

Untersuchung der mikroskopischen
Struktur weißer Substanz mit Doppel-
Wellenvektor-Diffusionsgewichteter
MRT-Bildgebung

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

des Department Physik

der Universität Hamburg

vorgelegt von

Yasar Can Goedecke

aus Hamburg

Hamburg

2015

Gutachter der Dissertation:	Dr. Jürgen Finsterbusch Prof. Dr. Dieter Horns
Gutachter der Disputation:	Prof. Dr. Caren Hagner Dr. Jürgen Finsterbusch Prof. Dr. Dieter Horns Prof. Dr. Alexander Lichtenstein Prof. Dr. Florian Grüner
Datum der Disputation:	17. September 2015
Vorsitzende des Prüfungsausschusses:	Prof. Dr. Caren Hagner
Vorsitzende des Promotionsausschusses:	Prof. Dr. Daniela Pfannkuche
Dekan der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften:	Prof. Dr. Heinrich Graener

Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind Untersuchungen von Methoden der Doppel-Wellenvektor-Diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung, welche Informationen über die mikroskopische Struktur der weißen Substanz zugänglich machen.

Dabei wurden zunächst modellfreie Verfahren betrachtet, mit welchen die geometrische Struktur einer diffusionsbeschränkenden Pore direkt aus dem Messsignal rekonstruiert werden kann. Es zeigte sich, dass diese Verfahren aus physikalischen und technischen Gründen nicht direkt am menschlichen Gewebe eingesetzt werden können.

Im weiteren Verlauf wurde darum eine Methode entwickelt welche ein Gewebemodell der weißen Substanz zugrundelegt und ein spezielles Messverfahren verwendet. Die Untersuchung dieser Methode erfolgte an simulierten Modellsystemen sowie anhand von in vivo Messungen an gesunden Probanden. Es zeigte sich dabei, dass die Gewebeparameter der Modellsysteme mit sehr hoher Präzision bestimmt werden können und die Ergebnisse der Messungen am menschlichen Gewebe reproduzierbar, stabil und plausibel sowie in guter Übereinstimmung mit der Literatur sind.

Es konnte somit ein Verfahren entwickelt werden, welches Zugang zu mikroskopischen Eigenschaften der weißen Substanz wie dem mittleren Axondurchmesser in einem Faserbündel, der Orientierung des Faserbündels und dessen Volumenanteil, die mittlere Größe und den Volumenanteil von Zellkörpern sowie den freien Diffusionskoeffizienten im Extrazellularraum verschafft. Aufbauend darauf kann nun in neurowissenschaftlichen und klinischen Studien untersucht werden, welcher Erkenntnisgewinn aus den hier zugänglich gemachten Gewebeparametern für die klinische Diagnostik und neurowissenschaftliche Forschung gezogen werden kann.

Abstract

The topic of the presented work is the study of the microstructure of white matter using Diffusion-Weighted Double Wavevector MR Imaging.

In order to do so at first model-free methods have been considered using which the geometric structure of a diffusion-limiting pore may be reconstructed directly. It turned out, however, that these methods are not directly applicable to human tissue due to physical and technical limitations.

Therefore, in the further course of the work, a method which uses specific tissue models of white matter and a particular measurement protocol has been developed. The investigation of this method has been carried out with both simulated model systems and in vivo measurements of healthy volunteers. It is shown that the tissue parameters of the model system can be determined with very high precision and that the results of the measurements with human tissue are reproducible, stable, plausible and in good agreement with literature.

Hence a method has been designed which provides access to the microscopic properties of white matter like the mean axon diameter in a fiber bundle, the orientation of the fibre bundle and its volume fraction, the mean size and volume fraction of cell bodies as well as the coefficient of free diffusion in the extracellular space. Based on these results neuroscientific and clinical studies can now be performed to determine which insights for clinical diagnostics and neuroscientific research may be gained from the tissue parameters made accessible.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Zielsetzung	vii
1 Grundlagen	1
1.1 Physiologische Grundlagen	1
1.1.1 Neurone	1
1.1.2 Axone	2
1.1.3 Gliazellen	2
1.1.4 Gewebsflüssigkeit und Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (CSF) . .	3
1.2 Grundlagen der MRT	3
1.2.1 Prinzipieller technischer Aufbau und Funktion eines MRT	3
1.2.2 Die Bloch-Gleichung	4
1.2.3 Signalerzeugung	11
1.2.4 Signalverarbeitung	15
1.2.5 Bildgebung	16
1.3 Grundlagen der Diffusionswichtung	20
1.3.1 Prinzip der Diffusionswichtung	21
1.3.2 b -Werte	23
1.3.3 Signalberechnung im statistischen Teilchenbild	26
1.3.4 Multiple Diffusionswichtung nach Mitra	30
1.3.5 Signalberechnung durch Lösen der Bloch-Torrey-Gleichung . . .	36
2 Methoden	41
2.1 Simulationsprogramm	41
2.2 Messungen	42
2.3 Fitprogramm	43
3 Modelle und Verfahren	47
3.1 Verfahren zur Rekonstruktion der mikroskopischen Geometrie des Gewebes	47
3.2 Modellbasiertes Verfahren	50
3.2.1 Etablierte und neue Modelle	50
3.2.2 Modell dieser Arbeit	56
4 Ergebnisse zum modellfreien Verfahren	78
4.1 Abschätzung der Teilchenzahl	78
4.2 q -Raum-Abtastung	79
4.3 Vergleich der Poren-Rekonstruktionsverfahren	80
4.3.1 Geometrie-Rekonstruktion	81
4.3.2 Rausch- und Fehleranfälligkeit	81

4.3.3	Teilchenzahl	82
4.3.4	Größen-, Form- und Orientierungsverteilung der Poren	83
4.3.5	Unbeschränkter Diffusionsanteil	84
4.3.6	Umsetzbarkeit mit realistischen Sequenzparametern	84
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	88
5	Ergebnisse zum modellbasierten Verfahren	89
5.1	Simulationen	89
5.1.1	Generelle Durchführbarkeit der Parameterrekonstruktion	90
5.1.2	Wahl der Fitparameter	92
5.1.3	Eindeutigkeit der Fitergebnisse, Startwerte des Fits, Fitfunktion und Rauschen	98
5.1.4	Größenverteilung	106
5.2	Messungen	109
5.2.1	Phantom	109
5.2.2	Probandenmessungen	111
5.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	145
6	Diskussion	147
6.1	Diskussion der modellfreien Verfahren zur Geometrierekonstruktion	147
6.2	Diskussion des modellbasierten Verfahrens	149
6.2.1	Fehlergrößen und Fehlerquellen	149
6.2.2	Erweiterungen des Gewebemodells	151
6.2.3	Vergleich mit anderen Verfahren	151
6.2.4	Anwendungsmöglichkeiten und klinischer Nutzen	153
7	Zusammenfassung und Ausblick	156
A	Signalentwicklung nach Mitra	157
A.1	Kugelförmige Poren	158
A.2	Zylinderförmige Poren	160
A.2.1	Gradientenebene in der Zylinderebene	161
A.2.2	Gradientenebene senkrecht zur Zylinderebene	162
A.2.3	Zylinderförmige Poren im ebenen PA-Schema	164
B	b-Werte der Sequenzen	167
C	Lösungen der Eigenwertgleichung der MCF-Methode	168
C.1	Kreisförmige Pore	168
C.2	Zylinderförmige Pore	170
C.3	Kugelförmige Pore	171
C.4	Beschränkung der Matrixdimension	174
D	Karten der Gewebeparameterfits	176
E	Signalkurven	184

Einleitung und Zielsetzung

Es ist eines der bedeutendsten Ziele der modernen medizinischen Diagnostik, Informationen über das Innere des Körpers und seiner Organe zu erhalten, ohne ihn zu beschädigen. Eine Methode der nicht-invasiven Bildgebung ist die Magnetresonanztomographie (MRT), die sich die magnetischen Eigenschaften von Geweben und Organen zunutze macht. Die MRT basiert auf der Erzeugung eines messbaren Signals durch resonante Anregung der magnetischen Momente von Atomkernen in äußeren Magnetfeldern. Das magnetische Moment der Kerne ist bedeutend schwächer als das der Elektronenspins und des Bahndrehimpulses der Elektronen, doch in der Regel sind die magnetische Momente der Kerne nur schwach von den Anregungs- und Bindungszuständen der Atomhülle abhängig, die in biologischen Systemen auch nur unzureichend bekannt und hochkomplex sind. Die magnetischen Kernmomente sind darum hervorragend geeignet, um Informationen über die Struktur beliebig komplexer biologischer Gewebe zu erhalten, die mit der MRT in Form von hochaufgelösten Schichtbildern visualisiert werden können. Die MRT hat sich dabei in einem breiten Feld der klinischen Diagnostik etabliert und ist aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Ein Beispiel der Anwendung ist die frühzeitige Lokalisierung und Klassifizierung von Gehirnfarkten (Schlaganfällen) durch diffusionsgewichtete Bildgebung, die für eine erfolgreiche Therapie entscheidend ist. Die dabei erreichten Auflösungen der Bilddaten moderner MR-Tomographen liegen in der Größenordnung von $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ und erhöhen sich bei den experimentellen Prototypen auf Werte in der Größenordnung von $100\text{ }\mu\text{m} \times 100\text{ }\mu\text{m}$.

Mit Techniken wie der diffusionsgewichteten Bildgebung ist es zudem auch möglich, Informationen über Strukturen von Gewebe zu bekommen, die weit jenseits der Auflösungsgrenze derzeitiger MR-Tomographen liegen. Dies basiert auf der Tatsache, dass die zur Bildgebung genutzten Wassermoleküle im Zeitraum von wenigen Millisekunden mittlere Diffusionsstrecken von wenigen Mikrometern zurücklegen. Nach der resonanten Anregung der magnetischen Kernmomente gibt es ein gewisses Zeitfenster, in dem die angeregten Kerne genutzt werden können, um ein MRT-Bild zu akquirieren (welches durch die Relaxationszeiten definiert wird, siehe Abschnitt 1.2.2.2). Außerdem zeigt sich, dass die Wassermoleküle während der Zeitspanne, in der es physikalisch möglich ist, ein MRT-Bild nach einer Anregung zu akquirieren, gerade die zugrundeliegenden Strukturen, wie Zellen, Axone usw., durchqueren können und somit Informationen über die sie umgebenden Geometrien tragen.

Es ist die grundlegende Motivation dieser Arbeit, das Prinzip der diffusionsgewichteten Bildgebung zu nutzen und daraus Methoden zu entwickeln, um Informationen über die mikroskopische Struktur von Gewebe zugänglich zu machen, die ansonsten nur über invasive Untersuchungsmethoden erreicht werden können. Es wurde im Rahmen dieser Arbeit darum damit begonnen, modellfreie Verfahren zu untersuchen, welche eine direkte Rekonstruktion einer diffusionsbeschränkenden Geometrie aus dem Messsignal erlauben. Da man mit derartigen Verfahren jedoch schnell an technische

und physikalische Grenzen stößt, wurde im weiteren Verlauf der Arbeit ein modellbasiertes Verfahren entwickelt, welches mit Doppel-Wellenvektor-Diffusionsgewichteter MRT-Bildgebung Informationen über die Mikrostruktur der weißen Substanz zugänglich macht. Hierzu wurde die Arbeit von Koch und Finsterbusch [57] und Avrem et al [58] weitergeführt, welche bereits in vivo für Axonfaserbündel mit bekannter Orientierung die Funktionalität der Größenbestimmung der Axone mittels Doppel-Wellenvektor-Diffusionsgewichteter MRT-Bildgebung zeigten. Die Idee bei dieser Arbeit bestand nunmehr darin zu zeigen, dass mit derartigen Messungen nicht nur plausible und reproduzierbare Größenbestimmungen möglich sind, sondern dass gleichzeitig die Orientierung der Axone und weitere Gewebeanformationen erhalten werden können. Es wurde dabei, im Vergleich zu Koch und Finsterbusch [57], eine fortschrittlichere Methode zur Signalberechnung verwendet (siehe Abschnitt 1.3.5) sowie spezielle Diffusionswichtungs-Sequenzen, Gradientenschemata und Gewebemodelle, die es nunmehr ermöglichen, für jedes Pixel der weißen Substanz eines Schichtbildes Informationen über die Größen, Häufigkeiten und Orientierungen der im Pixel liegenden Axone zu erlangen, sowie Informationen über die Größen und Häufigkeiten der Zellen und der Diffusionskoeffizienten.

Kapitel 1

Grundlagen

In diesem Kapitel werden die Grundlagen dargestellt auf denen diese Arbeit aufbaut. Im ersten Abschnitt werden dazu zunächst einige physiologische Grundlagen der untersuchten Gewebe angegeben, bevor in den folgenden Abschnitten die mathematischen und physikalischen Konzepte der MR-Bildgebung und Diffusionswichtung beschrieben werden.

1.1 Physiologische Grundlagen

Gegenstand der Untersuchung dieser Arbeit sind Regionen des zentralen Nervensystems (ZNS). Dazu zählen insbesondere das Gehirn und das Rückenmark. Im Laufe der Arbeit wurden darum Messungen an gesunden Probanden (in vivo) am Gehirn durchgeführt. Zur Erstellung eines Modells, das das Verhalten des Gewebes im ZNS bei einer MRT-Messung beschreibt, sowie zur Überprüfung der Ergebnisse sind darum grundlegende Kenntnisse der Mikrostruktur des ZNS notwendig. Die wichtigsten Grundlagen werden nachfolgend beschrieben, wobei die Informationen, sofern nicht speziell ausgewiesen, in vielen Standard-Lehrbüchern wie beispielsweise [1, 2] zu finden sind.

Das Gehirn wie auch das Rückenmark lässt sich grob in graue und weiße Substanz unterteilen. Die weiße Substanz ist im Gehirn von der grauen Substanz ummantelt. Im Rückenmark ist die Situation genau umgekehrt, dort bildet die graue Substanz eine schmetterlingsähnliche Form und ist von der weißen Substanz umgeben. Die graue Substanz enthält in erster Linie Zellkörper von Neuronen und Gliazellen, während die weiße Substanz hauptsächlich aus myelinisierten Axonen und Gliazellen besteht. Die Axone sind die Reiz-Leitungen der Neurone und verknüpfen diese miteinander, wodurch das neuronale Netz ausgebildet wird, welches die physiologische Hardware für beispielsweise alle kognitiven und motorischen Funktionen bildet.

Nachfolgend werden die wichtigsten Eigenschaften der Bestandteile der grauen und weißen Substanz beschrieben, wobei vor allem die Mikrostruktur der weißen Substanz für diese Arbeit von zentralem Interesse ist.

1.1.1 Neurone

Neurone (oder auch Nervenzellen) bilden die elementarste funktionelle Einheit des Nervensystems und haben Zellkörper, die in der Regel über zwei Fortsätze verfügen. Diese Zellfortsätze dienen der Verbindung der Nervenzellen untereinander und werden als Den-

drüten und Axone bezeichnet. Die Dendriten dienen dabei vornehmlich der Aufnahme von Informationen, die über die Axone anderer Zellen an sie geleitet werden.

Schätzungen zufolge verfügt das menschliche Gehirn zwischen 75-125 Milliarden Neurone [3] deren Zellkörper je nach Typ der Nervenzelle zwischen 5 und 100 μm im Durchmesser misst. Da die Zellkörper der Neurone in der weißen Substanz jedoch nur sehr vereinzelt vorkommen, sind sie für diese Arbeit von untergeordnetem Interesse.

