis einer Diffusionsausbreitungs-Berechnung für einen Anfangspeak im Corpus Callosum.

beträgt.

Der Trajektorien-Verlaufs kann dann durch Verbinden der am weitesten vom Ort des Anfangspeak entferntesten Punkte auf den Isolinien bzw. -flächen bestimmt werden.

Die Isolinien bzw. -flächen können auch so festgelegt werden, dass sie Punkte mit derselben Krümmung der Konzentrationsfunktion verbinden, (und nicht Punkte gleicher Konzentration). Die Krümmung ist in in diesem Fall definiert durch

$$k_c = (\text{grad } C)^T H(C) \text{grad } C, \quad (5.9)$$

wobei H die Hesse-Matrix zur Konzentrationsfunktion C bezeichnet ($H_{ij} = \partial^2 C / \partial x_i \partial x_j$) und im zweidimensionalen Fall speziell gilt:

$$\vec{a}_0^T = (\partial C / \partial x_1, \partial C / \partial x_2) / \sqrt{(\partial C / \partial x_1)^2 + (\partial C / \partial x_2)^2} \quad (5.10)$$

$$H = \left(\left(\partial^2 C / \partial x_1^2, \partial^2 C / \partial x_1 x_2 \right), \left(\partial^2 C / \partial x_1 x_2, \partial^2 C / \partial x_2^2 \right) \right) \quad (5.11)$$

$$k_c = \vec{a}_0^T H \vec{a}_0. \quad (5.12)$$

An den Stellen, an denen C längs der Gradientenrichtung einen Wendepunkt aufweist, verschwindet k_c .

Zu beachten ist, dass die Diffusionsausbreitung des (virtuellen) Konzentrationspeaks sich nicht auf die Faserstrukturen beschränkt, sondern auch 'Abkürzungen' durch Gebiete mit schneller isotroper Diffusion nehmen kann. Für die Berechnung ausgedehnterer Trajektorien sind daher die Diffusionskoeffizienten in diesen Gebieten auf einen kleineren Wert zu setzen. Anstelle einer binären Modifikation der Diffusionskoeffizienten kann auch eine Gewichtung der Diffusionstensoren mit einem Anisotropie-Index erfolgen (ggf. nach Normierung der Diffusionstensoren).

Die Trajektorienberechnung kann auch in ähnlicher Weise wie bei der Fast-Marching-Methode erfolgen - durch Anwendung eines Gradientenabstiegsverfahrens auf eine Time-of-Arrival-Map. Letztere lässt sich dadurch erhalten, dass für alle Punkte der individuelle Zeitpunkt ermittelt wird, zu dem sie von der Isolinie (die fortwährend an niedrigere Konzentrationswerte angepasst wird) überquert werden.

Anstelle eine Trajektorie in einem 'Rutsch' zu berechnen, wie in Abb. 5.8 symbolisch dargestellt, ist es auch möglich, nach der Ermittlung eines Trajektorienteilstücks eine neue Ausbreitungsberechnung zu starten (siehe Abb. 5.9).

Zur Erkennung einer Aufspaltung eines Faserbündels ist es zweckmäßig, für die Isolinien oder Isoflächen Krümmungen zu berechnen. Während in Gebieten mit homogener Diffusion die Krümmung immer negative Werte aufweist, sind an Verweigungspunkten Vorzeichenwechsel der Krümmung zu erwarten (siehe Abb. 5.10). Das Integral über die Bereiche mit positiver Krümmung kann als ein Maß für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Aufspaltung betrachtet werden.

Die Krümmung einer in karthesischen Koordinaten beschriebenen Isolinie $y(x)$ ist gegeben durch

$$k = \frac{d^2y/dx^2}{[1 + (dy/dx)^2]^{3/2}} . \quad (5.13)$$

Im Fall einer Isofläche, die durch eine Funktion $z(x, y)$ beschrieben sei, erfolgt die Berechnung von zwei sog. "Hauptkrümmungsradien", die die zu einer Fläche gehörigen Radien mit dem minimalen und dem maximalen Wert angeben [318]. Die Ebenen, in der die 'Krümmungskreise' liegen, stehen senkrecht zu einander.

Die Hauptkrümmungsradien ergeben sich als Lösungen der folgenden quadra-

tischen Gleichung:

$$(rt - s^2) R^2 + h [2pqs - (1 + p^2) t - (1 + q^2) r] R + h^4 = 0 \quad (5.14)$$

mit

$$p = \partial z / \partial x, \quad (5.15)$$

$$q = \partial z / \partial y, \quad (5.16)$$

$$r = \partial^2 z / \partial x^2, \quad (5.17)$$

$$s = \partial^2 z / \partial x \partial y, \quad (5.18)$$

$$t = \partial^2 z / \partial y^2 \quad (5.19)$$

und wobei

$$h = \sqrt{1 + p^2 + q^2}. \quad (5.20)$$

Aus den beiden Krümmungsradien erfolgt dann gemäß der Formel

$$K = \frac{1}{2} (1/R_1 + 1/R_2) \quad (5.21)$$

die Berechnung einer mittleren Krümmung.

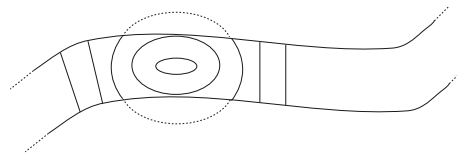


Abbildung 5.8: Ausbreitung eines (virtuellen) Konzentrationspeaks in einem Faserbündel.

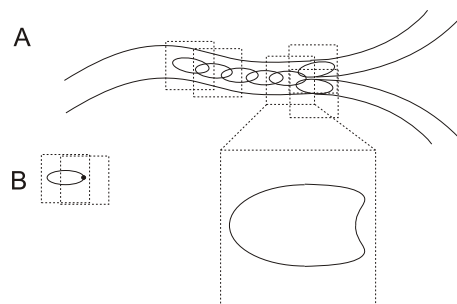


Abbildung 5.9: Diffusionssimulationen bei einem sich aufspaltenden Faserbündel.

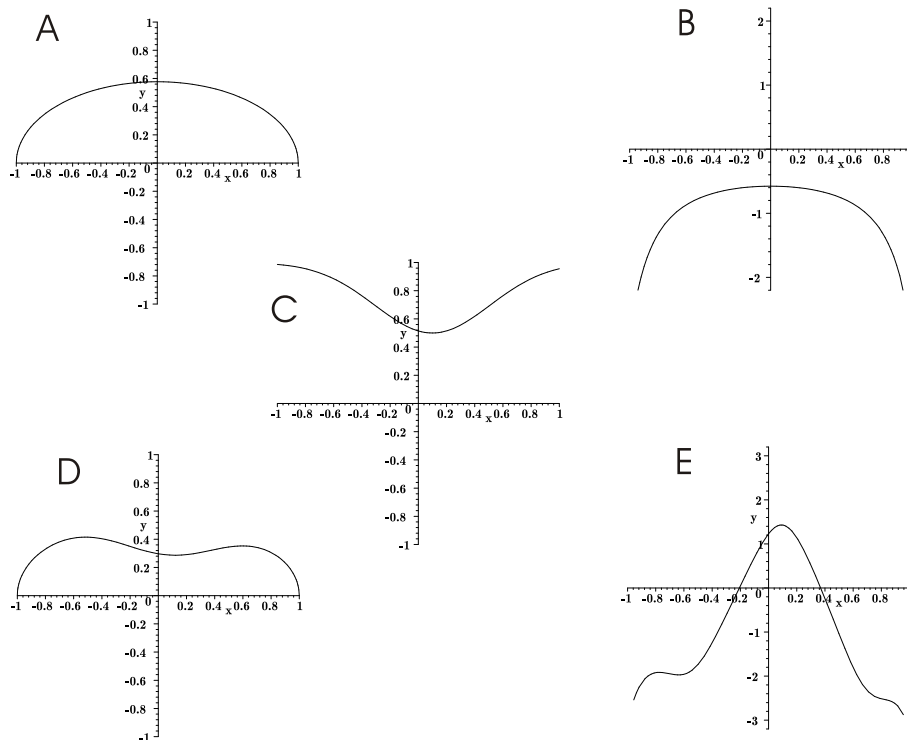


Abbildung 5.10: Zu Abb. 5.9 gehörige idealisierte Konzentrationsisolines und abgeleitete Krümmungslines. A: Halbellipse als Isolinie, B: zugehörige Kurvenkrümmung als Funktion von x . Aus der Halbellipse in A wurde durch Multiplikation mit der Funktion aus Teilbild C die unter D gezeigte Kurve generiert, die eine idealisierte Isolinie für eine Diffusionsausbreitung an einem Verzweigungspunkt darstellt. Die zugehörige Krümmungsfunktion ist aus Teilbild E ersichtlich.

Ein Hauptvorteil des beschriebenen Ansatzes ist, dass er auf einer physikalischen Simulation beruht, die keine Festlegung von willkürlichen Parametern erfordert. Wie erwähnt ist aber für die Berechnung von längeren Trajektorienabschnitten eine (mehr oder weniger) willkürliche Modifikation der Diffusionsensoren vorzunehmen. Dieses ist vermeidbar, wenn die Berechnung der Diffusionsausbreitung auf ein kleines Gebiet um den Anfangspeak beschränkt wird. Dieses ist z.B. hinreichend, um für einen Punkt eine Wahrscheinlichkeit dafür zu berechnen, dass in diesem Punkt eine Faserbündelaufspaltung auftritt. Diese Information könnten dann beispielsweise bei Verfahren genutzt werden, die für Aufspaltungen nicht sensitiv sind (“Streamline”-Methoden).

Die erläuterten Schwierigkeiten des “Streamline”-Ansatzes entfallen beim Diffusionssimulations-Ansatzes, da bei diesem eine Eigenvektor-Zerlegung des Diffusions-Tensors nicht erforderlich ist. Hierdurch und den Umstand, dass die volle

Information des Diffusionstensors genutzt wird, ist eine größere Robustheit bei niedrigen SNR-Werten zu erwarten.

Bei der Implementierung entsprechender Tracking-Verfahren kann auf vorhandene Programme für die Simulation von Diffusionsprozessen, wie z.B. das kommerziellen Pakete “Diffpack” (<http://www.numerical-objects.com>) oder “Femlab” (<http://www.femlab.com>) zurückgegriffen werden.

Wie in [319] vorgeschlagen, lässt sich Fiber-Tracking auch dadurch realisieren, dass die DT-Daten für eine Monte-Carlo-Simulation (“random walker” model) genutzt werden. Dieses entspricht aber im Prinzip dem Lösen der Diffusionsgleichung.

Die Definition der Start- und Endpunkte von Trajektorien können z.B. auf der Basis von anatomischen Wissen manuell gewählt werden oder anhand von fMRI-Aktivierungskarten.

Eine mögliche zukünftige Entwicklung betrifft die Nutzung von Konnektivitätsmodellen, die durch Variation von Modellparametern an einen gegebenen DT-Datensatz angepasst werden. Die Aufstellung der Modelle könnte sowohl auf der Basis von In-vivo- als auch Post-mortem-Daten erfolgen.

Genutzt werden könnten beispielsweise die Probability-Maps aus dem C&O-Vogt-Institut (Universität Düsseldorf), die für die etwa 10 größten Faserstrukturen die Wahrscheinlichkeit angeben, dass ein Punkt zu einer von ihnen gehört. Gewonnen wurden die Probability-Maps aus segmentierten und in ein gemeinsames Referenzhirn transformierten Schnittbildern von 10 Post-mortem-Gehirnen [182]. Ein erster Ansatz, diese Daten mit DT-MRI-Daten zu kombinieren, könnte darin bestehen, zu untersuchen, welchen Grad an Kohärenz die Orientierung der dominanten Eigenvektoren innerhalb der in den Probability-Maps eingetragenen Faserstrukturen aufweist (Unterschieden nach den verschiedenen Wahrscheinlichkeits-Leveln 0, 10, ... 90, 100%).

Die für den FEM-Trackingansatz erforderliche Diffusionssimulation wurde unter “FEMLAB” implementiert und erfolgreich getestet. Eine Implementierung von darauf basierenden Trackingverfahren steht zur Zeit noch aus.

5.3 fMRI

In diesem Unterkapitel sollen Verfahren beschrieben werden, die es erlauben, fMRI-Daten Konnektivitätsinformationen zu gewinnen, und sich vollkommen unabhängig von DT-MRI einsetzen lassen. Allerdings gibt es auch ein Potential für die Kombination von fMRI und DT-MRI zur Untersuchung neuronaler Konnektivität, das bislang kaum beachtet worden ist [272].

Die mittels Fiber-Tracking erhaltenen Konnektivitäts-Informationen könnten z.B. bei der Modellierung funktionaler Prozesse (insbesondere Structural-Equation-Modeling (SEM¹)), einem für die Auswertung von fMRI-Daten an Bedeutung gewinnenden Ansatz, genutzt werden. In bisherigen SEM-Studien [321, 322, 323] (siehe Abschnitt 5.3.2) wurden überwiegend von Post-mortem-Affenhirnen stammende anatomische Konnektivitäts-Informationen zugrunde gelegt.

Für die Grundlagen von fMRI sei auf [1], [324] und [325] sowie die darin enthaltenen Referenzen verwiesen.

5.3.1 Analyse von Ruhezustands-Fluktuationen

Eine Möglichkeit, mit fMRI Konnektivitäts-Informationen zu erhalten, besteht in der Untersuchung der Aktivitätsschwankungen im Ruhezustand, bzw. der damit verbundenen Änderungen des BOLD-Signals. In [327] wurde dafür die Berechnung der Korrelation zwischen den fMRI-Signalen aus verschiedenen Hirnarealen vorgeschlagen. Dieser Ansatz berücksichtigt jedoch nicht, dass die hämodynamische Response in verschiedenen Arealen unterschiedlich ausfällt. Hierfür wäre die Verwendung einer Referenzvektor-Optimierung (siehe Beschreibung des ECO-Verfahrens) erforderlich.

Die genannte Arbeit basiert auf fMRI-Messungen, bei denen nur eine Schicht verwendet wurde, um eine hohe zeitliche Auflösung der funktionalen Datensätze zu erreichen (0.1s). Wie in [328] gezeigt worden ist, kann die zeitliche Auflösung aber soweit reduziert werden, dass sich auch Volumendatensätze (z.B. mit 16 Schichten) akquirieren lassen.

Die Berechnung der Korrelationen zwischen den Zeitreihen einzelner Voxel führt im allgemeinsten Fall zu einem 6-dimensionalen Datenfeld. Die Überprüfung der statistischen Signifikanz von Korrelationen in diesen Datenfeldern war Gegenstand von [329] und [330].

¹SEM wird auch als Abkürzung für *Structural-Equation-Model* verwendet.

5.3.2 Structural-Equation-Modeling

Die wesentliche Idee von SEM besteht darin, die Aktivierung in einer Region als Linear-Kombination der Aktivierung in anderen, mit ihr vernetzten Regionen zu beschreiben. Die Entwicklung des SEM erfolgte allerdings unabhängig von funktionaler Bildgebung als Analyse-, Werkzeug' für allgemeine stochastische Prozesse.

Ein umfassender Überblick über SEM wird in [331] und [332] gegeben. In letztgenannter Publikation erfolgt zudem ein Vergleich von SEM mit Large-scale-neural-modeling [333].

Neurowissenschaftliche Arbeiten, die sich SEM zu Nutze machen, sind momentan noch rar. In einer dieser Arbeiten [323] wurde gezeigt, dass die neuronale Verarbeitung im Gehirn davon abhängt, über welche Modalität Informationen dargeboten werden (akustisch, visuell). Demnach gibt es im Gehirn kein "Verarbeitungsmodul", das unabhängig vom "Eingabemodul" arbeitet, wie es bei einer computer-gestützten Informationsverarbeitung üblich ist.

In einer weiteren Arbeit [334], in der PET-Messungen durchgeführt wurden, konnten mit SEM funktionale Änderungen infolge einer pharmazeutischen Manipulation der Aufmerksamkeit von Probanden nachgewiesen werden (was mit einer herkömmlichen Auswertung nicht möglich war).

Im folgenden soll eine kurze Einführung in SEM gegeben werden, die im wesentlichen auf [331] basiert:

Die Beziehung zwischen zwei Hirnarealen kann beschrieben werden durch eine lineare Abhängigkeit der Varianz der einen Region von der Varianz in einer anderen:

$$Y = \alpha + \beta_{y.x}X + \psi, \quad (5.22)$$

wobei die "Varianzen" X und Y ein Maß für die neuronale Aktivierung sind. Bei ihnen kann es sich z.B. um fMRI-Zeireihen handeln. In Gleichung 5.22 beschreibt $\beta_{y.x}$ die Stärke des Einflusses von X auf Y , α einen konstanten Offset und ψ den Anteil der Varianz, der nicht durch X bestimmt ist. Die Größe $\beta_{x.y}$ lässt sich direkt als Co-Varianz von X und Y berechnen [331].

Gleichung 5.22 stellt auch das "Allgemeine Lineare Modell" (engl. General Linear Model) dar, das die Grundlage für fast alle konventionellen statistischen Tests bildet (t-Test, Korrelationsberechnung etc.).

Für den Fall, dass eine Region von mehr als einer anderen Region beeinflusst wird, lässt sich Gleichung 5.22 leicht erweitern. Bei einer Abhängigkeit der Region

von zwei anderen Regionen (X, Z) gilt z.B.:

$$Y = \alpha + \beta_{y.x}X + \beta_{y.z}Z + \psi \quad (5.23)$$

In der Matrix-Darstellung, die die Grundlage des “Structural Equation Modelling” bildet, lautet diese Gleichung (zusätzlich wird angenommen, dass Z von X abhängt):

$$\begin{bmatrix} X \\ Z \\ Y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ \beta_{z.x} & 0 & 0 \\ \beta_{y.x} & \beta_{y.z} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X \\ Z \\ Y \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \psi_x \\ \psi_z \\ \psi_y \end{bmatrix} \quad (5.24)$$

Die Nullen der Matrix, die mit β bezeichnet werden soll, repräsentieren nicht-existierende Verbindungen. Gleichung 5.24 lässt sich auch, wie in Abb. 5.11 gezeigt, graphisch repräsentieren.

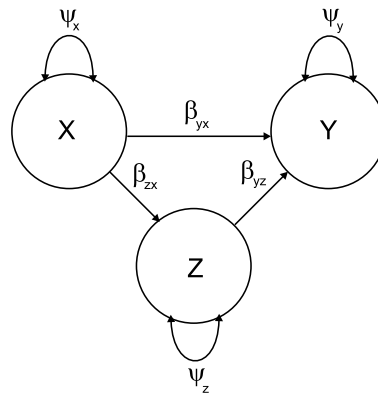


Abbildung 5.11: Graphische Darstellung des durch Gleichung 5.24 beschriebenen Konnektivitäts-Modells. Die Kreise symbolisieren die gemessenen Varianzen der Regionen X , Y und Z . Die Linien mit einer Pfeilspitze repräsentieren die Pfade für die gegenseitige Beeinflussung der Varianzen dieser Regionen.

Zusätzlich zur Aktivierung von anderen Regionen tragen weitere Faktoren zur Aktivierung einer bestimmten Region bei, wie z.B. die an einen Probanden gestellte Aufgabe. Die Wirkung einer durch ein Paradigma A beschriebenen experimentellen Manipulation (die ebenfalls mit A bezeichnet werden soll) auf Y stellt sich im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells (Gleichung 5.22) wie folgt dar:

$$Y = \alpha + \beta_{y.a}A + \psi . \quad (5.25)$$

Der Koeffizient $\beta_{y.a}$ ist ein Maß für die Abhängigkeit der Aktivierung von der experimentellen Manipulation A .

An dieser Stelle sollen einige terminologische Aspekte geklärt werden. Mit *Funktionaler Konnektivität* ist gemeint, dass zwei verschiedene neuronale Einheiten eine korrelierte Aktivierung aufweisen. Dabei wird keine Aussage darüber gemacht, wie die Korrelation zustandekommt. *Effektive Konnektivität* kann definiert werden als der Einfluss, den eine neuronale Einheit auf eine andere hat. Ein *anatomisches Modell* gibt Aufschluss darüber, ob zwei beliebige Areale miteinander verbunden sind oder nicht. Mit dem anatomischen Modell wird festgelegt, welche Pfad-Koeffizienten auf Null fixiert werden können.

Eine mathematische Implementierung von SEM wird im Unterabschnitt 5.3.2 beschrieben. Die Grundidee dieser Implementierung besteht darin, mit einem Optimierungsverfahren aus einer Kovarianz-Matrix der gemessenen Aktivierungsdaten Rückschlüsse auf die Pfadkoeffizienten zwischen verschiedenen neuronalen Einheiten zu ziehen.

Da für jede der beiden Verbindungsrichtungen zwischen zwei neuronalen Einheiten ein eigener Pfad-Koeffizient vorgesehen werden kann, ist es möglich, asymmetrische Beziehungen zwischen zwei neuronalen Einheiten zu erkennen. Dieses wäre mit einer paarweisen Korrelationsberechnung nicht möglich, da diese symmetrisch ist ($\rho(\vec{a}, \vec{b}) = \rho(\vec{b}, \vec{a})$).

Zu den wesentlichsten residuellen Einflüssen zählen die von neuronalen Einheiten außerhalb des Modells, die bedingt sind durch die beschränkte Größe der SEMs.

Eine bislang in der Literatur noch nicht in Erwägung gezogene Erweiterung für SEMs besteht in der Berücksichtigung von Zeitverzögerungen. Anstelle von Gleichung 5.22 würde dann z.B. gelten:

$$Y(t) = \alpha + \beta_{y,x} X(t - \Delta t) + \psi, \quad (5.26)$$

wobei δt die “Signallaufzeit” (diese dürfte maßgeblich davon abhängen, wie lange eine neuronale Einheit die Weitergabe eines Signals an andere Einheiten verzögert) zwischen den zwei betrachteten neuronalen Einheiten bezeichnet.

Mathematische Implementierung

Die nachfolgende Beschreibung ist größtenteils dem Paper von Büchel und Friston entnommen [321]. Angemerkt sei, dass es sich bei den in [331] als Co-Varianzen bezeichneten β -Variablen in Wirklichkeit um die gesuchten Pfad-Koeffizienten handelt (in [321] in der Matrix \mathbf{B} zusammengefasst).

Die gemessene Co-Varianz-Matrix (Varianz-Kovarianz-Struktur der beobachteten Variablen) sei mit \mathbf{S} und die “implizierte”, also die sich aus der Modellierung

ergebende Co-Varianz-Matrix mit Σ bezeichnet. Für \mathbf{S} gilt:

$$\mathbf{S} = (1/(N-1)) \mathbf{X}^T \mathbf{X} , \quad (5.27)$$

wobei \mathbf{X} eine $N \times p$ -Matrix mit Aktivierungs-Intensitäten (Abweichungen vom Mittelwert) von p Variablen und N Beobachtungen pro Variable ist. Die Matrix \mathbf{S} ist symmetrisch, wobei ihre Diagonal-Elemente die Varianzen und die Off-Diagonal-Elemente die Co-Varianzen repräsentieren.

Es soll ein Modell betrachtet werden, bei dem sich die Elemente der Matrix \mathbf{X} auf folgende Weise aus einem Satz unabhängiger Variablen \mathbf{Z} ableiten:

$$\mathbf{X}\mathbf{I} = \mathbf{X}\mathbf{B} + \mathbf{Z} , \quad (5.28)$$

wobei \mathbf{B} eine Matrix von unidirektionalen Pfad-Koeffizienten ist und \mathbf{I} die Einheitsmatrix der Dimension p . Gleichung 5.28 wird so umgeformt, dass \mathbf{X} nur noch auf einer Seite des Gleichheitszeichen steht:

$$\mathbf{X} = \mathbf{Z}(\mathbf{I} - \mathbf{B})^{-1} . \quad (5.29)$$

Damit ergibt sich (unter Vernachlässigung der Vorfaktors $1/(N-1)$) für das Modell folgende Varianz-Co-Varianz-Struktur:

$$\Sigma = \mathbf{X}^T \mathbf{X} = (\mathbf{Z}(\mathbf{I} - \mathbf{B})^{-1})^T (\mathbf{Z}(\mathbf{I} - \mathbf{B})^{-1}) \quad (5.30)$$

$$= ((\mathbf{I} - \mathbf{B})^{-1})^T \mathbf{C} ((\mathbf{I} - \mathbf{B})) , \quad (5.31)$$

mit $\mathbf{C} = \mathbf{Z}^T \mathbf{Z}$.

Beim Auftreten von asymmetrischen Verbindungen (also praktisch immer) ist \mathbf{B} nicht symmetrisch. \mathbf{C} (Varianz-Co-Varianz-Struktur von \mathbf{Z}) ist eine Diagonal-Matrix und enthält die Rest-Varianzen. Die freien Parameter der Matrizen \mathbf{B} und \mathbf{C} werden durch Minimierung einer von \mathbf{S} und Σ abhängenden Differenz-Funktion geschätzt. Für diese ist im Kontext des SEM nach [321] folgende, als Maximum-Likelihood-Funktion bezeichnete Funktion am gebräuchlichsten:

$$F_{ML} = \log |\Sigma| + \text{tr} (\mathbf{S}\Sigma^{-1}) - \log |\mathbf{S}| - p . \quad (5.32)$$

Hierbei bezeichnet $\text{tr} ()$ die Spur der als Argument angegebenen Matrix und p die Anzahl der freien Parameter.

Die Bestimmung dieser Parameter erfolgt mit einem geeigneten Optimierungsverfahren.

Wenn den Daten keine mehrdimensionale Normalverteilung zugrundeliegt, ist die in Gleichung 5.32 gegebene Differenz-Funktion nur noch bedingt geeignet. In [321] wird eine gewichtete Least-Square-Funktion angegeben, die in diesen Fällen verwendet werden sollte.

Kapitel 6

Verwendung von Oberflächengradientenspulen

Die von MR-Ganzkörper-Scannern maximal unterstützte Gradientenstärke beträgt typischerweise zwischen 15 und 40mT/m und liegt damit deutlich unter den bei NMR-Spektrometern erreichbaren Werten von größenordnungsmäßig 1T/m. Grund für diese Diskrepanz ist, dass die Leistungsaufnahme der Gradientenverstärker um den Faktor α^5 anwächst, wenn der Radius um den Faktor α zunimmt [341]. Dieses Skalierungsverhalten erklärt sich wie folgt: 1) Das Volumen skaliert mit α^3 , (2) das B-Feld an äquivalenten Punkten muss um den Faktor α steigen, um dieselbe Gradientenstärke aufrechtzuerhalten, und 3) die B^2 -Abhängigkeit der Energiedichte.

Die Gradienten-Schaltzeiten betragen bei MR-Scannern typischerweise zwischen 150 und 1000 μ s. Beim MR-Vision-Scanner wird die maximale Gradientenstärke von 25mT/m frühestens nach 300 μ s erreicht. Bei Kopfgradientenspulen, mit einem gegenüber Ganzkörpergradientenspulen deutlich geringeren Bohrungsdurchmesser, beträgt die maximal erreichbare Gradientenstärke etwa 70mT/m, wobei sich Gradienten mit dieser Stärke in minimal ca. 250 μ s schalten lassen [341].

In [342] wurde eine Studie zur Diffusionsbildgebung am menschlichen Gehirn unter Verwendung einer (nicht geschirmten), wassergekühlten Kopfgradientenspule vorgestellt. Deren technische Daten waren wie folgt:

- max. Gradientenstärke: 45mT/m
- Anstiegszeit: 150 μ s (für 45mT/m)
- b-Faktor: max. 2200s/mm²
- Länge: 35cm
- Innendurchmesser: 33cm .

Die Kopfgradientenspule wurde sowohl für die Erzeugung der Diffusionsgradienten als auch für die Bildkodierung (Single-Shot-EPI) verwendet. Die Bildauflösung betrug 256×256 bei einer Voxelgröße von $1 \times 1.2 \times 5\text{mm}^3$. Jedes diffusionsgewichtete Bild wurde erhalten durch Mittelung von 80 Einzelbildern. In der Studie wurde festgestellt, dass der 180° -Puls (der ST-Präparation) zu einem eigenen FID-Signal führte. Zur Vermeidung von dadurch bedingten Bildartefakten, wird vorgeschlagen, dieses Signal aus dem k-Raum ‘herauszuschieben’.

Durch die Verwendung von Oberflächengradientenspulen [343, 344] wäre es möglich, bei MR-Scannern ähnlich hohe Gradientenstärken zu erzielen wie bei NMR-Spektrometern. Dadurch, dass diese Spulen nur einen Teil der Oberfläche des ‘Untersuchungsobjekts’ abdecken, kann die Feldausdehnung deutlich geringer ausfallen als z.B. bei Ganzkörpergradientenspulen, die es vollständig umschließen. Dieses bietet den Vorteil, dass sich höhere Gradientenstärken und größere “Slew-Rates” erreichen lassen, bevor (periphere) Nervenstimulationen auftreten [345].

Die Nutzung von Oberflächengradientenspulen für die Akquisition von Bildern ist in [343] beschrieben worden. Die bessere Gradientenperformance würde es erlauben, auch auf Hochfeld-Scannern (mit $B_0 > 1.5\text{T}$) trotz der schnelleren T_2^* -Relaxation auf die gewohnte Weise funktionale Gehirnbildgebung mit EPI durchzuführen, allerdings auf Kosten des FoV.

Außer für Bildkodierung können Oberflächengradienten-Spulen auch zur Generierung der Diffusionsgewichtung genutzt werden. Der erzielbare Sensitivitätsgewinn bei Diffusions-Messungen mit Gradientenspulen, die einen gegenüber Ganzkörpergradientenspulen deutlich reduzierten Durchmesser aufweisen, ist in einer Arbeit zur Brustbildgebung [346] (Effizienz der dort beschriebenen Gradientenspule: 3.3mT/m/A) demonstriert worden. Bei einer Diffusions-EPI-Messung mit $b = 1000\text{s/mm}^2$ konnte eine Verdopplung des SNR der ADC-Maps erzielt werden. Diese ergab sich bei Vergleich zweier Messungen mit der Brustgradientenspule, von denen eine zur Simulation der Leistung der Ganzkörpergradientenspule mit $T_E = 80\text{ms}$ und $G = 22\text{mT/m}$ und die andere mit $T_E = 46\text{ms}$ und $G = 88\text{mT/m}$ aufgenommen wurde.

Für weiterführende Information zum Bau von dedizierten Hochleistungs-Gradientenspulen sei auf [337] bis [340] verwiesen.

Bei Diffusionsmessungen sind mehrere Szenarien für die Verwendung von Oberflächengradientenspulen denkbar, die sich danach richten, wie Bildgebung (I) und Diffusionsgewichtung (DW) auf verschiedene Spulen verteilt werden: 1) DW und I erfolgt mit einem einzigen Gradientensystem, 2) Verwendung zweier separater Oberflächengradientenspulen (je eine für DW und I) und 3) Verwendung einer DW-Oberflächengradientenspule in Kombination mit einem bestehenden

Ganzkörper-Gradientensystem (für I).

Von diesen drei Fällen lässt sich der letzte am einfachsten realisieren, da es ausreicht, mit einer einzigen Spule ein Gradientenfeld zu erzeugen (siehe Abschnitt 6.2). Hierfür prinzipiell geeignet wären Geräte für *Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS), deren Funktion und eigentlicher Zweck im folgenden Unterkapitel beschrieben werden soll.

6.1 Transcranial Magnetic Stimulation

Bei TMS erfolgt eine Reizung von Gehirn-Neuronen durch das kurzfristige Erzeugen von starken Magnetfeldern in Kopfnähe [347]. Dieses ist eine wesentlich schonendere Methode als die im klinischen Umfeld lange Zeit angewandte und immer noch im Einsatz befindliche, schwere Verbrennungen verursachende *Elektrokonvulsion*, bei der hohe elektrische Spannungen direkt am Kopf angelegt werden (“Elektroschock-Therapie”).

In [348] sind mögliche, von TMS ausgehende Gesundheitsrisiken untersucht worden. Die Studie, bei der auch recht hohe Stimulationsraten von 20Hz verwendet wurden (Stimulationen mit bis zu 1Hz dürfen nach den geltenden Richtlinien über eine unbegrenzte Zeit erfolgen, Raten oberhalb von 10Hz sind bei Patienten nicht zulässig), erbrachte keine Hinweise auf eine Schädigung der Gehirn-Struktur oder -Funktion. Die bei einem Workshop zur Sicherheit von TMS aufgestellten Richtlinien für die Anwendung von rTMS (repetitive TMS) sind in [349] zusammengefasst worden.

In Zusammenhang mit MR-Bildgebung sind Magnetostimulationseffekte bereits intensiv untersucht worden [350]. Die Frequenzabhängigkeit der für eine Stimulation minimal erforderlichen Magnetfeld-Amplitude B_{thr} ist im Fall eines zeitlich sinusförmig variierenden Magnetfelds $B(t)$ durch folgendes, “grundlegendes Gesetz der Magneto-Stimulation” [350] gegeben:

$$B_{\text{thr}} = B_{\text{min}} (1 + f_{\text{chron}}/f) . \quad (6.1)$$

B_{min} ist die asymptotische Magnetfeldstärke für unendlich hohe Frequenzen; f_{chron} gibt an, wie schnell der Grenzwert B_{min} erreicht wird. Aus einem Fit von Gleichung 6.1 an experimentell ermittelte Stimulationsschwellwerte für die Magneto-stimulation eines Handgelenks wurde folgender Zusammenhang zwischen f und B_{thr} gefunden [350]:

$$B_{\text{thr}} = 103\text{mT} (1 + 913\text{Hz}/f) . \quad (6.2)$$

Die Funktionsweise von z.zt. üblichen TMS-Geräten sei anhand einer Demonstrationsschaltung zur Erzeugung sogenannter “bi-phasischer” (genauer: bipola-

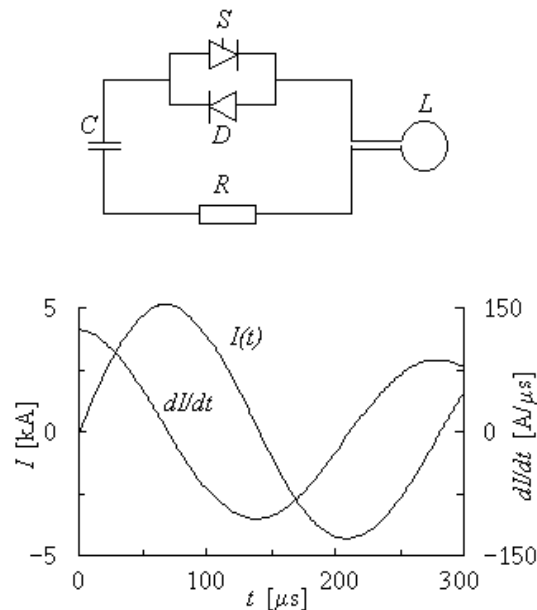


Abbildung 6.1: Oben (a): Prinzipieller Aufbau eines transkraniellen Magnet-Stimulators, unten (b): Typischer Zeitverlauf des Spulenstroms und seiner Änderungsrate.

rer) Pulse erläutert (Abbildung 6.1a).

Diese basiert auf einem, um eine Diode (D) und einen Thyristor (S) ergänzten, gedämpften Schwingkreis (harmonischer Oszillator). Der Thyristor wird leitend, wenn die Spannung am Kondensator C einen bestimmten Wert überschreitet. Es fließt dann ein Strom über die Spule L und den Widerstand R. Die Diode D sorgt dafür, dass für die negative Halbwelle des Stroms I (Abb. 6.1b) der Thyristor überbrückt wird.