1.1.2 Axone

Axone sind faserartige Signalleitungen der Neurone. Ihr Gerüst ist schlauchförmig, in der Regel von Myelin¹ ummantelt und unverzweigt. Die Axone sind somit als „Kabelverbindungen“ des neuronalen Netzwerks zu verstehen, weshalb ihre Länge mit dem Abstand zwischen den Nervenzellen variiert und von wenigen Mikrometern bis Zentimetern im Gehirn bis hin zu mehr als einem Meter bei der Verbindung des Gehirns mit den peripheren Gliedmaßen reicht. Sie sind im Rückenmark und im Gehirn großteils in Faserbündeln angeordnet und verlaufen somit in vielen Bereichen parallel. Der Durchmesser liegt dabei zwischen 0,05 und 20 μm , bleibt über die Länge relativ konstant [4] und ist direkt proportional zur Leitungsgeschwindigkeit der Nervenimpulse [5–7]. Axone mit großen Durchmessern treten darum vornehmlich in Arealen des Gehirns auf, die hohe Reaktionsgeschwindigkeiten erfordern, wie beispielsweise in den Pyramidenbahnen, die in Abbildung 1.1(a) schematisch gezeigt sind und zum pyramidalen System gehören, welches vornehmlich die willkürlich ablaufenden Bewegungen steuert.

Detaillierte Informationen über die Größe und Häufigkeit der Axone in verschiedenen Bereichen der weißen Substanz sind in der Literatur nur wenige zu finden (z.B. [9–11]) zeigen aber, dass der mittlere Durchmesser zwischen 1 μm und 8 μm liegt, je nach Gehirnregion. Diese Ergebnisse werden in Kapitel 5.2.2.2 für die Pyramidenbahnen und den Corpus Callosum, welcher die Gehirnhälften verbindet und schematisch in Abbildung 1.1(b) eingezeichnet ist, detaillierter besprochen.

1.1.3 Gliazellen

Gliazellen bilden das Gerüst des ZNS und haben vielfältige Funktionen. Neben der Ausbildung eines Stützgerüsts für die Nervenzellen sind sie z.B. unter anderem für die Myelinisierung der Axone und gegenseitige elektrische Isolation verantwortlich. Von besonderer Bedeutung für diese Arbeit sind sie, da sie ca. 90 % aller Zellen des ZNS stellen [1]. Man unterscheidet bei den Gliazellen mehrere Zelltypen, wobei aufgrund der Häufigkeit hier nur die fibrillären Astrozyten und Oligodendrozyten von Interesse sind. Fibrilläre Astrozyten kommen vor allem in der weißen Substanz vor und haben Zellkörper mit einem typischen Durchmesser von 10 – 12 μm [2]. Die Oligodendrozyten wiederum sind für die Myelinisierung der Axone zuständig und darum ebenfalls in der weißen Substanz zu finden. Ihr Durchmesser liegt bei 6 – 8 μm [2]. Die Anzahlen oder Häufigkeiten der Astrozyten und Oligodendrozyten werden in unterschiedlichen Studien, abhängig von der Messtechnik, teilweise stark unterschiedlich beziffert. Beispielsweise beträgt der Anteil der Astrozyten, je nach Studie und Hirnregion, zwischen 20% und 40% von der Gesamtanzahl der Gliazellen [12]. Da somit kein verlässliches Maß für die Häufigkeiten der Zelltypen bekannt ist, kann diese Größe nicht zur späteren Beurteilung der Ergebnisse herangezogen werden.

¹Myelin ist eine (elektrische) Isolationsschicht, die die Axone spiralförmig umgibt und im ZNS von den Gliazellen gebildet wird.

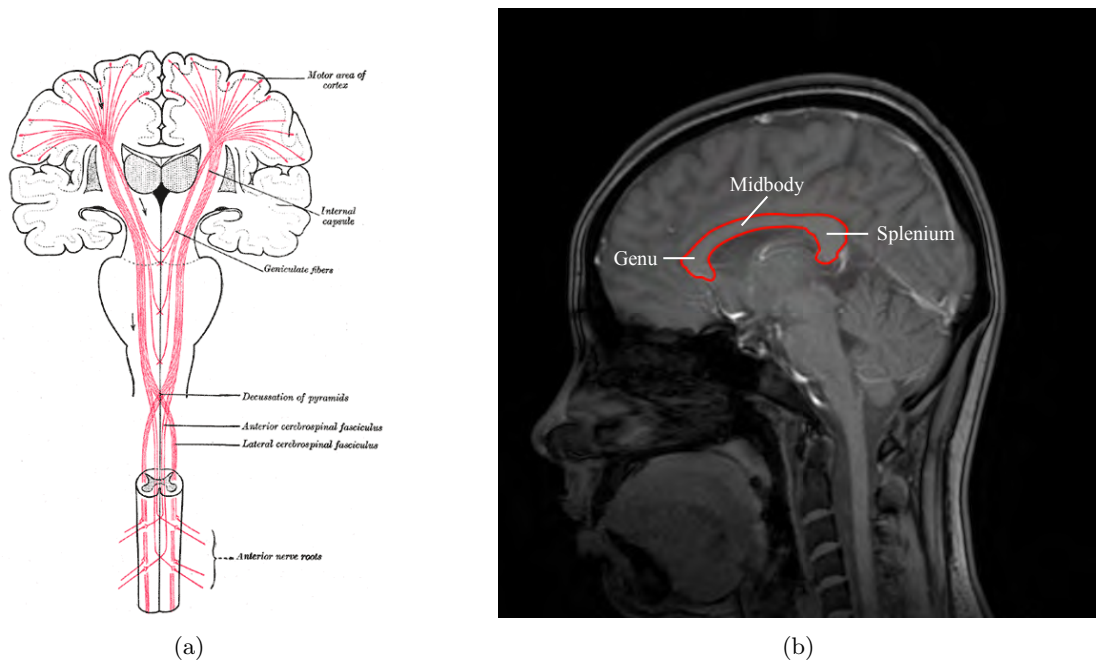


Abbildung 1.1: Gezeigt ist in (a) eine schematische Skizze vom Verlauf der Pyramidenbahnen (rot) im coronalem Schnitt aus [8]. In (b) ist der Corpus Callosum auf einem sagittalen Schichtbild (rot) umrandet gezeigt, wobei die Regionen benannt sind, die in Abschnitt 5.2.2.2 unterschieden werden.

1.1.4 Gewebsflüssigkeit und Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (CSF)

Die Gewebsflüssigkeit (Interstitialflüssigkeit) ist die Flüssigkeit, welche die Zellzwischenräume (auch Extrazellularräume genannt) ausfüllt und daher insbesondere im Gehirn alle Zellen und Axone umgibt. Sie ist ähnlich zusammengesetzt wie die Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (auch Zerebrospinalflüssigkeit (CSF), Liquor cerebrospinalis oder kurz Liquor genannt), die sich innerhalb des Gehirns in den sogenannten Hirnventrikeln befindet, was durch Hirnhäute abgegrenzte und mit einander verbundene Hohlräume sind. Außerhalb des Gehirns befindet sich der Liquor im sogenannten Subarachnoidalraum, welcher von zwei Hirnhäuten begrenzt wird und das ZNS komplett ummantelt (für detaillierte Abbildungen siehe z.B. [13]).

Im Rahmen dieser Arbeit ist vor allem die Flüssigkeit des Extrazellularraumes (Gewebsflüssigkeit) von besonderer Bedeutung, da die in ihr diffundierenden Wassermoleküle einen bedeutenden Beitrag zum MRT-Signal liefern.

1.2 Grundlagen der MRT

In den folgenden Abschnitten werden die physikalischen und technischen Grundlagen der Magnetresonanztomografie umrissen. Detaillierte Einführungen sind in Standard-Lehrbüchern wie [14, 15] zu finden.

1.2.1 Prinzipieller technischer Aufbau und Funktion eines MRT

Ein Magnetresonanztomograf (MRT) ist ein technisches Gerät, das vornehmlich im medizinischen Bereich zur Erzeugung von Querschnittsbildern dient. Die technischen Kom-

ponenten sind dabei zum einen eine große supraleitende Spule, die zumeist Heliumgekühlt ist und ein starkes, stationäres und homogenes Magnetfeld mit der magnetischen Flussdichte² B_0 erzeugt (klinischer Standard sind 1,5 oder 3 T). Zum anderen sind es Sende-, Empfangs- und Gradientenspulen, die ein messbares Signal erzeugen und aufnehmen. Die Öffnung der Hauptspule hat einen effektiven Durchmesser von ca. 100 cm, sodass über eine fahrbare Liege Probanden oder Patienten zur Untersuchung in das Innere der Hauptspule gefahren werden können.

Das Funktionsprinzip des MRT ist dabei wie folgt: Zum äußeren Magnetfeld richten sich die magnetischen Dipolmomente der zu untersuchenden Probe parallel aus (siehe Abschnitt 1.2.2.2). Um die Orientierung der Magnetisierung dann gezielt zu ändern und messbare Signale zu erzeugen, wird ein zeitabhängiges Magnetfeld $\vec{B}_1(t)$ verwendet (siehe Abschnitt 1.2.2.1), welches als Radio-Frequenz-Puls (RF-Puls) bezeichnet wird, da die typische Trägerfrequenz solcher Anregungsfelder im Frequenzspektrum von 10^6 - 10^8 Hz liegt, und welches durch eine Transmissionsspule mit einem Hochfrequenzgenerator erzeugt wird. Mithilfe eines Gradienten-Systems können dann aus den generierten Signalen Informationen über die räumliche Struktur erhalten werden (siehe Abschnitt 1.2.3 und 1.2.5). Das Gradientensystem besteht dabei aus drei Spulensystemen, die näherungsweise lineare und orthogonale magnetische Gradientenfelder³ erzeugen und als x -, y - und z -Gradienten bezeichnet werden. Die maximale Feldstärke der Gradientenfelder liegt heutzutage bei klinischen Ganzkörper-MR-Tomografen zwischen 10 und 80 mT/m pro Gradientenspule (d.h. pro Achse), welche mit Geschwindigkeiten von bis zu 200 T/m/s aufgebaut und wieder abgebaut werden können. Die Signale werden durch nah an der Probe angebrachte Spulenelemente aufgenommen (siehe Abschnitt 1.2.4). Insbesondere Kopfspulen haben heutzutage zwischen 12 und 64 einzelne Spulenelemente, die jeweils Signale aufnehmen und zur Verarbeitung an einen Bildrechner leiten. Durch den Bildrechner werden dann aus den gemessenen Signalen die Schnittbilder berechnet (siehe Abschnitt 1.2.5).

Für die vorliegende Arbeit wurde ein Siemens Magnetom Tim Trio verwendet (siehe Abbildung 1.2), ein klinischer Ganzkörper-MR-Tomograf mit einer Feldstärke von $B_0 = 3$ T und Gradientenstärken von max. 40 mT/m, die mit Auf- und Abbaugeschwindigkeiten von 170 T/m/s erreicht werden können⁴. Für Probandenmessungen wurde ausschließlich eine 32-Kanal-Kopfspule verwendet.

In den nachfolgenden Abschnitten dieses Kapitels werden die physikalischen Funktionsweisen und Prinzipien, auf denen die MRT basiert, detaillierter beschrieben.

1.2.2 Die Bloch-Gleichung

In diesem Abschnitt wird die Gesamtmagnetisierung einer Probe betrachtet, welche durch die Kernspinnmomente (in der Regel von Wasserstoff) erzeugt und durch den Magnetisierungsvektor \vec{M} beschrieben wird. Es wird mit Hinblick auf den technischen Aufbau des MRT zunächst ein kartesisches Labor-Koordinatensystem \mathcal{K} definiert: Wegen der Geometrie der Hauptspule ist es naheliegend, die z -Achse des Systems in Richtung

²Im Folgenden wird die magnetische Flussdichte nach der allgemeinen Konvention auch einfach als Magnetfeld bezeichnet.

³Als Gradientenfelder werden hier Magnetfelder bezeichnet deren Stärke sich linear im Raum ändert und deren Richtung konstant ist, beispielsweise $\vec{B}_G \propto B_{G,0} z \vec{e}_z$ (siehe Abschnitt 1.2.3).

⁴Dies bedeutet, dass in der Praxis die maximale Gradientenstärke in einem Zeitraum von $T_{\Delta G} < 0,2$ ms erreicht wird. Im Vergleich zu den Applikationsdauern der Gradienten, die in dieser Arbeit zur Diffusionswichtung verwendet werden ist diese sogenannte Rampenzeit vernachlässigbar klein, weshalb sie hier nicht weiter betrachtet wird.



Abbildung 1.2: Siemens Magnetom Tim Trio des Instituts für Systemische Neurowissenschaften.

des statischen Magnetfeldes zu wählen, sodass gilt $\vec{B}_0 = B_0 \vec{e}_z$. Die x -Achse definiert man dann als parallel zur Breite der Patientenliege (d.h. wenn ein Patient mit dem Rücken auf der Liege liegt und mit dem Kopf voran in den Scanner gefahren wird, so ist die x -Achse in Links-Rechts-Richtung und die y -Achse entsprechend in Blickrichtung des Patienten). Der Ursprung des Koordinatensystems \mathcal{K} soll dabei in der Mitte der Spule liegen, sodass das statische Magnetfeld in der Umgebung dieses Punktes als konstant und homogen angenommen werden kann.

Befinden sich dann Atome mit einem magnetischen Kernmoment im Ursprung des Koordinatensystems, so genügt der Magnetisierungsvektor der magnetischen Dipolmomente der Atome der Gleichung

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_0, \quad (1.1)$$

wobei γ das gyromagnetische Verhältnis der Atomkerne ist. Die Lösung von Gleichung (1.1) lässt sich schreiben als

$$\vec{M}(t) = \begin{pmatrix} \cos(\omega_0 t) & \sin(\omega_0 t) & 0 \\ -\sin(\omega_0 t) & \cos(\omega_0 t) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \vec{M}(0) \quad (1.2)$$

mit der Larmorfrequenz $\omega_0 = \gamma B_0$. Aus der Lösung der Differentialgleichung folgt direkt das Verhalten des Magnetisierungsvektors für unterschiedliche Anfangsbedingungen $\vec{M}(0)$:

Ist der Magnetisierungsvektor bei $t = 0$ bereits in Richtung eines äußeren Feldes orientiert ($\vec{M}(0) \propto \vec{e}_z$), so hat das Feld keine Auswirkung auf diesen. Ist der Magnetisierungsvektor jedoch beliebig im Raum orientiert, so beginnt er um die Achse des äußeren Magnetfeldes zu präzidieren.

Es ist nun zu beachten, dass Gleichung (1.1) die Wechselwirkung der Magnetisierung mit einem äußeren konstanten homogenen Magnetfeld beschreibt, jedoch keine inneren Wechselwirkungen der Dipolmomente in einem Körper berücksichtigt. Experimentell zeigt sich daher, dass Gleichung (1.1) zur Beschreibung der Gesamtmagnetisierung ei-

nes realen Körpers nicht ausreicht. Gleichung (1.1) wurde darum 1946 von Felix Bloch phänomenologisch erweitert. Die verallgemeinerte Bewegungsgleichung wird heutzutage Bloch-Gleichung genannt und lautet [16]:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma\vec{M} \times \vec{B}_0 - \vec{e}_x \frac{M_x}{T_2} - \vec{e}_y \frac{M_y}{T_2} - \vec{e}_z \frac{M_z - M_0}{T_1}, \quad (1.3)$$

dabei ist T_1 die Spin-Gitter-Relaxationszeit und T_2 die Spin-Spin-Relaxationszeit, die in der Regel sehr viel kürzer ist als T_1 ($T_2 \ll T_1$).