Aus Abb. 6.1b, die den $I(t)$ -Verlauf einer typischen TMS-Spule zeigt, ist ersichtlich, dass während des $300\mu\text{s}$ langen Pulses Stromstärken von bis zu 5000A und Stromänderungsraten von bis zu $150\text{MA}/\text{s}$ auftreten. Erst mit der Verfügbarkeit geeigneter Hochleistungs-Thyristoren seit etwa 1985 ist die Entwicklung von heute gebräuchlichen TMS-Geräten (siehe Abb. 6.3) möglich geworden.

Die wichtigsten technischen Daten des für diese Arbeit verwendeten TMS-Geräts lauten wie folgt (ein monophasiger Puls ist ein Puls mit linearem Anstieg und exponentiellem Abfall):

- Magnetgradient: $30 - 40\text{kTesla/s}$

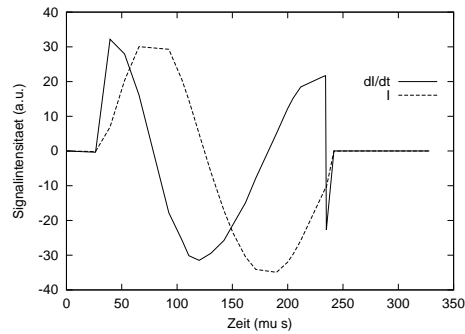


Abbildung 6.2: Stromcharakteristik bei dem hier verwendeten TMS-Gerät. Mit einem 300MHz-Oszilloskop wurde die Spannung über einer Pickup-Spule in unmittelbarer Nähe der TMS-Spule infolge eines TMS-Pulses gemessen (beide Spulen haben ungefähr denselben Durchmesser). Der Zeitverlauf dieser Spannung, die der Zeitableitung des Stroms in der TMS-Spule entspricht, ist als durchgezogene Linie dargestellt. Durch numerische Integration wurde hieraus der Zeitverlauf des TMS-Strompulses berechnet (gestrichelte Linie). Diese Kurven zeigen eine gute qualitative Übereinstimmung mit denen aus Abb. 6.1. Allerdings scheint die zweite Halbwelle des TMS-Strompulses eine größere Amplitude aufzuweisen als die erste (ein Hinweis, dass die TMS-Schaltung in Wirklichkeit komplizierter ist als in Abb. 6.1 dargestellt).

- Impulsdauer biphasisch: $200\mu\text{s}$
- Impulsdauer monophasisch: $600\mu\text{s}$
- Wiederholrate: 15pps, 100% Leistung, 30pps, 80% Leistung
- Anzahl der Puls-Wiederholungen vor Spulenüberhitzung: > 500
- Leistungsaufnahme: 40W Bereitschaft, 2300W max.
- Gewicht: 28kg

Die üblicherweise verwendeten Ring- und Schmetterlingsspulen weisen unterschiedliche Feldgeometrien auf (Abbn. 6.4-6.7), wobei die Feldgeometrie der Schmetterlingsspulen stark vom Abstand zur Spule abhängt. In einem bestimmten Abstands-Bereich überlagern sich die Felder der beiden Spulenhälften konstruktiv zu einem scharfen Maximum (Abb. 6.5). Schmetterlingsspulen ermöglichen daher eine stärker “fokussierte” Stimulation bestimmter Gehirnregionen als Ringspulen.

Die Ausmessung des Feldes einer TMS-Spule mittels MR-Bildgebung ist in [351] beschrieben worden. Dazu ließ man einen schwachen Gleichstrom durch die



Abbildung 6.3: Foto eines kommerziellen TMS-Gerätes mit zugehörigen TMS-Spulen (Ring- und “Schmetterlings”-Spule).

untersuchte TMS-Spule fließen und nahm dabei von der Spule Phasenbilder auf, aus denen die Feldgeometrie berechnet wurde. Referenz [351] zur Folge ergeben sich die von TMS-Strompulsen hervorgerufenen Felder aus den gemessenen DC-Feldern durch einfache lineare Skalierung.

Die durch TMS im Gehirn induzierten elektrischen Felder lassen sich mit in [352] beschriebenen numerischen Berechnungsverfahren vorhersagen. Die Berechnung von elektrischen Feldern im Gehirn bei TMS war auch Gegenstand von [353]. Die Güte eines *analytischen* Modells für die Feldberechnung ist in [354] untersucht worden.

Die Wirkungsweise von TMS ist bis jetzt nicht genau verstanden. Aus der beobachteten Verzögerung zwischen TMS-Puls und Reizweiterleitung in der Größenordnung einiger Millisekunden wird geschlossen, dass die Stimulation auf indirekte Weise erfolgt. Dieses geht hervor aus einem Review-Artikel zu den biologischen Wirkmechanismen von TMS [355].

Eine der Hauptanwendungen von TMS ist bislang die Kartierung des Motor-Kortex. Dazu werden mit der TMS-Spule an mehreren Stellen in der Umgebung des vermuteten Sitzes des Motor-Kortex Stimulationen durchgeführt (die unterhalb der Wahrnehmungsschwelle liegen können) und mit Elektromyographie die von den Muskeln hervorgerufenen elektrische Potentiale gemessen (z.B. an den Händen).

Neuere Entwicklungen haben eine Kombination von TMS und fMRI zum Ge-

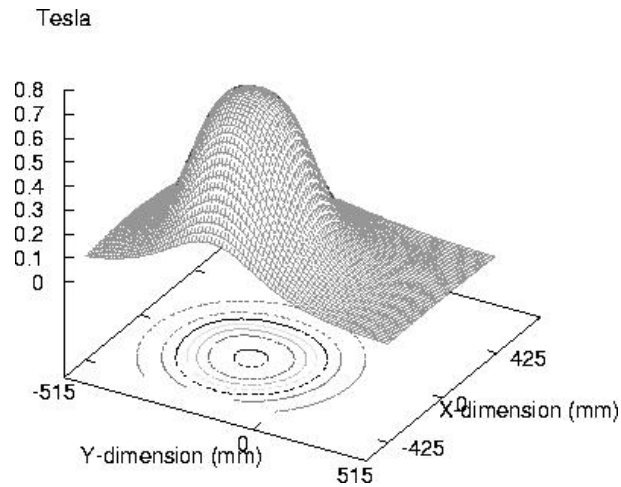


Abbildung 6.4: Berechnetes Feld einer ringförmigen TMS-Spule [364]

genstand [356, 357]. Ein Hauptziel dabei ist, die durch einen TMS-Puls hervorgerufene hämodynamische Response-Funktion zu messen. Mit diesem Wissen könnte bei fMRI-Messungen mit einer größeren Genauigkeit auf den Zeitpunkt des Einsetzens von neuronaler Aktivierung geschlossen werden. Wird nämlich eine Aktivierung über einen Sinnesreiz ausgelöst, verzögert sich die neuronale Aktivierung um die für die Weiterleitung und Vorverarbeitung des Reizes erforderliche Zeit.

Eine genauere Bestimmung des Aktivierungsbeginns würde auch Fortschritte bei der Bestimmung der Reihenfolge des Einsetzens von Aktivierung in verschiedenen Hirnarealen erlauben. Ergebnisse auf diesem als “mental chronometry” [358] bekannten Gebiet sind u.a. nützlich für die Untersuchung des Informationsflusses zwischen verschiedenen Hirnarealen.

Eine alternative Methode zur Untersuchung des Zusammenhangs von elektrischer Aktivierung und Blutfluss besteht darin, vom Gehirn des Probanden während einer fMRI-Messung EEG-Signale abzuleiten. Die Einschränkungen bei dieser Methode bestehen darin, dass EEG-Signale ein schlechtes SNR aufweisen, nur eine recht ungenaue Quellen-Lokalisation erlauben und dass durch das Schalten der Gradienten starke Störsignale in den Elektroden und ihren Anschlusskabeln induziert werden.

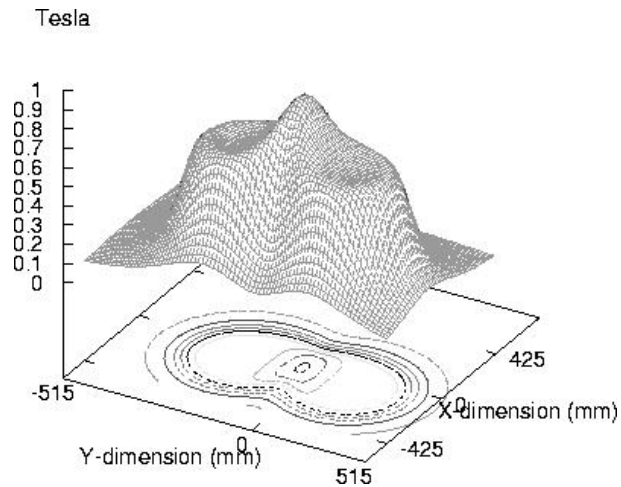


Abbildung 6.5: Berechnetes Feld einer Butterfly-TMS-Spule [364]. Als Abstand zur TMS-Spule wurde 1.1cm gewählt.

6.2 Verwendung von separaten Diffusions-Gradienten-Spulen für DWI

Für Messungen mit starken Diffusions-Gradienten gibt es mindestens zwei Gründe: Zum einen lassen sich wesentlich höhere b -Faktoren erzielen, und damit sehr langsame Diffusionsprozesse untersuchen. Zum anderen kann ein bestimmter Wert des b -Faktors in kürzerer Zeit erreicht werden. Damit wird es möglich, die Entwicklung des Diffusionsverhaltens ausgehend von einer anfänglich freien Diffusion mit zunehmender Diffusionszeit zu beobachten, was z.B. eine Anwendung der Porous-Media-Theorie für den Limit kurzer Diffusionszeiten (siehe Abschnitt 4.2.3) erlauben würde.

Die Erzeugung starker Gradientenpulse lässt sich technisch auf verschiedene Weisen realisieren: Eine sehr einfache Möglichkeit besteht darin, wie im Fall von TMS einen Kondensator aufzuladen und dann über die Gradientenspule schlagartig zu entladen. Wesentlich aufwändiger wäre die Verwendung von (leistungsfähigen) Gradientenverstärkern. Dieses hätte jedoch den Vorteil, dass die Form der Gradientenpulse relativ frei gewählt werden könnte und dass eine hohe Reproduzierbarkeit der Pulse gegeben wäre, auch dann, wenn sie schnell aufeinander folgen.

Als Diffusions-Gradientenspule ließe sich bereits existierende Hardware, wie z.B. TMS-Spulen oder sogenannte “Kicker-Magneten” entweder direkt oder nach Modifikationen verwenden. Kicker-Magneten sind Magneten die in Teilchen-Beschleunigern für die schnelle Umlenkung von Teilchenstrahlen verwendet wer-

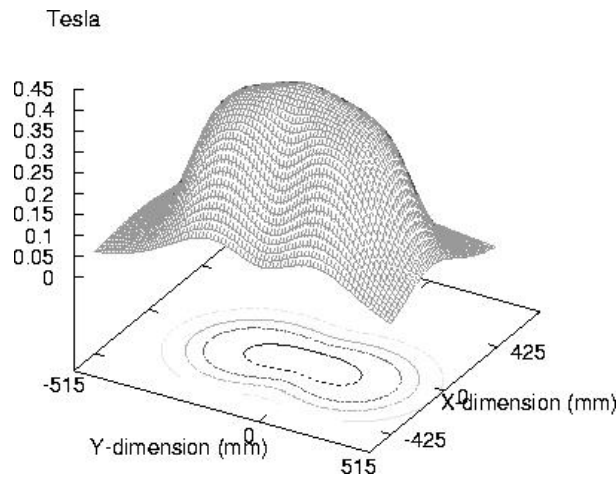


Abbildung 6.6: Berechnetes Feld einer Butterfly-TMS-Spule für einen Abstand von 1.6cm zur TMS-Spule [364], sonst analog zu 6.5.

den (typische Leistungsdaten: Feldstärke von 1T bei maximaler Schaltrate von 1MHz).

Zu den bereits in Unterkapitel 3.4 beschriebenen Artefakt-Quellen kommen beim Einsatz von Diffusions-Gradientenspulen Verzerrungen des HF-Feldes.

Bei der Verwendung eines TMS-Geräts für MR-Messungen sind zur Vermeidung von Artefakten MR-kompatible TMS-Spulen erforderlich und es empfiehlt sich ggf. der Einbau zusätzlicher HF-Filter in das TMS-Gerät.

Werden sehr starke Diffusions-Gradienten verwendet ($\gg 100\text{mT/m}$) kann bei der Berechnung der Diffusionskoeffizienten der Maxwell-Effekt nicht mehr vernachlässigt werden und es muss, wie in Abschnitt 3.4.7 beschrieben, ein ortsabhängiger b-Faktor eingeführt werden.

6.3 Detektion elektrischer neuronaler Aktivierung?

In einer Arbeit [359] wurden mögliche biophysikalische Mechanismen von Nervenzellen beschrieben, die es erlauben könnten, elektrische neuronale Aktivierung direkt mittels Diffusions-Bildgebung zu messen. Als Grundlage dieser Mechanismen werden Konformationsänderung von Makromolekülen angegeben.

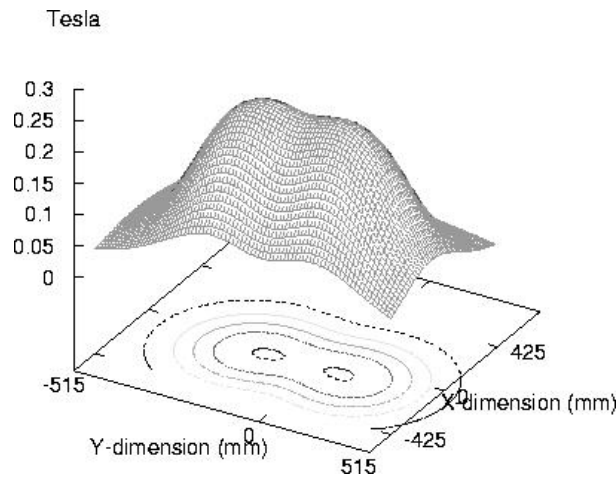


Abbildung 6.7: Feld einer Butterfly-TMS-Spule im Abstand von 2.1cm, sonst analog zu Abb. 6.5 und Abb. 6.6 [364].

Eine zunächst gefundene experimentelle Bestätigung für die Detektierbarkeit neuronaler Aktivierung erwies sich in einem späteren Experiment [360] aufgrund eines methodischen Fehlers als hinfällig: Die Experimentatoren waren bei ihrer vermeintlichen Diffusions-Messung auch sensitiv für Perfusion¹.

Eine im Zusammenhang mit den genannten Arbeiten interessanter Effekt wurde in [362] beschrieben. Dieser besteht darin, dass das Anlegen einer (Gleich-) Spannung an eine Probe zu einer Erhöhung des gemessenen Diffusionskoeffizienten führt. Voraussetzung ist lediglich, dass die Probe in Wasser gelöste Ionen aufweist. Durch die angelegte Spannung bewegen sich diese Ionen und mit ihnen die sie umgebenden Hydrathüllen. Die Bewegung der Hydrathüllen manifestiert sich dann in einer Erhöhung des gemessenen ADC. In [362] wurde gezeigt, dass ein Strom von wenigen mA den ADC um eine Größenordnung steigern kann (in-vitro und in-vivo).

Diese Arbeit gibt Anlass zur Hoffnung, dass sich mit hinreichend empfindlichen Diffusionsmessungen, d.h. hinreichend starken Gradienten die elektrische Aktivierung doch mittels MRI direkt nachweisen lassen wird.

Evtl. werden sich elektrische Feldänderung auch anhand der durch sie hervorgerufenen B-Feld-Änderung nachweisen lassen können [363]. In der genannten Arbeit wurde bei einer SE-SShot-EPI-Messung an einem speziellen Phantom eine Empfindlichkeit von 200pT erreicht. Zum Vergleich: An der Schädeloberfläche

¹Bei einer auf MT basierende Messung mit einem ansonsten gleichen Setup [361] gelang ebenfalls kein Nachweis elektrischer Aktivierung.

betragen die Feldänderungen etwa $1e - 13T$, in der Nähe der Nervenbahnen im Gehirn aber etwa $1e - 10 \dots 1e - 9T$ (bei einem Durchmesser von ca. 2mm).

6.4 TMS-Diffusions-Experimente

Zunächst wurde untersucht, welche Effekte die Anwesenheit der vom Hersteller als “MR-kompatibel” bezeichneten TMS-Spule im Scanner auf MR-Messungen hat (siehe Abb. 6.10). Dazu wurde ein mit 2l Wasser gefülltes Glaskugel-Phantom im Scanner platziert. Desweiteren wurde ein Styropor-Klotz in den Scanner bis zu dem Phantom vorgeschoben, an dem die TMS-Spule mit Klebeband fixiert wurde. Wie Abb. 6.10 zeigt, sind die akquirierten Bilder weitestgehend artefaktfrei, abgesehen von einer Intensitätsabnahme in den Schichten, die sich in unmittelbarer Nähe der TMS-Spule befinden. Das ist keine Selbstverständlichkeit: Eine andere Arbeitsgruppe (FIL, London) ist bei fMRI mit simultaner TMS darauf angewiesen, nach jeder Stimulation die TMS-Spule aus dem Scanner zu ziehen.

Zur Durchführung von Diffusionsmessungen mit TMS wurde das TMS-Gerät an eine Trigger-Leitung des MR-Tomographen angeschlossen. Vorhandene EPI-Sequenzen wurden um einen Triggerpuls ergänzt, durch den kurz nach dem (90° -)Anregungspuls ein TMS-Puls generiert wird. Bei der verwendeten TMS-Hardware (MagPro, Dantec, Dänemark) besteht der Puls aus zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Einzelpulsen mit ähnlicher Form, aber umgekehrtem Vorzeichen. Die Dauer dieses bipolaren Pulses beträgt nach Herstellerangabe, wie weiter oben aufgeführt, etwa $280\mu s$.

Ergebnisse von TMS-Diffusionsmessungen sind in Abbn. 6.11-6.13 gezeigt. Bei den Messungen wurde die Pulsamplitude (über die initiale Pulssteilheit) und der Abstand zwischen TMS-Puls und Bildkodierung variiert. Andere Parameter, wie der Abstand der beiden Einzelpulse und die Pulsform, sind fest vorgegeben. Für den Zweck, für den die TMS-Geräte konzipiert wurden (Nervenstimulation) ist dies unerheblich, nicht aber bei Diffusionsmessungen. Dadurch kommt nur eine stark limitierte Anzahl von Experiment-Arten in Frage.

Die Abbn. 6.11-6.13 zeigen nur *diffusionsgewichtete* Bilder. Um Diffusionskoeffizienten zu bestimmen, muss die Feldgeometrie der TMS-Spule bekannt sein. Diese Information lässt sich *nicht* durch Messungen mit verschiedenen b-Faktoren ersetzen, von denen nur ihr Verhältnis zueinander gegeben ist (was technisch relativ leicht durch eine Änderung des Stromflusses realisierbar wäre).

Die Messung der Feldgeometrie sollte zweckmäßigerweise wie in Abschnitt 6.1 beschrieben erfolgen. Alternativ können TMS-Diffusions-Messungen selbst

zur Feldmessung verwendet werden. Dies setzt die Verfügbarkeit eines ‘Eich-Phantoms’ mit bekannten Diffusions-Eigenschaften, beispielsweise ein Wasserkugel-Phantom, voraus. Weitere Methoden für Feldmessungen wurden bereits im Abschnitt 3.4.3 angegeben. An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass sich auch T_2^2 -Messungen für das Field-Mapping eignen.

Ein Vergleich von Abbn. 6.11-6.13 mit Abbn. 6.5-6.7 zeigt eine qualitative Übereinstimmung der Feldänderung mit zunehmendem Abstand von der Spule. Zu berücksichtigen ist, dass die Abbn. 6.5-6.7 gezeigten Felder nicht speziell für die Geometrie der verwendeten Spule berechnet, sondern der Referenz [364] entnommen wurden.

Ergebnisse einer ‘funktionalen’ TMS-Diffusionsmessung sind in Abbn. 6.14-6.15 gezeigt. Bei der Erstellung von ROI-Zeitreihen ist zu beachten, dass nur über Voxel mit ähnlichem b-Faktor gemittelt werden sollte.

Bei einem Einfluss der neuronalen Aktivierung auf die Diffusionsmessung würde man erwarten, dass eine Aktivierungszunahme zu einer schnelleren Signaländerung führt als bei BOLD-fMRI. Dieser Unterschied könnte auch für eine Diskriminierung beider Effekte verwendet werden. Für die Datenauswertung wurden daher Korrelationsberechnungen mit zwei verschiedenen Referenzfunktionen durchgeführt. Eine entsprach direkt und die andere, die die hämodynamische Response modellieren soll, der um 3s verzögerten Design-Funktion.

Wie die Korrelationsmaps in Abbn. 6.14-6.15 zeigen, tritt in den diffusionsgewichteten Gebieten jedoch keine statistisch signifikante stimulus-korrelierte Aktivierung auf.

Bei einer neuen Messung dieser Art sollten zwei Änderungen vorgenommen werden: 1) Bessere Abdeckung der relevanten Hirnareale (hier Motor-Cortex) 2) schwächere Gradientenpulse, z.B. durch Vergrößerung des Abstands der TMS-Spule vom Gehirn, zur Erhöhung des SNR.

Eine große Schwierigkeit bei Diffusions-Messungen mit bipolaren Gradientenpulsen sind die hohen Anforderungen an den Grad der Übereinstimmung zwischen Dephasierungs- und Rephasierungspuls, wie in Abschnitt 3.2.2 erläutert.

Da TMS-Geräte nicht für die hohen Anforderungen von Diffusions-Messungen konzipiert wurden, sind sie für diese nur eingeschränkt verwendbar. Das ist z.B. in Abb. 6.11 zu erkennen: Die gemessene Diffusionsgewichtung entspräche einer Gradientenstärke von 100T/m. Bei exakt ‘gematchten’ Gradientenpulsen (und ohne Eddy-Current-Felder) sollte sie aber lediglich 1T/m betragen (gemäß den technischen Spezifikationen des TMS-Geräts).

Für die Durchführung von Diffusionsmessungen mit Oberflächengradientenspulen erscheint der Einsatz dedizierter Hardware daher unvermeidlich.

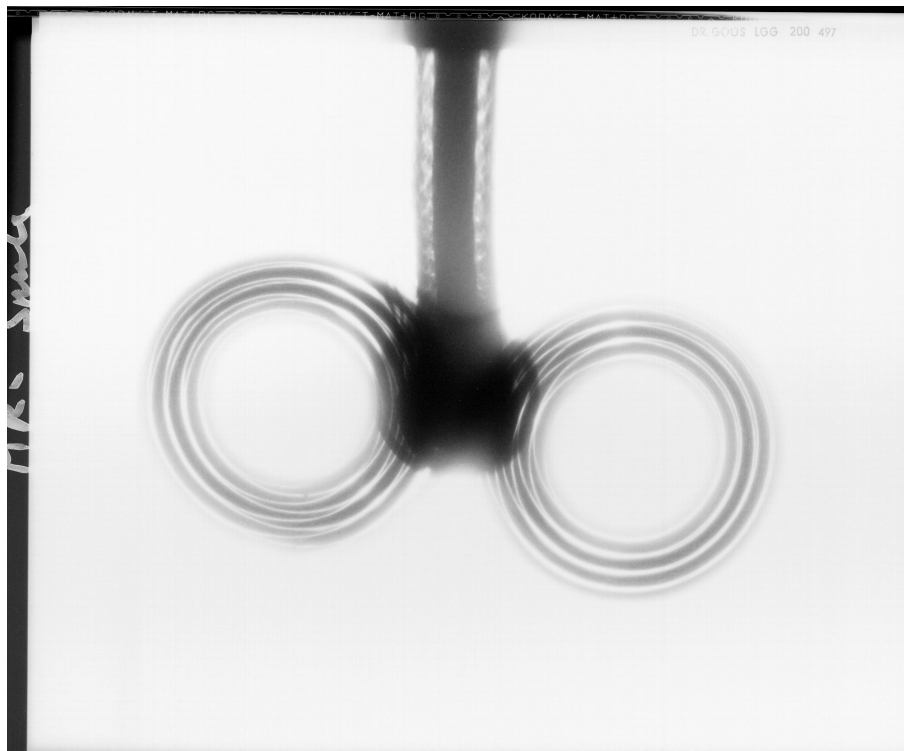


Abbildung 6.8: Röntgenaufnahme der verwendeten TMS-Spule in der Draufsicht (gegenüber Röntgenfilm invertierter Kontrast). Der Durchmesser der innersten Windung beträgt real jeweils 30mm.

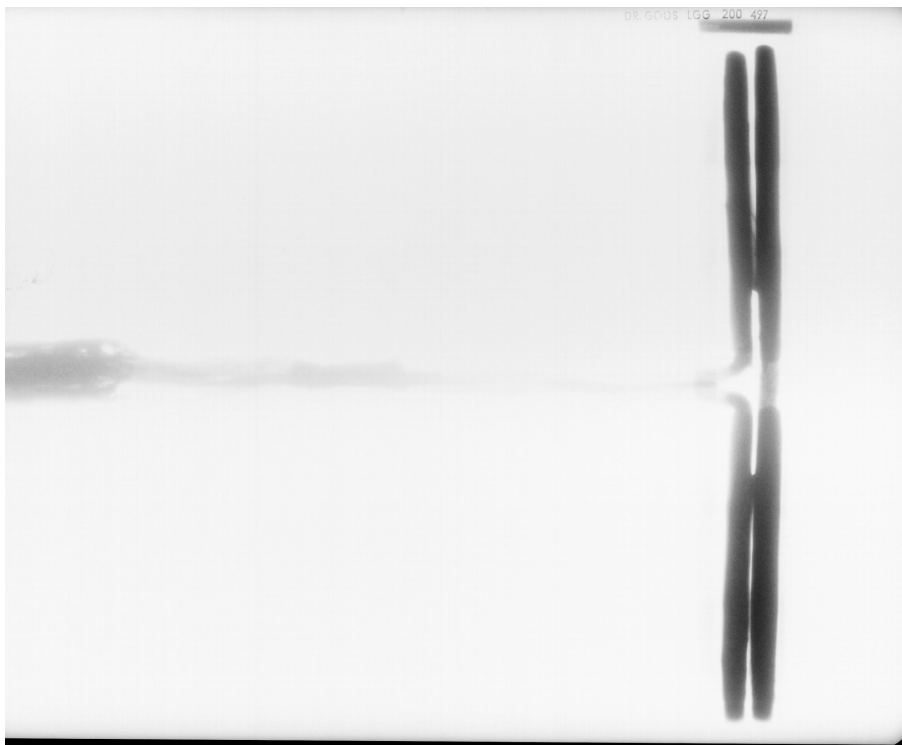


Abbildung 6.9: Röntgenaufnahme der verwendeten TMS-Spule in der Seitenansicht (ebenfalls mit invertiertem Kontrast). Wie zu erkennen, ist die Spule zweilagig gewickelt. Die Röntgenaufnahmen wurden freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Lars Kemna.

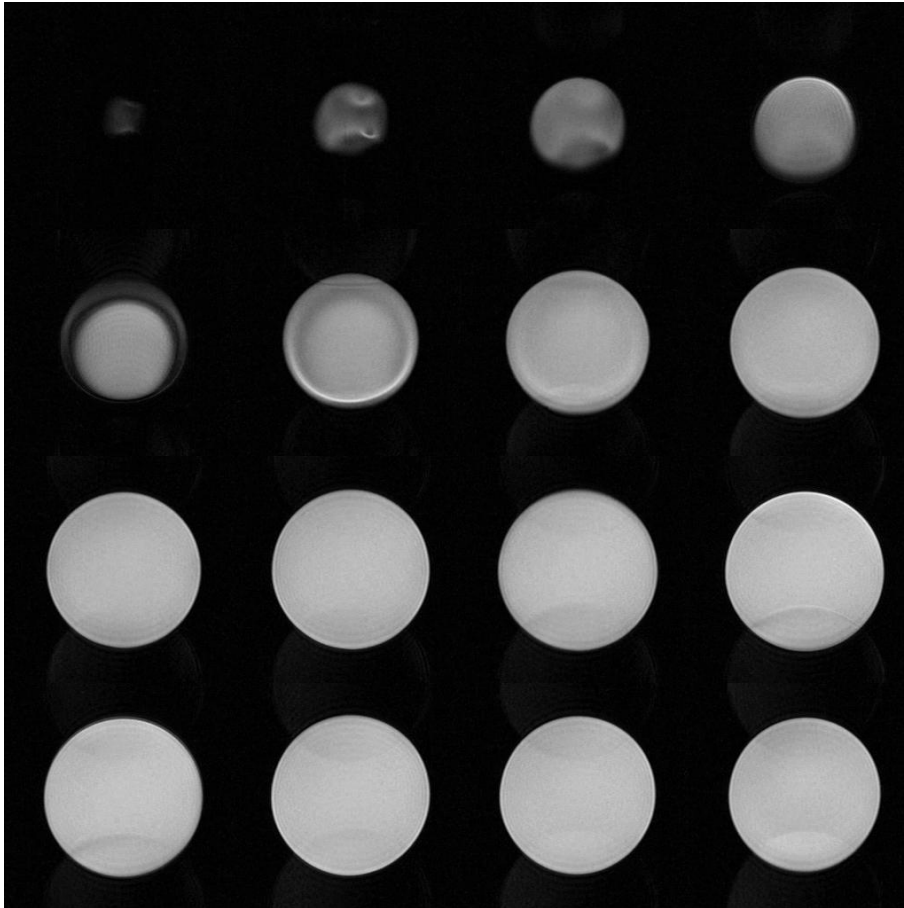


Abbildung 6.10: Einfluss des TMS-Setups auf EPI-Bildgebung am Beispiel eines Wasser-Phantom. Wie zu erkennen, führt die bloße Anwesenheit der (MR-kompatiblen) TMS-Spule im Magneten und des (eingeschalteten) TMS-Geräts im Scannerraum zu keinen nennenswerten Artefakten. Es ist lediglich eine Signalabnahme in Schichten in unmittelbarer Nähe der TMS-Spule (Schichtbilder in der ersten Zeile) zu beobachten. In dieser und den folgenden drei Abbildungen sind jeweils alle 16, mit einer EPI-Messung aufgenommenen Schichtbilder dargestellt.

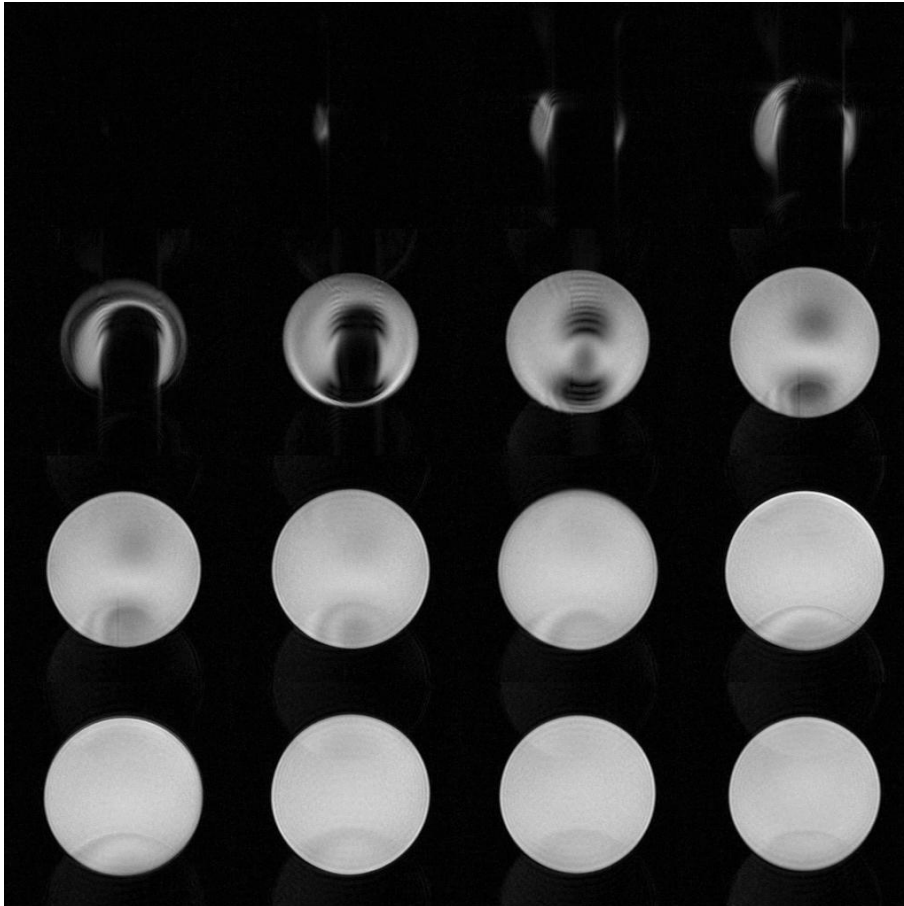


Abbildung 6.11: *EPI-Bilder vom Wasser-Phantom mit TMS-Diffusionsgewichtung. Kurz nach dem HF-Anregungspuls (2ms) wird ein biphasischer TMS-Puls erzeugt, der eine Diffusions-Gewichtung verursacht. Nach dem TMS-Puls wird eine Wartezeit eingelegt (hier: 10ms), damit Eddy-Currents und Restströme in der TMS-Spule abklingen können. Darauf folgt die EPI-Bildkodierung. Am TMS-Gerät wurde für die initiale Pulssteilheit ein Wert (aus dem niedrigsten Skalenbereich) von $\dot{I}_0 = 7A/\mu s$ eingestellt.*

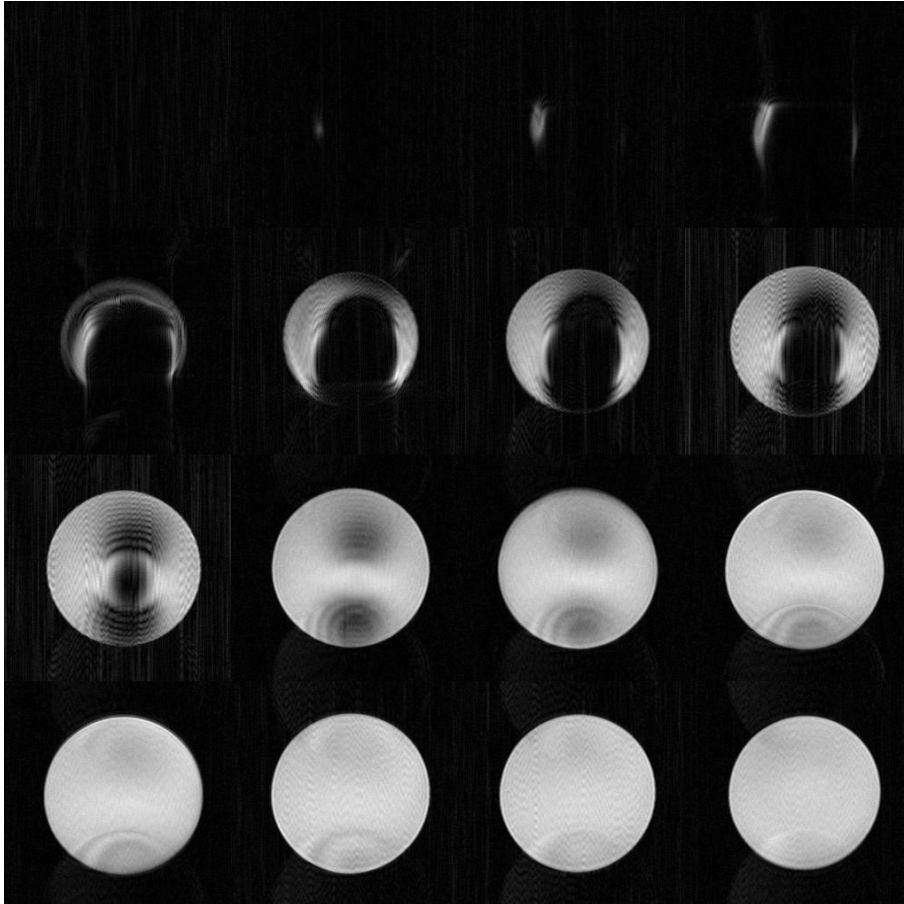


Abbildung 6.12: Zu Abb. 6.11 analoge Ergebnisse für $\dot{I}_0 = 15A/\mu s$. Sämtliche Bilder weisen deutlich mehr Artefakte auf. Durch eine Verlängerung der Warteperiode auf 20ms konnten diese aber erheblich reduziert werden.