Im nachfolgendem Abschnitt 1.2.2.1 werden zunächst die Lösungen von Gleichung (1.1) unter Einwirkung eines Anregungsfeldes $\vec{B}_1(t)$ besprochen. Ist die Zeitspanne τ , während der dieses Anregungsfeld eingeschaltet ist, viel kürzer als die Relaxationszeiten ($\tau \ll T_2 \ll T_1$), so können die phänomenologischen Terme aus Gleichung (1.3) vernachlässigt werden. Die Lösungen der Bloch-Gleichung (1.3) sind dann Gegenstand der Betrachtung von Abschnitt 1.2.2.2.

1.2.2.1 Anregung

Betrachtet man im Folgenden nun die Gleichung (1.1) mit einem magnetischen Radio-Frequenz-Anregungsfeld $\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_1(\omega_{\text{RF}} t)$, welches mit der Frequenz ω_{RF} rotiert, so ist die Gleichung im Laborsystem \mathcal{K} sehr schwierig zu lösen, weshalb es üblich ist, in ein rotierendes Koordinatensystem zu transformieren, in welchem \vec{B}_1 ruht. Aufgrund der Wahl von $\vec{B}_0 = B_0\vec{e}_z$ erfolgt die Präzession um die z -Achse. Es wird darum in ein um die z -Achse mitrotierendes Bezugssystem transformiert, $\mathcal{K} \rightarrow \mathcal{K}'$. Sei

$$D_z(\omega_{\text{RF}} t) = \begin{pmatrix} \cos(\omega_{\text{RF}} t) & \sin(\omega_{\text{RF}} t) & 0 \\ -\sin(\omega_{\text{RF}} t) & \cos(\omega_{\text{RF}} t) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \in SO(3) \quad (1.4)$$

die Transformationsmatrix in ein mitrotierendes Bezugssystem, dann folgt nach kurzer Rechnung aus Gleichung (1.1):

$$\frac{d\vec{M}'}{dt} = - \left(D_z^{-1} \frac{d}{dt} D_z \right) \vec{M}' + \gamma \vec{M}' \times \left(\vec{B}'_0 + \vec{B}'_1 \right). \quad (1.5)$$

Der Term $(D_z^{-1} \frac{d}{dt} D_z)$ lässt sich durch folgende Überlegung leicht vereinfachen: $D_z(\omega_{\text{RF}} t)$ kann aufgefasst und geschrieben werden als Bild der exponentiellen Abbildung der zur Lie-Gruppe $SO(3)$ zugehörigen Lie-Algebra $\mathfrak{so}(3)$: $D_z(\omega_{\text{RF}} t) = \exp(\omega_{\text{RF}} t J_z)$, mit

$$J_z = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \in \mathfrak{so}(3), \quad (1.6)$$

woraus folgt:

$$D_z^{-1} \frac{d}{dt} D_z = \exp(-\omega_{\text{RF}} t J_z) \frac{d}{dt} \exp(\omega_{\text{RF}} t J_z) = \exp(-\omega_{\text{RF}} t J_z) \omega_{\text{RF}} J_z \exp(\omega_{\text{RF}} t J_z) = \omega_{\text{RF}} J_z \quad (1.7)$$

Nun gilt jedoch allgemein, dass die Lie-Algebra $\mathfrak{so}(3)$ mit der Lie-Klammer isomorph zum \mathbb{R}^3 mit dem Kreuzprodukt ist. Das bedeutet, dass das Produkt der schiefsymmetrischen Matrix

$$\omega_{\text{RF}} J_z = \begin{pmatrix} 0 & \omega_{\text{RF}} & 0 \\ -\omega_{\text{RF}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (1.8)$$

mit \vec{M}' mit dem Kreuzprodukt $\omega_{\text{RF}} J_z \vec{M}' = \vec{\omega}_{\text{RF}} \times \vec{M}'$, mit $\vec{\omega}_{\text{RF}} = \omega_{\text{RF}} \vec{e}_z$ identisch ist. Gleichung (1.5) lässt sich damit schreiben als

$$\frac{d\vec{M}'}{dt} = \gamma \vec{M}' \times \left(\vec{B}'_0 + \vec{B}'_1 - \frac{\vec{\omega}_{\text{RF}}}{\gamma} \right). \quad (1.9)$$

Dabei ist zu beachten, dass \vec{B}'_1 die einhüllende Funktion des RF-Pulses beschreibt und nicht mehr die Trägerfrequenz ω_{RF} enthält. Typische $B_1(t)$ -Felder sind in Abbildung 1.3 gezeigt, wobei auf die spezielle Form der Einhüllenden in Abschnitt 1.2.2.3 näher eingegangen wird.

Beim effektiven Magnetfeld $\vec{B}_{\text{eff}} = \vec{B}'_0 + \vec{B}'_1 - \frac{\vec{\omega}_{\text{RF}}}{\gamma}$ aus Gleichung (1.9) unterscheidet man

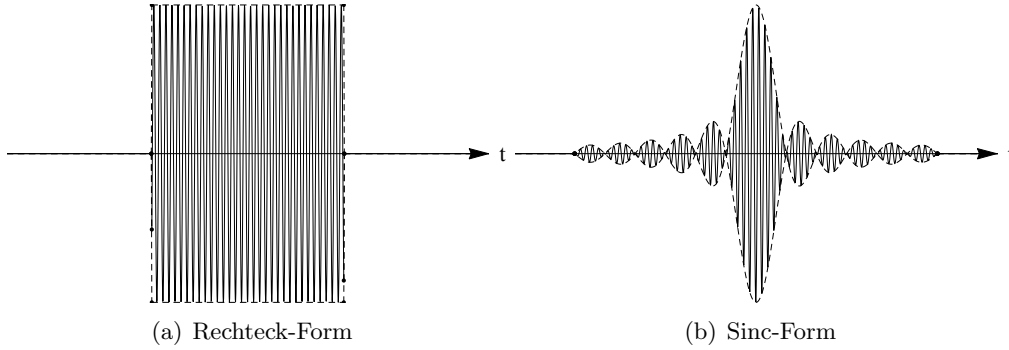


Abbildung 1.3: Typische RF-Puls-Formen.

nun sogenannte On-Resonanz und Off-Resonanz. On-Resonanz bezeichnet den Effekt bei dem die Trägerfrequenz ω_{RF} des einstrahlenden RF-Pulses die gleiche ist wie die Larmorfrequenz ω_0 . In diesem Fall vereinfacht sich Gleichung (1.9) zu

$$\frac{d\vec{M}'}{dt} = \gamma \vec{M}' \times \vec{B}'_1. \quad (1.10)$$

Sei nun $\vec{B}'_1 = B_1^e \vec{e}_x$, dann lässt sich die Lösung von Gleichung (1.10) mit der Anfangsbedingung $\vec{M}'(0) = M_0 \vec{e}_z$ schreiben als

$$\vec{M}'(t) = \begin{pmatrix} 0 \\ M_0 \sin \left(\int_0^t \gamma B_1^e(\hat{t}) d\hat{t} \right) \\ M_0 \cos \left(\int_0^t \gamma B_1^e(\hat{t}) d\hat{t} \right) \end{pmatrix}. \quad (1.11)$$

Betrachtet man jetzt beispielsweise die Einhüllende Rechteckfunktion rect aus Abbildung 1.3(a), so lässt sich Gleichung (1.11) vereinfachen zu

$$\vec{M}'(t) = \begin{pmatrix} 0 \\ M_0 \sin(\omega_1 t) \\ M_0 \cos(\omega_1 t) \end{pmatrix} \quad (1.12)$$

mit $\vec{\omega}_1 = \gamma \vec{B}'_1$. Daraus wird ersichtlich, dass der Magnetisierungsvektor \vec{M}' im mitrotierten Bezugssystem mit der Frequenz ω_1 um die x -Achse rotiert, solange das Magnetfeld

B_1 eingeschaltet ist. Im Laborsystem führt \vec{M} wiederum eine spiralförmige Bewegung auf einer Kugeloberfläche aus. Da die typische Zeit τ , während der RF-Puls angeschaltet ist, jedoch sehr kurz ist, führt die Magnetisierung in der Regel keine volle Drehung aus, sondern wird nur um einen Winkel $\alpha = \int_0^\tau \omega_1(t) dt$ ausgelenkt. Da die kontrollierte Auslenkung der eigentliche Zweck des RF-Pulses ist, werden die Pulse auch α -Pulse genannt. Es ist hierbei zu beachten, dass die Form der Einhüllenden die Trajektorie bestimmt, mit der der Magnetisierungsvektor zum Endpunkt gelangt, sonst jedoch alle Einhüllenden bezüglich ihrer Endpunkte äquivalent sind. Warum dabei die Anfangsbedingung $\vec{M}'(0) = M_0 \vec{e}_z$ von besonderer Bedeutung ist, wird im nachfolgenden Abschnitt 1.2.2.2 klar.

Zuvor wird jedoch noch kurz der Off-Resonanz-Fall betrachtet, bei dem die Trägerfrequenz des einstrahlenden B_1 -Feldes sich von der Lamorfrequenz unterscheidet, $\omega_{\text{RF}} \neq \omega_0$. In diesem Fall ist das effektive Magnetfeld gegeben durch $\vec{B}_{\text{eff}} = \frac{\Delta\omega}{\gamma} \vec{e}_z + B_1^e(t) \vec{e}_x$ und besitzt somit auch eine Komponente in z -Richtung (mit $\Delta\omega = \omega_0 - \omega_{\text{RF}}$). Für beliebige Funktionen der Einhüllenden $B_1^e(t)$ lässt sich Gleichung (1.9) damit jedoch nicht mehr analytisch lösen. Zur Illustration dient deshalb wiederum die Rechteckfunktion $B_1^e(t) = B_1 \text{rect}\left(\frac{t-\tau/2}{\tau}\right)$, für die eine analytische Lösung gegeben ist durch

$$\vec{M}'(t) = \begin{pmatrix} M_0 \sin(\zeta) \cos(\zeta) [1 - \cos(\omega_{\text{eff}} t)] \\ M_0 \sin(\zeta) \sin(\omega_{\text{eff}} t) \\ M_0 [\cos^2(\zeta) + \sin^2(\zeta) \cos(\omega_{\text{eff}} t)] \end{pmatrix}, \quad (1.13)$$

mit der gleichen Anfangsbedingung wie zuvor und $\omega_{\text{eff}} = \sqrt{\Delta\omega^2 + \omega_1^2}$, $\zeta = \arctan\left(\frac{\omega_1}{\Delta\omega}\right)$ und $0 \leq t \leq \tau$. Gleichung (1.13) beschreibt eine Präzession des Magnetisierungsvektors $\vec{M}'(t)$ um das effektive Magnetfeld \vec{B}_{eff} .

Es zeigt sich somit, dass der Magnetisierungsvektor auch im Fall der Off-Resonanz eine Anregung erfährt. Hier zeigt sich jedoch der Unterschied, dass nach dem Ausschalten des α -Pulses die Transversalmagnetisierung (d.h. die Magnetisierungskomponente in der xy -Ebene), die sich in Abschnitt 1.2.4 als bestimmende Größe des MRT-Signals herausstellen wird, nicht mehr ausschließlich in die \vec{e}_y' -Richtung zeigt, sondern eine Phasenverschiebung zur x' -Achse hin erhält, die nahezu linear mit dem Frequenzunterschied $\Delta\omega$ steigt.

In der Realität kommen Off-Resonanz-Anregungen durchaus vor, jedoch nicht weil mit einer RF-Frequenz eingestrahlt wird, die sich von ω_0 unterscheidet, sondern weil in einer realen Probe immer Teilchen vorhanden sind, deren Lamorfrequenz sich leicht von ω_0 unterscheidet, sodass diese mit einem On-Resonanz-Puls ($\omega_{\text{RF}} = \omega_0$) Off-resonant angeregt werden. In Abschnitt 1.2.2.3 wird dieser Sachverhalt detaillierter beschrieben, insbesondere mit Hinblick darauf wie das Spektrum der angeregten Frequenzen beeinflusst werden kann.

1.2.2.2 Relaxation

Betrachtet man nun die Bloch-Gleichung (1.3) beispielsweise mit einem durch einen α -Puls erzeugten Anfangszustand, so bewirken die phänomenologischen Terme, dass das magnetische Moment im Laufe der Zeit auf einen Gleichgewichtszustand zustrebt und sich für $t \rightarrow \infty$ parallel zum äußeren Magnetfeld ausrichtet. Transformiert man Gleichung (1.3) ins mitrotierende Bezugssystem, so lässt sich die folgende Lösung finden, aus der man das beschriebene Verhalten ablesen kann:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) e^{-t/T_2} e^{-i\omega_0 t}, \quad (1.14)$$

$$M_z(t) = M_z^0 \left(1 - e^{-t/T_1}\right) + M_z(0)e^{-t/T_1}. \quad (1.15)$$

Dabei wurde die transversale Magnetisierung $M_{xy} = M_x + iM_y \in \mathbb{C}$ definiert. Der zeitliche Verlauf der Magnetisierung ist in den Abbildungen 1.4(a) und 1.4(b) gezeigt.

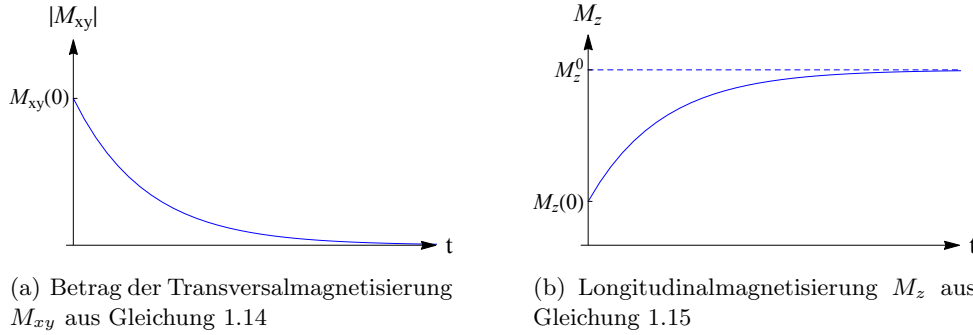


Abbildung 1.4: T_1 - und T_2 -Relaxationsverhalten der Magnetisierung mit der Zeit.

Bedeutend für die MRT ist nun Folgendes: Durch die Relaxation richtet sich die Magnetisierung im Laufe der Zeit immer parallel zum äußeren Magnetfeld B_0 aus und bildet somit einen definierten Anfangszustand. Mittels der α -Pulse lässt sich die Magnetisierung dann beliebig oft kontrolliert auslenken, wodurch sich messbare Signale erzeugen lassen, wie in Abschnitt 1.2.3 erklärt wird. Die Lösung und Diskussion aus Abschnitt 1.2.2.1 bleibt dabei in guter Näherung gültig, solange die Dauer des Anregungspulses τ sehr viel kleiner ist als die Relaxationszeit, $\tau \ll T_2$. Typische Relaxationszeiten für Gewebe des ZNS sind in Tabelle 1.1 gegeben.

In Abschnitt 1.2.4 wird das technisch vom MRT erzeugte Messsignal definiert. Aufgrund der im Vergleich zu T_2 sehr langen T_1 -Relaxationszeit kann die Longitudinalmagnetisierung M_z für die Berechnung des messbaren Signals vernachlässigt werden. Die das Signal bestimmende Größe ist somit die transversale Magnetisierung M_{xy} .

Tabelle 1.1: Typische Relaxationszeiten bei $B_0 = 3\text{ T}$ aus [17]

Gewebe	T_1 [ms]	T_2 [ms]
Graue Substanz	832	80
Weißer Substanz	1331	110

1.2.2.3 Isochromaten

Die bisherigen Betrachtungen, insbesondere die aus Abschnitt 1.2.2.1, sind sehr idealisierter Natur. In der Realität hat ein Spin-System nicht nur *eine* Resonanzfrequenz, sondern ein regelrechtes Spektrum. Man bezeichnet nun jede Gruppe von Teilchen, die die gleiche Resonanzfrequenz und Phase haben als Isochromat. Das Auftreten des Isochromatenspektrums hat dabei vornehmlich zwei Gründe:

Zum einen treten durch Unzulänglichkeiten des B_0 -Feldes Inhomogenitäten auf, sodass sich die Larmorfrequenzen an unterschiedlichen Orten unterscheiden; zum anderen gibt es

die sogenannte chemische Verschiebung. Bei der letzteren werden primär durch die chemischen Bindungen und die dadurch bewirkten elektromagnetischen Wechselwirkungen zwischen Elektronen und Kernen Abschirmeffekte generiert, die das effektive Magnetfeld, das ein Kern spürt, ebenfalls ändern.

Während letzterer Effekt z.B. zur Stoffidentifizierung in der MR-Spektroskopie sehr willkommen ist, ist er für die Bildgebung eher unerwünscht. Aus Abschnitt 1.2.2.1 ist bekannt, dass ein RF-Puls auch Magnetisierungen anregt, wenn die Resonanzbedingung nicht erfüllt wird. Dies bedeutet insbesondere, dass Isochromaten angeregt werden, deren Larmorfrequenz z.B. durch Magnetfeldinhomogenitäten verschoben ist. Wie nachfolgende Überlegung jedoch zeigt, ist es durch die Wahl der Einhüllenden des RF-Pulses, $B_1^e(t)$, und deren Applikationsdauer τ möglich, ein definiertes Isochromatenspektrum anzulegen: Betrachtet man das Spektrum des RF-Pulses

$$B_1(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \tilde{B}_1^e(\omega) e^{-i(\omega + \omega_{\text{RF}})t} d\omega, \quad (1.16)$$

wobei $\tilde{B}_1^e(\omega)$ die Fouriertransformierte der einhüllenden Funktion $B_1^e(t)$ ist, so lässt sich eine Verbindung zur Magnetisierung $\vec{M}(\omega)$ herstellen unter der Annahme, dass sich das Spin-System linear verhält⁵, was bedeutet, dass sich die Anregung durch $B_1(t)$ als Summe der Anregungen durch die einzelnen Komponenten $\tilde{B}_1^e(\omega) e^{-i(\omega + \omega_{\text{RF}})t} d\omega$ auffassen lässt. Unter Vernachlässigung von Relaxationseffekten (die in guter Näherung immer vernachlässigt werden können solange $\tau \ll T_2$ ist) wird $\tilde{B}_1^e(\omega) e^{-i(\omega + \omega_{\text{RF}})t} d\omega$ somit nur den Isochromat $\vec{M}(\omega + \omega_{\text{RF}})$ anregen. Betrachtet man als Beispiel die Einhüllende der Rechteckfunktion, $B_1^e(t) = B_1 \text{rect}\left(\frac{t - \tau/2}{\tau}\right)$, mit ihrer Fouriertransformierten $\tilde{B}_1^e(\omega) = B_1 \tau \text{sinc}(\omega\tau/2) e^{i\omega\tau/2}$ und beschränkt sich alleine auf den Bereich bis zur ersten Nullstelle, so liegen die angeregten Isochromaten im Frequenzbereich von $|\omega - \omega_{\text{RF}}| < 2\pi/\tau$. Hierbei wird die reziproke Beziehung zwischen der Anregungsdauer und dem angeregten Frequenzspektrum deutlich.

Für kurze Anregungspulse von beispielsweise $\tau = 1 \mu\text{s}$ wird ein Spektrum mit einer Bandbreite von 1 MHz um die Resonanzfrequenz herum angeregt. Auf der anderen Seite regt ein Puls mit einer Dauer von $\tau = 10 \text{ ms}$ ein Spektrum mit einer Bandbreite von 100 Hz an.

Zu beachten ist jetzt noch, dass bei der Anregung mit einer idealen Rechteckfunktion die Frequenzen nach der ersten Nullstelle der Sinc-Funktion ebenfalls angeregt werden. Bei der Bildgebung verwendet man in der Realität zur Anregung darum oftmals Funktionen, die eine schärfer lokalisierte Fouriertransformierte haben, wie beispielsweise Gauß- oder Sinc-Funktionen. Die in dieser Arbeit verwendeten Anregungspulse haben eine Sinc-förmige Einhüllende, da diese im Frequenzraum mit der Rechteckfunktion eine selektive, scharfe Frequenzanregung ermöglicht. Weitere Gründe, die die Wahl der Einhüllenden beeinflussen, werden in Abschnitt 1.2.5.1 besprochen.

Die Wirkung der Isochromaten auf das Signal während und nach einem RF-Puls wird im nachfolgenden Abschnitt 1.2.3 beschrieben.

⁵Die Annahme eines linearen Systems ist während der Anregung unzutreffend, zur groben Abschätzung des Anregungsspektrums eines RF-Pulses jedoch ausreichend (siehe hierzu auch [14]).

1.2.3 Signalerzeugung

In diesem Abschnitt wird eine meist qualitative Beschreibung der Signalentstehung gegeben. Dabei ist mit dem Begriff Signal die transversale Magnetisierung gemeint, wie es in Abschnitt 1.2.2.2 bereits erwähnt wurde. Das zeitliche Schema, mit dem die RF-Pulse und Gradienten appliziert werden und die somit zur Signalentstehung führen, bezeichnet man als (Puls-)Sequenz.

1.2.3.1 Free Induction Decay (FID)

Betrachtet man den stationären Anfangszustand, bei dem die Magnetisierung parallel zum äußeren Feld orientiert ist, und strahlt einen RF-Puls ein, der die Magnetisierung um $\alpha = 90^\circ$ in die xy -Ebene verlegt, so wird eine transversale Magnetisierung erzeugt, die messbar ist und die sich aufgrund der Relaxation gemäß den Gleichungen (1.14) und (1.15) mit der Zeit wieder in den stationären Zustand ($M_{xy} = 0$, $M_z = M_z^0$) begibt. Ein derartiges Signal wird Free Induction Decay (FID) genannt. Anders als nach Abschnitt 1.2.2.2 zu erwarten wäre, hat dieses Signal jedoch keinen T_2 -Zeitverlauf, wie in Abbildung 1.4(a) gezeigt. Der Grund dafür ist das Isochromaten-Spektrum, das mit dem α -Puls angeregt wurde. Dadurch, dass jeder Isochromat die Wirkung eines effektiv anderen Magnetfeldes spürt, unterscheiden sich für jeden Isochromaten auch die Larmor-Frequenzen. Und weil infolgedessen jeder Isochromat eine andere Präzessionsgeschwindigkeit besitzt, fächert sich die Magnetisierung nach dem 90° -Puls in die einzelnen Isochromaten auf, sodass die Gesamtmagnetisierung schon nach sehr kurzer Zeit verschwindet. Dieser Effekt wird auch als Dephasierung bezeichnet und ist in Abbildung 1.6(a) und 1.6(b) veranschaulicht.

Man betrachtet beispielsweise bei einem statischen Magnetfeld von $B_0 = 3\text{ T}$ zwei Isochromaten (I_s und I_1), wobei der eine (I_s) die unverfälschte Feldstärke erfährt und der andere (I_1), z.B. aufgrund einer Inhomogenität, ein um $0,4\%$ schwächeres Feld, dann hat der Isochromat I_s $1\ \mu\text{s}$ nach einem 90° -Puls $127,73$ Präzessionsdrehungen vollbracht, I_1 dagegen $127,22$ Umrundungen. Anders ausgedrückt sind die Isochromaten nach $1\ \mu\text{s}$ um ca. eine halbe Drehung und damit um 180° gegen einander versetzt.

Im Falle einer Lorentzförmigen spektralen Dichteverteilung lässt sich dieser Effekt analog zur T_1 - und T_2 -Relaxation durch einen exponentiellen Signalabfall mit einer als T_2^* bezeichneten Relaxationszeit beschreiben. Dies ist strenggenommen natürlich nur für Lorentzförmige spektrale Dichteverteilungen gültig, doch wird in der Praxis häufig näherungsweise ebenfalls ein exponentieller Signalabfall angenommen und eine entsprechende T_2^* -Relaxationszeit dazu bestimmt. Die Größe der T_2^* -Relaxationszeit ist dabei von den Magnetfeldinhomogenitäten abhängig und bedeutend kleiner als T_2 .

1.2.3.2 Spin-Echo (SE)

Nun betrachtet man eine Erweiterung des im vorherigen Abschnitts beschriebenen Experiments bei der nach einer Zeitspanne $T_E/2$ nach einem 90° -Puls ein 180° -Puls appliziert wird. Im Isochromatenmodell bewirkt der 180° -Puls, dass die dephasierten Magnetisierungsvektoren um 180° gedreht werden wie in Abbildung 1.6(c) zu sehen ist. Da der 180° -Puls aber nichts an der Magnetfeldinhomogenität ändert, die ja die Winkelgeschwindigkeit der Isochromaten bestimmt, laufen die Isochromaten anschließend wieder mit der gleichen Geschwindigkeit in die gleiche Richtung wie zuvor und rephasieren schließlich nach der Zeitspanne T_E . Die maximale Signalstärke ist dabei, wie in Abbildung 1.5 gezeigt, durch die T_2 -Relaxation bestimmt. Die sich anschließende De-

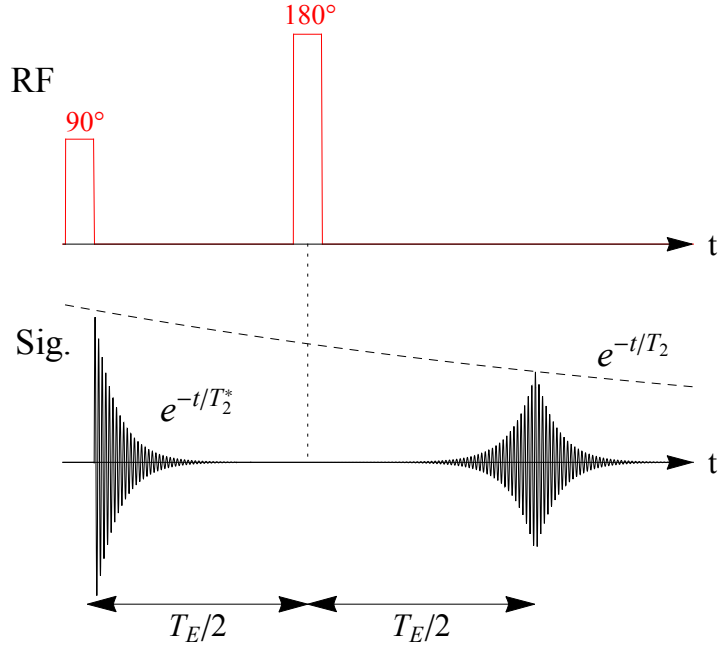


Abbildung 1.5: Sequenz eines SE.

phasierung ist dann wiederum zum FID-Signalabfall äquivalent. Da somit aus einer dephasierten Magnetisierung nach der Zeit T_E ein Signal erzeugt werden kann, wird dieses als Spin-Echo bezeichnet (und T_E als Echozeit).

Es gibt noch andere Arten von Echos, wie beispielsweise stimulierte Echos, die für diese Arbeit aber von untergeordneter Relevanz sind und darum hier nicht weiter betrachtet werden.

1.2.3.3 Gradienten-Echo

Gradientenechos liegt kein eigenes physikalisches Prinzip zugrunde. Sie basieren darauf, dass mit Gradientenfeldern die Isochromaten dephasiert und rephasiert werden können, sodass sich ebenfalls Echos erzeugen lassen. Als Gradienten bezeichnet man dabei, wie in Abschnitt 1.2.1 beschrieben, ein üblicherweise lineares magnetisches Gradientenfeld $\vec{B}_G = (\vec{G} \cdot \vec{r})\vec{e}_z$. Dabei gibt \vec{G} die Richtung und Stärke des Gradientenfeldes und \vec{r} den, in diesem Fall linearen, räumlichen Verlauf an. Die transversalen Komponenten des Gradientenfeldes sind aufgrund der Maxwell-Gleichungen natürlich vorhanden, wurden hier aufgrund des starken stationären B_0 -Feldes aber vernachlässigt. Das resultierende Magnetfeld wird damit zu $\vec{B} = (B_0 + B_G)\vec{e}_z$ und macht die Präzessionsgeschwindigkeiten somit ortsabhängig. Betrachtet man die Bloch-Gleichung unter Wirkung eines Gradienten, so lässt sich zeigen, dass die Magnetisierung im mitbewegten Bezugssystem, analog zu Gleichung (1.11), nur von der Phase abhängt:

$$\phi(\vec{r}, t) = \int_0^t \gamma \vec{G}(\hat{t}) \cdot \vec{r} d\hat{t}. \quad (1.17)$$

Betrachtet man nun die Sequenz aus Abbildung 1.7, so wird direkt nach einem 90° -Puls, während ein FID-Signal mit T_2^* dephasiert, ein zeitlich konstanter negativer Gradient (in eine beliebige, aber feste Richtung $-\vec{G}$) für die Dauer τ_G geschaltet, der eine bedeutend stärkere Dephasierung der Isochromaten (als durch T_2^*) bewirkt. Im mitrotierten

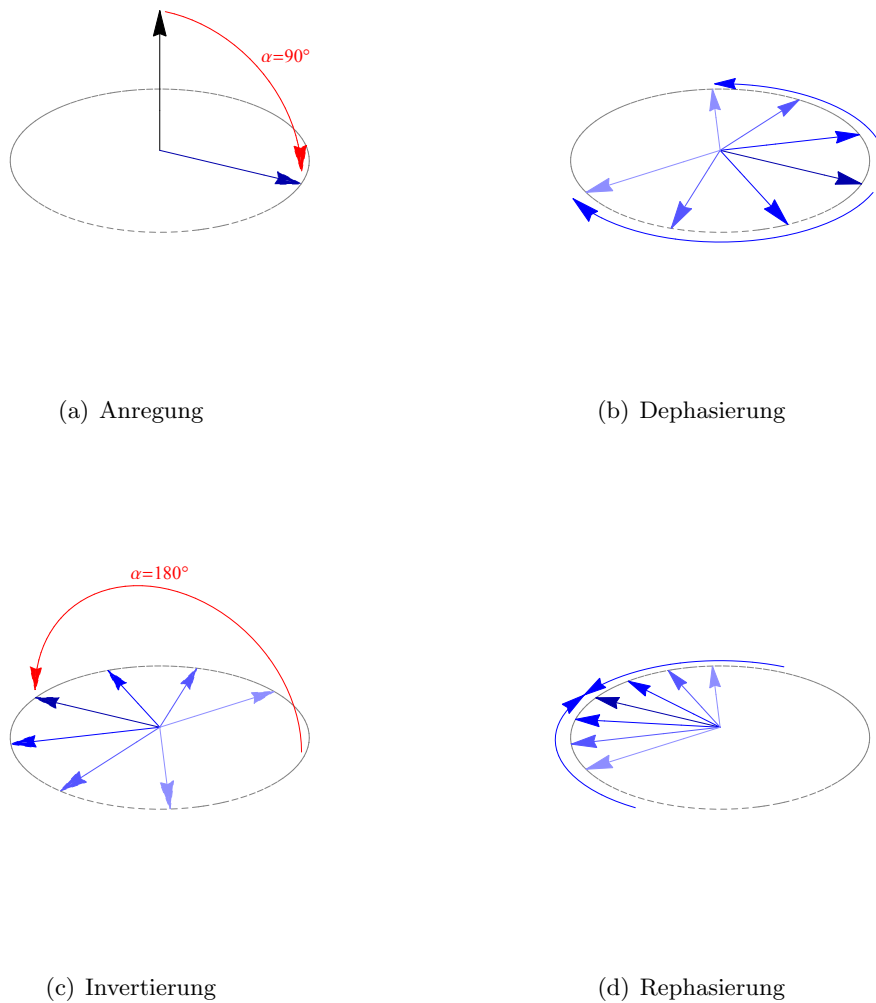


Abbildung 1.6: Schematische Darstellung zur Erzeugung eines Spin-Echos im Isochromatenbild.