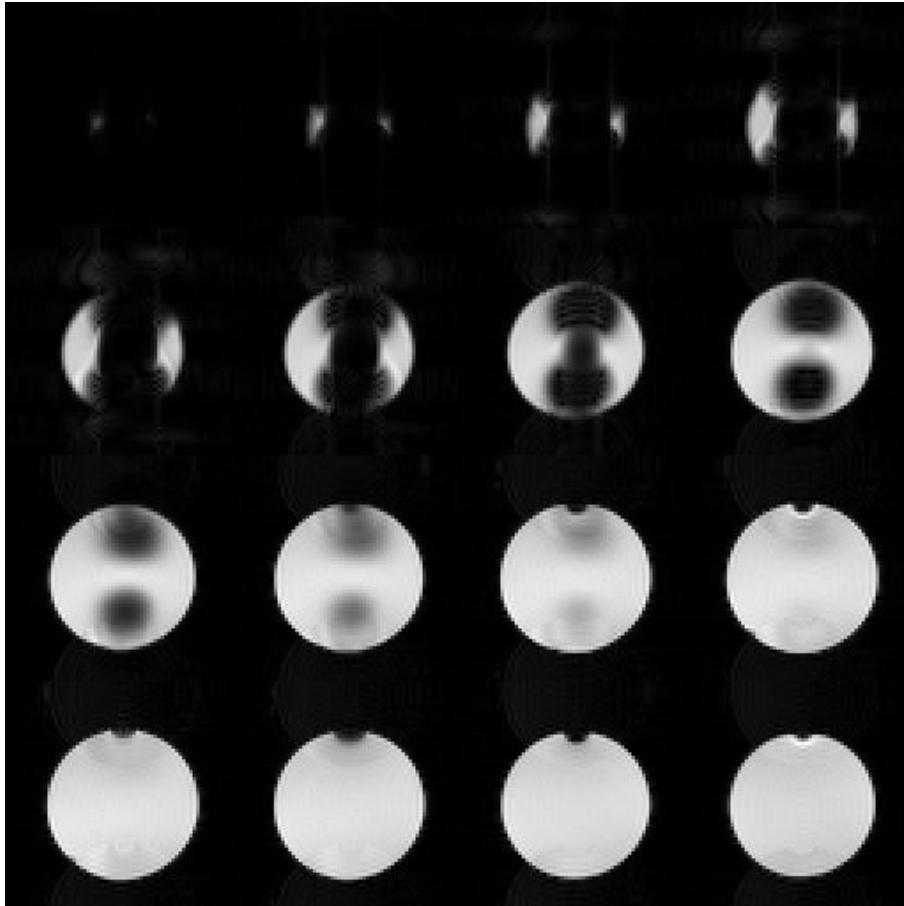
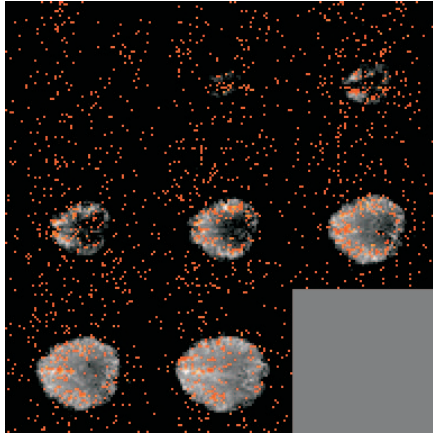
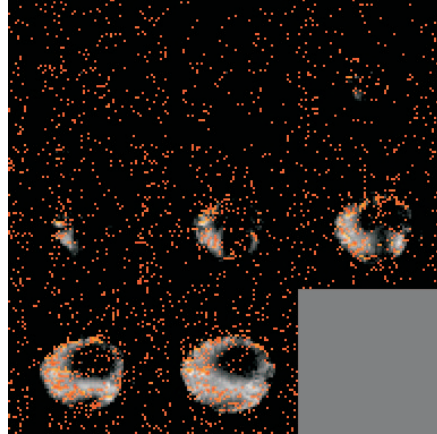


Abbildung 6.13: Diese Bilder wurden mit einer anderen Sequenz aufgenommen als die in Abbn. 6.10-6.12 gezeigten. Bei dieser Sequenz wird für die Phasenkorrektur vor der eigentlichen Bildkodierung ein Referenzscan der mittleren k -Raum-Zeile ($k_y = 0$) akquiriert, für die eine Signalanregung mit einem kleinen Flipwinkel (etwa 10°) erfolgt. Die Ansteuerung des TMS-Geräts erfolgte wie bei der Akquisition der in Abb. 6.11 dargestellten Schicht-Bilder.

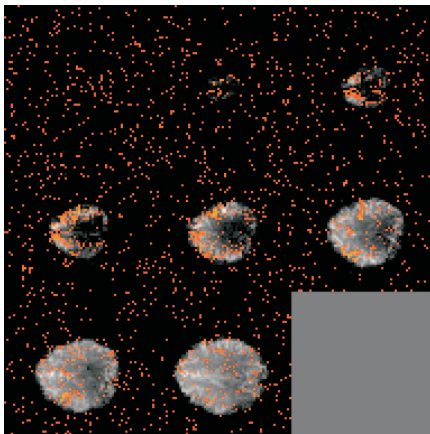
a) No Delay, $cc > 0.3$



b) No Delay, $cc > 0.3$, TMS



c) Delay=4.6s, $cc > 0.3$



d) Delay=4.6s, $cc > 0.3$, TMS

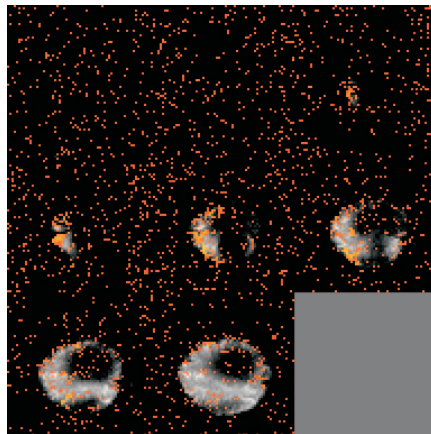
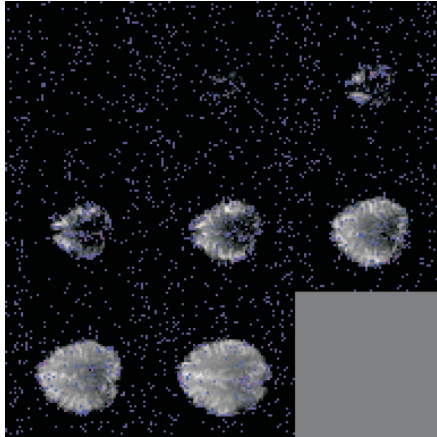
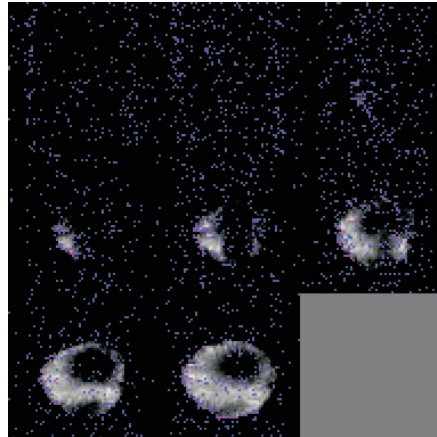


Abbildung 6.14: Korrelationsmap zu einer ‘funktionalen’ Diffusionsmessung. Die gezeigten Ergebnisse stammen aus einer motorischen Stimulations-Studie, bei der der Proband mit dem Daumen beidhändig nacheinander die übrigen Finger seiner Hand zu berühren hatte (“bi-manuale Finger-Oppositions-Aufgabe”). Die Design-Funktion war: 2 off - 5 on - 5 off - 5 on - 5 off - 5 on - 5 off. Bei allen vier gezeigten Korrelationsmaps sind nur solche Korrelationskoeffizienten dargestellt, die größer als 0.3 sind. a) Messung ohne TMS-Puls, Referenzfunktion = Design-Funktion. b) Messung mit TMS-Puls, Referenzfunktion = Design-Funktion. c) Kein TMS-Puls. Als Referenzfunktion wurde die um $2 T_R$ (= 4.6s) verschobene Design-Funktion verwendet. d) wie c), aber mit TMS-Puls.

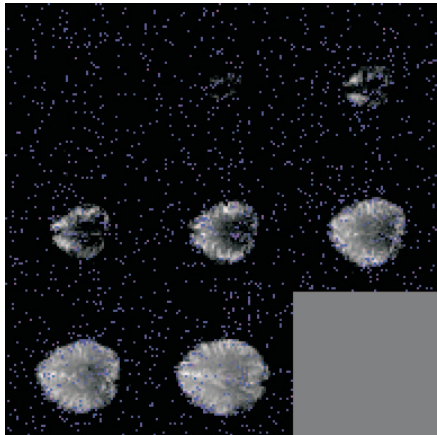
a) No Delay, $cc < -0.3$



b) No Delay, $cc < -0.3$, TMS



c) Delay=4.6s, $cc < -0.3$



d) Delay=4.6s, $cc < -0.3$, TMS

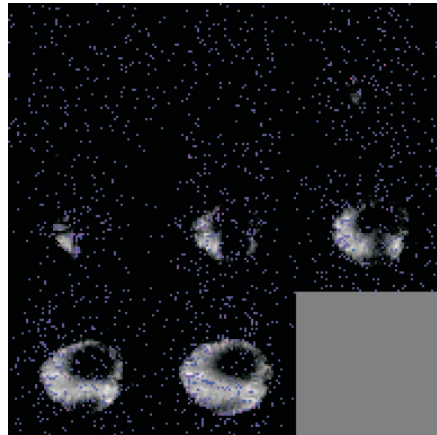


Abbildung 6.15: Komplementäre Korrelationsmaps zu Abb. 6.14 mit Darstellung negativer Korrelationskoeffizienten (< -0.3).

Kapitel 7

Zusammenfassung und Ausblick

Gegenstand meiner Promotion waren der Entwurf, die Implementierung und die Erprobung von Verfahren für die Diffusions-Tensor-Bildgebung. Hierzu zählte Pulssequenz-Programmierung ebenso wie die Entwicklung von Auswertungs-Programmen.

Einen Schwerpunkt der Arbeit stellten die Verfahren zur nicht-invasiven Bestimmung des Verlaufs von neuronalen Faserbahnen im *lebenden menschlichen Gehirn* dar (“Fiber-Tracking”). Diese Verfahren beruhen auf der seit 1994 verfügbaren Diffusions-Tensor-Bildgebung. Mit diesem Bildgebungsverfahren lassen sich nun Informationen über die anatomische Konnektivität des menschlichen Gehirns gewinnen, wie sie zuvor nur durch invasive Studien an Gehirnen von Tieren (hauptsächlich Affen, Ratten und Katzen) erhalten worden waren.

Im Rahmen der Promotion wurden die bestehenden Verfahren für das Fiber-Tracking beschrieben und evaluiert. Ferner erfolgte die Entwicklung neuer Methoden sowie eines völlig neuartigen Ansatzes, dessen Grundbestandteil, die Berechnung der Diffusionsausbreitung für die gemessenen Diffusionstensor-Daten (siehe Abschnitt 5.2), von mir bereits implementiert worden ist. Eine besonders interessante Anwendung bestünde darin, für jedes Voxel eines Datensatzes eine Wahrscheinlichkeit dafür zu berechnen, dass in seiner unmittelbaren Umgebung eine Faserbündelaufspaltung vorliegt. Diese Information könnte dann von einfachen Verfahren, wie z.B. Streamline-Methoden, genutzt werden, die Aufspaltungen normalerweise nicht erkennen können. Hierbei ließe sich die Diffusionssimulation auf ein aus wenigen Voxeln bestehendes Volumen beschränken (Vorteile: keine Modifikation von Diffusionstensoren erforderlich, kurze Rechenzeit, einfachere Implementierung).

Desweiteren erfolgte von mir (in 1999) die Implementierung eines inzwischen von einer anderen Arbeitsgruppe (in 2000) publizierten Streamline-Verfahrens, das auf dem Lösen der Differentialgleichung $\dot{x} = v(x)$ beruht. Dieses Verfahren

bietet sich vor allem dafür an, den Verlauf von Teilabschnitten eines Faserbündels zu bestimmen.

Im Rahmen der Promotion durchgeführte Diffusionsmessungen haben nahegelegt, dass der gemessene Diffusionskoeffizient von der gewählten Voxelgröße abhängt. Durch numerische und analytische Rechnungen sowie experimentelle Untersuchungen konnte dieser Effekt fuer homogene Diffusionsmedien ausgeschlossen werden (homogen innerhalb von Voxeln). Der Fall von inhomogenen Medien ließe sich anhand der angegebenen Ergebnisse störungstheoretisch behandeln.

Ein weiteres Teil-Projekt bestand in der Durchführung und Auswertung einer MAD(Multi-Angle-Diffusion) -Messung, mit der Partial-Voluming im menschlichen Gehirn untersucht wurde. Diese ergaben, dass das Partial-Voluming im Durchschnitt in der weissen Hirnsubstanz ausgeprägter ist als in der grauen.

Die vorliegende Dissertation zeigt auch auf, welche Vorteile mit der Verwendung stärkerer Gradientenfelder bei MR-Diffusions-Bildgebung am menschlichen Gehirn verbunden sind. Diese Vorteile betreffen sowohl die Untersuchung der mikroskopischen Gehirnstruktur als auch die Gehirnfunktion.

Es wurde ausgeführt, dass sich die momentan erreichbaren Gradientenstärken von Ganzkörper-Gradientensystemen aus physiologischen Gründen nicht mehr wesentlich steigern lassen. Für deutlichere Steigerungen wird der Einsatz von (noch zu konstruierenden) Oberflächengradientenspulen empfohlen.

Eine offene Frage besteht darin, ob mit Diffusionsmessungen, die von derartigen Spulen Gebrauch machen, die elektrische Aktivität der Neuronen beobachtet werden könnte. Eine in diesem Zusammenhang interessante Entdeckung ist, dass sich durch das Anlegen einer elektrischen Spannung an eine Probe der gemessene apparente Diffusionskoeffizient beeinflussen lässt (siehe Unterkapitel 6.2 und [362]).

Eine weitere durch diese Arbeit aufgeworfene Frage besteht darin, in wieweit sich die in der letzten Zeit entwickelten Netzwerktheorien neuronale Konnektivitätsdaten anwenden lassen. Ersten, von mir durchgeführten Auswertungen zur Folge scheint sich die in [46] beschriebene Theorie zwar für eine Anwendung auf makroskopische Verbindungen (zwischen Hirnarealen) nur bedingt zu eignen. Aussichtsreich dagegen erscheint die Analyse der Konnektivität einzelner Neurone (die für den Fadenwurm *c.elegans* vollständig bekannt ist [8]).

Kapitel 8

Danksagungen

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Dieter Suter, Inhaber des Lehrstuhls für Experimentelle Physik III an der Universität Dortmund, danke ich verbindlichst für die Betreuung meiner Doktorarbeit, über die er von mir kontinuierlich informiert wurde (durch wöchentliche Arbeitsberichte per E-Mail und auch in persönlichen Gesprächen). Von ihm erhielt ich in den entscheidenden Momenten die richtigen Tips. Seine Betreuung meiner Diplomarbeit schaffte die Basis für meine Promotion.

Bei Herrn Professor Dr. Karl Zilles, Direktor des Instituts für Medizin (IME) im Forschungszentrum Jülich (FZJ) und des C. & O. Vogt Instituts für Hirnforschung an der Universität Düsseldorf, bedanke ich mich für die Beantwortung neurowissenschaftlicher Fragen und für die Gespräche zum Fiber-Tracking.

Herrn Professor Dr. Joachim Treusch, Vorstandsvorsitzender des FZJ, und seinem Stellvertreter, Herrn Hartmut Grübel, danke ich für ihre Anerkennungs-Schreiben vom 10. Juli 2000 und 21. Mai 2001 zu zwei meiner Patentanmeldungen (Sliding-Window-Korrelation und ECO).

Dem Mediziner Herrn Dr. Lars Kemna vom IME (Haupt-Arbeitsgebiet: Physiologie) gilt mein Dank für seine Kooperation mit mir und insbesondere für die Unterstützung bei der Umsetzung meiner Idee zur Durchführung von TMS-Diffusionsmessungen. Diese Arbeiten erfolgten im Rahmen des TMS-Projekts, das durch den Innovations-Fond des FZJ gefördert wird.

Auch möchte ich mich bei dem Informatiker Herrn Dr. Helmut Schumacher (Zentral Institut für Angewandte Mathematik (ZAM) im FZJ) für die Visualisierung von Diffusions-Tensor-Datensätzen bedanken.

Ein besonderer Dank geht an den Physiker Dr. Stephan Appelt (Zentrallabor für Elektronik=ZEL,FZJ), z.Z. zuständig für das ebenfalls durch den FZJ-Innovations-

Fond geförderte Xe-Low-Field-Imaging-Projekt, mit dem ich ausführliche und anregende Diskussionen über grundsätzliche wissenschaftliche Fragen führte.

Den Physikern Herrn Dr. Richard Patzak und Herrn Dr. Michael Schiek, beide im ZEL des FZJ, spreche ich meinen Dank aus für ihr Engagement bei der Präsentation der FIRE-Software, an deren Entwicklung ich maßgeblich beteiligt war, auf der CeBIT-Messe in Hannover im Februar 2000.

Den Physikern Herrn Dr. Valery Kiselev, Herrn Dr. Stefan Wiese (beide bis März 2000 Mitarbeiter des IME) danke ich für stimulierende Diskussionen und letzterem zudem für nützliche Hinweise zur Pulssequenzentwicklung.

Für stimulierende Diskussionen bedanke ich mich auch bei dem Dipl.-Phys. und Mediziner Herrn Oliver Zafiris (IME).

Den Physikern Herrn Sven Steinhoff und Herrn Maxim Zaitsev aus der MR-Gruppe des IME danke ich für unseren Informationsaustausch.

Weitere Unterstützung bei meiner Pulssequenzentwicklung erhielt ich von den Physikern Dr. Hans-Jörg Wittsack (Universitätsklinik Düsseldorf), Dr. John C. Haselgrove (The Children's Hospital of Philadelphia, USA), und Dr. Uwe Klose (Universitätsklinik Tübingen), denen ich hierfür danke. Dr. Hans-Jörg Wittsack hat mir zudem die Durchführung von Messungen an der Uniklinik Düsseldorf ermöglicht.

Herrn Professor Klaus Schulten (Beckman Institute and Department of Physics, University of Illinois, USA) danke ich für den Hinweis auf die von mir bei der Untersuchung zur Voxelabhängigkeit von Diffusions-Messungen verwendeten Green-Funktion (Gleichung 3.99).

Für Diskussionen über neurowissenschaftliche Anwendungen der von mir entwickelten und implementierten Fibertracking-Methoden gilt mein Dank den Medizinern Herrn Dr. Jörg Rademacher und Herrn Dr. Dirk Pauleit (Universitätsklinik Düsseldorf und IME).

Bei dem Mediziner Herrn Dr. Rolf Kötter (C. & O. Vogt Institut für Hirnforschung, Universität Düsseldorf) bedanke ich mich für die Beantwortung neurowissenschaftlicher Fragen.

Dem Physiker Herrn Privat-Dozent Dr. Stefan Posse (ehemaliger Leiter der MR-Gruppe des IME und bis September 1999 Mitarbeiter des IME) und dem Mediziner Herrn Professor Dr. Hans-Werner Müller-Gärtner (ehemaliger Direktor des IME) habe ich die Einstellung als Diplomand am IME zu verdanken (im April

1997).

Für die Bereitstellung von Pulssequenz-Quelltexten danke ich dem Dipl.-Phys. Herrn Edgar Müller, dem Physiker Herrn Dr. Peter Kreisler (beide SIEMENS/Erlangen) und dem Dipl.-Ing. Herrn Karl-Heinz Trümmeler (SIEMENS/Düsseldorf).

Der Firma Comsol/Femlab gilt mein Dank für die Beantwortung meiner Newsgroup-Anfrage bezüglich FEM-Berechnungen, die zur Anschaffung ihres Produktes FEM-LAB (durch das ZAM) führte.

Bei den Physikern Herrn Dr. Johannes Grotendorst und Herrn Dr. Bernd Körfgen (beide Mitarbeiter des ZAM) bedanke ich mich für Unterstützung beim Einsatz mathematischer Software-Pakete (Maple und FELAB).

Herrn Mager, Mitarbeiter der Fa. Vetrotex (Tochterunternehmen der Fa. Vegla) in Herzogenrath/Aachen, danke ich für die freundliche Überlassung von Glasfaser-Spindeln. Der Dipl.-Ing. Frau Valérie Cosse von der Fa. Advanced Glassfiber Yarns LLC in Belgien danke ich für die Zusendung einer Spindel mit besonders dünnen Glasfasern ($6\mu\text{m}$). Dem Physiker Herrn Dr. Fraaß von der Fa. Kuag Textil gilt mein Dank für die Übersendung von Polymerfasern.

Für die Unterstützung bei den zwei im Laufe dieser Promotion getätigten Patentanmeldungen danke ich der Chemikerin und Patentanwältin Frau Dr. Katscher (FZJ) und dem Physiker und Patentanwalt Herrn Dr. Jostarnd (extern).

Dem Physiker Herrn Privat-Dozent Dr. Uwe Pietrzyk danke ich für die Zusammenarbeit in dem von ihm geleiteten DV-Team und für die Unterstützung bei DV-Angelegenheiten, wofür ich auch dem ehemaligen Leiter der DV-Gruppe, dem Physiker Herrn Dr. Karl Ziemons, danken möchte.

Für die Unterstützung bei Formalitäten und administrative Fragen danke ich Herrn Adolf Geiger, Leiter der IME-Verwaltung.

Dem Elektronik-Ingenieur Herrn Peter Wegener (ZEL) sei für Gefälligkeiten (wie z.B. das Brennen von CDs und Bereitstellung von elektronischen Bauteilen) gedankt.

Mein Dank gilt auch den beiden medizinisch-technischen Assistentinnen der MR-Gruppe (IME), Frau Barbara Elghahwagi und Frau Maria-Liisa Grosse-Ruyken, die mir bei der Durchführung von Messungen behilflich waren.

Den Mitarbeitern der Zentral-Bibliothek des Forschungszentrums und den Mitarbeitern der Bibliothek für theoretische Medizin der Universität Düsseldorf danke

ich für die Unterstützung bei meiner Literaturbeschaffung.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Heinrich Müller, Inhaber des Lehrstuhls VII des Fachbereichs Informatik der Universität Dortmund, der mir in der Endphase meiner Promotion einen Account auf dem Rechnerpool des Lehrstuhls einrichten ließ (wie zuvor in meiner Zeit als Physik-Student von 1995-97).

Einen besonderen Dank möchte ich dem Physiker Herrn Professor Dr. Hellmut Keiter, Dekan und Inhaber des Lehrstuhls T1 am Fachbereich Physik der Universität Dortmund, aussprechen, der in der Anfangsphase des Physik-Studiums einer meiner Dozenten war.

Kapitel 9

Publikationen, Vorträge etc.

- Publikationen -

Paper

- “Functional Magnetic Resonance Imaging in Real Time (FIRE): Sliding-Window Correlation Analysis and Reference-Vector Optimization”: Daniel Gembris, John G. Taylor, Stefan Schor, Wolfgang Frings, Dieter Suter und Stefan Posse, *Magn. Reson. Med.* 43, 259-268 (2000)
- “Enhancement of BOLD-Contrast Sensitivity by Single-Shot Multi-Echo Functional MR Imaging”: Stefan Posse, Stefan Wiese, Daniel Gembris, Klaus Mathiak, Christoph Kessler, Maria-Liisa Grosse-Ruyken, Barbara Elghahwagi, Todd Richards, Stephan R. Dager und Valerij G. Kiselev, *Magn Reson Med.*, 42(1), 87-97 (1999)
- “A New Approach to Measure Single-Event Related Brain Activity Using Real-Time fMRI: Feasibility of Sensory, Motor, and Higher Cognitive Tasks”: Stefan Posse, Ferdinand Binkowski, Frank Schneider, Daniel Gembris, Wolfgang Frings, Ute Habel, Jasmin B. Salloum, Klaus Mathiak, Stefan Wiese, Valerij Kiselev, Thorsten Graf, Barbara Elghahwagi, Maria-Luisa Grosse-Ruyken, und Thomas Eickermann, *Hum. Brain Map.*, 12, 25-41 (2001)

Abstracts

- “Sensitivity-enhancement for Functional MR Imaging in Real-Time (FIRE) by reference-vector optimization”: Daniel Gembris, John G. Taylor, Wolfgang Frings, Stefan Wiese, Stefan Posse, Dieter Suter, *NeuroImage* 9(6), S44 (1999)
- “Enhancement of BOLD-Contrast Sensitivity of fMRI by Single-Shot Spectroscopic Imaging”: S.Posse, S.Wiese, D.Gembris, K.Mathiak, C.Kessler, M.-L. Grosse-Ruyken, B. Elghahwagi, T. Richards, S.R. Dager, V.G. Kiselev, *NeuroImage* 9(6), S134 (1999)

- “Functional Imaging in REal Time (FIRE) on a Clinical Whole Body Scanner”: S.Posse, T.Graf, W.Frings, K.Mathiak, S.Wiese, S.Goebels, H.Zilken, G.Goebbels, V.Kiselev, B.Elghahwagi, T.Eickermann, D.Gembris, *NeuroImage* 9(6), S245 (1999)
- “Dependence of fMRI Contrast on Global Blood Flow: Comparison of Whole Brain T_2^* Mapping and PET”: S.Posse, V.G.Kiselev, S.Wiese, H.Herzog, D.Gembris, L.Tellmann, B.Elghahwagi, L.J.Kemna, *NeuroImage* 9(6), S257 (1999)
- “Influence of Arterial CO₂ Levels on the Activation in PET and fMRI”: Lars Johann Kemna, Stefan Posse, Hans Herzog, Valerij G. Kiselev, Stefan Wiese, Daniel Gembris, Lutz Tellmann, *NeuroImage* 9(6), S281 (1999)
- “Enhancement of BOLD-Contrast Sensitivity of fMRI by Single-Shot Spectroscopic Imaging, S. Posse, S. Wiese, D. Gembris, K. Mathiak, C. Kessler, M.L. Grosse-Ruyken, B. Elghawagi, T. Richards, S.R. Dager and V.G. Kiselev”: *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 7, 2162, (1999)
- “Dependence of fMRI Contrast on Global Blood Flow: Comparison of Whole Brain T₂* Mapping and PET”: L. Kemna, S. Posse, H. Herzog, S. Wiese, D. Gembris, V.G. Kiselev, B. Elghahwagi, L. Tellmann and K. Zilles, *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 7, 1733, (1999)
- “Sensitivity-Enhancement for fMRI by Reference-Vector Optimization”: D. Gembris, J.G. Taylor, W. Frings, S. Goebels, S. Schor, S. Posse, V.G. Kiselev, S. Wiese, N.J. Shah and D. Suter *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 7, 1708, (1999)
- “Real-Time fMRI of Single Finger Movements using Single-Shot Multi-Echo EPI”: S. Posse, F. Binkofski, D. Gembris, S. Wiese, B. Elghahwagi, T. Graf, H-J. Freund and K. Zilles”: *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 7, 774, (1999)
- “Diffusion-Tensor Magnetic-Resonance Imaging (DT-MRI): Tracking fiber bundles by solving differential equations”: D. Gembris, H. Schumacher, L. Kemna, S. Wiese, D. Suter (Die geplante Einreichung des Beitrags zur HBM-Konferenz 2000 in San Antonio/Texas, USA, entfiel aus instituts-internen Gründen)
- “Solving the Diffusion Equation for White Matter Tractography”: D. Gembris, H. Schumacher, D. Suter und K. Zilles, *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 9, 1529, (2001)

- “A First-Principles Approach for Diffusion Tensor based Fiber Tracking”: Daniel Gembris, Helmut Schumacher, Dieter Suter, Karl Zilles, *NeuroImage*, 13(6), S123 (2001)

- **Eigene Vorträge** -

- Vortrag im Institut für Medizin (IME) im Forschungszentrum Jülich (FZJ), “Functional Imaging in REal time” Juelich Workshop on fMRI Methodology, 19.11.1998
- Vortrag im Institut für Medizin, “Grundlagen der Diffusions-Bildgebung”, Ende April 1999
- Vortrag im Institut für Medizin, “Rekonstruktion neuronaler Konnektivität mittels kernmagnetischer Resonanz”, September 1999
- Vortrag in der Uniklinik Düsseldorf vor der Abteilung “Nuklearmedizin” von Prof. Müller-Gärtner über DT-MRI-basiertes Fibertracking, 19.02.2001

- **Teilnahme an Vorträgen ausserhalb des FZJ** -

- Vortrag an der RWTH-Aachen, Prof. J. Frahm, 12. Mai 1999
- First Vogt-Brodmann Symposiums, Perspectives of Architectonic Brain Mapping, Heinrich Heine Universität Düsseldorf & Forschungszentrum Jülich, 20-21. Juni 1999
- BIOMED II Meeting, Petersberg bei Bonn, 21-22. Juni 1999
- 5th International Conference on Magnetic Resonance Microscopy, German Cancer Research Center, Heidelberg, 5.-9.September 1999
- Vorträge im Rahmen des 2.Doktorandentrainings der Deutschen Sektion der ISMRM e.V. am Institut für Klinische Radiologie in Münster, 19./20. Mai 2000
- Vorträge im Rahmen der 3. Tagung der Deutschen Sektion der ISMRM e.V. im Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln, 25./26. September 2000
- Vorträge im Rahmen der “Conference on Action and Visuo-Spatial Attention” in Königswinter, Organisator: FZJ, 24. November 2000
- Vorträge im Rahmen des GMD-NEC Workshops zu “High Performance Computing in Bio-Informatics and Medical Applications”, Sankt Augustin (bei Bonn), 16. und 17. Oktober 2000

- **Teilnahme an Vorträgen im FZJ** -

- IME-Kolloquium: Grundlagen der schnellen Kernresonanz-Bildgebung, Dipl.-Phys. St. Wiese, 13. Oktober 1998
- IME-Kolloquium: 'Neuropsychology of Spatial Attention', Prof. John Marshall, 20. Oktober 1998
- IME-Kolloquium: A. Lammertsma: Tracer kinetic modelling: Link between physics and medicine, 27. Oktober 1998
- IME-Kolloquium: Kernspin-Spektroskopie mit PEPSI (Protonen Echo Planar Spectroscopic Imaging), Dipl.-Phys. St. Wiese, 10. November 1998
- Ereigniskorrelierte BOLD-Signaländerungen PD Dr. Pollmann Juelich Workshop on fMRI Methodology, 20. November 1998
- IME-Kolloquium: M. Zaitsev: Toward Automatization of Morphological Analysis, 24. November 1998
- IME-Vortrag: Dr. K. Ziemons: Vorführung der ersten graphischen Benutzerschnittstelle zur multimodalen Datenbank, 8. Dezember 1998
- IME-Kolloquium: Frau Prof. Kristera-Feige: Analyse der kortikalen motorischen Funktion mit Hilfe von hochauflösendem EEG, MEG und fMRI, 12. Januar 1999
- IME-BRAIN-Meeting: Introduction to MRI (Part 4) - N.J. Shah, 14. Januar 1999
- IME-Kolloquium: Dr. M. Rausch: Funktionelle Kernspintomographie bei Patienten mit kortikaler Blindheit, 26. Januar 1999
- IME-BRAIN-Meeting: Dr. P.C. Fletcher, Episodic memory, 28. Januar 1999
- DV-Aktuell(IME): Dr. Kruggel (MPI-Leipzig) Funktionale Analysen mit BRIAN, Unterschiede zu SPM, Dr. Kruggel, 26. Mai 1999
- First Vogt-Brodmann Symposiums, Perspectives of Architectonic Brain Mapping, Heinrich Heine Universität Düsseldorf & Forschungszentrum Jülich, 20-21. Juni 1999
- Fifth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain ("Human Brain Mapping"), Congress Center Düsseldorf, 23., 24. und 26. Juni 1999: u.a. Posterpräsentation und Teilnahme am "Mini-Symposium on Real Time fMRI" (24. Juni)

- IME-Kolloquium: Dr. B. Horwitz, Neural Modeling, Functional Brain Imaging and Cognition, 29. Juni 1999
- IME-Kolloquium: Risk from Fetal Exposure to Low Doses of Gamma Radiation, 6. Juli 1999
- IME-Kolloquium: F. Kehren: Iterative Rekonstruktion von 3D-PET-Daten, 22. September
- IME-Kolloquium: Dr. V. Kiselev: Scale Space Representation: an Alternative Method to Analyse the Brain, 6. Oktober 1999
- IME-Kolloquium: Dr. Jonathan Oakley: Towards improved MRI supported PET reconstruction, 21. Oktober 1999
- IME-Kolloquium: Dr. N.J. Shah: New Directions for fMRI in Jülich, 27. Oktober 1999
- IME-Kolloquium: F. Mottaghy: PET und rTMS, 17. November 1999
- Berufungskolloquium IME: Prof.Dr. W. Grodd: 'fMRT Untersuchungen zur Organisation des motorischen Systems', 26. November 1999
- Berufungskolloquium IME: Prof.Dr. Zilles: 'Funktionelle Bildgebung, Rezeptoren und Architektonik', 26. November 1999
- Berufungskolloquium IME: Prof.Dr. Th. Elbert: 'Vom Wohl und Wehe der Neuroplastizität', 27. November 1999
- Berufungskolloquium IME: Prof.Dr. K. Herholz: 'Gedächtnis - Gedächtnisstörungen - Demenz', 27. November 1999
- Berufungskolloquium IME: Prof.Dr. J. Rauschecker: 'Parallel-Verarbeitung im auditorischen Cortex von Primaten', 27. November 1999
- IME-Kolloquium: H. Herzog: Neuere Entwicklungen in der PET-Geräteentwicklung, 1. Dezember 1999
- Prof. H. Bergman, Jerusalem: 'Information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates - a multiple neuron recording and modeling study', 10. Dezember 1999
- IME-Kolloquium: Frau PD Dr. Timmann: Die Bedeutung des Kleinhirns für assoziative Lernvorgänge, 15. Dezember 1999
- IME-Kolloquium: Prof. Markowitsch: Gedächtnis und Gedächtnisstörungen: Organische und psychische Korrelate, 12. Januar 2000

- IME-Kolloquium: Dr. L. Kemna: CO₂ - Globaler CBF und Aktivierungen, 26. Januar 2000
- IME-Kolloquium: Dr. K. Specht: Klinische Perspektiven der fMRI, 9. Februar 2000
- IME-Kolloquium: Dr. K. Ziemons: Vorstellung der M-FIBRe Datenbank, 16. Februar 2000
- IME-Kolloquium: Dr. U. Habel: fMRI bei emotionalen Reaktionen psychiatrischer Patienten, 8. März 2000
- IME-Kolloquium: T. Sinnemann: MEG-Untersuchungen zur Erkennung des emotionalen Gesichtsausdrucks bei schizophrenen Patienten, 22. März 2000
- IME-Kolloquium: Dr. A. Bauer: Rezeptor Imaging I: Grundlagen und methodische Voraussetzungen, 5. April 2000
- IME-Kolloquium: J. Wolber: Optisch polarisierte ¹²⁹Xe NMR: biomedizinische Anwendung in vitro und in vivo, 18. April 2000
- Vortrag in der ZB des FZJ: Prof. Dr. med. K. Zilles: Was macht eigentlich das IME?, 4. Mai 2000
- IME-Kolloquium: P. Morosan: Architektonisches Brain Mapping - Der auditorische Kortex, 17. Mai 2000
- IME-Kolloquium: 'Episodic Memory and Evolution of Culture' by Prof. E. Tulving (Toronto/Canada), 18. Mai 2000
- IME Kolloquium: Dipl.-Ing. Gudrun Wagenknecht 'Individueller Regionatlas: Konzept - Methodik - Ausblick', 24. Mai 2000
- IME-Kolloquium: Dr. S. Appelt. History and physics of hyperpolarized rare gases, 31. Mai 2000
- IME-Kolloquium: Dr. med. A. Thiel 'Strategie zur Analyse von 'Single-Subject' PET- und fMRI-Aktivierungsstudien, 7. Juni 2000
- IME-Kolloquium: Prof. Dr. Peter Falkai: 'Neurobiologie psychotischer Prodromi', 27. Juni 2000
- Öffentliche Vorträge im Rahmen der 4. Sitzung des Biomedizinischen Beirats des FZJ, 29. August 2000
- Vortrag im ICG-7 des FZJ: Dr. Thomas Baumann von der TU Muenchen, 'Fluss- und Diffusionsmessungen im porösen Medium mit Magnetresonanztomographie (MRT)', 31. August 2000

- IME-Kolloquium: B.Maedler (Kanada): Diffusionstensor-Analyse und Relaxationsverteilungen von Wasser im menschlichen Gehirn-Vorgehensweise und was man dabei falsch machen kann, 19. September 2000
- IME-Vortrag: Dr. Christane M. Thiel: GABAerge und cholinerge Modulation von Repetition Priming, 11. Oktober 2000
- IME-Kolloquium: Prof. Dr. R.J. Seitz: Postischämische Reorganisation, 25. Oktober 2000
- IME-Kolloquium: Dr. Kevin Dolan (St. Louis, USA), New Techniques for Generating Surrogate Data, 6. Dezember 2000
- IME-Kolloquium: Prof. Kettenmann, Glial cells as important elements in the nervous system, 13. Dezember 2000
- Drei Vorträge im Rahmen des Bioinformatik-Kolloquiums, FZJ, 15. Dezember 2000
- IME-Kolloquium: Prof. Dr. C. Kirschbaum, 'Hippocampus, kognitive Leistungen, Hormone - Ein Projektvorschlag und seine Hintergründe, 24. Januar 2001
- IME-Kolloquium: Dr. C. Dohle, 'Trennung visueller und kinästhetischer Rückkopplung bei der Bewegungskontrolle', 7. Februar 2001
- IME-Vortrag: Andreas Hess (Leibniz-Institut für Neurobiologie), Ist der BOLD-Effekt ein Blut-Volumeneffekt? Eine Kombinationsstudie von optischer Registrierung und fMRI, 14. Februar 2001
- Vortrag (ZEL): Dr. U. Katscher (Phillips), 'Low field MR for clinical Overhauser imaging', 21. Februar 2001
- IME-Seminar: C. Hesse (University of Birmingham), The role of temporal derivatives in kinesthetic perception of movement, 30. März 2001

- Patente -

- “ECO (Enforced-Convergence Optimization”, Verfahren für nicht-lineare Optimierung, (“Verfahren zur Erfassung und Auswertung von Messdaten und zur Durchführung des Verfahrens geeigneter Computer sowie Logikbaustein”, Patentschrift DE 1999 23 588 C2), angemeldet im April 1999, Offenlegung im November 2000
- Verfahren für die Rekonstruktion neuronaler Konnektivität, angemeldet im März 2001

Anmerkung: Eine vollständige Publikations- und Vortragsliste (mit Einträgen aus der Zeit vor meiner Promotion) ist unter

http://ime-web.ime.kfa-juelich.de/ime_www/nmr/german/homepages/gembris/publications.html

abrufbar.