Bezugssystem haben die Isochromaten nach dem negativen Gradienten somit die Phase $\phi = -\gamma \vec{G} \cdot \vec{r} \tau_G$. Es wird anschließend ein Gradient in die entgegengesetzte Richtung \vec{G} geschaltet, der nach einer weiteren Zeitspanne τ_G die Dephasierung vollständig aufgehoben hat und ein Echo erzeugt. Zur Veranschaulichung ist der Effekt in Abbildung 1.7 ebenfalls im Isochromatenbild gezeigt.

Das Gradientenfeld ist dabei technisch derart realisiert, dass in der Mitte der Probe die Gradientenfeldstärke verschwindet und das Magnetfeld in den benachbarten Bereichen entlang der Gradientenrichtung verstärkt bzw. abgeschwächt wird. Im Isochromatenbild bedeutet dies, dass die Präzessionsfrequenzen bzgl. ω_0 schneller bzw. langsamer präzidieren, oder alternativ im mitbewegten Bezugssystem, in dem der Isochromat mit ω_0 ruht, dass sich die Isochromaten nach links bzw. nach rechts drehend vom Isochromat mit ω_0 entfernen (siehe Abbildung 1.7). Es ist dabei zu beachten, dass aufgrund der Magnetfeldinhomogenitäten, die auch die T_2^* -Relaxation bewirken, die Isochromaten

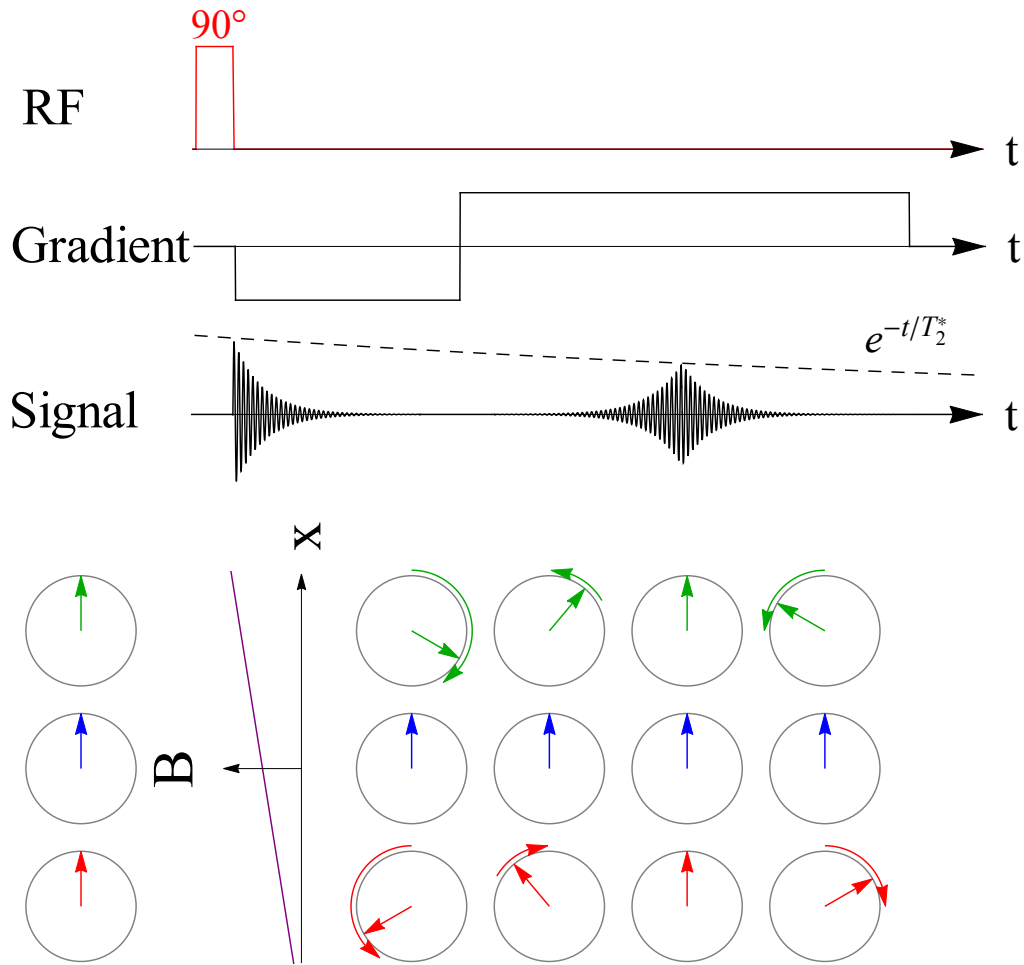


Abbildung 1.7: Veranschaulichung zum Gradienten-Echo. Im oberen Bereich ist die Sequenz gezeigt. Die Darstellung im unteren Bereich soll das Verhalten der Isochromaten nach einem 90° -Puls in der xy -Ebene im mitrotierenden Bezugssystem verdeutlichen. Vertikal sind dabei Isochromaten aus drei unterschiedlichen Bereichen einer Probe gezeigt (grün, blau, rot) und horizontal das Verhalten der Isochromaten mit dem Verlauf der Sequenz. Der mittlere (blaue) Isochromat ist dabei aus der Mitte der Probe gewählt, wo die Gradientenfeldstärke der Einfachheit halber verschwinden soll, sodass er mit der Larmorfrequenz ω_0 rotiert und somit im mitbewegtem Bezugssystem ruht.

mit dem zweiten Gradienten nicht vollständig rephasieren können, weshalb die maximale Signalintensität durch die T_2^* -Relaxation bestimmt wird (anders als beim SE, bei dem es die T_2 -Relaxation ist).

Das Schema aus der Gradienten- und Spin-Echo-Sequenz lässt sich erweitern, indem nach der Dephasierung des Echos, durch 180° -Pulse bzw. Gradienten mit oszillierendem Vorzeichen, weitere Echos erzeugt werden. Es entsteht dadurch ein sogenannter Echo-Zug, dessen Intensität mit dem T_2 - bzw. T_2^* -Abfall abnimmt. Eine derartige Sequenz lässt sich ebenfalls zur Bilderzeugung nutzen und ist daher Thema von Abschnitt 1.2.5.4.

1.2.4 Signalverarbeitung

In den vorherigen Abschnitten wurde die zu einer komplexen Größe zusammengefasste transversale Komponente der Lösung der Bloch-Gleichung als Signal bezeichnet. In diesem Abschnitt wird die (technische) Verarbeitung der Magnetisierung zum eigentlichen Messsignal skizziert und der Begriff des Signals somit für die weitere Verwendung definiert.

Zur Messung der Magnetisierung der Probe werden, wie in Abschnitt 1.2.1 beschrieben, Spulen verwendet in denen durch die Magnetisierung eine Spannung erzeugt wird. Die in der Spule induzierte Spannung ergibt sich aus der Änderung des magnetischen Kraftflusses Φ , der durch die Spule fließt zu

$$V(t) = -\frac{\partial\Phi(t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial t} \int \vec{B}^S(\vec{r}) \cdot \vec{M}(\vec{r}, t) d^3r, \quad (1.18)$$

wobei \vec{B}^S das Magnetfeld der Spule im Laborsystem bezeichnet, welches durch einen hypothetischen Gleichstrom erzeugt wird. Wie im Abschnitt 1.2.2.2 bereits beschrieben wurde, kann aufgrund der sehr langsamen T_1 -Relaxation (im Vergleich zur T_2 -Relaxation), der Beitrag von M_z zur induzierten Spannung hier vernachlässigt werden, also

$$V(t) = -\int \left(B_x^S \frac{\partial M_x}{\partial t} + B_y^S \frac{\partial M_y}{\partial t} \right) d^3r. \quad (1.19)$$

Diese induzierte Spannung ist jedoch ein Hochfrequenzsignal, da die Magnetisierung mit der Larmorfrequenz ω oszilliert. Das Spannungssignal wird darum mit einem Referenzsignal multipliziert, was mathematisch zur Folge hat, dass es sich in zwei Signale aufteilen lässt, von denen eines um die Frequenz des Referenzsignals schneller schwingt und das andere um diese Frequenz langsamer. Es wird anschließend ein Tiefpassfilter verwendet, um das Signal mit der hohen Frequenz herauszufiltern (man begibt sich damit effektiv wieder in ein mitrotierendes Bezugssystem). Übrig bleibt das Spannungssignal $V_1(t)$. Dabei geht jedoch auch die Information über die Rotationsrichtung der Spins verloren. Um diese zu erhalten, wird das ursprüngliche Spannungssignal mit dem um 90° phasenverschobenen Referenzsignal multipliziert und gefiltert, sodass das Signal $V_2(t)$ entsteht. Das eigentliche Messsignal $S(t)$ wird dann als komplexe Überlagerung der beiden Spannungssignale gebildet:

$$S(t) := V_1(t) + iV_2(t). \quad (1.20)$$

Dies führt nach einer kurzen Rechnung auf das (skalierte) Signal [14]

$$S(t) = \int M_{xy} e^{-t/T_2 - i\omega(\vec{r})t} d^3r. \quad (1.21)$$

Für den weiteren Verlauf einiger Rechnungen ist es nützlich, das Volumenintegral in ein Integral über die Präzessionsfrequenzen zu transformieren. Dies ist möglich, da die Orte gleicher Magnetfeldstärke die gleichen Präzessionsfrequenzen haben, sodass die Frequenz proportional zu den Ortskoordinaten ist. Beschreibt man mit $\rho(\omega)$ die spektrale Dichteverteilung der Magnetisierungsvektoren, so lässt sich das Signal schreiben als

$$S(t) = \int \rho(\omega) e^{-t/T_2 - i\omega t} d\omega. \quad (1.22)$$

1.2.5 Bildgebung

In diesem Abschnitt werden die Grundlagen der Bildgebung skizziert, wobei in Abschnitt 1.2.5.4 speziell auf die in dieser Arbeit verwendete Sequenz eingegangen wird.

Möchte man aus einer Probe mittels MRT ein Schichtbild erstellen, so lassen sich durch resonante Anregung unterschiedliche Arten von Signalen erzeugen, wie sie in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben wurden. Diese werden generell jedoch ohne eine selektive Anregung in der gesamten Probe erzeugt und lassen sich nicht auf ihren Ursprungsort zurückführen. Zur Erzeugung von Schichtbildern ist es darum sinnvoll, zunächst eine selektive Schichtanregung durchzuführen, damit die Signale nur in der gewünschten Schicht entstehen. Anschließend ist eine Ortskodierung notwendig, die es erlaubt, den Ursprung der Signale innerhalb der Schicht zu finden. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Techniken der Schichtanregung und Ortskodierung vorgestellt.

1.2.5.1 Schichtanregung

Wenn man ein Schnittbild aus einem 3D-Objekt erhalten möchte, dann ist die erste, naheliegende Methode, nur diese definierte Schicht anzuregen. Die Signale entstehen somit nicht mehr aus der gesamten Probe, sondern nur noch aus der Schicht, aus der man ein Bild rekonstruieren möchte. Die grundlegende Idee besteht dabei darin, einen Gradienten zu schalten (den sogenannten Schichtselektionsgradienten), der alle Resonanzfrequenzen linear im Raum ändert und dann einen RF-Anregungspuls einzustrahlen, dessen Frequenz so gewählt ist, dass er (nur) die gewünschte Schicht anregt. Dies gelingt, indem man das lineare Gradientenfeld \vec{G} derart schaltet, dass es parallel orientiert ist zur Normalen \vec{n} der Ebene, die angeregt werden soll. Der nächste Schritt besteht dann darin, die Einhüllende des RF-Pulses zu wählen; denn wie aus Abschnitt 1.2.2.3 bekannt ist, definiert diese das angeregte Spektrum um die Resonanzfrequenz, was aufgrund des Schichtselektionsgradienten in diesem Fall auch proportional zur Dicke der angeregten Schicht ist. Die korrekte Berechnung der Einhüllenden wäre das (numerische) Lösen der Bloch-Gleichung unter Berücksichtigung des Anregungsfeldes und des Schichtselektionsgradienten. Zur Veranschaulichung reicht jedoch der Fourieransatz aus Abschnitt 1.2.2.3: Möchte man beispielsweise eine Schicht parallel zur xy -Ebene mit der Dicke Δz anregen, zentriert um z_0 , so hat der Schichtselektionsgradient nur eine z -Komponente und die Larmor-Frequenz lautet

$$\omega(z) = \omega_0 + \gamma G_z z. \quad (1.23)$$

Damit hat das benötigte Frequenz-Anregungsprofil ebenfalls die Form einer Rechteckfunktion ($\tilde{B}_1^e(\omega) \propto \text{rect}\left(\frac{\omega - \omega_c}{\Delta\omega}\right)$) mit $\omega_c = \omega_0 + \gamma G_z z_0$ und $\Delta\omega = \gamma G_z \Delta z$. Die Einhüllende $B_1^e(t)$ ergibt sich dann daraus mit einer Näherung für kleine Kippwinkel α durch die Fouriertransformation, $B_1^e(t) \propto \text{sinc}(\Delta\omega t/2)$ [14].

Es ist jedoch zu beachten, dass durch die Schichtselektionsgradienten auch eine Dephasierung entsteht, die ohne Kompensation zu einem unerwünschten Signalverlust führen würde. Es wird darum im Anschluss an den Schichtselektionsgradienten ein sogenannter Rephasierungsgradient mit entgegengesetztem Vorzeichen geschaltet (siehe Abbildung 1.8(a)). Es lässt sich dabei zeigen, dass die Fläche unter dem Rephasierungsgradienten etwa halb so groß sein muss wie die unter dem Schichtselektionsgradienten [14].

1.2.5.2 Ortskodierung des Signals

Bis zu diesem Punkt hat man eine angeregte Schicht mit definierter Dicke, aus der man beispielsweise ein SE aufnehmen kann. Im Folgenden wird nun beschrieben, mit welchen Techniken man berechnen kann, von welchem Ort der Schicht welche Magnetisierung zum Echo beiträgt. Grundlegend dafür ist wiederum die Verwendung von Gradienten, die nun aber insbesondere auch während der Signalaufnahme geschaltet werden. Den Ausgangspunkt bildet das Signal (1.22). Mit dem Einführen eines Gradientenfeldes wird die Larmorfrequenz wiederum ortsabhängig,

$$\omega(\vec{r}) = \omega_0 + \gamma \vec{G} \cdot \vec{r}, \quad (1.24)$$

und das Signal (1.22) lässt sich (unter Vernachlässigung der Relaxation) in ein Integral einer ortsunabhängigen Funktion transformieren

$$S(t) = \int \rho(\vec{r}) e^{-i(\omega_0 + \gamma \vec{G} \cdot \vec{r})t} d^3r, \quad (1.25)$$

wobei die Transformationsfaktoren wegskaliert werden können und darum hier vernachlässigt werden. Des Weiteren wird das Signal derart moduliert, dass die Trägerfrequenz ebenfalls verschwindet:

$$S(t) = \int \rho(\vec{r}) e^{-i\gamma \vec{G} \cdot \vec{r}t} d^3r. \quad (1.26)$$

Dies nennt man **Frequenzkodierung**, da entlang des Gradienten \vec{G} jeder Ort der Probe eine andere Frequenz hat. Zur eindeutigen Rückführung eines Signals auf seinen Ursprungsort reicht das aber noch nicht aus, da alle Orte in der angeregten Schicht, die auf einer Äquipotentiallinie des Gradienten liegen (d.h. diejenigen die auf einer orthogonalen Linie zur Gradientenrichtung liegen) dieselbe Frequenz haben. Eine Kodierung entlang der Äquipotentiallinie eines Frequenzkodier-Gradienten kann nicht durch eine weitere Frequenzkodierung erfolgen.

Es bietet sich stattdessen die Möglichkeit einer sogenannten **Phasenkodierung** an. Dabei wird zunächst für eine kurze Zeitspanne T_{PK} ein Gradient geschaltet, der den Spins eine Phasenänderung $\phi(\vec{r}) = -\gamma \vec{G} \cdot \vec{r} T_{PK}$ verleiht. Das entstehende Signal gleicht vom Frequenzverhalten her einem unkodiertem Signal, allerdings mit einem zusätzlichen, ortsabhängigem Phasenwinkel. Kombiniert man beide Methoden, indem man beispielsweise entlang der y -Achse eine Phasenkodierung macht und entlang der x -Achse eine Frequenzkodierung, so kann man jeden Ort der angeregten Schicht eindeutig kodieren (eine entsprechende Sequenz ist beispielhaft in Abbildung 1.8(a) gezeigt). Zu beachten ist dabei, dass die Phasenkodierung entlang der y -Achse mehrfach mit jeweils unterschiedlichen Gradientenstärken ausgeführt werden muss, damit die Kodierung eindeutig wird. Dies ist natürlich nur möglich, indem die gesamte Messung, von der Anregung bis zum Signal, mehrfach hintereinander ausgeführt wird, wie es in Abbildung 1.8(a) durch die Phasenkodiergradienten mit unterschiedlicher Gradientenamplitude angedeutet ist. Eine anschauliche Begründung für die Notwendigkeit der multiplen Phasenkodiergradienten wird im nächsten Abschnitt entwickelt.

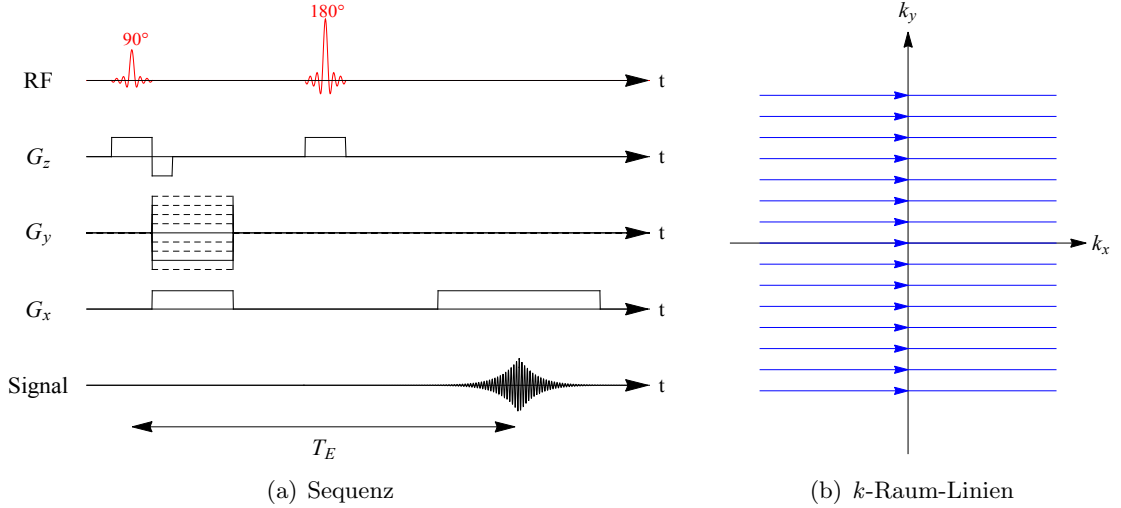


Abbildung 1.8: Gezeigt sind die Sequenz und k -Raum-Linien zur Bilderzeugung mittels eines SE, mit der Phasenkodierung in G_y und Frequenzkodierung in G_x . Die blauen Pfeile auf den k -Raum-Linien in (b) geben dabei die Richtungen an, entlang derer der Raum durchschritten wird. Die gestrichelten Linien in (a) sollen andeuten, dass die Messung mehrfach mit Phasenkodiergradienten unterschiedlicher Stärke durchgeführt werden muss, wobei jede Messung der Abtastung einer der horizontalen k -Raum-Linien aus (b) entspricht.

1.2.5.3 Der k -Raum

Betrachtet man Gleichung (1.26) und führt eine abkürzende Schreibweise ein, mit

$$\vec{k}(t) := \gamma \int_0^t \vec{G}(t') dt', \quad (1.27)$$

was sich für ein zeitlich konstantes Gradientenfeld vereinfacht zu $\vec{k} = \gamma \vec{G}t$, so ist das Signal einfach die Fouriertransformierte der Spin-Verteilungsfunktion $\rho(\vec{r})$,

$$S(\vec{k}) = \int \rho(\vec{r}) e^{-i\vec{k} \cdot \vec{r}} d^3r, \quad (1.28)$$

die sich somit durch inverse Fouriertransformation berechnen lässt. Man definiert durch (1.27) den k -Raum, der sich somit als der Raum der Ortsfrequenzen (bzw. Wellenzahlen) interpretieren lässt. Betrachtet man den Fall einer Schichtanregung der Dicke Δz um z_0 , so sind die Bilddaten $I(x, y)$ des Schichtbildes bestimmt durch

$$I(x, y) = \int_{z_0 - \Delta z}^{z_0 + \Delta z} \rho(\vec{r}) dz, \quad (1.29)$$

womit sich dann Gleichung (1.28) vereinfachen lässt zu

$$S(k_x, k_y) = \int I(x, y) e^{-i(k_x x + k_y y)} dx dy. \quad (1.30)$$

Um somit das Bild $I(x, y)$ rekonstruieren zu können, muss der k -Raum abgetastet werden. Man betrachtet nun zur Illustration das Beispiel aus Abbildung 1.8(a): Sei die Phasenkodierung in y -Richtung in n Schritte mit $G_y = n \Delta G_y$ unterteilt, dann werden während der Datenaufnahme die k -Raum-Punkte

$$\begin{pmatrix} k_x \\ k_y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \gamma G_x (t - T_E) \\ \gamma n \Delta G_y T_{PK} \end{pmatrix} \quad (1.31)$$

abgetastet. Die Frequenzkodierung entspricht dabei jeweils der Abtastung einer k -Raum-Linie parallel zur k_x -Achse und die Phasenkodierung jeweils dem Fortschreiten entlang der k_y -Achse, sodass der k -Raum durch parallele Linien abgetastet wird. Dies ist in Abbildung 1.8(b) veranschaulicht.

Man bestimmt somit durch die Wahl der Kodierungsgradienten die Trajektorien mit denen der k -Raum abgetastet wird. Es gibt in der Praxis eine Vielzahl von Sequenzen mit unterschiedlichen k -Raum-Trajektorien, deren Vor- und Nachteile in der Literatur diskutiert sind (siehe z.B. [18]) und die zur Bildgebung verwendet werden. In dieser Arbeit wurde jedoch ausschließlich die sogenannte Echo-Planar-Sequenz verwendet, die im nachfolgenden Abschnitt beschrieben wird.

1.2.5.4 Echo-Planar Imaging

Für die diffusionsgewichtete Bildgebung am lebenden Probanden oder Patienten haben sich sogenannte Single-Shot-Techniken etabliert. Dabei werden die Bilder nicht durch eine Sequenz von immer neuen Anregungen, Kodierungsgradienten und Echos aufgenommen, sondern es genügt eine einzige Anregung, mit der Echos erzeugt werden, die den k -Raum abtasten. Allen voran ist die sogenannte Echo-Planar Imaging (EPI) Methode zu nennen, die 1977 von Mansfield entwickelt wurde [19]. Die Idee bei dieser Methode ist es, einen Echozug aufzunehmen, ähnlich wie er in Abschnitt 1.2.3.3 beschrieben wurde, jedoch mit zwei entscheidenden Unterschieden. Zum einen wird nicht das FID-Signal für den Echozug benutzt, sondern es wird ein SE erzeugt. Analog zum FID-Gradienten-Echozug wird dann während der Dephasierungs- aber auch während der Rephasierungszeit des SE das Signal mit den oszillierenden Gradienten wiederum dephasiert und rephasiert, sodass aus dem einen SE eine Vielzahl von Gradienten-Echos wird. Zum anderen würde der Echozug aus Abschnitt 1.2.3.3 nur mehrfach die zentrale k -Raum-Linie abtasten, weshalb die Sequenz dahingehend erweitert werden muss, dass Phasenkodierungsgradienten (sogenannte Blips) zwischen den Echos geschaltet werden, damit mit jedem Echo des Echozuges eine andere k -Raum-Linie abgetastet wird. Die Sequenz ist in Abbildung 1.9 gezeigt. Die zugehörige k -Raum-Trajektorie ist äquivalent zu der in Abbildung 1.8(b) gezeigten, jedoch mit dem Unterschied, dass die Richtung, in der der k -Raum durchschritten wird, sich nach jeder Linie umkehrt. Die k -Raum-Linien der EPI-Sequenz sehen entsprechend aus wie die aus Abbildung 1.8(b), nur dass die Richtung jeder zweiten Linie invertiert ist.

Die Verwendung von Single-Shot Bildgebung ist für die Diffusionswichtung von besonderer Bedeutung aufgrund der unvermeidlichen Bewegung der Probanden oder Patienten (z.B. durch Atmung). Unter den Single-Shot Sequenzen ist wiederum EPI mit am vorteilhaftesten, da es mit das beste Signal-Rausch-Verhältnis bietet.

Speziell für die Diffusionswichtung ist EPI zudem bedeutsam, da es möglich ist, in der Zeitspanne in der ein starkes SE-Signal aufgenommen werden kann, ein gesamtes Schichtbild zu erzeugen, auf dem die Effekte der Diffusion abgebildet sind. In den nachfolgenden Abschnitten wird dafür ausführlich dargelegt, dass die Größen der mittels Diffusionswichtung untersuchten Geometrien im Mikrometerbereich liegen und der Signalabfall aufgrund von Diffusion im Zeitraum von Millisekunden stattfindet.

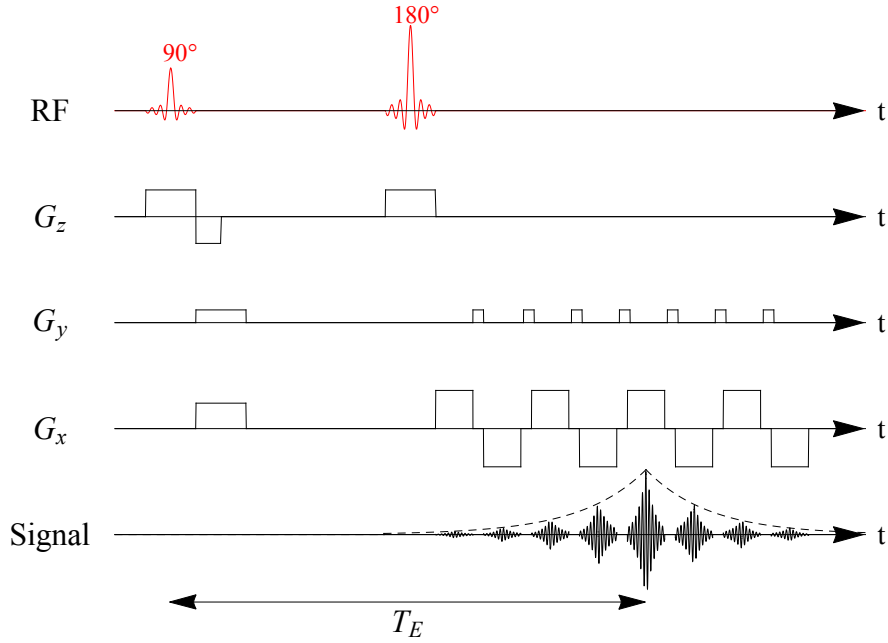


Abbildung 1.9: Gezeigt ist eine Single-Shot-Bildgebungssequenz mittels SE-EPI. Die k -Raum-Abtastung erfolgt dabei durch den Echozug, der durch die Frequenzkodierung in G_x und Phasenkodierung in G_y erzeugt wird.

1.3 Grundlagen der Diffusionswichtung

Die Diffusion ist ein Prozess, der auf der (zufälligen) thermischen Bewegung von Atomen und Molekülen (im Folgenden auch einfach Teilchen genannt) basiert und durch die Fick'schen Gesetze beschrieben werden kann (siehe z.B. [20]). Dies erkannte Albert Einstein 1905 als erster, als er den Diffusionsprozess mit der molekularen kinetischen Theorie der Wärme dadurch erklärte, dass jedes Teilchen einen 'random walk' ausführt, indem es in seiner Bewegung durch eine Vielzahl von Stößen in immer andere Richtungen getrieben wird. Einstein konnte dabei zeigen, dass das mittlere Verschiebungsquadrat der Teilchen durch den Diffusionskoeffizient D und die Diffusionszeit t bestimmt werden kann [21]:

$$\langle R^2 \rangle = 2dDt, \quad (1.32)$$

dabei ist d die betrachtete räumliche Dimension (d.h. im zweidimensionalen Fall ist $d = 2$ und im dreidimensionalen Fall ist $d = 3$). Dies ist für die Diffusionswichtung von besonderer Bedeutung, denn betrachtet man die in Abschnitt 1.1 beschriebenen Gewebe des ZNS, welche typischerweise Durchmesser in der Größenordnung von $1 - 10 \mu\text{m}$ haben, dann wird beispielsweise eine Zelle mit einer Größe von $\sqrt{\langle R^2 \rangle} = 6 \mu\text{m}$ im Mittel in einer Zeit von $t = 2 \text{ms}$ von Wassermolekülen durchquert (bei Körpertemperatur mit einem Diffusionskoeffizienten von $D = 3 \mu\text{m}^2/\text{ms}$, siehe hierzu auch Abschnitt 5.2.2.1). Dies kann man sich in der MRT zunutze machen, indem man die Wassermoleküle im Gewebe durch ihr magnetisches Moment gewissermaßen „markiert“ und mit dieser Markierung einige Millisekunden diffundieren lässt. In dieser Zeit können die Wassermoleküle dann die sie umgebenden Geometrien „auskundschaften“ und tragen somit durch ihr magnetisches Moment Informationen über die Größe und Form der Zellen und Axone. Diese Informationen werden durch spezielle Sequenzen in sogenannten diffusionsgewich-

teten Bildern verarbeitet. Im ersten der nachfolgenden Abschnitte wird das Prinzip der Diffusionswichtung erläutert. Im zweiten Abschnitt wird auf die Beschreibung des MR-Signals bei der freien Diffusion näher eingegangen und anschließend das MR-Signal von Teilchen in beschränkten Gebieten (im Folgenden auch Geometrie, Pore oder Probe genannt) betrachtet. Dabei werden insbesondere die für diese Arbeit wichtigen Sequenzen vorgestellt.