Anhang A

Abkürzungen

Die folgende Auflistung beinhaltet Erläuterungen zu einigen der im Hauptteil der Arbeit verwendeten Abkürzungen. Sie stellt eine Erweiterung und Überarbeitung der in [1] veröffentlichten Liste dar. Eine umfassendere Zusammenstellung von Beschreibungen zu den im MR-Umfeld gebräuchlichen Abkürzungen und Begriffen findet sich auf dem WWW-Server des IME:

http://ime-web.ime.kfa-juelich.de/ime_www/nmr/nmr.html

Abkürzungen

AIR	Automated Image Registration: Auswertungspaket für fMRI mit frei verfügbarem C-Quelltext. Bewegungskorrektur in verschiedenen Varianten. Weitere Infos und Registrierung: http://bishopw.loni.ucla.edu/AIR3/index.html
ANALYZE TM	Kommerzielles, von der Mayo-Klinik entwickeltes Programm für die biomedizinische Bildgebung. (http://www.mayo.edu/bir)
ATM	Asynchronous Transfer Mode: Standard für schnelle Datenübertragung zwischen Computern, vorzugsweise über Glasfaserverbindungen. Es sind Datenübertragungsraten zwischen 155 und 622MBit/s spezifiziert; zu ATM gibt es zwei Konkurrenz-Standards (Fast-Ethernet (100MBit/s) und Gigabit-Ethernet (1000MBit/s))
AVS	Application Visualization System: 3D-Visualisierungspaket. Für DT-Bildgebung relevant sind die Möglichkeiten der Visualisierung von Vektorfeldern und der Berechnung von Streamlines. Weitere Infos unter: www.avs.com .

Abkürzungen

B0	Statisches Magnetfeld, das durch den supraleitenden Magneten des Scanners erzeugt wird. B0-Achse := z-Achse.
B1	Magnetischer Anteil der eingestrahlten HF-Pulse
BGP	Bipolar Gradient Pulse. Bezeichnet zwei aufeinanderfolgende, formgleiche Pulse mit umgekehrten Vorzeichen. Mit zwei formgleichen BGPs, die asymmetrisch um einen 180° -Refokussierungspuls angeordnet sind, kann eine Diffusionsgewichtung erzielt werden, bei der der Mischterm aus angelegtem Gradient und Hintergrundgradient (z.B. Suszeptibilitätsgradient) fast vollständig verschwindet. Durch Vergleich mit einer \rightarrow PGSE-Messung kann so die Stärke des Hintergrundgradienten ermittelt werden.
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent (meistens gefolgt von effect oder contrast) Dieser Effekt ist die Grundlage von fMRI. Nach der neuronalen Aktivierung wird mehr sauerstoffreiches Blut (mit mehr Oxyhämoglobin und weniger Deoxyhämoglobin) zu den Neuronen transportiert. Die plausibelste Erklärung für diesen Vorgang ist, daß die Sauerstoffaufnahme ein diffusionslimitierter Prozess ist. Die Zunahme des Blutflusses entspräche einer Zunahme des Diffusionsgradienten. Die Abnahme des (paramagnetischen) Deoxyhämoglobin-Anteils führt zu einem Signalanstieg (Verlangsamung des Relaxationsprozesses).
CNR	Contrast-to-Noise Ratio
CPMG	Carr Purcell Meiboom Gill, Bezeichnung für eine (NMR-) Sequenz mit in zeitlich konstantem Abstand aufeinanderfolgenden 180° -Pulsen zur Bestimmung von T_2 und des Diffusionskoeffizienten (durch Anlegen eines konstanten Gradienten) in einer einzigen Messung (d.h. mit nur einer Signalanregung). Zwischen dem (90° -)Anregungspuls und den 180° -Pulsen besteht eine Phasenverschiebung von 90° .

Abkürzungen

CSI	Chemical Shift Imaging: Spektroskopisches Bildgebungsverfahren, bei dem für eine bestimmte Anzahl von k-Raum-Punkten (bei abgeschalteten Gradienten) Relaxationskurven aufgezeichnet werden. Jeder k-Raum-Punkt wird einzeln vom Zentrum des k-Raums aus angesteuert. Diese Methode ist etwa ein bis zwei Größenordnungen langsamer als \rightarrow PEPSI (Faktor N bei einer $N \times N$ -Matrix), liefert aber ein um etwa denselben Faktor besseres SNR.
CRAZED	Correlated spectroscopy Revamped by Asymmetric Z gradient Echo Detection.
DT-MRI	Diffusion Tensor \rightarrow MRI
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ECG	Elektrocardiography. Siehe \rightarrow EKG.
EEG	Elektroenzephalographie. Aufzeichnung von elektrischen Signalen, die durch Hirnaktivierung entstehen. Es sind EEG-Geräte verfügbar, die Messungen in MR-Scannern erlauben.
EKG	Elektrokardiographie. Die Messung des Herzschlages wird zur Triggerung von MR-Scans herangezogen („ECG-gating“). Bei Messungen am Gehirn nicht unbedingt erforderlich, da dort der Blutfluss konstant, d.h. weitestgehend vom Herzschlag entkoppelt ist.

Abkürzungen

EPI Echo Planar Imaging: Zur Zeit schnellste MRI-Meßmethode. Bei EPI wird jede Schicht nur einmal mit einem HF-Puls angeregt und der (zwei-dimensionale) k-Raum gemäß folgenden Schemas abgetastet:

```
----->
^<-----
---o-->^
^<-----
----->^
```

„o“ steht für den Ursprung im K-Raum, von dem aus in einem Initialisierungsschritt die linke untere Ecke im k-Raum-(Quadrat) angesteuert wird. Jede Schicht wird mehrmals mit verschiedenem Phasiergradienten aufgenommen, um sukzessiv die höheren Orts-Frequenzanteile zu messen. Rephasierung wie bei FLASH durch Gradientenechos.

FFT Fast Fourier Transformation: Schnelle Fourier-Transformation für Datensätze mit $n = 2^m$ ($m=0,1,2,3..$) Elementen. Rechenaufwand $O(n \log n)$ anstelle von $O(n*n)$ bei diskreter Fourier-Transformation (DFT).

FID Free Induction Decay, transversale Magnetisierung nach einem Anregungspuls. Die Wahl des Flip-Winkels richtet sich nach der \rightarrow TR-Zeit. Für großes TR ist ein Flip-Winkel von 90° optimal.

FIRE Functional Imaging in REal Time. Im Forschungszentrum Jülich entwickelte Software für die Verarbeitung funktionaler MR-Daten in Echtzeit.

FLASH Fast Low Angle Shot, die Spins werden um einen Winkel $\ll 90^\circ$ (typisch: 3°) ausgelenkt. Da für das Auslesen jeder k-Raum-Zeile eine neue HF-Anregung erfolgt, ist FLASH langsamer als EPI, aber auch leiser, da kein Polaritätswechsel des Readoutgradienten erforderlich ist. FLASH wird üblicherweise wie EPI mit GEs kombiniert, was in einer (für fMRI erforderlichen) T_2^* -Empfindlichkeit resultiert.

Abkürzungen

fMRI	Functional MRI: Methodik, um mittels MRI Gehirnaktivierung sichtbar zu machen. Basiert zur Zeit im wesentlichen auf dem \rightarrow BOLD-Effekt und \rightarrow EPI. Kombiniert eine gute räumliche (verglichen mit \rightarrow MEG) mit einer guten zeitlichen (verglichen mit \rightarrow PET) Auflösung.
FoV	Field of View, Größe der Gehirnschicht, die mit MRI abgebildet wird
GRASE	GRadient- and Spin-Echo.
HBM	Human Brain Mapping, Name einer bedeutenden Konferenz, dessen Abstracts als Supplement der Zeitschrift "NeuroImage" veröffentlicht werden, und Name eines bekannten Journals zu (funktionaler) Gehirn-Bildgebung.
ISMRM	International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Veranstaltet jährlich eine große Konferenz über medizinische MR-Bildgebung.
iDQC	intermolecular Double Quantum Coherence. Spezialfall von \rightarrow iMQC.
iMQC	intermolecular Multi Quantum Coherence.
IVIM	Intra-Voxel Incoherent Motion.
MEG	Magnetenzephalographie. Messung der Magnetfelder, die durch Gehirnaktivität entstehen. Mit dieser Information erfolgt eine Rekonstruktion der elektrischen Ströme im Gehirn.
MPI	Message Passing Interface: Software-Plattform für verteiltes Rechnen. Public Domain Software.
MR	Magnetic Resonance
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRM	Magnetic Resonance in Medicine (Journal).
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy
MT	Magnetization Transfer
NEX	Number of Excitations. Anzahl der für eine Bildkodierung erforderlichen Signal-Anregungen.

Abkürzungen

NMR	Nuclear Magnetic Resonance. Eigentlich Unterbegriff von MR, da MR neben NMR auch Elektronen-Spin-Resonanz (ESR) umfasst. Da diese für med. Bildgebung keine Bedeutung hat und aus Marketing-Überlegungen („Nuclear“) wird bei med. Bildgebung „MR“ als Synonym für „NMR“ verwendet.
OGSE	Oscillating-Gradient Spin-Echo. Bezeichnung für eine Spin-Echo-Sequenz, bei der vor und nach dem 180° -Puls oszillierende Gradienten-Felder geschaltet werden. Ein Vorteil von OGSE gegenüber \rightarrow PGSE liegt in einer Verringerung von den durch das Schalten der Gradienten verursachten Eddy-Currents.
paradigma	Eine Zahlenreihe oder ein Diagramm, aus dem ersichtlich ist, wann der Proband eine bestimmte Aufgabe („task“) ausführen soll.
Pargen	SIEMENS-Bezeichnung: Parameter Generator. Dient zur Programmierung von Sequenzen
PEPSI	Proton Echo Planar Spectroscopic Imaging. Die auf P. Mansfield zurückgehende Sequenz für schnelle spektroskopische Bildgebung erlaubt die Akquisition eines spektroskopischen Datensatzes einer Schicht mit einer räumlichen Auflösung von 64×64 und 1024 Zeitpunkten in nur etwa einer Minute. Nachteil der Methode gegenüber \rightarrow ist das reduzierte \rightarrow SNR.
PET	Positronen-Emissions-Tomographie. Ein Verfahren zur Detektierung neuronaler Aktivierung, das auf der Injektion radioaktiver Tracer basiert (typischerweise Moleküle mit ^{15}O -Isotopen). Die räumliche Auflösung entspricht etwa der von fMRI; die zeitliche Auflösung beträgt ungefähr eine Minute. Neurorezeptorstudien sind bislang ausschließlich mit PET und SPECT möglich.
PFG	Pulsed-Field-Gradient. Gepulster Feld-Gradient; Bezeichnung für die bei Diffusions-Messungen mit der Stejskal-Tanner- oder einer ähnlichen Methode verwendeten Diffusions-Gradienten.
PGSE	Pulsed-Gradient Spin Echo. Bezeichnung für eine Spin-Echo-Sequenz mit einem (Stejskal-Tanner) oder mehreren um den 180° -Puls symmetrisch angeordneten Paaren von Gradienten-Pulsen (\rightarrow OGSE).

Abkürzungen

RARE	Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement.
RF	RadioFrequency = Hochfrequenz (HF)
ROI	Region Of Interest: Region in einem Schnittbild des Gehirns, über die eine Mittelung von MR-Signalen erfolgt.
sinc	$\sin(x)/x$, Fouriertransformierte einer Rechteckfunktion. Die sinc-Funktion hat größtes Maximum bei $x=0$ und lokale Maxima, deren Höhe mit $x \rightarrow \pm\infty$ monoton fällt.
SNR	Signal-to-Noise-Ratio
SPECT	Single Photon Emission Spectroscopy. Verbunden mit der Infusion radioaktiver Marker, typischerweise schweres Xe-Isotop.
SPM	Statistical Parametric Mapping: wichtiges Auswertungspaket für fMRI. Seine Entwicklung wurde und wird im wesentlichen von Karl Friston aus London getragen. SPM umfasst Bewegungsdetektion (Alignment), Bewegungskorrektur (Reslicing) und Transformation in den Talairach-Raum. Letzteres erlaubt den Vergleich der Gehirne verschiedener Probanden. Diese Transformation hat den größten Anteil an der Rechenzeit (gesamte Rechenzeit für die Datensätze einer Probanden-Messung: 8 Stunden auf einer SUN Ultra Sparc 1). Als Datenformat dient das \rightarrow ANALYZE(tm)-format. weitere infos: http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm
SPIO	Super Paramagnetic Iron Oxide: Partikel aus diesem Material finden Verwendung als MR-Kontrastmittel (\rightarrow Gd-DTPA).
SPL	Signal-Processing-Language (von SIEMENS). Damit wird die Signal-Verarbeitung des Scanners programmiert.

Abkürzungen

STEAM	Stimulated Echo Acquisition Mode. Pulssequenz bestehend aus drei aufeinanderfolgenden 90° -Pulsen. Mit dem ersten Puls erfolgt eine Signalanregung und mit dem zweiten wird die transversale als longitudinale Magnetisierung ‚gespeichert‘. Der dritte Puls konvertiert die longitudinale Magnetisierung wieder in eine transversale Magnetisierung. Zwischen dem 2. und 3. Puls relaxiert die Magnetisierung mit der (relativ langen) Zeitkonstanten T_1 , was z.B. Diffusionsmessungen mit längeren Diffusionszeiten erlaubt. Ein Nachteil der Methode ist, dass die Magnetisierungs-Konvertierung (durch den 2. Puls) verglichen mit einer Spinecho-Messung zu einer Signalreduktion um 50% führt.
STRAFI	STRAY-Field-Imaging. Nutzung des Streufeldes eines Magneten (z.B. eines NMR-Spektrometers) für MR-Bildgebung. Die gebräuchliche Vorgehensweise ist, für verschiedene Orientierungen der Probe im Streufeld 1D-Projektionen aufzunehmen und aus diesen durch Anwendung der Projection-Reconstruction-Methode zwei- oder dreidimensionale Bilddatensätze zu generieren.
T_E	Echozeit
T_R	Repetitionszeit. a) Zeit zwischen zwei HF-Anregungspulsen, b) Zeit zwischen zwei (3D-)Datensatz-Akquisitionen
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation: Methode zur Reizung von Neuronen durch das kurzfristige Erzeugen von starken Magnetfeldern in Kopfnähe (Stromstärken in den Spulen bis zu 8000 Ampere).

Turbo-PEPSI Spektroskopische Pulssequenz. Trotz der Namensähnlichkeit bestehen zu \rightarrow PEPSI deutliche Unterschiede. Funktionsprinzip: Es erfolgt eine einzige HF-Anregung und dann ein mehrfacher EPI-Readout. Daraus resultiert eine gröbere Abtastung des Relaxationsverlaufs als bei PEPSI (typischerweise maximal nur 12 Echozeitpunkte), womit nach Fouriertransformation praktisch nur der Wasserpeak zu identifizieren ist. Durch Fitting einer monoexponentiell abfallenden Funktion an den gemessenen Relaxationszeitverlauf, lässt sich T_2^* und die Anfangsamplitude S_0 berechnen. Die für \rightarrow fMRI relevante, Information ist in T_2^* enthalten. Bei EPI kann bei einem Signalanstieg nicht zwischen einem Anstieg von S_0 (wird als vernachlässigbar klein angenommen) oder T_2^* unterschieden werden. Durch eine geeignete Verarbeitung der aufgenommenen Echobilder lässt sich eine Verbesserung des \rightarrow CNR erzielen.

Anhang B

Abstracts

B.1 Diffusion-Tensor Magnetic-Resonance Imaging (DT-MRI): Tracking fiber bundles by solving differential equations

D. Gembris, H. Schumacher, L. Kemna, S. Wiese, D. Suter

Institute of Medicine, Research Center Juelich GmbH, D-52425 Juelich, Germany;
Institute of Applied Mathematics, Research Center Juelich;
Department of Physics, University of Dortmund, D-44221 Dortmund, Germany

Introduction

Diffusion-tensor imaging provides information about the local orientation of nerve fibers in the brain. Recently, dedicated algorithms have been described (1,2,3) which allow an automated tracking of nerve fibers utilizing this information. Here, we propose an alternative approach which is based on the application of streamline computations used for the study of fluid dynamics and introduce the idea of fiber tracking based on solving the diffusion equation.

Method

Diffusion weighted echo-planar images have been acquired on a Siemens Magnetom Vision 1.5T scanner applying diffusion gradients along 6 different directions, together with a set of echo-planar images without diffusion weighting (resolution: 128×96 (interpolated to 256×256), number of slices: 8, voxel size: $1.8 \times 2.5 \times 5 \text{mm}^3$, $\text{TR}=5\text{s}$, $\text{b}=1000\text{s/mm}^2$). For improved SNR, measurements were repeated 6 times and the acquired data sets were averaged after motion correction using SPM99b. In order to distinguish between 'real' diffusion and liquor

flow, a separate measurement with an inversion recovery period for T1-weighting (TIR=3s), but otherwise the same acquisition parameters and the same slice orientation has been performed to create a liquor map by subtracting the IR- from the non-IR-weighted images for 'masking' the averaged image data sets. From these masked data sets, a diffusion tensor was calculated for each non-background voxel. Directional information of the fiber bundles was obtained by building a 3D vector field from the eigenvectors of all tensors belonging to the largest eigenvalues, the norm of each eigenvector chosen as its corresponding eigenvalue. Due to the steadiness of these vector fields in the vicinity of fiber bundles, they can be interpreted as flow fields. Fiber tracking was performed on these by solving ordinary differential equations which were defined by the proportionality between the local velocity and the (position dependent) main diffusion eigenvector. Trajectories were computed in both, forward and backward direction using the implementation of the Runge Kutta method of 4th order provided by the AVS software package (Advanced Visualization System, *www.avs.com*). For this computation, only vectors with an anisotropy index (which we defined by the ratio of the largest to the intermediate eigenvalue) larger than 2 were considered.

Results

In our maps of diffusion anisotropy the genu and the splenium of the corpus callosum as well as the optic radiation, the major forceps and even association fiber bundles were clearly discernible. Typically, the calculations of the trajectories were started from the points of a grid with dimensions 128 x 128 x 8, resulting in a computation time in the order of minutes on a SGI Onxy2 workstation. Preliminary results of the the trajectory computations are shown in Fig.1.

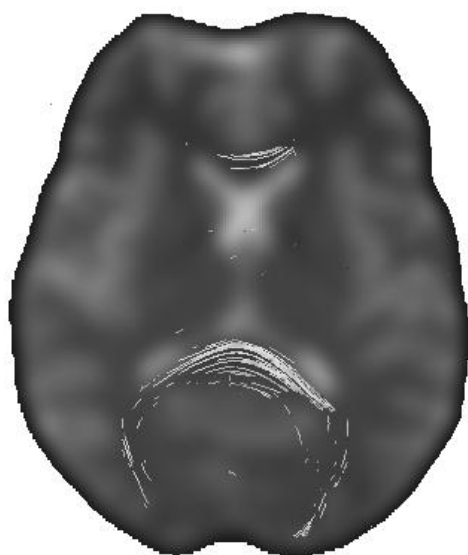
Discussion

With our measurements we could identify several of the major fiber bundles, which were described by continuous trajectories using the presented fiber-tracking approach. This is based on an established mathematical method for the computation of stream lines, for which well tested implementations exist. A further advantage of our fiber-tracking approach is potentially an improved robustness against a decrease in SNR. This is subject of further investigation, which will include a comparison with other methods (1, 2, 3). For validation purposes, we also plan to perform studies on fiber phantoms with known geometry of the microstructure. Other, more physically oriented methods are conceivable which are based on solving the diffusion partial differential equations for DT data sets to simulate the spreading of water molecules in the brain utilizing the full information of the diffusion tensor. This approach, however, has the drawback of higher computational demands. A further development step will be the combination of data obtained by DT imaging and fMRI which could easily be achieved by choo-

sing only those voxels as origin of the fiber bundle trajectories which are inside activated areas.

1. C. Poupon, J.-F. Mangin, M. Pachot-Clouart, F. Poupon, J. Regis, V. Frouin, I. Bloch, D. LeBihan, *NeuroImage* 7 (4), S701 (1998)
2. K.D. Jones, A. Simmons, S.C.R. Williams, M.A. Horsfield, *Magn. Reson. Med.*, 42, 37-41 (1999)
3. S. Mori, B. J. Crain, V.P. Chacko, and P.C.M. van Zijl, *Ann. Neurol.*, 45(2), 265-270 (1999)

Corresponding author: Daniel Gembris (D.Gembris@fz-juelich.de)



B.2 Solving the Diffusion Equation for Fiber Tracking in the Living Human Brain

D. Gembris¹, H. Schumacher², D. Suter³

¹ Institute of Medicine and ² Central Institute for Applied Mathematics, Research Center Jülich GmbH, D-52425 Jülich, Germany; ³ Institute of Physics, University of Dortmund, D-44221 Dortmund, Germany

Introduction:

Diffusion-tensor imaging provides information about the local orientation of nerve fibers in the brain. Several algorithms have been developed recently to automatically determine the course of fiber bundles from this information (1-9). Here, we propose a novel approach, which is directly based on a physical simulation and thereby avoids some problems of the known techniques.

Methods:

The fundamental idea of our approach is to simulate the spreading of a ‘virtual’ concentration peak over the brain due to diffusion. This process is governed, in the case of anisotropic diffusion, by the diffusion equation

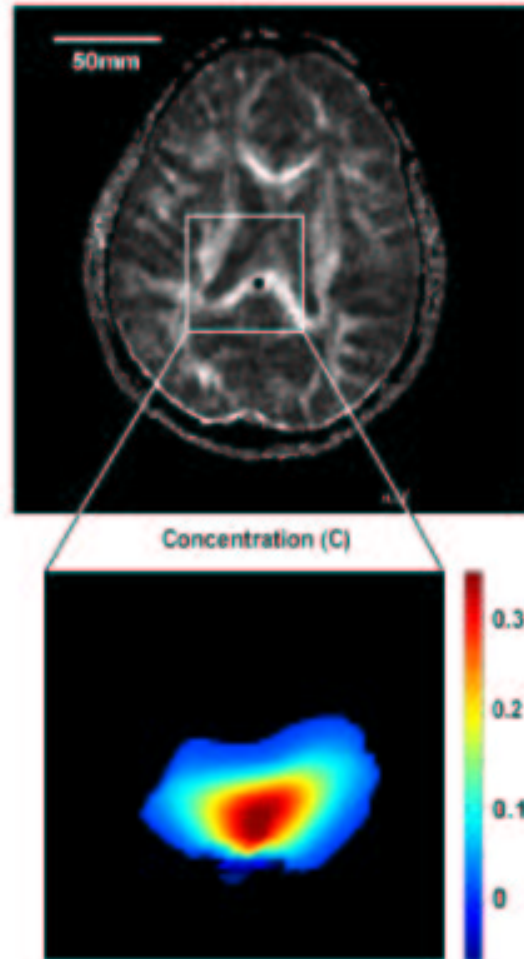
$$\frac{\partial C}{\partial t} = \sum_{i,j=1}^N D_{ij} \frac{\partial C}{\partial x_i \partial x_j} \quad (1)$$

where C denotes the concentration and D_{ij} the tensor components. This equation was solved using the FEM (Finite Element Method) software package “femlab” (www.femlab.com). For the actual fiber tracking, the initial concentration peak is set into the start region and one traces the spreading of computed concentration iso-lines or iso-surfaces. The course of a fiber bundle is assumed to be given by the path along which diffusion is fastest. Since water does not only diffuse within fiber bundles, but also into the space between them, it is suggested to set the diffusion tensor to zero in the diffusion simulation for all voxels with a diffusion anisotropy index below a certain threshold. For our simulation we employed diffusion tensor data obtained from averaging six sets of diffusion weighted echo-planar images (Siemens Magnetom Vision 1.5T, diffusion weighting: gradients along 6 different directions and one unweighted data set, resolution: 128×96 , number of slices: 16, FoV: $(240\text{mm})^2$, slice thickness: 5mm, $T_R = 5\text{s}$, $b = 1000\text{s/mm}^2$). The resolution of the (interpolated) diffusion tensor data sets was $128 \times 128 \times 43$ corresponding to an isotropic voxel size of $(1.8\text{mm})^3$.

Results:

Diffusion simulations were run for both a 2D ($N = 2$) and a 3D ($N = 3$) data set. A result for a 2D grid with 128×128 knots (one knot for each voxel) is shown

in the figure together with a map of the relative-anisotropy index ($RA > 0.1$) of the employed diffusion tensor data. The computation times for the FEM computations were on the order of minutes for a PC equipped with a Pentium III clocked at 700MHz and with 512MB RAM. In particular, a 3D simulation (initial peak described by a Gaussian function with a standard deviation of 2) using a mesh with 19651 knots generated by a Delaunay algorithm and 20 time steps was



completed within 4 minutes.

Discussion:

The presented fiber-tracking approach makes use of the full information contained in the diffusion tensor and does not rely on the steadiness of its main eigenvectors along a trajectory (unlike other methods). Performing the necessary diffusion simulations over the whole brain with sufficient accuracy and tolerable computation times would involve the use of a multigrid-solver (the one currently offered by femlab is only suited for stationary problems). An extension of our approach, which deserves closer investigation, is to determine the course of a fiber bundle from a series of simulations for overlapping computation volumes covering

only small parts of the brain.

References:

1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 10422-10427 (1999), 2. NeuroImage 7 (4), S701 (1998), 3. Ann. Neurol., 45(2), 265-270 (1999), 4. Magn. Reson. Med. 42(6), 1123-27 (1999), 5. Magn. Reson. Med., 42(1), 37-41 (1999), 6-9. Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 8, 784,482,85,791 (2000)

Acknowledgements:

We thank Professor K. Zilles (Research Center Jülich) for useful discussions.

Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 9, 1529 (2001)- "ISMRM2001" in Glasgow

B.3 A First-Principles Approach for Diffusion Tensor based Fiber Tracking

Daniel Gembris¹, Helmut Schumacher², Dieter Suter³, Karl Zilles¹

¹ Institute of Medicine and ² Central Institute for Applied Mathematics, Research Center Jülich GmbH, D-52425 Jülich, Germany; ³ Institute of Physics, University of Dortmund, D-44221 Dortmund, Germany

Introduction:

MR diffusion imaging provides information about brain structure and function on a microscopic level. Diffusion-tensor imaging in particular allows to determine the anisotropy of water diffusion and hence the local orientation of nerve fiber bundles. To study of neuronal connectivity it is desirable to derive the (continuous) course of these fiber bundles from the (discrete) diffusion tensor data. For this purpose several algorithms have been developed recently (1-9). We describe here a novel approach based on a physical simulation which combines advantages of the existing techniques while avoiding some of their problems (e.g. the choice of arbitrary parameters).

Methods:

The measured diffusion tensor data are used to compute the spreading of a ‘virtual’ (water) concentration peak in the brain according to the following diffusion equation

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \sum_{i,j=1}^3 \mathbf{D}_{ij} \frac{\partial^2 C}{\partial x_i \partial x_j} \quad (\text{B.1})$$

where C denotes the concentration and \mathbf{D}_{ij} the tensor components. Due to the spatial heterogeneity of \mathbf{D}_{ij} analytical solutions can not be obtained for the above partial differential equation and a finite element method (FEM) was used instead. We found the software package “femlab” (www.femlab.com) suited for our purposes. The actual fiber tracking is performed by placing the initial concentration distribution (peak) into a start region, e.g. near a cortical area, and analyzing how the iso-lines or iso-surfaces of the concentration distribution evolve over time. It is assumed that the course of a fiber bundle is determined by the path along which the iso-line/-surface grows fastest. To restrict the diffusing water to the fiber bundles the diffusion tensor is set to zero in regions with a negligibly low diffusion anisotropy, specified in terms of the Fractional Anisotropy (FA) index in our case. Diffusion tensor data were acquired on a Magnetom Vison 1.5T using diffusion-weighted single-shot EPI.

Results:

The main component of our method, the computation of the concentration has been implemented and applied to both 2D and 3D data sets. On a PC equipped with a Pentium III clocked at 700MHz and with 512MB RAM the computations

typically needed several minutes to complete, e.g. 4 minutes for a 3D simulation with about 20000 knots and 20 time points.

Discussion:

Two major advantages of our fiber tracking approach are that the full information contained in the diffusion tensors (of the fiber tracts) is used and that it accounts for the inherent sign ambiguity of each eigenvector (10). This ambiguity can cause failures of the known methods. Instead of tracing the spreading of a single concentration peak it might computationally be more effective to perform this computation separately for overlapping subvolumes of the brain.

References:

1. T.E.Conturo et.al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,96,10422-10427 (1999)
2. C.Poupon et.al,NeuroImage 7(4),S701 (1998)
3. S.Mori et.al.,Ann.Neurol.,45(2),265-270 (1999)
4. K.D.Jones et.al.,Magn.Reson.Med.,42(1),37-41 (1999)
5. P.J.Basser et.al.,Magn.Reson.Med.,44,625-632 (2000)
6. M.Lazar et.al.,Proc.Intl.Soc.Magn.Reson.Med.,8,482 (2000)
7. G.J.M.Parker.,Proc.Intl.Soc.Magn.Reson.Med.,8,85 (2000)
8. D.S.Tuch et.al.,Proc.Intl.Soc.Magn.Reson.Med.,8,791 (2000)
9. C.Poupon et.al.,Neuroimage,12(2),184-95 (2000)
10. P.J.Basser,S.Pajevic, Magn.Reson.Med.,44,41-50 (2000)

NeuroImage, 13(6), S123 (2001) - "HBM2001" in Brighton

Anhang C

Functional Imaging in REal-Time (FIRE)

Gegenstand des FIRE-Projekts, das ein wesentlicher Bestandteil meiner Diplomarbeit [1] war, ist der Transfer, die Verarbeitung und Visualisierung von fMRI-Daten in Echtzeit. Durch den Review-Prozess zu einem Paper über dieses Projekt, der sich in meine Promotion hinein erstreckte, wurde die Entwicklung eines neuartigen Verfahrens für nicht-lineare Optimierung angestoßen, das im ersten Unterkapitel beschrieben wird und das zwischenzeitlich patentiert worden ist [365].

Ein weiteres Teilprojekt betraf die Portierung der FIRE-Software auf Linux und die Anbindung an eine Software für 3D-Volumen-Visualisierung.

C.1 Nicht-lineare Optimierung

Zur Durchführung der in [2] beschriebenen Referenzvektor-Optimierung gilt es, das (globale) Minimum folgender Kostenfunktion zu finden (Eq.[13] in [2]):

$$E = |\vec{x}_S - \alpha \vec{r}_S(\omega_j)|^2 \quad (\text{C.1})$$

Als Optimierungsverfahren wurde die Methode der konjugierten Gradienten verwendet. Dieses reduziert ein n -dimensionales Optimierungsproblem auf die Minimierung einer Kostenfunktion entlang von geraden Linien im Suchraum, auf sogenannte “Liniensuchen”. Sie erfordern die Berechnung der ersten und zweiten Ableitungen obiger Kostenfunktion entlang der Suchrichtung. In der gegenwärtigen Implementierung werden die Ableitungen numerisch über Differenzen-Quotienten berechnet.

Die Entwicklung eines Liniensuch-Algorithmus’, der auch dann zuverlässig und schnell arbeitet, wenn eine Zeitreihe nicht dem angenommenen Response-

Modell entspricht, erwies sich als eine der Hauptaufgaben des FIRE-Projekts. Der neue Suchalgorithmus, von mir ECO (Enforced-Convergence Optimization) genannt, basiert wie das etablierte Marquard-Verfahren [167] auf der Kombination der Gradienten-Abstiegs- und der Newton-Methode. Bei der Newton-Methode, welche eine sehr gute Konvergenz nahe eines Minimums aufweist (“quadratische Konvergenz”) wird die Schrittweite der Liniensuche mit einer Division der ersten durch die zweite Ableitung an einem Punkt der Linien bestimmt. Kleine Werte der zweiten Ableitungen sind daher eine “ergiebige” Quelle numerischer Instabilitäten. ECO vermeidet sie durch eine Beschränkung des Parameterraums (z.B. $a \in [0.1..10]$ und $b \in [-10..10]$) und durch explizite Auswertung der Kostenfunktion, um solche Schritte auszuschließen, die zu einer Verschlechterung des Optimierungsergebnisses (verglichen mit dem aktuellen Ergebnis) führen würden. Die Newton-Iteration wird abgebrochen, wenn eine bestimmte Genauigkeit (hier 0.001s) oder die maximale Anzahl von Iterationen erreicht ist. Für den *zweidimensionalen* Fall ist das Flussdiagramm von ECO in Abb. C.1 dargestellt; es kann leicht auf höherdimensionale Optimierungsprobleme verallgemeinert werden.

Im Fall des Gradientenabstiegs werden Schritte mit äquidistanter Schrittweite (für die RVO ist 0.5s ein geeigneter Wert) durchgeführt.

Die Methode ist als Teil der Referenzvektor-Optimierung verifiziert worden - siehe dazu Abb. C.2. Diese zeigt die für einen Testdatensatz erhaltenen Optimierungsergebnisse (Startwerte: $a=3$, $b=0$). Der Datensatz ist unter Verwendung einer linear-exponentiellen Response-Funktion erzeugt worden, wobei die Parameter aus dem Intervall 0.1..6 (a) und 0..6 (b) gewählt wurden. Der Korrelationskoeffizient liegt fast überall nahe bei 1, was anzeigt, dass das Optimierungsverfahren jene Parameterwerte korrekt ermittelt hat, die für die Generierung der Testdaten verwendet wurden. In der rechten unteren Ecke des Parameterraums läuft die Optimierung in ein lokales Minimum (für die gegebenen Anfangswerte), wodurch Korrelationskoeffizienten deutlich kleiner als 1 erzielt werden.

Obwohl die Optimierung nicht generell in dem, dem Startpunkt nächstgelegenen Minimum “steckenbleibt”, gibt es keine Garantie, dass wirklich das globale Minimum gefunden wird. Eine Möglichkeit, mit den lokalen Minima umzugehen, deren Häufigkeit zunimmt, wenn die Modellfunktion die gemessenen Daten schlecht beschreibt, z.B. wenn sie zu verrauscht sind, besteht darin, die Optimierung für verschiedene Anfangswerte “parallel” durchzuführen (Methode des mehrfachen Neustarts). Vor geraumer Zeit sind auch robuste Verfahren für globale Optimierung vorgeschlagen worden, z.B. von Gorse et. al. [366] und Barhen et. al. [367]. Anstelle die Ableitungen von Gleichung C.1 numerisch zu berechnen, ist es auch möglich, analytische Ausdrücke für sie zu finden (welche am effektivsten mit Hilfe von Computer-Algebra-Systemen, wie z.B. Maple, erhalten

werden können, die die ermittelten Ausdrücke direkt in C-Sourcecode umzusetzen vermögen.). Dieses würde die erforderliche Rechenzeit deutlich reduzieren.

C.2 Volumen-Visualisierung unter Linux

Eine andere Weiterentwicklung im Rahmen des FIRE-Projekts bestand in der Linux-Portierung der Client-Komponente. Diese Komponente, die die Echtzeit-Datenauswertung beinhaltet, ist ursprünglich für das Solaris-Betriebssystem geschrieben worden. Eine Linux-Version des FIRE-Clients würde es erlauben, anstelle von Sun-Workstations wesentlich preiswertere PCs zu verwenden. Bis zum Ende der Promotion war die Portierung so weit fortgeschritten, dass eine Offline-Verarbeitung von fMRI-Daten möglich ist.

Mit diesem Teilprojekt, Gegenstand des zweiten Unterkapitels, war eine Mitarbeit von mir an der Anbindung der Visualisierungssoftware “VGStudio” der Firma “Volume-Graphics” (VG) [368] an FIRE verbunden. Bei VGStudio handelt es sich um eines der z.Z. schnellsten Rendering-Programme im PC-Bereich.

Für die Übergabe der Daten des FIRE-Client an VGStudio erwies sich als der einzig gangbare Weg der Datenaustausch über eine Datei, die beim Starten von VGStudio eingelesen wird. Dies macht für jeden Bild-Update einem Neustart von VGStudio erforderlich, der jedoch nur etwa 1s dauert, so dass eine den Bedürfnissen von fMRI (Akquisition eines neuen Datensatzes alle 1 – 4s) entsprechende Echtzeit-Visualisierung dennoch möglich ist.

Ergebnisse einer Visualisierung funktionaler Daten mit VGStudio sind in Abbn. C.3 und C.4 gezeigt.

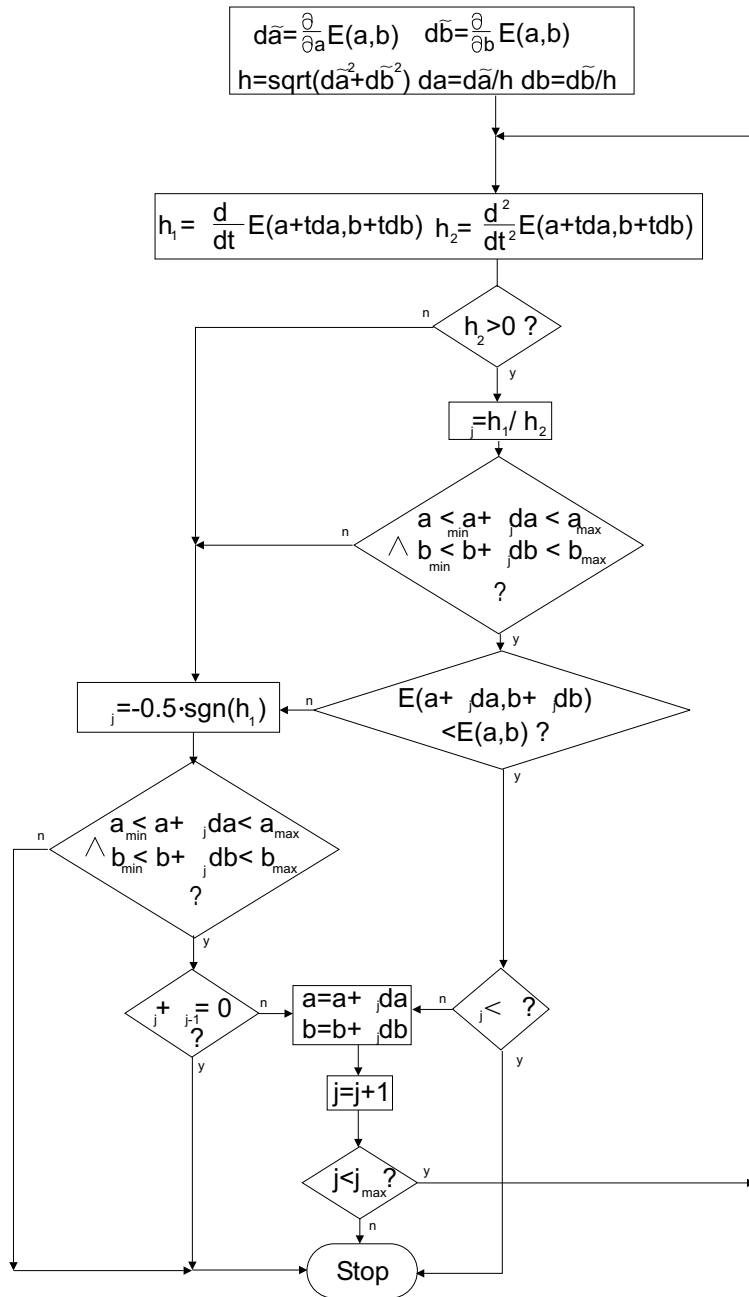


Abbildung C.1: Flussdiagramm des ECO-Algorithmus für des Fall eines zweidimensionalen Optimierungsproblems.

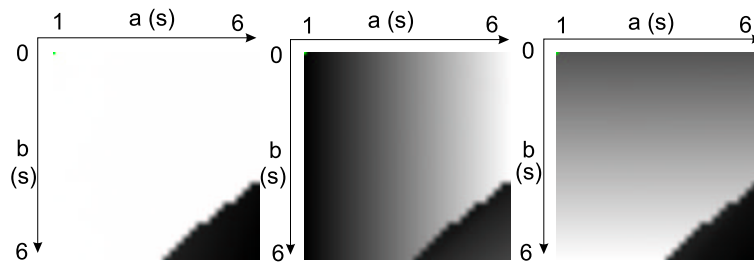


Abbildung C.2: *Ergebnisse des ECO-Verfahrens für ein Optimierungsproblem mit bekannter Lösung.*

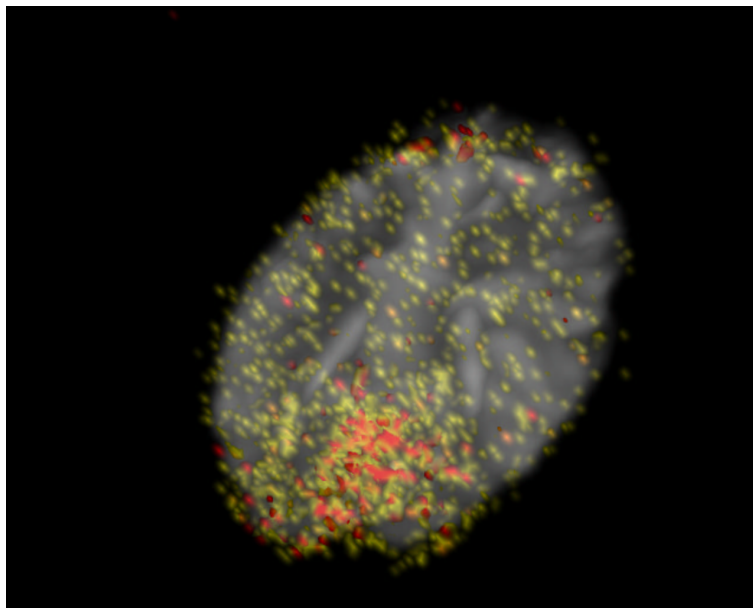


Abbildung C.3: *Ein in ‘Echtzeit’ berechneter und visualisierter funktionaler Datensatz. Die gezeigte Aktivierung ergab sich bei einem visuellen Stimulations-Experiment, für das von sechs aufeinanderfolgenden Schichten EPI-Bilder mit einer Auflösung von 128×128 akquiriert wurden. Die Aktivierungsberechnung (Korrelationsanalyse) erfolgte mit der FIRE-Software, die Volumen-Visualisierung mit dem Programm “Volume-Graphics”.*

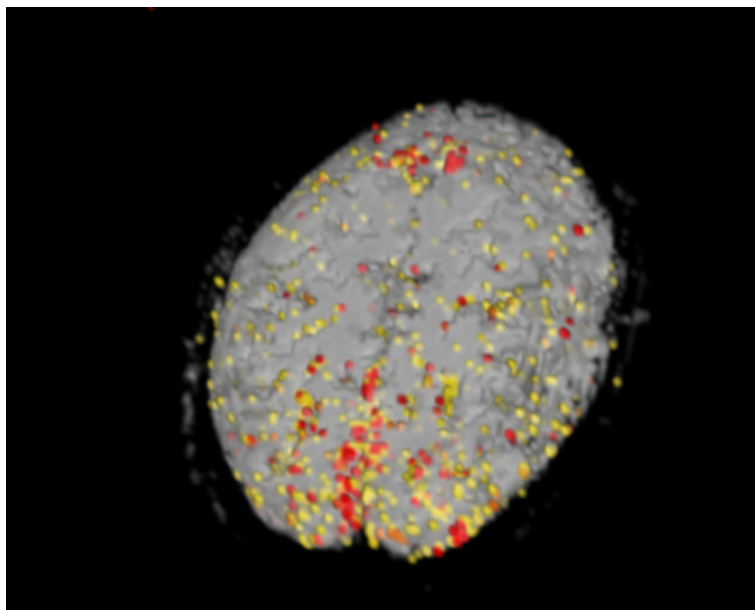


Abbildung C.4: Ein in 'Echtzeit' berechneter und visualisierter funktionaler Datensatz. Diese Darstellung unterscheidet sich von der aus Abb. C.3 im verwendeten Rendering-Algorithmus.

Anhang D

MAD-Messungen

```
delphi := 22.5;
k := 0 :
for i from 0 to 15 do
  for j from 1 to 4 do
    if((k mod 3) = 0) then printf("\n"); fi :
    k := k + 1 :
    gx := evalf(21 * sin(2 * Pi * j * delphi/360) * cos(2 * Pi * i * delphi/360)) :
    gy := evalf(21 * sin(2 * Pi * j * delphi/360) * sin(2 * Pi * i * delphi/360)) :
    gz := evalf(21 * cos(2 * Pi * j * delphi/360)) :
    printf("%8f, %8f, %8f\n", gx, gy, gz);
  od;
od;
```

Tabelle 6. Maple-Code, mit dem die in Tab.7 angegebenen Gradientenstärken berechnet wurden.

(8.036352, 0.000000, 19.401470)	(14.849242, 0.000000, 14.849242)	(19.401470, 0.000000, 8.036352)
(21.000000, 0.000000, 0.000000)	(7.424621, 3.075379, 19.401470)	(13.718911, 5.682559, 14.849242)
(17.924621, 7.424621, 8.036352)	(19.401470, 8.036352, 0.000000)	(5.682559, 5.682559, 19.401470)
(10.500000, 10.500000, 14.849242)	(13.718911, 13.718911, 8.036352)	(14.849242, 14.849242, 0.000000)
(3.075379, 7.424621, 19.401470)	(5.682559, 13.718911, 14.849242)	(7.424621, 17.924621, 8.036352)
(8.036352, 19.401470, 0.000000)	(0.000000, 8.036352, 19.401470)	(0.000000, 14.849242, 14.849242)
(0.000000, 19.401470, 8.036352)	(0.000000, 21.000000, 0.000000)	(-3.075379, 7.424621, 19.401470)
(-5.682559, 13.718911, 14.849242)	(-7.424621, 17.924621, 8.036352)	(-8.036352, 19.401470, 0.000000)
(-5.682559, 5.682559, 19.401470)	(-10.500000, 10.500000, 14.849242)	(-13.718911, 13.718911, 8.036352)
(-14.849242, 14.849242, 0.000000)	(-7.424621, 3.075379, 19.401470)	(-13.718911, 5.682559, 14.849242)
(-17.924621, 7.424621, 8.036352)	(-19.401470, 8.036352, 0.000000)	(-8.036352, 0.000000, 19.401400)
(-14.849242, 0.000000, 14.849242)	(-19.401470, 0.000000, 8.036352)	(-21.000000, 0.000000, 0.000000)
(-7.424621, -3.075379, 19.401470)	(-13.718911, -5.682559, 14.849242)	(-17.924621, -7.424621, 8.036352)
(-19.401470, -8.036352, 0.000000)	(-5.682559, -5.682559, 19.401470)	(-10.500000, -10.500000, 14.849242)
(-13.718911, -13.718911, 8.036352)	(-14.849242, -14.849242, 0.000000)	(-3.075379, -7.424621, 19.401470)
(-5.682559, -13.718911, 14.849242)	(-7.424621, -17.924621, 8.036352)	(-8.036352, -19.401470, 0.000000)
(0.000000, -8.036352, 19.401470)	(0.000000, -14.849242, 14.849242)	(0.000000, -19.401470, 8.036352)
(0.000000, -21.000000, 0.000000)	(3.075379, -7.424621, 19.401470)	(5.682559, -13.718911, 14.849242)
(7.424621, -17.924621, 8.036352)	(8.036352, -19.401470, 0.000000)	(5.682559, -5.682559, 19.401470)
(10.500000, -10.500000, 14.849242)	(13.718911, -13.718911, 8.036352)	(14.849242, -14.849242, 0.000000)
(7.424621, -3.075379, 19.401470)	(13.718911, -5.682559, 14.849242)	(17.924621, -7.424621, 8.036352)
(19.401470, -8.036352, 0.000000)		

Tabelle 7. Gradientenrichtungen bei den in Abschnitt 4.3.4 beschriebenen MAD (Multi-Angle-Diffusion)-Messungen. Jede der 22 Zeilen repräsentiert eine Messung, die aus der Akquisition dreier diffusionsgewichteter MR-Datensätze besteht. Aufgrund von Beschränkungen bei der Pulssequenzprogrammierung des Magnetom Vision Scanners (Betriebssystem: Numaris V3.1) war es nicht möglich, die Akquisition aller Datensätze in einer Messung durchzuführen. Praktisch heißt dies, dass nacheinander 22 Pulssequenzen geladen und gestartet werden mussten.

Anhang E

MT-Messungen

Der Zweck dieser Messungen bestand darin, herauszufinden, ob bzw. welche zusätzliche Informationen über die Struktur der WM gegenüber Diffusionsmessungen erhalten werden können. Die Bearbeitung dieser Fragestellung geht zurück auf einen Wunsch von Prof. Zilles.

Von einem Probanden (mir selbst) wurden mit einer (hochauflösenden) Turbo-Spin-Echo und einer GE-EPI-Sequenz MT-gewichtete axiale Gehirnbilder akquiriert. Diese Bilder und aus ihnen durch Nachverarbeitung erhaltene Bilder sind in Abbn. E.1 bis E.12 dargestellt.

Wie sich herausstellte, zeigen die mit der hochauflösenden Sequenz gewonnenen MT-Differenz-Maps über ausgedehnte Gebiete in der weissen Hirnsubstanz ähnliche Messwerte. Diese beobachtete Homogenität legt nahe, dass MT für die Untersuchung neuronaler Konnektivität einzelner, gesunder Probanden nur von begrenztem Nutzen sind. Dieses deckt sich mit quantitativen Ergebnissen aus [182].

Die aus EPI-Bildern gewonnenen MT-Maps zeigen einen anderen, offenbar stärkeren Kontrast. Ein Teil des Kontrastunterschieds könnte jedoch auf eine differierende Intensitäts-Skalierung zurückgeführt werden.

Vor einer weitergehenden Beurteilung des Potenzials von MT-Messung wäre es erforderlich, eine weitergehende Erklärung für den beobachteten Kontrastunterschied zu finden.

Eine Option für weitergehende Untersuchungen würde in der Durchführung spektroskopischer MT-Messungen bestehen.

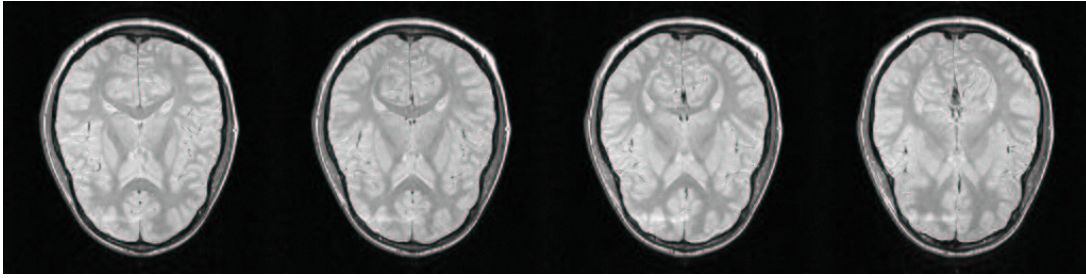


Abbildung E.1: Anatomische Bilder eines menschlichen Gehirns von vier benachbarten Schichten (parallele, coronal geneigte axiale Schnittebenen) in Höhe des Corpus Callosum. Die Bild-Akquisition erfolgte mit einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz (T_E : 22ms, Matrix-Größe: 250×256 , FOV: 230mm, Schichtdicke: 3mm, Anzahl der Schichten: 22).

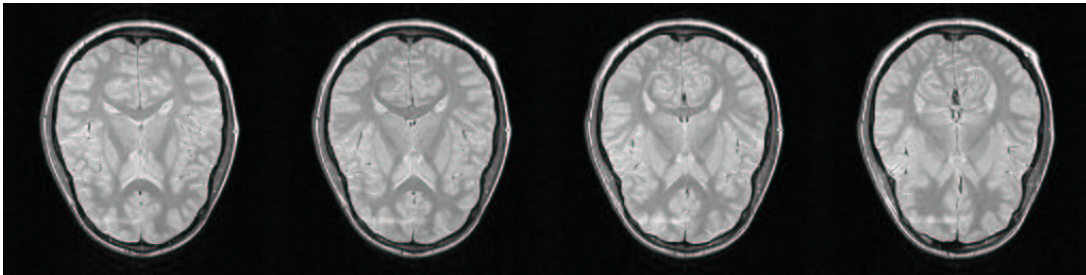


Abbildung E.2: Anatomische Bilder, die mit derselben Schicht-Positionierung und denselben Messparametern aufgenommen wurden wie die in Abb. E.1. Der Unterschied besteht in der zusätzlichen Einstrahlung von HF-Pulsen zur Generierung einer Magnetization-Transfer(MT)-Gewichtung. Je stärker der MT-Effekt desto größer die Signalabnahme.

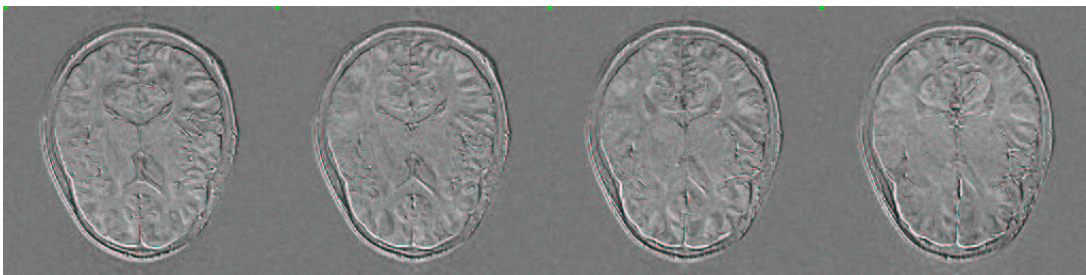


Abbildung E.3: MT-Differenzbilder aus der Subtraktion der MT-gewichteten Bilder zu $T_E = 22$ (Abb. E.2) von den entsprechenden Bildern ohne MT-Gewichtung (Abb. E.1). Die Subtraktion bezog sich auf die Intensitätswerte und erfolgte voxelweise. Höhere Bildintensitäten entsprechen hier einem stärkeren MT-Effekt.

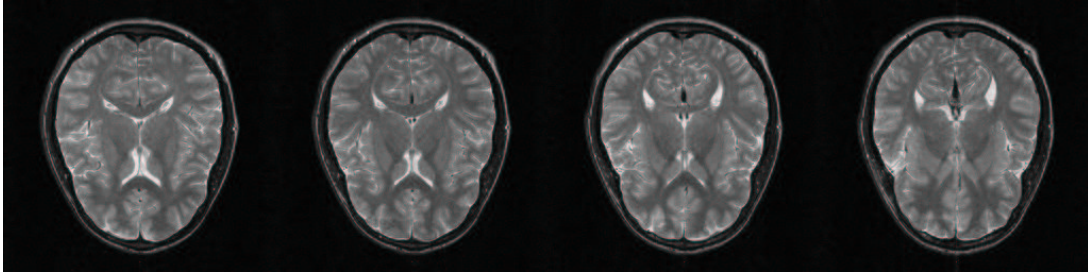


Abbildung E.4: Anatomische Bilder ohne MT-Gewichtung. Diese wurden unter denselben Messbedingungen akquiriert wie die in Abb. E.1, jedoch mit $T_E = 90ms$.

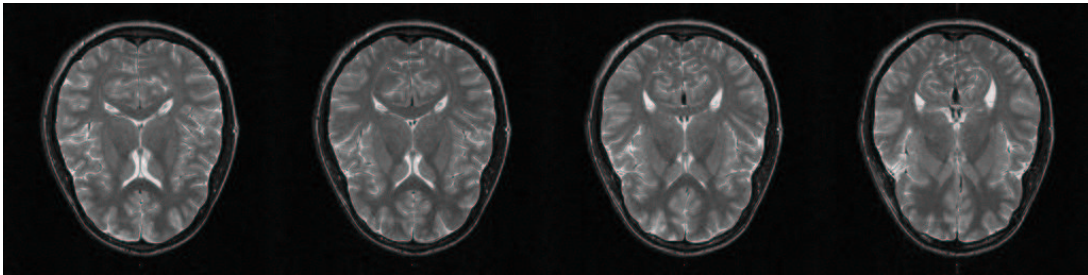


Abbildung E.5:
Zu Abb. E.2 analoge Darstellung (Unterschied: $T_E = 90ms$).

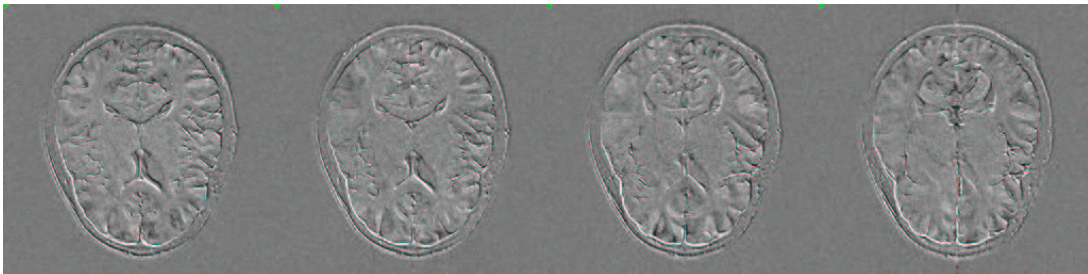


Abbildung E.6: Zu Abb. E.3 analoge Darstellung (Unterschied: $T_E = 90ms$).

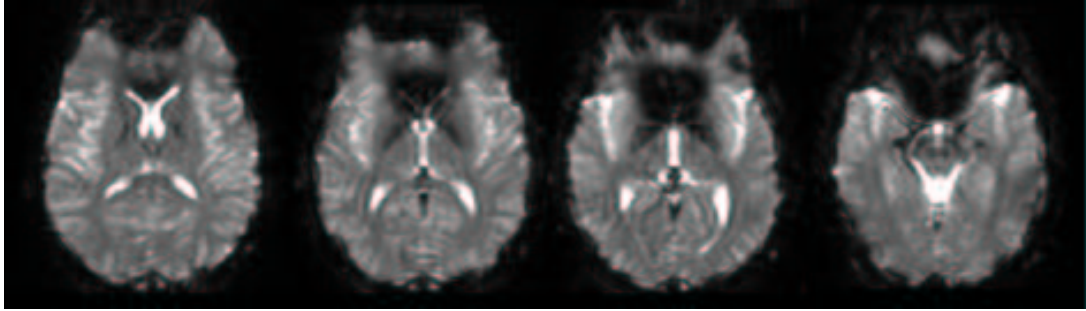


Abbildung E.7: *EPI-Bilder ohne MT-Gewichtung. Die vier gezeigten Bilder stammen von vier benachbarten (axialen) Schichten und wurden generiert durch Mittelung von 10 nicht-bewegungskorrigierten EPI-Datensätzen (Auflösung: 96×128 , FOV: 380mm, Schichtdicke: 6mm, $T_E = 91\text{ms}$, Flip-Winkel: 90° , Anzahl der Schichten: 15, $T_R = 3\text{s}$).*

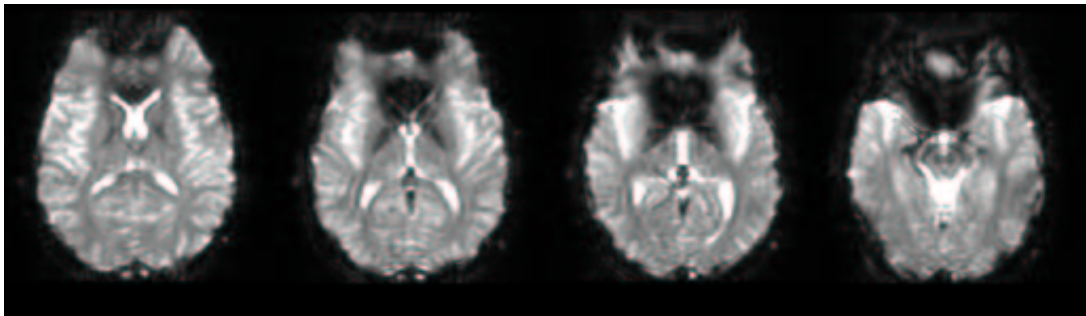


Abbildung E.8: *MT-gewichtete EPI-Bilder. Diese wurden bis auf die MT-Gewichtung unter denselben Messbedingungen aufgenommen, wie die in Abb. E.7 gezeigten.*

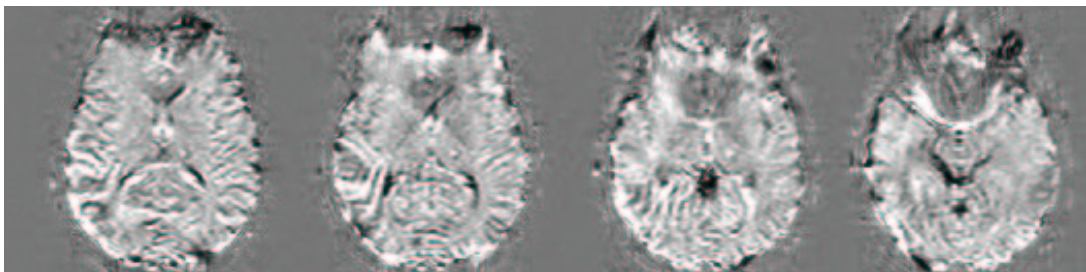


Abbildung E.9: *MT-Differenzbilder, die sich durch Subtraktion der Bilder aus Abb. E.8 von denen aus Abb. E.7 ergeben haben.*

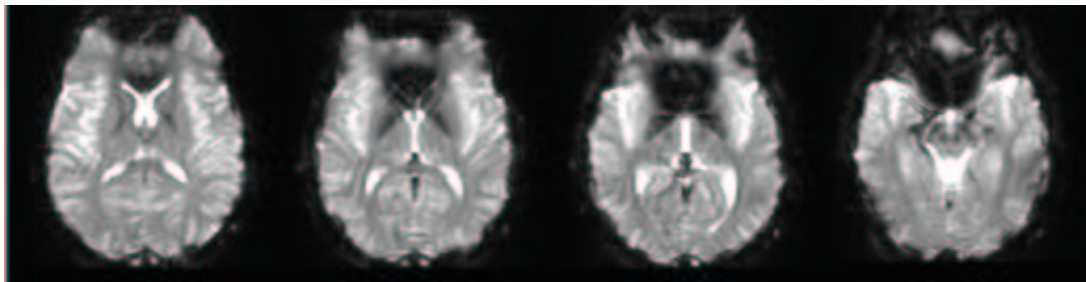


Abbildung E.10: *EPI-Bilder wie in Abb. E.7. Vor einer Mittelung der Bilder wurden diese jedoch bewegungskorrigiert (mit SPM99 [275], Korrektur basierend auf 3D-Rigid-Body-Transformation).*

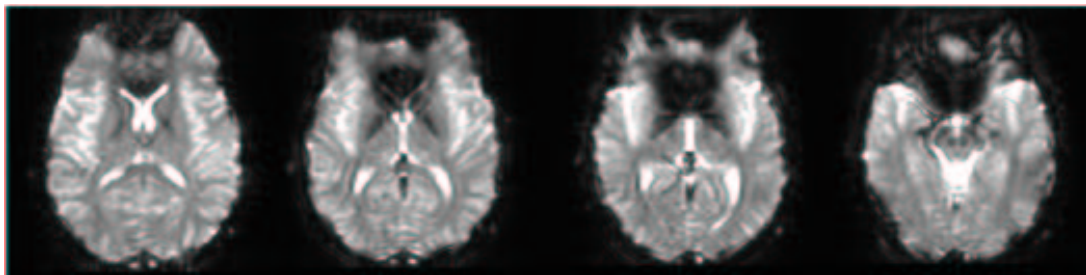


Abbildung E.11: *EPI-Bilder analog zu Abb. E.8. Auch in diesem Fall erfolgte vor einer Mittelung der Einzelbilder eine Bewegungskorrektur (s. Abb. E.10).*

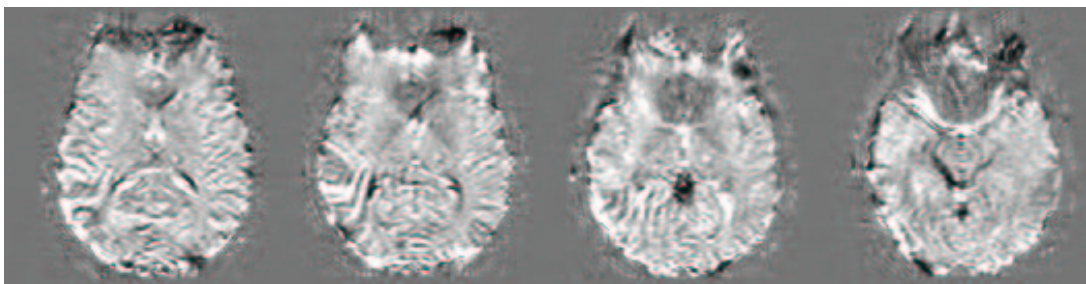


Abbildung E.12: *EPI-MT-Differenzbilder analog zu Abb. E.9. Es wurden die in Abb. E.10 gezeigten Bilder von denen aus Abb. E.11 subtrahiert.*

Literaturverzeichnis

- [1] Datenverarbeitung und Empfindlichkeit in der funktionalen kernmagnetischen Resonanz: Daniel Gembris, Prof. Dieter Suter (Betreuer), Diplomarbeit, Universität Dortmund, Dortmund (1998)
- [2] Functional Magnetic Resonance Imaging in Real Time (FIRE): Sliding-Window Correlation Analysis and Reference-Vector Optimization: Daniel Gembris, John G. Taylor, Stefan Schor, Wolfgang Frings, Dieter Suter und Stefan Posse, *Magn. Reson. Med.* 43(2), 259-268 (2000)
- [3] The Race for Consciousness: John G. Taylor, MIT-Press (1999)
- [4] Feature Article: Consciousness and Neuroscience: Francis Crick und Christoph Koch, *Cereb. Cortex*, 8, 97-107 (1998)
- [5] Complexity and the Nervous System: Christoph Koch und Gilles Laurent, *Science*, 284 (5411, 2. April), 96-98 (1999)
- [6] <http://www.klab.caltech.edu>
- [7] Importance of quantum decoherence in brain processes: Max Tegmark, *Phys. Rev. E*, 61(4), 4194-4206 (1999)
- [8] The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*: J.G. White, E. Southgate, J.N. Thomson und S. Brenner, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 314(1165), 1-341 (1986)
- [9] <http://elegans.swmed.edu/parts>
- [10] Topology of gap junction networks in *C. elegans*: A. Majewska, R. Yuste, *J. Theor. Biol.*, 21, 212(2), 155-67 (2001)
- [11] Backwardness of human neuroanatomy: Francis Crick und Edward Jones, *Nature*, 361, 109-110, 14. January (1993)
- [12] Spatiotemporal pattern formation in neural systems with heterogeneous connection topologies: V.K. Jirsa und J.A.S. Kelso, *Phys. Rev. E*, 62(6), 8462-8465