1.3.1 Prinzip der Diffusionswichtung

Um die Idee der Diffusionswichtung zu erläutern, betrachtet man der Einfachheit halber die Sequenz von Stejskal und Tanner (siehe Abbildung 1.10), die bereits 1965 zeigten, dass sich mit Gradientenfeldern bei Kernresonanz-Experimenten die Diffusion von Wasserstoffkernen messen lässt [22].

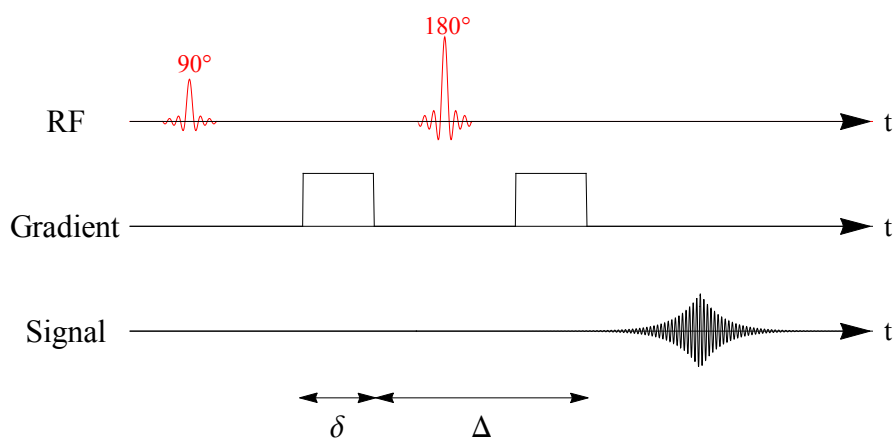


Abbildung 1.10: Schematische Darstellung der Diffusionswichtungssequenz von Stejskal und Tanner.

Nach einem 90° -Puls wird für eine (kurze) Zeitspanne δ ein zeitlich konstanter Gradient geschaltet, der die Phasen der Spins gemäß Gleichung (1.17) ändert. Anschließend folgt ein 180° -Puls, der die Magnetisierungsvektoren wieder zusammenlaufen lässt und das Echo erzeugt. Vor dem Echo wird jedoch nochmals der gleiche Gradient \vec{G} mit Länge δ geschaltet, der (bedingt durch den 180° -Puls) seine vorherige Wirkungen komplett rückgängig macht. Der entscheidende Aspekt dabei ist, dass der zweite Gradient seine Wirkung nur dann komplett rückgängig macht, wenn sich in der Zwischenzeit kein angeregtes Teilchen bewegt hat und somit jedes angeregte Teilchen sich an dem Ort befindet, an dem ihm der ortsabhängige Phasenfaktor appliziert wurde. In diesem Fall heben sich die Wirkungen beider Gradienten auf und man erhält ein normales Spin Echo. Sollten sich jedoch die Teilchen in der Zeit zwischen den Gradienten bewegt haben, dann erfahren diese nicht die komplette Phasenumkehr, sondern behalten eine von der räumlichen Verschiebung abhängige Restwirkung. Diese bewirkt, dass sich der Betrag der Vektorsumme der Magnetisierungsvektoren durch deren Phasenlage zu einem reduzierten Wert addiert (im Verhältnis zum vollständig rephasierten Fall).

Man erhält durch die Diffusion der Teilchen somit ein abgeschwächtes Signal, da die Diffusionsgradienten eine verschiebungsabhängige Phasenänderung bewirkt haben.

Die in Abbildung 1.10 gezeigte Sequenz ist in der Form dargestellt, in der sie ursprünglich von Stejskal und Tanner verwendet wurde. Bei modernen Experimenten zur Diffusionswichtung erfolgt jedoch noch eine Bildgebung, deren Sequenz dabei nach der Diffusions-

wichtung, z.B. in Form eines EPI-Zuges (siehe Abschnitt 1.2.5.4) während des Echos, appliziert wird. Dadurch entsteht ein Schnittbild, in dem die Signalintensität von jedem Pixel, durch die in diesem Pixel stattfindende Diffusion, durch die Diffusionswichtung herabgesetzt ist.

Zur Charakterisierung der Diffusionswichtung wurden die sogenannten b -Werte eingeführt, die einen Wert für die Signaldämpfung aufgrund der Diffusion liefern. Das Konzept basiert darauf, dass sich das Signal für freie Diffusion schreiben lässt als

$$S = S_0 e^{-T_E/T_2} e^{-bD}, \quad (1.33)$$

wobei sich der sogenannte b -Wert nur aus den Parametern der Sequenz errechnet und sich im Falle der zuvor beschriebenen Sequenz von Stejskal und Tanner ergibt zu [23]

$$b = (\gamma G \delta)^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right). \quad (1.34)$$

Freie Diffusion bedeutet hier und im Folgenden, dass die Diffusionszeit im Experiment klein ist verglichen mit der Diffusionszeit, welche die angeregten Teilchen im mittel bräuchten, um die Begrenzung der Probe zu erreichen (freie Diffusion ist hier somit gleichbedeutend mit unbeschränkter Diffusion).

Im Falle von Diffusion in einem beschränkten Gebiet (d.h. wenn die Teilchen während der Diffusionszeit die Porenwand erreichen können) lässt sich das Signal nicht mehr in der Form (1.33) schreiben, wohl jedoch in der Form

$$S = S_0 e^{-T_E/T_2} f(\vec{G}, D, \delta, \Delta, \tau, \dots), \quad (1.35)$$

wobei f eine Funktion der Porengeometrie und Größe, der Diffusionseigenschaften der Teilchen und der Sequenzparameter ist. Wenn man eine reale Messung durchführt und ein diffusionsgewichtetes Bild aufnimmt, dann geht der Faktor (1.35) in der Pixelintensität eines jeden diffusionsgewichteten Bildes ein. Da man sich in der Regel aber nur für die Signalabschwächung aufgrund der Diffusion interessiert, nimmt man zu jeder Diffusionsmessung zusätzlich ein Bild ohne Diffusionswichtung auf, ein sogenanntes b_0 -Bild. Mit dem b_0 -Bild lassen sich die diffusionsgewichteten Bilder dann pixelweise normieren, wodurch die Signalabschwächung aufgrund der Relaxation herausfällt:

$$E = \frac{S}{S(b_0)} = f(\vec{G}, D, \delta, \Delta, \tau, \dots) \quad (1.36)$$

Im Folgenden wird auch diese Signaldämpfungsgröße E als Signal bezeichnet.

Die praktische Untersuchung dieses Signals E läuft dabei typischerweise wie folgt ab: Da das Signal von vielen Variablen und Parametern abhängt und man davon üblicherweise nur eine gewisse Anzahl kennt und beeinflussen kann, aber genau an jenen interessiert ist, die man nicht kennt, wird eine Serie von Bildern aufgenommen, bei der von Bild zu Bild eine oder mehrere Variablen (z.B. die Gradientenstärken und -richtungen) geändert und andere (z.B. die Diffusionszeiten δ und Δ) konstant gehalten werden. Diese Serie von Bildern wird idealerweise so gewählt, dass sie die gewünschten Eigenschaften möglichst gut widerspiegelt. Die Bilder werden dann gemäß Gleichung (1.36) normiert und es wird typischerweise innerhalb jedes Bildes eine Zielregion (die sogenannte Region of Interest, ROI) ausgewählt aus der die Intensitätswerte der Pixel ausgelesen werden. Die Pixelwerte können dann als Abtastpunkte der Funktion E aufgefasst werden, an

denen ein geeignetes Modell gefittet werden kann, um die eigentlichen Parameter des Interesses (z.B. D) zu bestimmen.

Da sich die b -Werte als Maß für die Signalabschwächung einer Diffusionswichtung eingebürgert haben und auch verwendet werden, wenn eine Probe untersucht wird, die beschränkte Gebiete enthält, und da deren Konzept für das zentrale Modell dieser Arbeit wichtig ist, wird die Herleitung der Formel (1.33) aus der Bloch-Torrey-Gleichung (1.37) sowie die Berechnung der b -Werte für unterschiedliche Sequenzen im folgenden Abschnitt detaillierter beschreiben.

1.3.2 b -Werte

Im Jahre 1956 wurde die Bloch-Gleichung von Torrey erweitert, um die Diffusion der Spin-tragenden Atome und Moleküle zu berücksichtigen [24]:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma\vec{M} \times \vec{B}_0 - \vec{e}_x \frac{M_x}{T_2} - \vec{e}_y \frac{M_y}{T_2} - \vec{e}_z \frac{M_z - M_0}{T_1} + \vec{\nabla} \left(\mathbf{D} \vec{\nabla} \vec{M} \right) \quad (1.37)$$

Dabei ist \mathbf{D} der Diffusionstensor, eine symmetrische⁶ reelle 3x3 Matrix, die die räumliche Diffusion beschreibt und über das erste Fick'sche Gesetz definiert werden kann ($\vec{j} = -\mathbf{D} \vec{\nabla} c$). Betrachtet man die Bloch-Torrey-Gleichung (1.37) für ein lineares Gradientenfeld $\vec{G}(t)$ zusätzlich zum statischen Feld B_0 , sodass sich das Gesamtfeld zu

$$\vec{B}(\vec{r}, t) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \gamma\vec{r} \cdot \vec{G}(t) + B_0 \end{pmatrix} \quad (1.38)$$

ergibt, und führt man auch hier die Transversalmagnetisierung $M_{xy} = M_x + \iota M_y$ ein, so gelangt man zu [24]

$$\frac{\partial M_{xy}}{\partial t} = -\iota\gamma B_0 M_{xy} - \iota\gamma\vec{r} \cdot \vec{G}(t) M_{xy} - \frac{M_{xy}}{T_2} + \vec{\nabla} \left(\mathbf{D} \vec{\nabla} M_{xy} \right). \quad (1.39)$$

Man sieht hier, dass die Magnetisierung ohne Diffusion exponentiell mit T_2 fällt. Dies macht folgenden Ansatz naheliegend [25]:

$$M_{xy} = e^{-\iota\gamma B_0 t - t/T_2} m(\vec{r}, t). \quad (1.40)$$

Eingesetzt in (1.39) liefert der Ansatz:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = -\iota\gamma\vec{r} \cdot \vec{G}(t) m + \vec{\nabla} \left(\mathbf{D} \vec{\nabla} m \right). \quad (1.41)$$

m beschreibt die Amplitude der Transversalmagnetisierung ohne den Effekt der Relaxation. Ohne Diffusion und Gradientenfelder bleibt m daher konstant. Unter der Einwirkung von Gradientenfeldern (aber ohne Diffusion) erhält man aus (1.41)

$$m(\vec{r}, t) = m_0 e^{-\iota\gamma \int_0^t \vec{r}(t') \cdot \vec{G}(t') dt'}, \quad (1.42)$$

⁶Die Symmetrieeigenschaft des Diffusionstensors lässt sich auf theoretischer Ebene zeigen, indem man ihn über die Teilchen-Geschwindigkeitskorrelationsfunktion definiert ($D_{ij} = \int_0^\infty \langle v_i(0)v_j(\tau) \rangle d\tau$) und die mikroskopische Reversibilität der Teilcentrajektorien unter einer Zeitinversenstransformation benutzt [17].

was eine Präzession im mitrotierten Bezugssystem beschreibt.

Es wird jetzt die Annahme getroffen, dass sich m mit Diffusion schreiben lässt als

$$m(\vec{r}, t) = E(t)e^{-\gamma \int_0^t \vec{r}(t') \cdot \vec{G}(t') dt'}, \quad (1.43)$$

was gilt, solange die Annahme der freien Diffusion erfüllt ist [24, 25]. Eingesetzt in (1.41) erhält man

$$\begin{aligned} \frac{\partial E(t)}{\partial t} &= E(t)e^{\gamma \int_0^t \vec{r}(t') \cdot \vec{G}(t') dt'} \vec{\nabla} \left(\mathbf{D} \vec{\nabla} e^{-\gamma \int_0^t \vec{r}(t') \cdot \vec{G}(t') dt'} \right) \\ &= -\gamma^2 E(t) \vec{k}(t) \left(\mathbf{D} \vec{k}(t) \right) \end{aligned} \quad (1.44)$$

mit

$$\vec{k}(t) = \int_0^t \vec{G}(t') dt'. \quad (1.45)$$

Dies führt auf die Lösung

$$E(t) = E_0 e^{-\gamma^2 \int_0^t \vec{k}(t') \cdot (\mathbf{D} \vec{k}(t')) dt'}. \quad (1.46)$$

Im Fall isotroper Diffusion wird $\mathbf{D} = D\mathbf{I}$ mit der Einheitsmatrix \mathbf{I} und die durch Diffusion bedingte Signaldämpfung nimmt die Form (1.33) an,

$$E = E_0 e^{-bD}. \quad (1.47)$$

Hieraus erhält man die allgemeine Definition des b -Werts im Fall isotroper Diffusion:

$$b = \gamma^2 \int_0^t \left(\vec{k}(t') \right)^2 dt'. \quad (1.48)$$

In Anhang B sind die Lösungen von Gleichung (1.48) für die in dieser Arbeit verwendeten Sequenzen gegeben.

1.3.2.1 Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)

In Folgenden wird Gleichung (1.46) für die Diffusion in der weißen Substanz betrachtet. Bei sehr kurzen Diffusionszeiten werden die Teilchen im Mittel die Ränder der Poren nicht erreichen, weshalb die Diffusion frei erscheint. Bei längeren Diffusionszeiten werden die Membranen die Diffusion jedoch beschränken, wodurch der Diffusionskoeffizient reduziert erscheint. Der Diffusionstensor \mathbf{D} wird im allgemeinen also nicht nur von der Richtung \vec{g} der Diffusionsrichtung, sondern auch von der Diffusionsdauer abhängen. Zur Lösung des Integrals in Gleichung (1.46) ist es somit notwendig, eine vereinfachende Annahme zu treffen und den Diffusionstensor durch einen effektiven (oder scheinbaren) Diffusionstensor zu ersetzen, der zu einer festen Diffusionszeit betrachtet wird und somit nicht explizit von der Zeit abhängt, $\mathbf{D}(t) \rightarrow \mathbf{D}^{\text{eff}}$. Da des Weiteren die Gradientenrichtungen während einer Diffusionsmessung im allgemeinen zwar beliebig aber fest sind, d.h. $\vec{G}(t) = G(t)\vec{g}$ (mit $|\vec{g}| = 1$), lässt sich Gleichung (1.46) schreiben als

$$E(t) = E_0 e^{-b \vec{g}^T \mathbf{D}^{\text{eff}} \vec{g}}. \quad (1.49)$$

Dies ist die grundlegende Gleichung der Diffusions-Tensor-Bildgebung (Diffusion Tensor Imaging, DTI), wobei der b -Wert dabei analog zu Gleichung (1.48) definiert ist. Aufgrund der Symmetrieeigenschaft hat der Diffusionstensor nur sechs unabhängige Elemente, sodass prinzipiell sechs diffusionsgewichtete Bilder in verschiedenen Richtungen (und ein b_0 -Bild) ausreichen würden, um alle Elemente des Tensors für jedes Voxel⁷ zu bestimmen. In der Praxis ist die Genauigkeit jedoch durch Rauschen und etwaige Mess-Artefakte begrenzt, weshalb in der Regel mehr Messungen herangezogen werden.