- [13] <http://www.hip.atr.co.jp/~degaris>
- [14] Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging: applications to functional MRI: C. Nicholson, D. Le Bihan (Ed.); Raven Press, New York (1995)
- [15] Methods and Applications of Diffusion MRI: Denis Le Bihan (in press in: Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy in Medicine and Biology, I.R. Young (Ed.), John Wiley & Sons, Ltd. (2000))
- [16] Diffusion-Weighted NMR imaging: Application to Experimental Focal Cerebral Ischemia: Mathias Hoehn-Berlage, NMR in Biomed. 8(7/8), 345-358 (1995)
- [17] Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy: Paul T. Callaghan, Clarendon Press, Oxford (1991)
- [18] Encyclopedia of nuclear magnetic resonance: David M. Grant, Robin K. Harris (editors-in-chief), John Wiley & Sons, Chichester (UK) (1996)
- [19] Characterizing porous media with NMR methods: A. Ted Watson, C.T. Philip Chang, Progr. Nuc. Magn. Reson. Spectr., 31, 343-386 (1997)
- [20] Anatomical-behavioral relationships: corpus callosum morphometry and hemispheric specialization: Jeffrey M. Clarke, Eran Zaidel, Behav. Brain Res., 64, 185-202 (1994)
- [21] Topographic variations in rat brain oligodendrocyte morphology elucidated by injection of Lucifer Yellow in fixed tissue slices: Eduardo Werguaga-Prieto, Peter Egli und Marco R. Celio, J. Neurocyt., 25(1), 19-31 (1996)
- [22] The Human Neuroscanning Project: O. Schmitt, J. Modersitzki, W. Obelöer, NeuroImage, 9(6), S22 (1999)
- [23] Micromapping of the Human Brain: Three-Dimensional Imaging of Immunofluorescence and Dendritic Morphology Using Dual-Channel Confocal Laser Scanning Microscopy: Pavel V. Belichenko und Annica B. Dahlström, Hum. Brain Map. 1, 185-193 (1994)
- [24] Anatomie; Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen: Schiebler, Schmidt, Zilles, 6.Auflage, Springer 1995
- [25] Gyri of the human neocortex: an MRI-based analysis of volume and variance: D.N. Kennedy, N. Lange, N. Makris, J. Bates, J. Meyer und V.S. Caviness Jr, Cereb. Cortex, 8(4), 372-384 (1998)

- [26] Karl Zilles, persönliche Mitteilung
- [27] Neuroanatomical tract-tracing methods: Lennart Heimer, 1981, ISBN 0-306-40593-8
- [28] Recent progress, neuroanatomical tract-tracing methods: Lennart Heimer, ISBN 0-306-40593-8 (1991)
- [29] Architecture and connections of cortical association areas: D.N. Pandya und E.H. Yeterin, Cerebral Cortex (E.G. Jones and A. Peters, eds.), 3-62, Plenum Press (1985)
- [30] Distributed hierarchical processing in primate cerebral cortex: D.J. Felleman and D.C. Van Essen, Cereb. Cortex 1, 1-47 (1991)
- [31] Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system: M.P. Young, Nature, 358(6382), 152-5 (1992)
- [32] A mathematical approach to the connectivity between the cortical visual areas of the macaque monkey: B. Jouve, P. Rosenstiehl P, M. Imbert, Cereb. Cortex, 8(1), 28-39 (1998)
- [33] Analysis of Connectivity in the Cat Cerebral Cortex: Jack W. Scannell, Colin Blakemore und Malcolm P. Young, J. Neurosci., 15(2), 1463-1483 (1995)
- [34] The Connectional Organization of the Cortico-thalamic System of the Cat: J.W. Scannell, G.A.P.C. Burns, C.C. Hilgetag, M.A. O'Neil1 and M.P. Young, Cereb. Cortex, 9(3), 277-299 (1999)
- [35] <http://www.psychology.ncl.ac.uk/neuroinformatics.html>
- [36] <http://www.psychology.ncl.ac.uk/jack/nature/scann95.txt>
- [37] Thalamic connectivity of rat somatic motor cortex: L.D. Aldes, Brain Res. Bull., 20(3), 333-48 (1988)
- [38] Analysis of the connectional organization of neural systems associated with the hippocampus in rats: G.A. Burns, M.P. Young, Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol Sci, 355(1393), 55-70 (2000)
- [39] Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat: A. Pitkanen, M. Pikkarainen, N. Nurminen N, A. Ylinen, Ann. N. Y. Acad. Sci., 911, 369-91 (2000)
- [40] Brain Maps: Structure of the Rat Brain, 2nd edition, L. W. Swanson, Elsevier, Amsterdam (1998)

- [41] <http://www.cocomac.org>
- [42] One cortex - many maps: An introduction to coordinate-independent mapping by Objective Relational Transformation (ORT): Klaas E. Stephan und Rolf Kötter, *Neurocomputing* 26-27, 1049-1054 (1999)
- [43] Computational analysis of functional connectivity between areas of primate cerebral cortex:Klaas E. Stephan, Claus C. Hilgetag, Gully A.P.C. Burns, Marc A. O'Neill, Malcolm P. Young und Ralf Kötter, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 355(1393), 111-26 (2000)
- [44] Coordinate-independent mapping of structural and functional data by Objective Relational Transformation (ORT): Klaas E. Stephan, Karl Zilles und Ralf Kötter, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 355(1393), 37-54 (2000)
- [45] Databasing the brain: Marina Chicurel, *Nature*, 406(24th August 2000), 822-825 (2000)
- [46] Topology of Evolving Networks: Local Events and Universality: Réka Albert und Albert-Lázlo Barabási, *Phys. Rev. Lett.*, 85(24), 5234-5237 (2000)
- [47] Collective dynamics of 'small-world' networks: D.J. Watts, S.H. Strogatz, *Nature*, 393(6684), 440-2 (1998)
- [48] Exploring complex networks: S.H. Strogatz, *Nature*, 410(6825), 268-76 (2001)
- [49] Small worlds: How and why: N. Mathias, V. Gopal *Phys. Rev. E*, 2001 Feb;63(2 Pt 1) (2001)
- [50] Theoretical neuroanatomy: relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices: O. Sporns, G. Tononi, G.M. Edelman, *Cereb Cortex*. 2000 Feb;10(2):127-41.
- [51] MR Microscopy of Cobalt-Labeled Nerve Cells and Pathways in an Invertebrate Brain (*Sepia officinalis*, Cephalopoda): Michael J. Quast, Heike Neumeister, Edward L. Ezell und Bernd U. Budelmann, *Magn. Reson. Med.*, 45, 575-579 (2001)
- [52] In vivo neuronal tract tracing using manganese-enhanced magnetic resonance imaging: R.G. Pautler, A.C Silva, A.P. Koretsky, *Magn Reson Med.*, 40(5), 740-8 (1998)
- [53] Validation of diffusion tensor magnetic resonance axonal fiber imaging with registered manganese-enhanced optic tracts: C.P. Lin, W.Y. Tseng, H.C. Cheng, J.H.Chen, *Neuroimage*, 14(5), 1035-47 (2001)

- [54] Morphometry of in Vivo Human White Matter Association Pathways with Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging: N. Makris, A.J. Worth, A.G. Sorensen, G.M. Papadimitriou, O. Wu, T.G. Reese, V.J. Wedeen, T.L. Davis, J.W. Stakes, V.S. Caviness, D. Phil, E. Kaplan, B.R. Rosen, D.N. Pandya, und D.N. Kennedy, *Ann. Neurol.*, 42 (6), 951-962 (1997)
- [55] Histological Visualization of Long Fiber Tracts in the White Matter of Adult Human Brains: U. Bürgel, I. Mecklenburg, U. Blohm und K. Zilles, *J. Brain Res.*, 38 (3), 397-404 (1997)
- [56] MRI Anatomy of the Acoustic-Facial Bundle in vivo: N. Martin, F. Le Bras, O. Krief, G. Chedid, C. Marsault, H. Nahum, *J. Neuroradiol.*, 19, 88-97 (1992)
- [57] MRI-Based Topographic Parcellation of Human Cerebral White Matter - I. Technical Foundations , James W. Meyer, Nikos Makris, Julianna F. Bates, Verne S. Caviness Jr, David N. Kennedy, *NeuroImage*, 9(1), 1-17 (1999)
- [58] MRI-Based Topographic Parcellation of Human Cerebral White Matter and Nuclei - II. Rationale and Applications with Systematics of Cerebral Connectivity: Nikos Makris, James W. Meyer, Julianna F. Bates, Edward H. Yeterian, David N. Kennedy, Verne S. Caviness Jr., *NeuroImage*, 9(1), 18-45 (1999)
- [59] <http://www4.gvsu.edu/simadrianb/hs428/section1.htm>
- [60] Das Zentralnervensystem in Zahlen und Tabellen: Samuel M. Blinkov, Il-jai.Glezer, VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1968)
- [61] Axon Guidance and the Patterning of Neuronal Projections in Vertebrates: Jane Dodd und Thomas M. Jessell, *Science* 242, 692-699 (1988)
- [62] Cellular and Molecular Mechanisms of Dendrite Growth: A. Kimberley McAllister, *Cerebral Cortex*, 10(10), 963-973 (2000)
- [63] Genetic Control of Cortical Regionalization and Connectivity: John L.R. Rubenstein, Stewart Anderson, Limin Shi, Emily Miyashita-Lin, Alessandro Bulfone und Robert Hevner, *Cerebral Cortex*, 9(6), 524-532 (1999)
- [64] Fiber composition of the human corpus callosum: Francisco Aboitiz, Arnold B. Scheibel, Robin S. Fisher und Eran Zaidel. *Brain Res.* 598(1-2), 143-153 (1992)
- [65] Principles of Nuclear Magnetism; Anatole Abragam; Oxford University Press 1996 (Reprint), ISBN 0-19-852014-X
- [66] Spin Echoes: E.L. Hahn, *Physical Review*, 80(4) (1950)

- [67] Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient: E.O. Stejskal und J.E. Tanner, J. Chem. Phys. 42(1), 288-292 (1965)
- [68] Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow, E.O. Stejskal, J. Chem. Phys. 43(10), 3597-3603 (1965)
- [69] NMR imaging, NMR diffraction and applications of pulsed gradient spin echoes in porous media: P.T. Callaghan, Magn. Reson. Imag., 14(7-8), 701-9 (1996)
- [70] Diffraction-like effects in NMR diffusion studies of fluids in porous solids: P.T. Callaghan, A. Coy, D. MacGowan, K.J. Packer und F.O. Zelaya, Nature, 351 (6.Juni), 467-469 (1991)
- [71] Stochastic Geometry and its Applications: Dietrich Stoyan, Wilfried S. Kendall, Joseph Mecke, John Wiley & Sons, 2nd edition, 1995, ISBN 0-471-95099-8
- [72] NMR Diffraction and Spatial Statistics of Stationary Systems: G.A. Barrall, L. Frydman, G.C. Chingas, Science 255, 714-717 (Feb. 1992)
- [73] Demonstrating the Spatial Resolution of Field Gradient NMR: T. Feiweier, B. Geil, O. Isfort und F. Fujara, J. Mag. Reson., 131, 203-208 (1998)
- [74] Dynamics of molecular reorientations: Analogies between quasielastic neutron scattering and deuteron NMR spin alignment: F. Fujara, S. Wefling, H.W. Spiess, J. Chem. Phys. 84(8), 4579-4584 (1986)
- [75] NMR as a Generalized Scattering Experiment: Gerald Fleischer und Franz Fujara, Solid State NMR: Basic Principles and Progress 30, 161-205 (1994)
- [76] Diffusion, Methoden der Messung und Auswertung, W. Jost und K. Hauffe, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, zweite Auflage 1972
- [77] Diffusion in solids, liquids, gases, W. Jost, Academic Press, third printing 1960
- [78] Restricted Self-Diffusion of Protons in Colloidal Systems by the Pulsed-Gradient, Spin-Echo Method: J.E. Tanner und E.O. Stejskal, J. Chem. Phys. 49(4), 1768-1777 (1968)
- [79] http://www.genevue.com/A_Diffus/DiffusMain_1.html#anchor303030

- [80] Characterization of locally anisotropic structures within isotropic porous solids using 2-D pulsed field gradient NMR: Robin G. Graham, William M. Holmes, Claudia De Panfilis, Ken J. Packer, *Chem. Phys. Lett.*, 332, 319-323 (2000)
- [81] General Analytical Solutions of the Bloch Equations: Gareth A. Morris und Paul B. Chilvers, *J. Magn. Reson.*, A107, 236-238 (1994)
- [82] Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments: H.Y. Carr, E.M. Purcell, *Physical Review*, 94(3), 630-638 (1954)
- [83] Modified Spin-Echo Method for Measuring Nuclear Relaxation Times: S. Meiboom und D. Gill, *Review Scientific Instruments*, 29(8), 688-691 (1958)
- [84] Restricted diffusion and the return to the origin probability at intermediate and long times: Lawrence M. Schwartz, Martin D. Hürlimann, Keh-Jim Dunn, Partha P. Mitra, David J. Bergman, *Phys. Rev. E* 55(4), 4225-4234 (1997)
- [85] Probability of return to the origin at short times: A probe of microstructure in porous media: M.D. Hürlimann, L.M. Schwartz und P.N. Sen, *Phys. Rev. B*, 51(21), pp. 14936-14940 (1995)
- [86] Effective Diffusion Times in Multiple-Pulse PFG Diffusion Measurements in Porous Media: E.J. Fordham, P.P. Mitra und L.L. Latour, *J. Mag. Reson. A*, 121, 187-192 (1996)
- [87] Multiple wave-vector extensions of the NMR pulsed- field-gradient spin-echo diffusion measurement: Partha P. Mitra, *Phys. Rev. B* 51, 15074-15078 (1995)
- [88] Oscillating Field Gradient Measurements of Restricted Diffusion, M. Schachter, R.P. Kennan, A.W. Anderson, J.C. Gore, *ISMRM 99*, p.1821
- [89] Anwendung der Spin-Echo-Methode bei der Messung der Selbstdiffusion, B. Groß und R.Kosfeld, *Messtechnik* 7/8, 171-177 (1969)
- [90] Measuring Diffusion in Liquids with a Single Gradient Pulse: P. Robyr und R. Bowtell. *J. Mag. Reson. A* 121, 206-208 (1996)
- [91] On Doubling the Signal in Localized Stimulated Echo Measurements: G.S. Payne und M.O. Leach, *Magn. Reson. Imag.*, 13 (4), 629-632 (1995)
- [92] Diffusion Measurements Using the Nonlinear Stimulated Echo: Ioan Ardelean, Rainer Kimmich, *J. Magn. Reson.*, 143, 101-105 (2000)

- [93] Self-Diffusion Measurements Using a Radiofrequency Field Gradient: D. Canet, B. Diter, A. Belmajdoub, J. Brondeau, J.C. Boubel und K. Elbayed, *J. Magn. Reson.*, 81, 1-12 (1989)
- [94] Maps of Self-Diffusion Coefficients by Radiofrequency Field Gradient NMR Microscopy, M. Valtier, F. Humbert und D. Canet, *J. Magn. Reson.*, 141, 7-17 (1999)
- [95] The Basics of MRI: Joseph P. Hornak, <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri>
- [96] The MRI Tutor Web Site, <http://www.mritutor.com>
- [97] Navigated Diffusion Imaging of Normal and Ischemic Human Brain: Alex J. de Crespigny, Michael P. Marks, Dieter R. Enzmann, Michael E. Moseley, *Mag. Reson. Med.* 33(5), 720-728 (1995)
- [98] Improved reduction of motion artifacts in diffusion using navigator echoes and velocity compensation: C.A. Clark, G.J. Barker, P.S. Tofts, *J. Magn. Reson.*, 142(2), 358-63 (2000)
- [99] Correction for Eddy-Current Induced B_0 Shifts in Diffusion-Weighted Echo-Planar Imaging: Fernando Calamante, David A. Porter, David G. Gadian und Alan Connelly, *Magn. Reson. Med.* 41(1), 95-102 (1999)
- [100] Correction for Geometric Distortion in Echo Planar Images from B_0 Field Variations: Peter Jezzard, Robert S. Balaban, *Magn. Reson. Med.*, 34, 65-73 (1995)
- [101] Correction of off resonance-related distortion in echo-planar imaging using EPI-based field maps: Paul J. Reber, Eric C. Wong, Richard B. Buxton, Lawrence R. Frank, *Magn Reson Med.*, 39(2), 328-30 (1998)
- [102] Optimized Distortion Correction Technique for Echo Planar Imaging: Nankuei Chen und Alice M. Wyrwicz, *Magn. Reson. Med.*, 45, 525-528 (2001)
- [103] Concomitant magnetic field gradients and their effects on imaging at low magnetic field strengths: D.G. Norris und J.M. Hutchison, *Magn. Reson. Imag.* 8(1), 33-7 (1990)
- [104] Concomitant gradient terms in phase contrast MR: analysis and correction: Matt A. Bernstein, Xiaohong J. Zhou, Jason A. Polzin, Kevin F. King KF, Alexander Ganin, Norbert J. Pelc, Gary H. Glover, *Magn. Reson. Med.*, 39(2), 300-8 (1998)
- [105] Concomitant magnetic-field-induced artifacts in axial echo planar imaging: X.J. Zhou, Y.P. Du, M.A. Bernstein, H.G. Reynolds, J.K. Maier, J.A. Polzin, *Magn. Reson. Med.* 39(4), 596-605 (1998)

- [106] Artifacts induced by concomitant magnetic field in fast spin-echo imaging: X.J. Zhou, S.G. Tan, M.A. Bernstein, *Magn. Reson. Med.* 40(4), 582-91 (1998)
- [107] Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo: Peter J. Basser, James Mattiello und Denis LeBihan, *J. Magn. Reson.*, B 103, 247-254 (1994)
- [108] Noise Correction for the Exact Determination of Apparent Diffusion Coefficients at Low SNR: Olaf Dietrich, Sabine Heiland und Klaus Sartor, *Magn. Reson. Med.*, 45, 448-453 (2001)
- [109] An in vivo Evaluation of the Effects of Local Magnetic Susceptibility-Induced Gradients on Water Diffusion Measurements in Human Brain: C.A. Clark, G.J. Barker und P.S. Tofts, *J. Magn. Reson.* 141, 52-61 (1999)
- [110] Sampling and reconstruction effects due to motion in diffusion-weighted interleaved echo planar imaging: David Atkinson, David A. Porter, Derek L.G. Hill, Fernando Calamante und Alan Connelly, *Magn. Reson. Med.*, 44, 101-109 (2000)
- [111] Phase Insensitive Preparation of Single-Shot RARE: Application to Diffusion Imaging in Humans: David C. Alsop, *Magn. Reson. Med.*, 38(4), 527-533 (1998)
- [112] Modified Single-Shot Fast-Spin-Echo Scanning Provides Brain Diffusion Imaging on an 0.2 Tesla Scanner, F. Schick, D. Wildgruber, T. Nägele, J. Trübenbach, C.D. Claussen, *ISMRM 99*, p.1831
- [113] Single-Shot Diffusion MRI of Human Brain on a Conventional Clinical Instrument: Guoying Liu, Peter van Geldern, Jeff Duyn, Chrit T. W. Moonen, *Magn. Reson. Med.*, 35(5), 671-677 (1996)
- [114] Single-Shot GRASE Imaging with Short Effective TEs: Lyn Johnson, David A. Feinberg, Viswanathan Venkataraman, *J. Magn. Reson. Imag.*, 6(6), 944-947 (1996)
- [115] The sensitivity of Low Flip Angle RARE Imaging: David C. Alsop, *Magn. Reson. Med.*, 37, 176-184 (1997)
- [116] Multi-component apparent diffusion coefficients in human brain: R.V. Mukherjee, H. Gudbjartsson, C.F. Westin, H.P. Zengingonul, W. Gartner, C.R. Guttmann, R.L. Robertson, W. Kyriakos, R. Schwartz, D. Holtzman, F.A. Jolesz, S.E. Maier SE, *NMR Biomed.*, 12(1), 51-62 (1999)

- [117] High-resolution diffusion imaging with DIFRAD-FSE (diffusion-weighted radial acquisition of data with fast spin-echo) MRI: T.P. Trouard, R.J. Theilmann, M.I. Altbach, A.F. Gmitro, *Magn. Reson. Med.*, 42(1), 11-8 (1999)
- [118] High-Resolution Diffusion Imaging Using a Radial Turbo-Spin-Echo Sequence: Implementation, Eddy Current Compensation, and Self Navigation: Markus H.J. Seifert, Peter M. Jakob, Vladimir Jellus, Axel Haase und Claudia Hillenbrand, *J. Magn. Reson.*, 114, 243-254 (2000)
- [119] Stimulated Echo Imaging: J. Frahm, K.D. Merboldt, W. Hänicke und A. Haase, *J. Magn. Reson.* 64, 81-93 (1985)
- [120] Self-Diffusion NMR Imaging Using Stimulated Echoes: Klaus-Dietmar Merboldt, Wolfgang Hänicke und Jens Frahm, *J. Magn. Reson.* 64, 479-486 (1985)
- [121] Rapid isotropic diffusion mapping without susceptibility artifacts: Whole brain studies using diffusion-weighted single-shot STEAM MR imaging: Ulrike G. Nolte, Jürgen Finsterbusch, Jens Frahm, *Magn. Reson. Med.*, 44(5), 731-736 (2000)
- [122] Diffusion-Tensor MR Imaging at 1.5 and 3.0 T: Initial Observations: S. Hunsche, M.E. Moseley, P. Stoeter, M. Hedehus, *Radiology*, 221(2), 550-6 (2001)
- [123] Diffusion Imaging with Paired CPMG Sequences: R.V. Mulkern und R.G.S. Spencer, *Magn. Reson. Imag.* 6(6), 623-631 (1988)
- [124] Unraveling Diffusion Constants in Biological Tissue by Combining Carr-Purcell-Meiboom-Gill Imaging and Pulsed Field Gradient NMR: Dagmar van Dusschoten, Chrit T.W. Moonen, P. Adrie de Jager, Henk Van As, *Magn. Reson. Med.*, 36, 907-913 (1996)
- [125] A Robust NMR Method for Diffusion-Weighted NMR Imaging: Timothy J. Norwood, Suzanne L. Duce und Laurance D. Hall, *J. Magn. Reson. A*, 102, 370-374 (1993)
- [126] Correction for distortion of echo-planar images used to calculate the apparent diffusion coefficient: J.C. Haselgrove, J.R. Moore, *Magn. Reson. Med.* 1996, 36(6), 960-4 (1996)
- [127] Mapping eddy current induced fields for the correction of diffusion-weighted echo planar images: Mark A. Horsfield, *Magn. Reson. Imag.*, 17(9), 1335-45 (1999)

- [128] Characterization of and Correction for Eddy Current Artifacts in Echo Planar Diffusion Imaging: Peter Jezzard, Alan S. Barnett, Carlo Pierpaoli, *Magn. Reson. Med.*, 39(5), 801-812 (1998)
- [129] Correction of eddy current-induced artefacts in diffusion tensor imaging using iterative cross-correlation: Mark E. Bastin, *Magn. Reson. Imag.* 17(7), 1011-24 (1999)
- [130] Enhancement of BOLD-Contrast Sensitivity by Single-Shot Multi-Echo Functional MR Imaging: Stefan Posse, Stefan Wiese, Daniel Gembris, Klaus Mathiak, Christoph Kessler, Maria-Liisa Grosse-Ruyken, Barbara Elghahwagi, Todd Richards, Stephan R. Dager und Valerij G. Kiselev, *Magn Reson Med.*, 42(1), 87-97 (1999)
- [131] Molecular Diffusion in NMR Microscopy: M. Brandl und A. Haase, *J. Magn. Reson.*, B103, 162-167 (1994)
- [132] Magnetic field measurements by NMR imaging: A.A. Maudsley, H.E. Simon und S.K. Hilal, *J. Phys. E: Sci. Instrum*, 17, 216-220
- [133] Localized Eddy Current Compensation Using Quantitative Field Mapping: M. Terpstra, P.M. Andersen und R. Gruetter, *J. Magn. Reson.*, 131, 139-143 (1998)
- [134] Quantentheorie: W. Franz, Springer Verlag, New York/Berlin (1970)
- [135] Selected Problems in Quantum Mechanics: D. ter Haar, Aufgabe 3.10, Abschnitt (b), Academic Press (1964)
- [136] Suppression of Convection Artifacts in Stimulated-Echo-Diffusion Experiments. Double-Stimulated-Echo Experiments: Alexej Jerschow und Norbert Müller, *J. Magn. Reson.*, 125(2), 372-375 (1997)
- [137] The Effect of Residual Nyquist Ghost in Quantitative Echo-Planar Diffusion Imaging: David A. Porter, Fernando Calamante, David G. Gadian, und Alan Connelly, *Magn. Reson. Med.* 42(2), 385-92 (1999)
- [138] Nuclear Magnetic Resonance Measurements of Diffusion in Granular Media: V. Yu. Kuperman, *Phys. Rev. Lett.*, 77(6), 1178-1181 (1996)
- [139] Effects of Susceptibility Variations on NMR Measurements of Diffusion: Jianhui Zhong, Richard P. Kennan und John C. Gore, *J. Magn. Reson.*, 95, 267-280 (1991)
- [140] Analysis of Susceptibility Effect on Microvasculature on MR Diffusion Measurements: V.G. Kiselev, *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 8, 469 (2000)

- [141] Effects of gradient anisotropy in MRI: Bernd Aldefeld, Peter Börnert, *Magn. Reson. Med.* 39(4), 606-14 (1998)
- [142] Diffusion-Weighted Imaging of Bacteria Colonies in the STRAFI Plane: K.J. Carlton, M.R. Halse, J.H. Strange, *J. Magn. Reson.*, 143(1), 24-29 (2000)
- [143] Diffusion and Relaxation Effects in General Stray Field NMR Experiments: M.D. Hürlimann, *J. Magn. Reson.*, 148, 367-378 (2001)
- [144] An Analytical Model for Diffusion of Spins in an Inhomogeneous Field Gradient: Peter M. Joseph, *J. Magn. Reson. B*, 105, 95-97 (1994)
- [145] Approach to high-resolution ex situ NMR spectroscopy: C.A. Meriles, D. Sakellariou, H. Heise, A.J. Moule, A. Pines, *Science*, 293(5527), 82-5 (2001)
- [146] Improved PFG Stimulated-Echo Method for the Measurement of Diffusion in Inhomogeneous Fields: Lawrence L. Latour, Limin Li und Christopher H. Sotak, *J. Magn. Reson. B*, 101, 72-77 (1993)
- [147] The NMR-mouse: construction, excitation, and applications: B. Blümich, P. Blümmler, G. Eidmann, A. Guthausen, R. Haken, U. Schmitz, K. Saito, G. Zimmer, *Magn. Reson. Imag.*, 16(5-6), 479-84 (1998)
- [148] A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images: P.J. Basser und Carlo Pierpaoli, *Magn Reson Med.*, 39(6), 928-34 (1998)
- [149] Encoding of Anisotropic Diffusion with Tetrahedral Gradients: A General Mathematical Diffusion Formalism and Experimental Results: Thomas E. Conturo, Robert C. McKinstry, Erbil Akbudak, Bruce H. Robinson, *Mag. Reson. Med.*, 35(3), 399-412 (1996)
- [150] Inferring Microstructural Features and the Physiological State of Tissues from Diffusion Weighted Images: Peter J. Basser, *NMR in Biomed.*, 8(7/8), 333-344 (1995)
- [151] A Comparative Study of Acquisition Schemes for Diffusion Tensor Imaging Using MRI: Nikolaos G. Papadakis, Da Xing, Christopher L.-H. Huang, Laurance D. Hall, und T. Adrian Carpenter, *J. Magn. Reson.* 137(1), 67-82 (1999)
- [152] A Theoretical Study of the Effect of Experimental Noise on the Measurement of Anisotropy in Diffusion Imaging: Mark E. Bastin, Paul A. Armistage, und Ian Marshall, *Mag. Reson. Img.*, 16(7), 773-785 (1998)

- [153] Statistical Artifacts in Diffusion Tensor MRI (DT-MRI) Caused by Background Noise: Peter J. Basser und Sinisa Pajevic, *Magn. Reson. Med.*, 44, 41-50 (2000)
- [154] Analytical Expressions for the b Matrix in NMR Diffusion Imaging and Spectroscopy: James Mathiello, Peter J. Basser and Denis LeBihan, *J. Mag. Reson. A*, 108, 131-141 (1994)
- [155] Analytical Expressions for the NMR Apparent Diffusion Coefficients in an Anisotropic System and a Simplified Method for Determining Fiber Orientation: Edward W. Hsu, Susumu Mori, *Magn. Reson. Med.*, 34(2), 194-200 (1995)
- [156] Possible Systematic Errors in Single-Shot Measurements of the Trace of the Diffusion Tensor: Thomas M. de Swiet und Partha P. Mitra, *J. Mag. Reson. B* 111, 15-22 (1996)
- [157] Optimized Isotropic Diffusion Weighting: Eric C. Wong, Robert W. Cox, Allen W. Song, *Magn. Reson. Med.*, 34, 139-143 (1995)
- [158] Anisotropically Weighted MRI: Richard J. Shrager, Peter J. Basser, *Magn. Reson. Med.*, 40, 160-165 (1998)
- [159] Microstructural and Physiological Features of Tissue Elucidated by Quantitative-Diffusion-Tensor MRI: Peter J. Basser und Carlo Pierpaoli, *J. Magn. Reson.*, B 111(3), 209-219 (1996)
- [160] Invariant and Orthonormal Scalar Measures Derived from Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging: Mark M. Bahn, *J. Magn. Reson.*, 141(1), 68-77 (1999)
- [161] Fiber Crossing in Human Brain Depicted with Diffusion Tensor MR Imaging: Mette R. Wiegell, Henrik B.W. Larsson, Van J. Wedeen, *Radiology*, 217, 897-903 (2000)
- [162] A Linear Relationship Exists among Brain Diffusion Eigenvalues Measured by Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging: Mark M. Bahn, *J. Magn. Res.*, 137, 33-38 (1999)
- [163] Toward a Qualitative Assessment of Diffusion Anisotropy: Carlo Pierpaoli, Petter J. Basser, *Magn. Reson. Med.*, 36, 893-906 (1996)
- [164] Erratum: Toward a Qualitative Assessment of Diffusion Anisotropy: Carlo Pierpaoli, Petter J. Basser, *Magn. Reson. Med.*, 37(6), 972 (1997)
- [165] Anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI: L.R. Frank, *Magn. Reson. Med.*, 45(6), 935-9 (2001)

- [166] The b matrix in diffusion tensor echo-planar imaging: James Mattiello, Peter J. Basser, D. Le Bihan, *Magn. Reson. Med.*, 37(2), 292-300 (1997)
- [167] Numerical Recipes in C, The Art of Scientific Computing, Second Edition: William H. Press, Saul A. Teukolsky, William T. Vetterling, Brian P. Flannery; Cambridge University Press, New York, ISBN 0-521-43108-5 (1995)
- [168] MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging: Peter J. Basser, James Mattiello und Denis LeBihan, *Biophys. J.*, 66, 259-267 (1994)
- [169] Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging: D.K. Jones, M.A. Horsfield, A. Simmons, *Magn. Reson. Med.*, 42(3), 515-525 (1999)
- [170] In Vivo Diffusion Spectroscopy. An Overview: Klaas Nicolay, Annette van der Toorn und Rick M. Dijkhuizen, *NMR in Biomed.*, 8(7/8), 365-374 (1995)
- [171] Diffusion of Metabolites in Normal and Ischemic Rat Brain Measured by Localized 1H MRS: Anette van der Toorn, Rick M. Dijkhuizen, Cees A. F. Tulleken, Klaas Nicolay, *Magn. Reson. Med.* 36, 914-922 (1996)
- [172] Single Shot Diffusion Trace 1H NMR Spectroscopy: Robin A. de Graaf, Kees P.J. Braun und Klaas Nicolay, *Magn. Reson. Med.* 45, 741-748 (2001)
- [173] High Speed 1H spectroscopic imaging in human brain by echo planar spatial-spectral encoding: S. Posse, G. Tedeschi, R. Risinger, R. Ogg, D. Le Bihan, *Magn. Reson. Med.*, 33(1), 34-40 (1995)
- [174] Non-mono-exponential attenuation of water and N-acetyl aspartate signals due to diffusion in brain tissue, Y. Assaf, Y. Cohen, *J. Magn. Reson.*, 131(1), 69-85 (1998)
- [175] Structural information in neuronal tissue as revealed by q-space diffusion NMR spectroscopy of metabolites in bovine optic nerve: Yaniv Assaf, Yoram Cohen, *NMR in Biomed.*, 12(6), 335-344 (1999)
- [176] Observation of Diffusion in Xenon Gas by NMR: Markus Pfeffer und Otto Lutz, *J. Mag. Reson. A*, 113, 108-113 (1995)
- [177] Effects of diffusion on magnetic resonance imaging of laser-polarized xenon gas: Yi-Qiao Song, Boyd M. Goodson, Bhima Sheridan, Thomas M. de Swiet, und Alexander Pines, *J. Chem. Phys.* 108(15) (1998)
- [178] Magnetization Transfer Contrast (MTC) and Tissue Water Proton Relaxation in Vivo: Steven D. Wolff und Robert S. Balaban, *Mag. Reson. Med.*, 10(1), 135-144 (1989)

- [179] Magnetization Transfer Contrast in Magnetic Resonance Imaging: Robert S. Balaban und Toni L. Ceckler, *Mag. Reson. Q.*, 8(2), 116-137 (1992)
- [180] Quantitative Imaging of Magnetization Transfer Using Multiple Selective Pulses: Daniel F. Glochberg, Richard P. Kennan, Matthew D. Robson und John C. Gore, *Magn. Reson. Med.*, 41(5), 1065-72 (1999)
- [181] The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis: D.H. Miller, R.I. Grossmann, S.C. Reingold und H.F. McFarland, *Brain*, 121, 3-24 (1998)
- [182] Measuring in Vivo Myelination of Human White Matter Fiber Tracts with Magnetization Transfer MR: J. Rademacher, V. Engelbrecht, U. Bürgel, H.-J. Freund und K. Zilles, *Neuroimage* 9(4), 393-406 (1999)
- [183] Generation of Impossible Cross-Peaks Between Bulk Water and Biomolecules in Solution NMR, Warren S. Warren, Wolfgang Richter, Amy Hamilton Andreotti, Bennett T. Farmer II, *Science*, 262(5142, 24. Dec.), 2005-9 (1993)
- [184] Imaging with Intermolecular Multiple-Quantum Coherences in Solution Nuclear Magnetic Resonance: Wolfgang Richter, Sanghyuk Lee, Warren S. Warren, Qihong He, *Science* 267(5198, 3. Feb.), 654-657 (1995)
- [185] MR Imaging Contrast Enhancement Based on Intermolecular Zero Quantum Coherences: Warren S. Warren, Sangdoo Ahn, Marlene Mescher, Michael Garwood, Kamil Ugurbil, Wolfgang Richter, Rahim R. Rizi, Jeff Hopkins, John S. Leigh, *Science* 281(5374, 10 Jul.), 247-251 (1998)
- [186] Unified derivation of the dipolar field and relaxation terms in the Bloch-Redfield equations of liquid NMR: J. Jeener, A. Vlassenbroek, und P. Broekaert, *J. Chem. Phys.* 103(4), 1309-1332 (1995)
- [187] A Selective Excitation/ B_0 Gradient Technique for High-resolution ^1H NMR Studies of Metabolites via Zero-quantum Coherence and Polarization Transfer: David M. Doddrell und Ian M. Brereton, *NMR in Biomed.*, 2(1) (1989)
- [188] Intermolecular zero-quantum coherence imaging of the human brain: Rahim R. Rizi, Sangdoo Ahn, David C. Alsop, Sean Garrett-Roe, Marlene Mescher, Wolfgang Richter, Mitchell D. Schnall, John S. Leigh, Warren S. Warren, *Magn. Reson. Med.*, 43(5), 627-32 (2000)
- [189] In vivo intermolecular double-quantum imaging on a clinical 1.5 T MR scanner: Jianhui Zhong, Zhong Chen, Edmund Kwok, *Magn. Reson. Med.*, 43(3), 335-41 (2000)

- [190] fMRI of Auditory Stimulation With Intermolecular Double-Quantum Coherences (iDQCs) at 1.5T, *Magn. Reson. Med.*, 45, 356-364 (2001)
- [191] Unconventional diffusion behaviors of intermolecular multiple-quantum coherences: Zhong Chen, Jianhui Zhong, *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 8, 769 (2000)
- [192] Time-Dependent Diffusion of water in a biological model system : Lawrence L. Latour, Karel Svoboda, Partha P. Mitra, and Christopher H. Sotak, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91(4), 1229-1233 (1994)
- [193] Molecular Diffusion, Tissue Microdynamics and Microstructure: Denis LeBihan, *NMR in Biomed.*, 8(7/8), 375-386 (1995)
- [194] Comparison of four magnetic resonance methods for mapping small temperature changes: W. Wlodarczyk, M. Hentschel, P. Wust, R. Noeske, N. Hosten, H. Rinneberg, R. Felix, *Phys. Med. Biol.*, 44(2), 607-24 (1999)
- [195] Restricted diffusion in biophysical systems: R.L. Cooper, D.B. Chang, A.C. Young, C.J. Martin, B. Ancker-Johnson, *Biophys. J.*, 14, 161ff (1974)
- [196] Effects of Restricted Diffusion on Microscopic NMR Imaging: W. Brian Hyslop und Paul C. Lauterbur, *J. Magn. Reson.* 94, 501-510 (1991)
- [197] Edge Enhancement by Diffusion in Microscopic Magnetic Resonance Imaging: B. Pütz, D. Barsky, und K. Schulten, *J. Mag. Reson.* 97, 27-53 (1992)
- [198] Diffusive Relaxation and Edge Enhancement in NMR Microscopy: Paul T. Callaghan, Andrew Coy, Lucy C. Forde, und Craig J. Rofe, *J. Magn. Reson., Series A*, 101, 347-350 (1993)
- [199] Diffusional edge enhancement observed by NMR in thin glass capillaries: D. Barsky, B. Pütz, K. Schulten, *Chem. Phys. Lett.* 200(1,2), 88-96 (1992)
- [200] Generalized Calculation of NMR Imaging Edge Effects Arising From Restricted Diffusion in Porous Media, Paul T. Callaghan und Sarah L. Codd, *Magn. Reson. Imag.*, 16(5/6), 471-478 (1998)
- [201] Decay of nuclear magnetization by bounded diffusion in a constant field gradient: Thomas M. de Swiet, Pabrita N. Sen, *J. Chem. Phys.* 100(8), 5597-5604 (1994)
- [202] Some New Observations on Pulse Sequence Dependent Diffusion Related Edge Enhancement in MR Microscopy: Zang-Hee Cho, In-Ki Hong, Yong-Man Ro, *Magn. Reson. Med.* 36(2), 197-203 (1996)

- [203] Transient diffusion in system partitioned by permeable barriers. Application to NMR measurements with a pulsed field gradient, *J. Chem. Phys.*, 69, 1748-1754 (1978)
- [204] Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*, 177, 401-405 (1990)
- [205] Optimal transformation for correcting partial volume averaging effects in magnetic resonance imaging: H. Soltanian-Zadeh, J.P. Windham, D.J. Peck, A.E. Yagle, *IEEE Trans. Nuc. Sci.*, 40(4), 1204-1212 (1993)
- [206] Optimal Partial Volume Estimation in MRI: Hamid Soltanian-Zadeh und Joe P. Windham, *Magn. Reson. Med.*, 42, 612-615 (1999)
- [207] Biexponential Diffusion Attenuation in Various States of the Brain Tissue: Implications for Diffusion-Weighted Imaging: T. Niendorf, R.M. Dijkhuizen, D.G. Norris, Campagne M. van Lookeren Campagne, K. Nicolay, *Magn. Res. Med.* 36(6), 847-857 (1996)
- [208] Effects of microgeometry and surface relaxation on NMR pulsed-field-gradient experiments: Simple pore geometries: Partha P. Mitra und Pabitra N. Sen, *Phys. Rev. B*, 45(1), 143-156 (1992)
- [209] The Effect of Finite Duration of Gradient Pulses on the Pulsed-Field-Gradient NMR Method for Studying Restricted Diffusion: M.H. Blees, *J. Magn. Reson. A*, 109, 203-209 (1994)
- [210] Self-diffusion in a periodic porous medium: A comparison of different approaches: D.J. Bergman, K.-J. Dunn, L.M. Schwartz und P.P. Mitra, *Phys. Rev. E* 51(4), 3393-3400 (1995)
- [211] Die Monte-Carlo-Methode: I.M. Sobol, Harri Deutsch (1985)
- [212] The Mathematics of Diffusion: J. Crank, Oxford University Press, second edition 1975
- [213] Conduction of Heat in Solids: H.S. Carslaw, J.C. Jaeger, Oxford University Press, second edition 1959
- [214] Treatise on Electricity and Magnetism: J.C. Maxwell, Dover, New York (1873)
- [215] Theoretical Model for Water Diffusion in Tissues: Aaron Szafer, Jianhui Zhong, John C. Gore, *Magn. Reson. Med.* 33(5), 697-712 (1995)
- [216] Diffusion-Weighted Imaging in Tissues: Theoretical Models: A. Szafer, Jianhui Zhong, Adam W. Anderson und John C. Gore, *NMR in Biomed.*, 8(7/8), 289-296 (1995)

- [217] A Finite Difference Model for Simulating Restricted Diffusion in the Spinal Cord: Scott N. Hwang, Felix W. Wehrli und David B. Hackney, Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 8, 762 (2000)
- [218] Numerical Model for Calculation of Apperent Diffusion Coefficient (ADC) in Permeable Cylinders - Comparison with Measured ADC in Spinal Cord White Matter: J. Chetley Ford, David B. Hackney, Magn. Reson. Med., 37(3), 387-394 (1997)
- [219] Dependence of Apperent Diffusion Coefficients on Axonal Spacing, Membrane Permeability, and Diffusion Time in Spinal Cord White Matter, J. Chetley Ford, David B. Hackney, Ehud Lavi, Michael Phillips, Upen Patel, J. Magn. Reson. Imag., 8(4), 775-782 (1998)
- [220] Diffusion in porous materials as probed by pulsed gradient NMR measurements: P.P. Mitra, Physica A, 241, 122-127 (1997)
- [221] Diffusion Propagator as a Probe of the Structure of the Porous Media: Partha P. Mitra, Pabitra N. Sen, Lawrence M. Schwartz, und Pierre Le Doussal, Phys. Rev. Lett. 68(24), 3555-3558 (1992)
- [222] Short-time behavior of the diffusion coefficient as a geometrical probe of porous media: Partha P. Mitra, Pabitra N. Sen und Lawrence M. Schwartz, Phys. Rev. B, 47(14), 8565-8574 (1993)
- [223] M. Kac, Am. Math. Mon. 73(1) (1996)
- [224] Time-Dependent Diffusion Coefficient of Fluids in Porous Media as a Probe of Surface-to-Volume Ratio: Lawrence L. Latour, Partha P. Mitra, Robert L. Kleinberg, und Christopher H. Sotak, J. Mag. Reson. A, 101, 342-346 (1993)
- [225] Restricted Diffusion in Sedimentary Rocks. Determination of Surface-Area-to-Volume Ratio and Surface Relaxivity: M.D. Hürlimann, K.G. Helmer, L.L. Latour und C.H. Sotak, J. Magn. Reson., A, 111, 169-178 (1994)
- [226] Diffusion in porous systems and the influence of pore morphology in pulsed gradient spin-echo nuclear magnetic resonance studies: P.T. Callaghan, A. Coy, T.P.J. Halpin, D. MacGowan, K.J. Packer und F.O. Zelaya, J. Chem. Phys. 97(1), 651-662 (1992)
- [227] The Validity of the Short-Gradient-Pulse Approximation in NMR Studies of Restricted Diffusion. Simulations of Molecules Diffusing between Planes, in Cylinders and Spheres: Per Linse und Olle Söderman, J. Mag. Reson. A116, 77-86 (1995)

- [228] Effects of Finite Gradient-Pulse Widths in Pulsed-Field-Gradient Diffusion Measurements: P.P. Mitra und B.I. Halperin, *J. Magn. Reson. A* 113, 94-101 (1995)
- [229] Diffusion eigenstates of a porous medium with interface absorption: David J. Bergman, *Phys. Rev. E* 55(4), 4235-4244 (1997)
- [230] Theory of diffusion in a porous medium with applications to pulsed-field-gradient NMR: D. J. Bergman und K.-J. Dunn, *Phys. Rev. B.*, 9153-9156 (1994)
- [231] Self-diffusion in a periodic porous medium with interface absorption: David J. Bergman und Keh-Jim Dunn, *Phys. Rev. E*, 51(4), 3401-3416 (1995)
- [232] Pulsed-Gradient Spin-Echo NMR for Planar, Cylindrical, and Spherical pores under conditions of Wall Relaxation: P.T. Callaghan, *J. Magn. Reson. A*, 113, 53-59 (1995)
- [233] Spin echoes of nuclear magnetization diffusing in a constant magnetic gradient and in a restricted geometry: Pabitra N. Sen, Axel André, Scott Axelrod, *J. Chem. Phys.* 111(4), 6548-6555 (1999)
- [234] Diffusion in disordered media: Shlomo Havlin und Daniel Ben-Avraham, *Advances in Physics*, 36(6), 695-798, 1987
- [235] The random walk's guide to anomalous diffusion: A fractional dynamics approach: Ralf Metzler, Joseph Klafter, *Physics Reports*, 339, 1-77 (2000)
- [236] Single-file diffusion of colloids in one-dimensional channels: Q.-H. Wei, C. Bechinger, P. Leiderer, *Science*, 87(5453), 625-7 (2000)
- [237] Diffusion MRI: Precision, Accuracy and Flow Effects: Thomas E. Conturo, Robert C. McKinstry, Joseph A. Aronovitz und Jeffrey J. Neil, *NMR in Biomed.*, 8(7/8), 307-332 (1995)
- [238] Importance of classical diffusion in NMR studies of water in biological cells: K.R. Brownstein und C.E. Tarr, *Phys. Rev. A*, 19 (6), 2446-2453 (1979)
- [239] Effective Gradients in Porous Media Due to Susceptibility Differences: Martin D. Hürlimann, *J. Magn. Reson.*, 131, 232-240 (1998)
- [240] Analytical model of susceptibility-induced MR signal dephasing: effect of diffusion in a microvascular network: V.G. Kiselev, S. Posse, *Magn. Reson. Med.*, 41(3), 499-509 (1999)
- [241] In vivo Visualization of Myelin Water in Brain by Magnetic Resonance: Alex MacKay, Kenneth Whittall, Julian Adler, David Li, Donald Paty, Douglas Graeb, *Magn. Reson. Med.* 31(6), 673-677 (1994)

- [242] Anisotropy of NMR properties of tissues: R.M. Henkelman, G.J. Stanisz, J.K. Kim, M.J. Bronskill, *Magn. Reson. Med.*, 32(5), 592-601 (1994)
- [243] Reconstruction of neuronal networks in culture: A.G.M. Bulloch und N.I. Syed, *Trends in Neuroscience*, 15(11), 422-427
- [244] Relaxation-time and diffusion NMR microscopy of single neurons: J.S. Schoeniger, N. Aiken, E. Hsu und S.J. Blackband, *J. Magn. Reson. B*, 103(3), 261-73 (1994)
- [245] A study of diffusion isotropy in single neurons by using NMR microscopy: Edward W. Hsu, Nanci R. Aiken, Stephan J. Blackband, *Magn. Reson. Med.*, 37(4), 624-7 (1997)
- [246] NMR microscopy of single neurons using spin echo and line narrowed 2DFT imaging: Richard W. Bowtell, Andrew Peters, Jonathan C. Sharp, Peter Mansfield, Edward W. Hsu, Nanci Aiken, Anthony Horsman, Stephen J. Blackband, *Magn Reson Med.*, 33(6), 790-4 (1995)
- [247] NMR Spectroscopy of Single Neurons: Samuel C. Grant, Nanci R. Aiken, H. Daniel Plant, Stephen Gibbs, Thomas H. Mareci, Andrew G. Webb und Stephen J. Blackband, *Magn. Reson. Med.*, 44, 19-22 (2000)
- [248] An in vitro evaluation of the effects of local magnetic-susceptibility-induced gradients on anisotropic water diffusion in nerve: C. Beaulieu, P.S. Allen, *Magn. Reson. Med.*, 36(1), 39-44 (1996)
- [249] Evaluation of Restricted Diffusion in Cylinders. Phosphorcreatine in Rabbit Leg Muscle: P. van Gelderen P, D. DesPres, P.C. van Zijl, C.T. Moonen, J. *Magn. Reson. Series B* 103, 255-260 (1994)
- [250] Water Diffusion in the Giant Axon of the Squid: Implications for Diffusion-Weighted MRI of the Nervous System, Christian Beaulieu, Peter S. Allen, *Magn. Reson. Med.*, 32(5), 579-583 (1994)
- [251] Visualization of Neural Tissue Water Compartments Using Biexponential Diffusion Tensor MRI: B.A. Inglis, E.L. Bossart, D.L. Buckley, E.D. Wirth III und T.H. Mareci, *Magn. Reson. Med.*, 45, 580-587 (2001)
- [252] Extracellular Apparent Diffusion in Rat Brain: Timothy Q. Duong, Jonathan V. Sehy, Dmitriy A. Yablonsky, B. Joy Snider, Joseph J.H. Ackerman und Jeffrey J. Neil, *Magn. Reson. Med.*, 45, 801-810 (2001)
- [253] Highly Diffusion-Sensitized MRI of Brain: Dissociation of Gray and White Matter: Takashi Yoshiura, Ona Wu, Atif Zaheer, Timothy G. Reese und A. Gregory Sorensen, *Magn. Reson. Med.*, 45, 734-740 (2001)

- [254] Water Diffusion Compartmentation and Anisotropy at High b Values in the Human Brain: Chris A. Clark, Denis Le Bihan, *Magn. Reson. Med.*, 44(6), 852-859 (2000)
- [255] Assignment of the Water Slow-Diffusing Component in the Central Nervous System Using q -Space Diffusion MRS: Implications for Fiber Tract Imaging: Yaniv Assaf und Yoram Cohen, *Magn. Reson. Med.* 43(2), 191-199 (2000)
- [256] An Analytical Model of Restricted Diffusion in Bovine Optic Nerve: Greg J. Stanisz, Aaron Szafer, Graham A. Wright, R. Mark Henkelman, *Magn. Reson. Med.* 37(1), 103-111 (1997)
- [257] Water Diffusion, T_2 , and Compartmentation in Frog Sciatic Nerv: Sharon Peled, David G. Cory, Stephan A. Raymond, Daniel A. Kirschner und Ferenc A. Jolesz, *Mag. Reson. Med.* 42(5), 911-918 (1999)
- [258] Multicomponent water proton transverse relaxation and T2-discriminated water diffusion in myelinated and nonmyelinated nerve: Christian Beaulieu, Frances R. Fenrich und Peter S. Allen, *Magn. Reson. Imag.*, 16(10), 1201-10 (1998)
- [259] Water diffusion in rat brain in vivo as detected at very large b values is multicompartmental: Josef Pfeuffer, Stephen W. Provencher, Rolf Gruetter, *MAGMA*, 8(2), 98-108 (1999)
- [260] Dynamic q space microscopy of cellular tissue: B.P. Hills und J.E.M. Snaar, *Mol. Phys.* 76(4), 979-994 (1992)
- [261] Microscopic Displacement Imaging with Pulsed Field Gradient Turbo Spin-Echo NMR: T.W.J. Scheenen, D. van Dusschoten, P.A. de Jager und H. Van As, *J. Magn. Reson.*, 142(2), 207-215 (2000)
- [262] Microscopic Imaging of Slow Flow and Diffusion: A Pulsed Field Gradient Stimulated Echo Sequence Combined with Turbo Spin Echo Imaging: T.W.J. Scheenen, F.J. Vergeldt, C.W. Windt, P.A. de Jager und H. Van As, *J. Magn. Reson.*, 151, 94-100 (2001)
- [263] The Application of Porous-Media Theory to the investigation of Time-Dependent Diffusion in In Vivo Systems: Karl G. Helmer, Bernhard J. Dardzinski und Christopher Sotak, *NMR in Biomed.*, 8(7/8), 297-306 (1995)
- [264] Measurement of Cell Size in Biological Tissue Using Diffusion-Weighted MRI: Olaf Dietrich, Sabine Heiland, Klaus Sartor, *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 9, 1651 (2000)

- [265] Measurements of Surface-to-Volume Ratio in Biological Samples Using Oscillating Gradients: Melanie Schachter, Richard P. Kennan, Mark D. Does, Adam W. Anderson, John C. Gore, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 9, 1652 (2001)
- [266] Brain magnetic resonance diffusion abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease: Mark M. Bahn, Daniel K. Kido, Weili Lin, Alan L. Pearlman, Arch. Neurol., 54(11), 1411-5 (1997)
- [267] q-Space Imaging of the Brain: Martin D. King, John Houseman, Simon A. Roussel, Nicholas van Bruggen, Stephen R. Williams, David G. Gadian, Magn. Reson. Med. 32(6), 707-713 (1994)
- [268] Localized q-Space Imaging of the Mouse Brain: Martin D. King, J. Houseman, D.G. Gadian, A. Connelly, Magn. Reson. Med. 38(6), 930-937 (1997)
- [269] Diffusion Tensor MR Imaging of the Human Brain: Carlo Pierpaoli, Peter Jezzard, Peter J. Basser, Alan Barnett, Giovanni Di Chiro, Radiology 201 (3), 637-648 (1996)
- [270] Selective measurement of white matter and gray matter diffusion trace values in normal human brain: N.G. Zacharopoulos, P.A. Narayana, Med. Phys., 25(11), 2237-41 (1998)
- [271] Quantitative Diffusion-Tensor Anisotropy Brain MR Imaging: Normative Human Data and Anatomic Analysis: Joshua S. Shimony, Robert C. McKinstry, Erbil Akbudak, Joseph A. Aronovitz, Abraham Z. Snyder, Nicolas F. Lori, Thomas S. Cull, Thomas E. Conturo, Radiology, 212, 770-784 (1999)
- [272] A Direct Demonstration of both Structure and Function in the Visual System: Combining Diffusion Tensor Imaging with Functional Magnetic Resonance Imaging: D.J. Werring, C.A. Clark, G.J.M. Parker, D.H. Miller, A.I. Thompson und G.J. Parker, NeuroImage 9(3), 352-361 (1999)
- [273] Erratum: A Direct Demonstration of both Structure and Function in the Visual System: Combining Diffusion Tensor Imaging with Functional Magnetic Resonance Imaging: D.J. Werring, C.A. Clark, G.J.M. Parker, D.H. Miller, A.I. Thompson und G.J. Parker, NeuroImage, 10(2), 231 (1999)
- [274] Imaging Myocardial Fiber Architectures in Vivo with Magnetic Resonance: Timothy G. Reese, Robert M. Weisskoff, R. Neil Smith, Bruce R. Rosen, Robert E. Dinsmore, Van J. Wedeen, Magn. Reson. Med., 34(6), 786-791 (1995)
- [275] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

- [276] Diffusion Time Dependence of the Apparent Diffusion Tensor in Healthy Human Brain and White Matter Disease: Chris A. Clark, Maj Hedehus und Michael E. Moseley, *Magn. Reson. Med.* 45, 1126-1129 (2001)
- [277] Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI, Anette Virta, Alan Barnett, und Carlo Pierpaoli, *Magn. Reson. Imag.*, 17(8), 1121-33 (1999)
- [278] Diffusional Anisotropy in Cranial Nerves with Maturation: Quantitative Evaluation with Diffusion MR Imaging in Rats: Masaya Takahashi, Jiro Ono, Koushi Harada, Mitsuyo Maeda und David B. Hackney, *Radiology*, 216, 881-885 (2000)
- [279] In vivo diffusion characteristics of rat spinal cord: D.A. Fenyes und P.A. Narayana, *Magn. Reson. Imag.*, 17(5), 717-722 (1999)
- [280] In vivo diffusion tensor imaging of rat spinal cord with echo planar imaging: David A. Fenyes und Ponnada A. Narayana, *Magn Reson Med.*, 42(2), 300-6 (1999)
- [281] Regional and directional anisotropy of apparent diffusion coefficient in rat brain: Mathias Hoehn-Berlage, Manfred Eis, Bernd Schmitz, *NMR in Biomed.*, 12(1), 45-50 (1999)
- [282] Comparison of diffusion anisotropy measurements in combination with the FLAIR-technique: Jochen G. Hirsch, Michael Bock, Marco Essig und Lothar R. Schad, *Magn. Reson. Med.*, 17(5), 705-716 (1999)
- [283] Anisotropy of Water Diffusion in Corona Radiata and Cerebral Peduncle in Patients with Hemiparesis: Udo C. Wieshmann, Chris A. Clark, Mark R. Symms, Florence Franconi, Gareth J. Barker, Simon D. Shorvon, *NeuroImage*, 10(2), 225-230
- [284] Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging: Kelvin O. Lim, Maj Hedehus, Michael Moseley, Alexander de Crespigny, Edith V. Sullivan, Adolf Pfefferbaum, *Arch. Gen. Psychiatry*, 56(4):367-74 (1999)
- [285] Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study: I. Agartz, J.L. Andersson, S. Skare, *Neuroreport*, 12(10), 2251-4 (2001)
- [286] Simultaneous DT-fMRI: Preliminary Results: Claudia A.M. Wheeler-Kingshott, Philip A. Boulby, Geoffrey J.M. Parker, Mark R. Symms, Derek K. Jones, Gareth J. Barker, *NeuroImage*, 13(6), S53 (2001)

- [287] Influence of Tissue Resistivities on Neuromagnetic Fields and Electric Potentials Studied with a Finite Element Model of the Head: Jens Haueisen, Ceon Ramon, Michael Eiselt, Hartmut Brauer und Hans Nowak, IEEE Trans. Biomed. Eng., 44(8) (1997)
- [288] Conductivity tensor mapping of the human brain using diffusion tensor MRI: D.S. Tuch, V.J. Weden, A.M. Dale, J.S. George, J.W. Belliveau, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98(20), 11697-701
- [289] Analysis of Partial Volume Effects in Diffusion-Tensor MRI: Andrew L. Alexander, Khader M. Hasan, Mariana Lazar, Jay S. Tsuruda und Denis L. Parker, Magn. Reson. Med., 45(5), 770-780 (2001)
- [290] Diffusion Imaging at High Angular Resolution Detects Multiple Fiber Populations with a Voxel: D.S. Tuch, J.W. Belliveau, T.G. Reese, und V.J. Wedeen, Proc.HBM 1998, S708
- [291] Paul Callaghan, persönliche Mitteilung
- [292] Taschenbuch der Physik: Horst Kuchling, 14. Auflage, Fachbuchverlag Leipzig-Köln (1994)
- [293] Chemie, Das Basiswissen der Chemie: Charles E. Mortimer, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1987
- [294] Myelin fiber orientation color mapping: P. Douek, R. Turner, J. Pekar, N. Patronas, D. LeBihan, J. Comput. Assist. Tomogr., 15, 923-929 (1991)
- [295] Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain: Sinisa Pajevic, Carlo Pierpaoli, Magn. Reson. Med., 42(3), 526-540 (1999)
- [296] Three Dimensional Segmentation of MR Images of the Head using Probability and Connectivity: Harvey E. Cline, William E. Lorensen, Ron Kikinis und Ferenc Jolesz, J. Comp. Ass. Tom., 14(6), 1037-45 (1990)
- [297] Creating Connected Representations of Cortical Gray Matter for Functional MRI Visualization: Patrick C. Teo, Guillermo Sapiro, IEEE Trans. Med. Imag., 16(6) (1997)
- [298] Application of diffusion tensor MRI to neurological segmentation: Andrew Simmons, Derek K. Jones, Mark A. Horsfield, Steven C.R. Williams, Int. J. Imaging Syst. Technol., 10(3), 273-286 (1999)

- [299] Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles: C. Poupon, C.A. Clark, V. Frouin, J. Regis, I. Bloch, D. Le Bihan D, J. Mangin, *Neuroimage*, 12(2), 184-95 (2000)
- [300] Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain: Thomas E. Conturo, Nicolas F. Lori, Thomas S. Cull, Erbil Akbudak, Abraham Z. Snyder, Joshua S. Shimony, Robert C. McKinstry, Harold Burton, and Marcus E. Raichle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 10422-10427 (1999).
- [301] Tracking fiber bundles in diffusion tensor images: C. Poupon, J.-F. Mangin, M. Pachot-Clouart, F. Poupon, J. Regis, V. Frouin, I. Bloch, D. LeBihan, *NeuroImage* 7 (4), S701 (1998)
- [302] Three-Dimensional Tracking of Axonal Projections in the Brain by Magnetic Resonance Imaging: Susumu Mori, Barbara J. Crain, V.P. Chacko und Peter C.M. van Zijl, *Ann. Neurol.*, 45(2), 265-270 (1999)
- [303] In Vivo Three-Dimensional Reconstruction of Rat Brain Axonal Projections by Diffusion Tensor Imaging: Rong Xue, Peter C.M. van Zijl, Barbara J. Crain, Meiyappan Solaiyappan und Susumu Mori, *Magn. Reson. Med.* 42(6), 1123-27 (1999)
- [304] Non-Invasive Assessment of Axonal Fiber Connectivity in the Human Brain Via Diffusion Tensor MRI: K. Derek Jones, Andrew Simmons, Steve C.R. Williams, und Mark A. Horsfield, *Magn. Reson. Med.*, 42(1), 37-41 (1999)
- [305] Fiber-Tractography in Human Brain Using Diffusion Tensor MRI (DT-MRI): Peter J. Basser, Sinisa Pajevic, Carlo Pierpaoli, Akram Aldroubi, Jeffrey Duda, *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 8, 784 (2000)
- [306] In Vivo Fiber Tractography Using DT-MRI Data: Peter J. Basser, Sinisa Pajevic, Carlo Pierpaoli, Jeffrey Duda und Akram Aldroubi, *Magn. Reson. Med.*, 44, 625-632 (2000)
- [307] Axon Tractography with Tensorlines: Mariana Lazar, David Weinstein, Khader Hasan, Andrew L. Alexander, *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 8, 482 (2000)
- [308] Tracing Fibre Tracts Using Fast Marching: G.J.M. Parker, *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 8, 85 (2000)
- [309] A fast marching analysis of MR diffusion tensor imaging for following white matter tracts: G.J.M. Parker, J. Dehmshki, *Medical Image Understanding and Analysis MIUA2000*, 185-188 (2000)

- [310] Level Set Methods and Fast Marching Methods, Evolving Interfaces in Computational Geometry, Fluid Mechanics, Computer Vision, and Material Science: J.A. Sethian, 2nd edition, Cambridge University Press, NY (1999)
- [311] Distributed anatomical brain connectivity derived from diffusion tensor imaging: G.J.M. Parker, C.A. Wheeler-Kingshott, G.J. Barker, Information Processing in Medical Imaging IPMI'01, Lecture Notes in Computer Science, Springer-Verlag (2001, in press)
- [312] A comparison of 'Goodness' Metrics for Use with Fast Marching Tractography: G.J.M. Parker, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 9, 1524 (2001)
- [313] Efficient Algorithms for Globally Optimal Trajectories: John N. Tsitsiklis, IEEE Transac. Autom. Contr., 40(9), 1528-38 (1997)
- [314] Prof. Bertsekas, persönliche Mitteilung
- [315] A Path Integral Approach to White Matter Tractography: David S. Tuch, John W. Belliveau und Van J. Wedeen, Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 8, 791 (2000)
- [316] A Global Probabilistic Approach to Fiber Tractography with Diffusion Tensor MRI: Souheil Inati, Hany Farid, Katherine F. Sherwin, Scott T. Grafton, NeuroImage, 13(6), S160 (2001)
- [317] Mapping Diffusive Spread in Nerve Fibers: Joshua S. Shimony, Abraham Z. Snyder, Thomas E. Conturo, NeuroImage, 13(6), S965 (2001)
- [318] Taschenbuch der Mathematik: Bronstein, Smendjajew, Musiol, Mülig; Verlag Harri Deutsch, 1993
- [319] Estimation of anatomical connectivity from diffusion tensor data: M. Koch, V. Glauche, J. Finsterbusch, U. Nolte, J. Frahm, C. Büchel, NeuroImage, 13(6), S176 (2001)
- [320] Revealing interactions among brain systems with nonlinear PCA: Karl Friston, Jacquie Phillips, Dave Chawla, Christian Büchel, NeuroImage, 8(2/3), 92-97 (1999)
- [321] Modulation of Connectivity in Visual Pathways by Attention: Cortical Interactions Evaluated with Structural Equation Modelling and fMRI: Christian Büchel und Karl J. Friston, Cerebr. Cortex 7(8), 768-778 (1997)
- [322] Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging: K.J. Friston, C. Buechel, G.R. Fink, J. Morris, E. Rolls, und J. Dolan, Neuroimage 6(3), 218-229 (1997)

- [323] Mapping Neural Interactivity onto Regional Activity: An Analysis of Semantic Processing and Response Mode Interactions: Janine M. Jennings, Anthony R. McIntosh, und Shitij Kapur, *Neuroimage* 7(3), 244-254 (1998)
- [324] Interactions Between Electrical Activity and Cortical Microcirculation Revealed by Imaging Spectroscopy: Implications for Functional Brain Mapping; *Science* 272:551-554 (1996) Dov Malonek und Amiram Grinvald
- [325] *Physiologie des Menschen*: Schmidt, Thews; Springer-Verlag
- [326] Stochastic Designs in Event-Related fMRI: K.J. Friston, E. Zarahn, O. Josephs, R.N.A. Henson und A.M. Dale, *NeuroImage* 10, 607-619 (1999)
- [327] Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI: Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS, *Magn. Reson. Med.*, 34(4), 537-41 (1995)
- [328] Functional Connectivity in Single and Multislice Echoplanar Imaging Using Resting-State Fluctuations: M.J. Lowe, B.J. Mock, and J.A. Sorenson, *NeuroImage*, 7(2), 119-132 (1998)
- [329] Detecting Functional Connectivity by Thresholding Correlation Random Fields: K.J. Worsley, J. Cao, T. Paus, M. Petrides, A.C. Evans, *NeuroImage* 7(4), S36 (1998)
- [330] Application of Random Field Theory to Functional Connectivity: Keith J. Worsley, J. Cao, T. Paus, M. Petrides, und A.C. Evans, *Human Brain Mapping*, 6(5-6), 364-367 (1998)
- [331] Structural Equation Modelling and Its Application to Network Analysis in Functional Brain Imaging: A.R. McIntosh und F. Gonzalez-Lima, *Hum. Brain Map.* 2, 2-22 (1994)
- [332] Neural modeling, functional brain imaging, and cognition: Barry Horwitz, M-A. Tagamets und Anthony Randal McIntosh, *Trends in Cog. Sci.*, 3/3, 91-98 (1999)
- [333] Integrating Electrophysiological and Anatomical Experimental Data to Create a Large-scale Model that Simulates a Delayed Match-to-sample Human Brain Imaging Study: M.-A. Tagamets und Barry Horwitz, *Cereb. Cortex*, 8(4), 310-320, 1047-3211 (1998)
- [334] Noradrenergically Mediated Plasticity in a Human Attentional Neuronal Network: J.T. Coull, C. Büchel, K.J. Friston, und C.D. Frith, *NeuroImage* 10(6), 705-715 (1999)

- [335] Erratum: Noradrenergically Mediated Plasticity in a Human Attentional Neuronal Network: J.T. Coull, C. Büchel, K.J. Friston, und C.D. Frith, *NeuroImage*, 11(6), 822 (2000)
- [336] The predictive value of changes in effective connectivity for human learning: C. Büchel, J.T. Coull, K.J. Friston, *Science*, 283(5 March), 1538-1541 (1999)
- [337] Optimization of torque-balanced asymmetric head gradient coils: David .C Alsop, Thomas J. Connick, *Magn. Reson. Med.*, 35(6), 875-86 (1996)
- [338] High Magnetic Field Gradient PGSE NMR in the Presence of a Large Polarizing Field: Paul T. Callaghan, Michal E. Komlosh, Magnus Nyden, *J. Magn. Reson.*, 133, 177-82 (1998)
- [339] Strong gradients for spatially resolved diffusion measurements: J.E.M. Snaar, P. Robyr und R. Bowtell, *Magn. Reson. Imag.*, 16(5/6), 587-91 (1998)
- [340] Optimal design of gradient coils in MR imaging: Optimizing coil performance versus minimizing cost functions: Yiping P. Du, Dennis L. Parker, *Magn. Reson. Med.*, 40, 500-3 (1998)
- [341] Technische Informationen der Fa. Tesla Engineering Limited, Sussex, UK
- [342] Increased-Contrast, High-Spatial-Resolution, Diffusion-weighted, Spin-Echo, Echo-planar Imaging: Michael M. Thompson, Ramesh Venkatesan, Karthik Kuppusamy, Azim Celik, Weili Lin, Daniel K. Kido, E. Mark Haacke, *Radiology*, 210, 253-259 (1999)
- [343] Planar Surface Gradient Coil: Z.H. Cho, J.H. Yi, *Concepts in Magnetic Resonance*, 7(2), 95-114 (1995)
- [344] A simple design for a surface gradient coil: P. van Gelderen und J.H. Duyn, *Proc. Intern. Soc. Magn. Reson. Med. 1999 (Seventh Scientific Meeting and Exhibition)*, 2043
- [345] Peripheral nerve stimulation during MRI: effects of high gradient amplitudes and switching rates: C.L. Ham et al., *J Magn Reson Imaging.*, 7(5), 933-7 (1997)
- [346] Practical design of a high-strength breast gradient coil: C.F. Maier, H.N. Nikolov, K.C. Chu, B.A. Chronik, B.K. Rutt, *Magn. Reson. Med.* 39(3), 392-401 (1998)
- [347] Transcranial magnetic stimulation and the human brain: Mark Hallett, *Nature*, 13, 406(6792), 147-50 (2000)

- [348] MRI study of human brain exposed to high-dose repetitive magnetic stimulation of visual cortex: L. Niehaus, K.T. Hoffmann, P. Grosse, S. Roricht, B.U. Meyer, *Neurology*, 54(1), 256-8, (2000)
- [349] Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Eric M. Wassermann, *Electroenceph. and clin. Neurophysiology*, 108(1), 1-16 (1998)
- [350] Magnetostimulation in MRI: Werner Irnich, Franz Schmitt, *Magn. Reson. Med.*, 33(5), 619-23 (1995)
- [351] Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields in vivo with MRI: Bohning, D.E., Pecheny, A.P., Epstein, C.M., Speer, A.M., Vincent, D.J., Dannels, W., und George, M.S., *NeuroReport*, 8, 2535-38 (1997)
- [352] Prediction of Magnetically Induced Electric Fields in Biological Tissue: Kent R. Davey, Chin Huei Cheng und Charles M. Epstein, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 38(5), 418-22 (1991)
- [353] A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation: Bradley J. Roth, Joshua M. Saypol, Mark Hallett und Leonardo G. Cohen, *Electrical and Clinic. Neurophysiol.*, 81, 47-56 (1991)
- [354] Validation of a detailed computer model for the electric fields in the brain: P. Larne, H. Eskola, J. Hyttinen, V. Suihko und J. Malmivuo, *J. Med. Eng. & Tech.*, 19(2-3), 84-7 (1995)
- [355] Mechanisms for Electrical Stimulation of Excitable Tissue: Bradley J. Roth, *Critic. Rev. in Biomed. Engineering*, 22 (3/4), 253-305 (1994)
- [356] Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation: D.E. Bohning, A. Shastri, Z. Nahas, J.P. Lorberbaum, S.W. Andersen, W.R. Dannels, E.U. Haxthausen, D.J. Vincent, M.S. George, *Invest. Radiol.*, 33(6), 336-40 (1998)
- [357] Transcranial Magnetic Stimulation with Simultaneous Undistorted Functional Magnetic Resonance Imaging: O. Josephs, B.S. Athwal, C. Mackinnon, J. Rothwell, R.S.J. Frackowiak, R. Turner, *NeuroImage* 9(6), S124 (1999)
- [358] Mental chronometry using latency-resolved functional MRI: R.S. Menon, D.C. Luknowsky, J.S. Gati, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95(18), 10902-7 (1998)

- [359] Diffusion-Weighted NMR Imaging Changes Caused by Electrical Activation of the Brain: James W. Prichard, Jianhui Zhong, Ognen A. C. Petroff und John C. Gore, *NMR in Biomed.*, 8, 359-364 (1995)
- [360] Apparent Water Diffusion Measurements in Electrically Stimulated Neural Tissue: V. Gulani, G.A. Iwamoto und P.C. Lauterbur, *Mag. Reson. Med.* 41(2), 241-246 (1999)
- [361] Magnetization Transfer Contrast in Electrically Stimulated Neural Tissue: V. Gulani, G.A. Iwamoto. P. Gor'kov, R. Subramanian, A.G. Webb, P.C. Lauterbur, *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 8, 2075 (2000)
- [362] A Method to Enhance Apparent Diffusion by External Currents: Kikuo Yamaguchi, Masaki Sekino, Norio Iriguchi, Shoogo Ueno, *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 9, 1545 (2001)
- [363] Toward direct mapping of neuronal activity: MRI detection of ultra weak transient magnetic field changes: Jerzy Bodurka, Peter A. Bandettini, *Proc. Hum. Brain Map.*, 964 (2001)
- [364] The 3-D Mapping of a Transcranial Magnetic Stimulator: Lisa Lim und Matthew Yee, <http://www.ugrad.physics.mcgill.ca/~myee/report.html> (1999)
- [365] Verfahren zur Erfassung und Auswertung von Messdaten und zur Durchführung des Verfahrens geeigneter Computer sowie Logikbaustein: Daniel Gembris, Patentschrift DE 1999 23 588 C2
- [366] TRUST: A Deterministic Algorithm for Global Optimization; J. Barhen, V. Protopopescu, D. Reister, *Science*, 276, 1094-1097 (1997)
- [367] The New ERA in Supervised Learning: D. Gorse, A. J. Shepherd, J.G. Taylor, *Neural Networks*, 10(2), 343-352 (1997)
- [368] <http://www.volumegraphics.com>

Index

- A_σ , 80
- B_0 -Feldstärke, 58
- B_1 -Feldgradient, 39
- B_1 -Feldgradienten, Diffusions-Bildgebung mit, 76
- T_2^* -Messung, 186
- 1D-Messverfahren, 76
- 7T, 39

- Abkühlprozess, 145
- Abschirmung, aktive, 76
- ADC, 75, 98, 120, 124, 125, 184
- ADC, Abnahme des, 124
- ADC, longitudinaler, 146
- ADC, transversaler, 146
- ADC-Wert, 99
- Akquisition, 145
- Aktivierung, 15
- Algorithmen, 12
- Anfangstemperatur, 146
- Anisotropie, 79, 119, 127, 129, 157, 161
- Anisotropie, fraktionale, 80
- Anisotropie, Grad der, 124
- Anisotropie, maximale, 124
- Anisotropie, relative, 80
- Ankunftszeit, 161
- Ansatzfunktion, 109
- Anschwellen, 124, 125
- Apfel, 122
- Areale, 15, 16
- Artefakt-Quelle, 183
- Artefakte, 53, 183
- Assoziationsbahn, 14
- Auflösung, 14
- Auflösung, höhere, 14
- Auflösung, maximale, 13
- Auflösung, räumliche, 11
- Aufspaltung, 162, 166
- Ausstülpung, 14
- Austausch, 134
- Autokorrelationsfunktion, 36
- Automat, zellulärer, 158
- Axon-Myelierung, 17, 125
- Axone, 11, 17
- Axone, Durchmesser der, 17
- Axone, unmyelierte, 17

- b-Faktor, 29
- b-Faktor, optimaler, 54
- b-Faktor, ortsabhängiger, 183
- b-Faktor-Abhängigkeit, 99
- B-Feld-Änderung, 184
- b-Tensor, 78
- Behandlungen, chemische, 13
- Betrachtungsweise, quantenmechanische, 10
- Bewusstsein, 10
- Bildaufflösung, 176
- Bilddatensätze, diffusionsgewichtete, 86
- Bilder, Bewegungskorrektur von diffusionsgewichteten, 65
- Bilder, diffusionsgewichtete, 52, 63
- Bildgebungsgradient, 72
- Bildkodierung, 176
- Bloch-Torrey-Gleichung, 28
- Blutfluss-Regulation, 12
- Blutgefäße, 17
- Bohrungsdurchmesser, 175
- BOLD-Effekt, 12, 74
- BOLD-fMRI, 87

Booster, 37
 Broca-Areal, 11
 Brodmann, 16
 Brustbildgebung, 176

 c.elegans, 10
 Carr, 30
 Cerebro-Spinal-Fluid, 14
 Cholin, 87, 100
 CJD, 123
 Cluster, neuronale, 15
 CoCoMac-Datenbank, 15
 COM, 111
 concomitant fields, 41
 Constraints, 11
 Corpus Callosum, 14, 124, 165, 235
 Cortex, 14
 Cortex, visueller, 14, 15
 Cortexareal, 15
 CPMG, 59
 CPMG-Sequenz, 30, 119
 Creutzfeldt-Jacob, 123
 Cryo-Schichtbilder, 14
 CSF, 14, 63, 118
 CSF-Artefakte, 71
 CSI, 65, 87
 Cyro-Sectioning, 13

 Dantec, 185
 Daten, statistische, 18
 Daten, technische, 175
 Datenübertragung, Geschwindigkeit der,
 17
 Datenbank, 15
 DC-Feld, 180
 Depolarisation, 11
 Details, mikroskopische, 17
 Dichte-Funktion, 36
 Diffusion, 57, 71, 77, 101, 125
 Diffusion, anisotrope, 11, 27, 77, 78,
 98
 Diffusion, freie, 71
 Diffusion, gehinderte, 99

 Diffusion, schnelle, 55
 Diffusion, simulierte, 164
 Diffusion-Tensor Imaging, 77
 Diffusions-Anisotropie, 23, 110, 123–
 127, 133
 Diffusions-Barriere, 98
 Diffusions-Gewichtungs-Periode, 37
 Diffusions-Gewichtungs-Phase, 79
 Diffusions-Gleichung, 27
 Diffusions-Gradient, 183
 Diffusions-Gradientenpuls, 37
 Diffusions-Gradientenspule, 183
 Diffusions-Hinderung, 123
 Diffusions-Koeffizient, 37, 77, 124
 Diffusions-Messung, 1, 31, 60, 123
 Diffusions-MR-Messung, 12
 Diffusions-MRI, 76
 Diffusions-NMR, 76
 Diffusions-Spektroskopie, 87
 Diffusions-Tensor, 25, 133
 Diffusions-Tensor-Bildgebung, 52, 133
 Diffusions-Tensor-Messung, 56
 Diffusions-Tensor-MR-Bildgebung, 16
 Diffusions-Term, 27
 Diffusionsanisotropie, 125–127
 Diffusionsbildgebung, 17
 Diffusionsbildgebung, Verzerrung, 60
 Diffusionsdauer, 35
 Diffusionsellipsoid, 134
 Diffusionsgewichtung, 30, 72, 73
 Diffusionsgewichtung, isotrope, 79
 Diffusionsgewichtung, Messung ohne,
 77
 Diffusionsgleichung, 164
 Diffusionsgradient, 71, 86, 134, 176
 Diffusionsgradient, Richtung, 86
 Diffusionskoeffizient, 26, 30, 54, 117,
 125
 Diffusionskoeffizient, extrazellulärer,
 124
 Diffusionskoeffizient, intrazellulärer, 124
 Diffusionskoeffizient, longitudinaler, 127
 Diffusionskoeffizient, mittlerer, 124

Diffusionskoeffizient, transversaler, 125, 127
 Diffusionskoeffizient, Wasser, 96
 Diffusionskoeffizient, Zeitabhängigkeit des, 106
 Diffusionskoeffizienten, Berechnung der, 183
 Diffusionslänge, 24
 Diffusionsmedium, 146
 Diffusionsmessung, 23, 39, 185
 Diffusionsmessung, Empfindlichkeit einer, 37
 Diffusionsmessungen, Anwendung von, 12
 Diffusionspropagator, 112
 Diffusionsprozesse, langsame, 182
 Diffusionssimulation, 164, 167, 169
 Diffusionssimulations-Ansatz, 161, 168
 Diffusionstensor, 11, 26, 77, 85, 134
 Diffusionstensor, Elemente des, 78
 Diffusionstensor, Spur des, 78, 79
 Diffusionstensor-Bildgebung, 86
 Diffusionstensordaten, 161
 Diffusionsverhalten, 133
 Diffusionszeit, 24, 106, 123–125, 182
 Diffusionszeit, kurze, 37
 Diffusionszeiten, lange, 35, 36
 Diffusivität, intrazelluläre, 124
 Diffusivität, mittlere, 125
 DQC-Bildgebung, 90
 DT-Bildgebung, 133
 DT-Messungen, Resultate von, 123
 DT-MRI, 156
 DT-MRI-Daten, 128, 169
 DT-MRI-Studie, 127
 Durchlässigkeit, 98
 Dynamik, 10

 Echo, nicht-lineares stimuliertes, 39
 Echo-Planar-Bildgebung, 37
 Eddy-Current-Artefakte, 60
 Eddy-Current-Felder, 64
 EEG, 1
 EEG-Signal, 181
 Eigenmoden-Ansatz, 111
 Eigenvektor, dominanter, 156–158, 161, 169
 Eigenvektoren, dominante, 156
 Eigenwert, 134, 156
 Eikonal-Gleichung, 161
 Einbuchtung, 14
 Einfärbung, 13
 Einheit, funktionale, 17
 Einheitskugel, Polarkoordinaten-Repräsentation der, 135
 Einstein-Formel, 26
 Elektrode, 181
 Elektrokonvulsion, 177
 Elektronenmikroskopie, 13
 Elektrophysiologie, 15
 Elementarprozesse, 15
 Elemente des Diffusionstensors, 78
 Ellipsoid, 133–135
 Empfindlichkeit, 184
 Entropie, 16
 Entwicklung, 127
 Entwicklungsphase, 127
 EPI, 56, 57
 EPI-Bilder, 58
 EPI-Readout, 58
 EPI-Sequenz, 37
 EPSI, 87
 Erdöl-Industrie, 100
 Ergebnisse, experimentelle, 123
 Erhöhung, artifizielle, 53
 Erkrankung, 123
 Erwartungs-Maximierung, 163
 Erythrozyt, 102, 122

 Färbetechnik, 16
 FA, 80
 FA-Index, 133
 Fadenwurm, 10, 196
 Faktoren, genetische, 18
 Faser-Dichte, 17
 Faser-Durchmesser, 17

Faserbündel, 11, 14, 127, 166
 Faserbündel, myelierte, 16
 Faserbündel, orthogonale, 134
 Faserbündel, parallele, 134
 Faserbündelaufspaltung, 168
 Faserbahnen, sich küssende, 163
 Faserstruktur, 169
 Fast-Marching-Methode, 161, 166
 Fehler, statistischer, 53, 74
 Fehler, systematischer, 74
 Fehlerfortpflanzung, 52
 Feld, inhomogenes, 77
 Feldänderung, 184, 185
 Feldänderung, elektrische, 184
 Feldberechnung, 180
 Feldstärke, 183
 Fiber-Tracking, 156, 158, 163, 164
 Field-Mapping, 186
 FIRE, 1, 2, 226
 FIRE-Projekt, 2, 12
 FLASH-Readout, 58
 Flip-Winkel, 57
 fMRI, 10
 FoV, 176
 Front, 161
 Front, Geschwindigkeit der, 161
 Front-Linie, 161
 Frontpunkt, 161

 Ganzkörpergradientenspule, 175, 176
 Gasphase, 88
 Geburt, 127
 Gehirn, 10
 Gehirn, erwachsenes menschliches, 17
 Gehirn, lebendes, 11
 Gehirn, menschliches, 11
 Gehirn, Organisation des, 11
 Gehirn-Gewebe, 13
 Gehirn-Kartierung, 10
 Gehirn-Parzellierungs-Schemata, 15
 Gehirn-Struktur, makroskopische, 14
 Gehirnaktivität, simulierte, 16
 Gehirnbilder, 58

 Gehirnbildgebung, anatomische, 1
 Gehirnbildgebung, funktionale, 1, 88
 Gehirngewebe, Klassifikation von, 14
 Genu, 14
 Geometrie, fraktale, 114
 Geometrie, stochastische, 23
 Geometrie-Skalierung, 145
 Gerade, 158, 162
 Geschwindigkeit, 98, 161
 Geschwindigkeits-Korrelations-Funktion,
 26, 27
 Geschwindigkeits-Korrelations-Zeit, 27
 Gewebe, 127
 Gewebe, neuronales, 115
 Gewebe, pflanzliches, 123
 Gewundenheit, 124
 Gitter-Anisotropie-Index, 81
 Glaskugel-Phantom, 185
 Gleichstrom, schwacher, 179
 Gleichung, quadratische, 167
 Glycerin, 146
 GM, 14, 17, 99, 115, 123, 125, 141,
 156
 GM-Volumen, 127
 Gradienten, leistungsfähige, 123
 Gradienten-Oszillationen, sinusförmige,
 36
 Gradienten-Schaltzeit, 175
 Gradientenabstiegsverfahren, 162
 Gradientenfelder, Eddy-Current-bedingte,
 60
 Gradientenfelder, oszillierende, 36
 Gradientenpulse, Reproduzierbarkeit
 der, 37
 Gradientenspule, 22, 23, 37, 40, 42,
 43, 57, 176
 Gradientenstärke, 76
 Gradientenstärke, maximale, 175
 Gradientenverstärker, 37
 Gradientenverstärker, Leistungsaufnahme,
 175
 GRASE, 57
 Gray Matter, 14

Grundlagen, neurobiologische, 12, 13
 Grundlagen, physikalische und methodische, 12
 Gruppe, 126
 Gwebe, gesundes, 125
 Gyri, 14

 Haupt-Kompartiment, 14
 Hauptachse, 134
 Hauptachsentransformation, 134
 HF-Empfangsverstärker, 69
 HF-Feld, Verzerrungen des, 183
 HF-Filter, 183
 HF-Spule, 39, 88
 Hintergrund-Gradient, 37, 72
 Hintergrundgradient, 72
 Hirnareale, 10, 17, 196
 Hirnareale, makroskopische, 15
 Hirnsubstanz, graue, 11, 14
 Hirnsubstanz, weisse, 11, 12, 14
 Hirnverletzung, 124
 Histogramm, 15
 Hochfeld-Scanner, 176
 Hohlräume, 14
 Hydrathülle, 184
 Hyperbel, 54

 Ikosaeder, 133
 Information, mikroskopische, 18
 Informationen, anatomische, 13
 Informationsübertragung, parallele, 11
 Informationsfluss, 181
 Informationsverarbeitung, neuronale, 11
 Inversionsproblem, 23
 invivo, 17, 18
 Invivo-Gehirnbildgebung, 77
 Invivo-Messung, 11
 Invivo/post-mortem-Vergleich, 123
 Ion, 184
 Isofläche, 133, 164–166
 Isolator, elektrischer, 17
 Isolinie, 164–166, 168

 IVIM-Modell, 115
 iZQC, 91

 Kante, 88
 Kartierung, 17
 Kartierung, funktionale, 10, 18
 Kartierung, nicht-invasive, 17
 Katze, 15
 Kickermagnet, 182
 Knoten, 16
 Kobalt(II)-Chlorid, 16
 Kohärenz, 169
 Kommissurenbahn, 14
 Kompartiment, 134, 135
 Komplexität, funktionale, 16
 Konnektivität, 196
 Konnektivität, anatomische, 11
 Konnektivität, neuronale, 10, 15
 Konnektivität, Rekonstruktion neuronaler, 1, 12
 Konnektivitäts-Information, 11
 Konnektivitäts-Matrix, 15
 Konnektivitätsdaten, 15
 Konnektivitätsdaten, neuroanatomische, 16
 Konnektivitätsmatrix, 15, 162
 Konnektivitätsmodell, 169
 Kontrastverstärkung, 16
 Kontroll-Gruppe, 127
 Konzentrationswert, 166
 Koordinatenachse, 134
 Kopf-Fixierung, 140
 Kopf-Orientierung, 79
 Kopfgradientenspule, 175, 176
 Korrektur, 53
 Korrelationen, anatomisch-funktionale, 13
 Kovarianz-Matrix, 173
 Krümmung, 166
 Krümmungsradius, 167
 Kreatin, 100
 Kugelphantom, 146
 Kunststoff-Kügelchen, 122

Läsion, 11
 Laktat, 87
 Laktat-Konzentration, 87
 Larmor-Frequenz, 28
 Lasermikroskopie, konfokale, 13
 Leistungen, kognitive, 13
 Level-Set-Theorie, 160
 Lichtmikroskopie, 13
 Line-Scan-Methode, 58
 Liniensuche, 226

 Mäuse-Gehirn, 123
 Möhre, 123
 MAD, 133
 MAD-Messung, 133
 Magnet-Stimulation, transkranielle, 11
 Magnetfeld, inhomogenes statisches,
 77
 Magnetisierung, 111
 Magnetisierung, longitudinale, 71
 Magnetisierung, transversale, 28, 30
 Magnetization-Transfer, 12
 Magnitudenbilder, 53
 Maispflanze, 122
 Makaken-Affe, 15
 Makaken-Gehirn, 15
 Mangan, 16
 Maxima, 71
 Maxwell-Effekt, 183
 Maxwelleffekt, 69
 Maxwellgleichungen, 41
 Medien, anisotrope, 25
 Medulla, 126
 MEG-Daten, 127
 MEG-Signal, 127
 Membran, 123
 Mensch, 11
 mental chronometry, 181
 Merkmale, mikrostrukturelle, 1
 Messsignal, 36
 Metaboliten-Signal, 87
 Methode, elektrophysiologische, 15

 Methodik, Defizit in der neuroanato-
 mischen, 11
 Mikrodynamik, 2, 12
 Mikrostruktur, 2, 12, 17
 Minima, 71
 Mischterm, 73, 75
 Mischterme, 52
 Mitra, 106
 Modell, analytisches, 180
 Modell, anatomisches, 173
 Modellannahme, 13
 Modelle, funktionale, 13
 Modellparameter, 169
 Molekularbewegung, Brown'sche, 22
 MONET-Effekt, 97
 Monte-Carlo-Simulation, 78, 97, 100,
 101, 106, 109, 169
 Motor-Cortex, 14, 180
 MQC, 90
 MQC-Messung, 92
 MR-Bilder, Differenzbild von diffusi-
 onsgewichteten, 60, 61
 MR-Bildgebung, 179
 MR-Diffusions-Bildgebung, 12
 MR-Diffusionsbildgebung, 17
 MR-Diffusionsmessmethode, 28
 MR-Diffusionsmessung, 26
 MR-Echtzeitbildgebung, funktionale,
 1
 MR-kompatibel, 183, 185
 MR-Messung, 17, 183
 MR-Sequenz, anatomische, 16
 MR-Vision-Scanner, 175
 MShot, 55
 Multi-Angle-Diffusion, 133
 Mutual Information, 64
 Mutual-Information-Maß, 64
 myeliert, 16, 17
 Myelierung, 127
 Myelinscheide, 17
 Myokard-Gewebe, 123

 N-Acetylaspartat, 100

Näherungsformel, 106
 Nervenbahn, 14, 16, 185
 Nervenfaserverbündel, 11
 Nervenfaserverbündel, 14, 16
 Nervenfasern, 17, 18
 Nervenfasern, dünnste, 13
 Nervenfasern, unmyelinisierte, 123
 Nervenfasern, Verlauf einzelner, 2
 Nervenimpulse, 127
 Nervenstimulation, 176
 Nervenstrang, 156
 Netz-Topologie, 15
 Netze, neuronale, 16
 Netzwerk, Konnektivität eines neuronalen, 10
 Netzwerke, künstliche neuronale, 11
 Netzwerke, stochastische, 16
 Neuroanatomie, Untersuchungsmethoden der, 13
 Neurone, 123
 Neurone, Struktur einzelner, 15
 Neutronen-Zerfall, 24
 Neutronenstreuung, 24
 NMR-MOUSE, 77
 NMR-Parameter, 119
 NMR-Spektrometer, 70, 76
 Nucleus Centralis, 14

 Oberflächengradientenspule, 2, 12, 39, 52, 95, 175–177
 Objective Relational Transformation, 15
 OGSE, 36
 Optimierung, 11
 Optimierung, Verfahren zur nicht-linearen, 2
 Optimierungskonzept, 17
 Optimierungsverfahren, 226
 ORT, 15
 orthogonal, 134

 Packungsdichte, 17
 Partial-Voluming, 99, 133, 134

 Pedunculus Cerebrus, 126
 perfundiert, 115
 Perfusion, 184
 Permanent-Magnet, 77
 Permeabilität, 124
 Permeabilitäts-Koeffizient, 98
 PET, 10
 PET-Messungen, 17
 PGSE, 31
 PGSE-Messung, 110
 Phantom, 145, 146
 Phased-Array-Spule, 1
 Phasenkorrektur, 40, 45, 58, 60, 192
 Phasenkorrektur-Verfahren, 60
 Phosphokreatin, 87
 Phospholipide, 17
 Phosphor-Kreatin, 100
 Physik, klassische, 10
 Pickup-Spule, 179
 Point-Spread-Function, 55
 Polymere, 163
 Polymerfaserverbündel, 146
 Polymerfasern, 146
 Pons, 126
 Porous-Media-Theorie, 122, 123
 Post-mortem-Gehirn, 169
 Post-mortem-Studie, 13, 16
 Preemphasis, 40
 Probability-Map, 169
 Probability-Maps, 169
 Proband, 126
 Projection-Reconstruction-Methode, 58, 76
 Projektionsbahn, 14
 Propagator, 24–26, 35, 100, 109, 133
 Propagator, gemittelter, 26, 35
 Propagator-Formalismus, 24
 PS-Näherung, 146
 PSF, 55, 56
 Puls, bipolar, 185
 Puls, monophasischer, 178
 Pulsed-Gradient-Spin-Echo, 31
 Pulssequenz, 78

Purcell, 30
 Pyramidal-Trakt, 126

 q-Space, 23, 36
 q-Space-Formalismus, 26
 q-Space-Imaging, 23, 26, 35, 36, 100,
 106, 109–111, 115, 123, 134
 q-Space-Messung, 123
 Quellen-Lokalisation, 181

 Rückenmarksverletzung, 125
 RA, 80
 Radiatio Optica, 14
 random walker, 169
 Random-Walk, 114
 RARE, 56, 57
 Ratte, 125, 127
 Ratten-Gehirn, 127
 Rattenhirn, 123
 Raum, extrazellulärer, 120, 124
 Raum, intrazellulärer, 120
 Rauschen, 53, 63, 69, 78, 156, 163
 Rauschen, Gauss-verteilt, 53
 Rauschen, nicht-Gauss-verteilt, 53
 Rechnerentwicklung, Fortschritte der,
 14
 Referenzhirn, 169
 Referenzvektor-Optimierung, 226
 Regularisierungs-Verfahren, 156
 Reizweiterleitung, 180
 Relaystation, 14
 Resonanz, kernmagnetische, 11
 Resonanzfrequenz, 77
 Review-Paper, 12
 Richtung, 133, 134
 Richtung, longitudinale, 125
 Richtungs-Anisotropie, 100
 Richtungsänderung, 156
 Ringspule, 179
 ROI, 78
 ROI-Zeitreihe, 186
 rTMS, 177
 RTOP, 35

 S/V-Map, 123
 Schädeloberfläche, 184
 Schichten, dünne, 13
 Schizophrenie, 127
 Schlaganfall, 124, 127
 Schlaganfall-Diagnostik, 12
 Schmetterlingsspule, 179
 Schnitt, axialer, 14
 Schnittbilder, 169
 Schnittprobe, 13
 Schwankung, interindividuelle, 17
 Segmentierung, 156
 Sehnerv, 127
 Sekundärfelder, 41
 Selbstdiffusion, 25
 Selbstdiffusionskoeffizient, 25
 Selbstdiffusionstensor, 26, 27
 Sellerie, 123
 Session, 140
 Siedepunkt, 145
 Signal-Sphäroid, 135
 Signal-zu-Rausch-Verhältnis, 78, 87
 Signalabnahme, diffusions-bedingte, 72
 Signale, sensorische, 14
 Simulation, 31, 101, 105, 164, 169
 Simulation, physikalische, 168
 Single-File-Diffusion, 115
 Single-Shot-Trace-Messung, 79
 Skaleninvarianz, 145
 Skalierungsverhalten, 175
 Small-World, 16
 Snapshot-FLASH, 58
 SNR, 30, 34, 53, 58, 87, 90, 176
 SNR-Wert, 169
 SP-Näherung, 146
 Spalt, 10
 Speicheranforderung, 14
 Speicherung, digitale, 14
 Spin-Diffusion, 22
 Spin-Tagging, 71
 Splenium, 14
 Sprache, 11
 Spule, 176–179, 186

Spulengeometrie, 43
 SShot, 55, 58
 SShot-EPI, 56
 SShot-Sequenz, 56
 SShot-STEAM, 58
 Störanfälligkeit, 163
 staining, 13
 Staining-Methode, 16
 Startpunkt, 161
 STEAM, 38, 58, 59, 108
 STEAM-Diffusions-Bildgebung, 58
 STEAM-Präparation, 58
 STEAM-Sequenz, 39, 65
 Stejskal-Tanner-Methode, 31
 Stejskal-Tanner-Sequenz, 74
 Stickstoff, flüssiger, 13
 Stimulation, 180
 Stimulations-Paradigma, 17
 stimulieren, elektrisch, 15
 Ströme, elektrische, 128
 Strömung, 71, 146
 STRAFI, 76, 77
 Streamline-Ansatz, 168
 Streamline-Berechnung, 159
 Streckung, 127
 Streufeld, 76
 Struktur, anatomische, 1
 Strukturen, anatomische, 14
 Sub-Diffusion, 114
 Substanz, weisse, 17
 Sulci, 14
 Super-Diffusion, 114
 Supraleiter-Magnet, 76
 Suspension, 122
 Suszeptibilitäts-Unterschiede, räumliche, 72
 Suszeptibilitätsartefakte, 58
 Synapsen, chemische, 10
 Synapsen, elektrische, 10
 System, biologisches, 12
 Systemzustand, 124
 Teilchen-Beschleuniger, 182
 Teilchenstrahl, 182
 Temperatur, 145, 146
 Temperatur-Abklingkonstante, 146
 Temperaturänderung, 146
 Temperaturgradient, 70
 Tensor, 133, 134
 Thalamus, 14
 Tiere, 11
 Time-of-Arrival-Map, 166
 TMS, 11, 128, 177, 182
 TMS-Diffusionsmessung, 185
 TMS-Gerät, 95, 178, 183, 185
 TMS-Puls, 179, 180, 185
 TMS-Schaltung, 179
 TMS-Spule, 2, 123, 178–180, 183, 185
 TMS-Strompuls, 180
 Tomatenpflanze, 122
 Topologie, hierarchische, 16
 Tracer, 15, 16
 Tracer, chemischer, 15
 Tracer-Untersuchung, 15
 Tracking-Algorithmus, 156
 Tracking-Verfahren, 161, 162
 Trajektorie, 111, 156–159, 162, 163, 166, 169
 Trajektorien-Verlauf, 162, 165
 Trajektorienberechnung, 157, 160, 162, 166
 Trajektorienberechnung, Abbruch der, 156
 Trigger-Leitung, 185
 Triggerpuls, 185
 Tumor, 123, 127
 Turbulenz, 146
 U-Fasern, 14
 Ultra-Mikrotom, 13
 Untersuchung, elektronen-mikroskopische, 127
 Vakuuole, 123
 Varianz, 78, 133
 Vektoren, polare, 78

Ventrikel, 14
 Verarbeitung, digitale, 14
 Verarbeitungsschritt, 13
 Verbindungen, interhemisphärische, 14
 Verbindungen, intrahemisphärische, 14
 Verbindungen, makroskopische, 196
 Verbindungen, synaptische, 11
 Verhaltensänderung, 11
 Verlauf, räumlicher, 14
 Vernetzung, neuronale, 11
 Vernetzungsgrad, 15
 Verstärkungsprozesse, nicht-lineare, 11
 Viskosität, 146
 Viskosität, dynamische, 146
 Viskosität, kinematische, 146
 Visualisierung, 134, 135
 Volume-Ratio, 80
 Volumenanteil, 17
 Volumenanteil, zellulärer, 125
 Vorzeichen, 156
 Vorzeichenwechsel, 166
 Voxel, 133, 157, 158
 Voxel-Substruktur, 133
 Voxelgröße, 176
 Voxelkantenlänge, 18
 VR, 80

 Wärmeausbreitung, 101
 Wachstums-Regulation, 18
 Wachstumsprozesse, 18
 Wahrscheinlichkeit, 168, 169
 Wahrscheinlichkeits-Level, 169
 Wasser, 14, 145, 146
 Wasser, freies, 126
 Wasser, gebundenes, 126
 Wasser-Diffusion, 11, 124
 Wasserkonzentration, Abnahme der,
 126
 Wassermoleküle, 22
 White Matter, 14
 WM, 14, 17, 99, 125–127, 141, 156,
 234
 WM-Volumen, 17

 x-Richtung, 41, 57, 64, 70, 91, 92, 104,
 131, 153
 Xenon, 88
 Xenon, hyperpolarisiertes, 88

 y-Richtung, 41, 42, 57, 70, 91, 92, 131

 z-Gradient, 42
 z-Richtung, 41, 42, 45, 57, 70–73, 113,
 153
 Zellableitung, 15
 Zelldurchmesser, mittlerer, 122
 Zellmembran, 11, 125
 Zero-Quantum-Coherences, 12
 ZQC, 90, 91
 ZQC-Bildgebung, 91
 ZQC-Sequenz, 91
 ZQC-Signal, 91

Erklärung

Hiermit wird versichert, dass ich die vorliegende Promotion selbständig und ohne unzulässige Hilfe angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen dieser Arbeit, die anderen Werken in Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall kenntlich gemacht habe.

(Daniel Gembris)

Lebenslauf

Persönliche Daten:	Daniel Gembris Stegerstr.5 D-52428 Jülich-Welldorf D.Gembris@fz-juelich.de geb. am 23.06.1973 in Dortmund, ledig Staatsangehörigkeit: Deutsch Vater: Berthold Gembris (Industriekaufmann) Mutter: Ulrike Gembris, geb. Hiby (Drogistin)
Schulbildung: 1980 - 1984 1984 - 1993	Lieberfeld-Grundschule in Dortmund Goethe-Gymnasium in Dortmund, Abitur: 2.0 Extrakurrikulares Engagement: - Schülervereiner im Fach Informatik ab 2/1991 - Leiter der Arbeitsgemeinschaft "naturwissenschaftliche Informatik" ab 9/1992
Nebentätigkeiten als Selbständiger: 1987-1994	Insgesamt 47 Entwicklungen und Veröffentlichungen in den Fachgebieten Physik, Mathematik, Informatik und Elektrotechnik Publikationen in den Zeitschriften c't, ELEKTOR, KICKSTART, AMIGA etc. sowie Vermarktung eigener Entwicklungen. 1/1993 Patentanmeldungs-Offenlegung Projektpräsentationen: - 2/1991 und 1992 Jugend forscht bei Hoesch Dortmund - 5/1992 Jugend & Technik von VDI bei RWE Essen
Hochschulstudium: 10/1993 - 09/1998 10/1995 04/1997 - 09/1998	Universität Dortmund Studium der Physik Vordiplom: gut Physik-Diplomarbeit am Institut für Medizin im Forschungszentrum Jülich (FZJ) in der MR-Forschung: Echtzeitverarbeitung in der funktionalen Kernspintomographie (FIRE: Functional Imaging in REal-time). Hauptpraktikumsbericht, Vorträge, Patentanmeldungen und Publikationen. Diplom-Gesamtnote: "sehr gut" (Prüfungen in 1. Festkörper-Theorie, 2. experimentelle Festkörperphysik, 3. Chaostheorie & Biophysik und 4. Biochemie)
10/1998 - 06/2001	Physik-Dissertation Thema: Rekonstruktion neuronaler Konnektivität mittels kernmagnetischer Resonanz. Doktorvater und Betreuer: Prof. Dr. Dieter Suter, Inhaber des Lehrstuhls für Experimentelle Physik IIIa an der Universität Dortmund Erhalt zweier Anerkennungs schreiben vom FZJ-Vorstand
Berufstätigkeit: 04/1997 - 09/1998	Studentische Hilfskraft am Institut für Medizin im Forschungszentrum Jülich, Abteilung MR (Magnetische Resonanz)
10/1998 - 09/2001	Wissenschaftliche Hilfskraft in der MR-Forschung am IME im FZJ
10/2001 -	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Andreas Engel im IME (Postdoc-Stipendium des neurowissen- schaftlichen Graduiertenkolleg der Universität Düsseldorf)
Besondere Kenntnisse:	Fremdsprachen: Englisch - fließend in Wort und Schrift Latein - (großes) Latinum EDV: LaTeX, HTML, Programmierung in C(++), Java, Assembler und Pascal; Führerschein Klasse 3
Spezielle Fähigkeiten:	Organisationstalent und Kreativität
Jülich, 12.November 2001	Daniel Gembris