Für Untersuchungen der weißen Substanz des ZNS hat der Diffusionstensor sich als sehr nützlich erwiesen, was sich aus einer Folgerung seiner Symmetrieeigenschaften erklärt:

Da es sich beim Diffusionstensor um eine symmetrische, reelle Matrix handelt, stimmen die algebraischen und die geometrischen Vielfachheiten aller Eigenwerte überein, sodass aus den Eigenvektoren eine Basis des \mathbb{R}^3 gebildet werden kann bezüglich derer der Diffusionstensor diagonalisiert. Die Interpretation der Eigenwerte und Eigenvektoren ergibt sich, wenn man die Wirkung einer symmetrischen, reellen Matrix auf die Menge aller Vektoren der Einheitssphäre betrachtet. Unter der Wirkung einer symmetrischen, reellen Matrix transformiert die Einheitssphäre in einen Ellipsoid, dessen Halbachsen durch die Größen der Eigenwerte und Richtungen der Eigenvektoren bestimmt werden.

Da die Diffusion in einem Axonfaserbündel in Faserrichtung nunmehr deutlich weniger beschränkt oder behindert ist als senkrecht dazu, ist die Interpretation naheliegend, dass der Eigenvektor zum größten Eigenwert des Diffusionstensors als Richtung der Axonfaser aufgefasst werden kann. Die Eigenwerte D_i können dann interpretiert werden als die Diffusionskoeffizienten in Richtung der Eigenvektoren.

Diese Interpretation der Eigenvektoren des Diffusionstensors wird beispielsweise in der Traktografie (oder Fiber Tracking) verwendet, um Karten vom Verlauf der Nervenfasern zu erstellen (siehe z.B. [26]). Problematisch wird diese Interpretation natürlich dann, wenn sich keine klare Vorzugsrichtung anhand der Diffusionskoeffizienten zeigt, oder wenn sich beispielsweise durch kreuzende Faserstränge eine Richtung ergibt, die eher der Vektorsumme der Orientierungsvektoren der Faserstränge entspricht. Es ist darum nützlich, aus den Eigenwerten des Diffusionstensors ein quantitatives Maß dafür zu definieren, wie stark die Diffusion richtungsabhängig ist. Das verbreitetste Maß für die Richtungsabhängigkeit der Diffusion ist die sogenannte Fractional Anisotropy (FA), die definiert ist als

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \hat{\lambda})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}, \quad (1.50)$$

mit $\hat{\lambda} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$. Die FA nimmt Werte zwischen 0 und 1 an, wobei 0 einen Zustand beschreibt, bei dem alle Eigenwerte exakt gleich groß sind, was beispielsweise bei freier, isotroper Diffusion oder der Diffusion in einer perfekten Kugel auftritt.

⁷Als Voxel (=Volumen+Pixel) bezeichnet man ein meist rechteckiges Element eines dreidimensionalen Gitters. In der medizinischen Bildgebung (wie auch in dieser Arbeit) wird der Begriff synonym für ein Pixel eines Bildes verwendet, in dem Informationen über eine dritte räumliche Dimension enthalten sind, die der Abbildung zugrunde liegen. Speziell in der MRT ist mit dem Begriff „Voxel“ somit sowohl das dreidimensionale Volumenelement bezeichnet, das einem Pixel des Schichtbildes zugrunde liegt, als auch der entsprechende Pixel selbst.

Der andere Extremfall ($FA = 1$) tritt hingegen genau dann ein, wenn zwei der Diffusionskoeffizienten exakt gleich Null sind und die Diffusion daher nur in einer Richtung stattfinden kann.

Die FA kann daher auch als ein Maß dafür gesehen werden, wie groß der Volumenanteil der parallel verlaufenden Axone in einem Voxel ist. Problematisch wird diese Interpretation jedoch dann, wenn sich in einem Voxel mehrere Faserstränge kreuzen oder aufteilen. Im Extremfall einer (näherungsweise) isotropen Orientierungsverteilung von Axonen mit jeweils gleichen Volumenanteilen wird die FA einen Wert von näherungsweise Null annehmen. Es kann darum nur geschlussfolgert werden, dass in Voxeln, die einen FA -Wert aufweisen, der deutlich größer ist als Null, auch Axone zu finden sind, die einen bedeutenden Volumenanteil einnehmen. Die Folgerung, dass in Voxeln mit $FA \approx 0$ keine oder kaum Axone zu finden sind, ist hingegen nicht gerechtfertigt.

Betrachtet man die Diffusion entlang einer einzelnen beliebigen Richtung, so erhält man effektiv Gleichung (1.47). Dieser funktionelle Zusammenhang lässt sich auch für stark anisotrope Medien in guter Näherung annehmen, wobei der Diffusionskoeffizient aus Gleichung (1.47) dabei analog zum scheinbaren Diffusionstensor als scheinbarer Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient - ADC) bezeichnet wird. Der ADC kann somit auch als ein Maß für die Behinderung und ggf. Beschränkung der Diffusion genutzt werden, da er (im Verhältnis zum Wert des freien Diffusionskoeffizienten der betrachteten Flüssigkeit bei gleicher Temperatur) umso kleiner ausfällt, je größer der Anteil an behinderter und beschränkter Diffusion im betrachteten Volumen ist.

1.3.3 Signalberechnung im statistischen Teilchenbild

Um die Signaldämpfungsgröße E für beschränkte Diffusion berechnen zu können, muss die Bloch-Torrey-Gleichung (1.37) in den beschränkten Gebieten mit entsprechenden Randbedingungen gelöst werden. Dies erfordert konkrete Annahmen über die in der Probe enthaltenen Geometrien oder über die Orientierungsverteilung, falls sich die Effekte der Geometrien durch diese herausmitteln. In Abschnitt 1.3.5 wird die Methode der sogenannten Multiple Correlation Functions (MCF) vorgestellt, welche eine numerische Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung unter der Annahme einer konkreten Porengeometrie bietet.

Um das Signal E jedoch modellunabhängig für beschränkte Diffusion berechnen zu können, wird im Folgenden ein Ansatz gemacht, der die Annahme verwendet, dass der Effekt der Signalabschwächung sich vollständig auf die Phasen der Magnetisierungen zurückführen lässt. Dann lässt sich das Signal als Mittel über die Phasen aller Teilchen schreiben:

$$E = \langle \exp(-i\phi) \rangle, \quad (1.51)$$

wobei die Phasen durch die Gradienten bestimmt werden durch

$$\phi = \gamma \int \vec{G}(t) \cdot \vec{r}(t) dt. \quad (1.52)$$

Aus dieser Sichtweise beschreibt $\vec{r}(t)$ die Trajektorie jedes Teilchens und Gleichung (1.52) die Phasenänderung, die jedes Teilchen auf seinem Weg durch die Probe erfährt, die sich im Gradientenfeld \vec{G} befindet.

Betrachtet man jetzt das Signal für die Gradientenschaltung $\vec{G}(t)$ der Sequenz von Stejskal und Tanner aus Abbildung 1.10 gemäß Gleichung (1.51), so entsteht durch den ersten

Gradienten eine Phasenänderung

$$\phi = \gamma \vec{G} \cdot \int_0^\delta \vec{r}(t) dt = \gamma \delta \vec{G} \cdot \vec{r}_{cm,0}, \quad (1.53)$$

wobei

$$\vec{r}_{cm,0} = \frac{1}{\delta} \int_0^\delta \vec{r}(t) dt \quad (1.54)$$

der Schwerpunkt der Teilchentrajektorie während der Gradientendauer δ ist. Der zweite Gradient hat durch den 180° -Puls relativ zum ersten ein negatives Vorzeichen, sodass er eine Phasenänderung von $e^{\nu\gamma\delta\vec{G}\cdot\vec{r}_{cm,1}}$ bewirkt, wobei

$$\vec{r}_{cm,1} = \frac{1}{\delta} \int_\Delta^{\Delta+\delta} \vec{r}(t) dt \quad (1.55)$$

der Schwerpunkt der Teilchentrajektorie während des zweiten Gradienten ist. Die gesamte Phasenänderung ist somit $e^{\nu\gamma\delta\vec{G}\cdot(\vec{r}_{cm,1}-\vec{r}_{cm,0})}$.

Die Signalabschwächung lässt sich dann folgendermaßen bestimmen:

$$E = \int \int \rho(\vec{r}_{cm,0}) P_{\text{COM}}(\vec{r}_{cm,0}, \vec{r}_{cm,1}, \Delta) e^{\nu\gamma\delta\vec{G}\cdot(\vec{r}_{cm,1}-\vec{r}_{cm,0})} d^3r_{cm,0} d^3r_{cm,1}. \quad (1.56)$$

Das Signal ergibt sich aus der Wahrscheinlichkeit ρ , dass der Schwerpunkt der Teilchentrajektorie während des ersten Gradienten δ am Ort $\vec{r}_{cm,0}$ ist, wo das Teilchen die Phasenänderung $e^{-\nu\gamma\delta\vec{G}\cdot\vec{r}_{cm,0}}$ erhält, multipliziert mit dem Schwerpunktpropagator P_{COM} , der die Wahrscheinlichkeit beschreibt, dass die Teilchentrajektorie während des ersten Gradienten (mit dem Schwerpunkt $\vec{r}_{cm,0}$) in der Trajektorie während des zweiten Gradienten (mit dem Schwerpunkt $\vec{r}_{cm,1}$) resultiert und dabei die Phasenänderung $e^{\nu\gamma\delta\vec{G}\cdot\vec{r}_{cm,1}}$ durch den zweiten Gradienten erhält, summiert über alle denkbaren Trajektorien-Schwerpunkte $\vec{r}_{cm,0}, \vec{r}_{cm,1}$.

1.3.3.1 „Ideale“ Parameter

Im Folgenden wird ein Spezialfall für die zeitlichen Parameter betrachtet, den man als „ideal“ bezeichnet. Es wird der Grenzwert betrachtet, bei dem die Gradientendauer $\delta \rightarrow 0$ und die Diffusionszeit $\Delta \rightarrow \infty$ geht.

Im Grenzfall $\delta \rightarrow 0$ ist der Schwerpunkt der Teilchentrajektorie identisch mit dem momentanen Aufenthaltsort des Teilchens $\vec{r}_{cm} = \vec{r}(t)$. Die Schwerpunkts-Wahrscheinlichkeitsdichte wird damit zur Teilchendichte $\rho(\vec{r}(t))$ und beschreibt die Wahrscheinlichkeit ein Teilchen am Ort \vec{r} zur Zeit t zu finden. Der Schwerpunktspropagator P_{COM} wird entsprechend zum Teilchenpropagator und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Teilchen während der Diffusionszeit Δ vom Ort \vec{r}_0 zum Ort \vec{r}_1 diffundiert.

Im Fall unendlich langer Diffusionszeiten wird die Wahrscheinlichkeit, das Teilchen am Ort \vec{r}_1 zu finden unabhängig vom Startpunkt \vec{r}_0 . Da die Anfangs- und Endpositionen des Teilchens infolge die lange Diffusionszeit somit unkorreliert sind, wird der Propagator

$P(\vec{r}_0, \vec{r}_1, \Delta \rightarrow \infty)$ damit zur Spindichte $\rho(\vec{r}_1)$, was identisch ist mit der Spindichte der Pore $\rho(\vec{r})$.

Mit diesen Grenzwertbetrachtungen lässt sich Gleichung (1.56) für das Stejskal-und-Tanner-Experiment vereinfachen zu

$$\begin{aligned}
E &= \int \int \rho(\vec{r}_0) P(\vec{r}_0, \vec{r}_1, \Delta \rightarrow \infty) e^{i\gamma\delta\vec{G}\cdot(\vec{r}_1-\vec{r}_0)} d^3r_0 d^3r_1 \\
&= \int \rho(\vec{r}_0) e^{-i\gamma\delta\vec{G}\cdot\vec{r}_0} d^3r_0 \int \rho(\vec{r}_1) e^{i\gamma\delta\vec{G}\cdot\vec{r}_1} d^3r_1 \\
&= \tilde{\rho}(\gamma\delta\vec{G}) \tilde{\rho}^*(\gamma\delta\vec{G}) \\
&= \left| \tilde{\rho}(\gamma\delta\vec{G}) \right|^2
\end{aligned} \tag{1.57}$$

mit der Fouriertransformierten der Spin-Dichteverteilung $\tilde{\rho}$.

1.3.3.2 Analogie zu Streuexperimenten

An dieser Stelle wird die Analogie vom Signalabschwächungsfaktor (1.57) zum Formfaktor aus Streuexperimenten deutlich:

Betrachtet man zwei 'kollidierende', elektromagnetisch wechselwirkende Teilchen aus dem Ruhesystem des massereicheren Teilchens, das als Streukern bezeichnet wird, so lässt sich das Streuverhalten durch den Mott-Wirkungsquerschnitt beschreiben, solange die innere Struktur des Streukerns vernachlässigt werden kann. Hat der Streukern jedoch eine innere Struktur (wie z.B. bei einem Neutron oder einem Atomkern) und die Strahlenergie ist ausreichend dafür, dass das streuende Teilchen (z.B. ein Elektron) die Struktur auflösen kann, so kann die innere Struktur durch den sogenannten Formfaktor beschrieben werden, der aus dem Verhältnis des Mott-Wirkungsquerschnitts mit dem gemessenen Wirkungsquerschnitt bestimmt wird [28]:

$$\left(\frac{d\sigma}{d\Omega} \right)_{\text{Exp.}} = \left(\frac{d\sigma}{d\Omega} \right)_{\text{Mott}} |F(\vec{q}^2)|^2, \tag{1.58}$$

wobei \vec{q} der Impulsübertrag der streuenden Teilchen ist. Analog zur Spin-Dichteverteilung $\rho(\vec{r})$ kann der Formfaktor (in der Bornschen Näherung⁸) als die Fouriertransformierte der normierten Ladungsverteilungsfunktion $f(\vec{r})$ des Streukerns interpretiert werden:

$$F(\vec{q}) = \int f(\vec{r}) e^{i\vec{q}\cdot\vec{r}/\hbar} d^3r. \tag{1.59}$$

In Analogie zum Impulsübertrag definiert man für die Diffusionsrichtung den sogenannten Wellenvektor \vec{q} mit $\vec{q} = \gamma\delta\vec{G}$ [29]. Formel (1.57) lässt sich damit schreiben als

$$E = |\tilde{\rho}(\vec{q})|^2, \tag{1.60}$$

wodurch die Analogie der Fouriertransformierten der Spindichteverteilung zum Formfaktor direkt sichtbar wird. Eine direkte Abbildung der Spindichteverteilung ist mit der Stejskal-Tanner-Sequenz aufgrund des Betragsquadrates nicht möglich, da die komplexe Phase verloren geht. Ebenso wie in der Kernphysik aus dem Formfaktor kann man hier

⁸Die Bornsche Näherung besagt, dass das Potential des Streukerns derartig schwach ist, dass der Anfangs- und Endzustand des streuenden Teilchens als ebene Welle beschrieben werden kann.

aus dem Signal (1.60) jedoch trotzdem Informationen über die Geometrie und Größe der Poren erhalten (siehe z.B. [28]). Eine Möglichkeit dafür ist der Verlauf für kleine \bar{q} -Werte: Entwickelt man Gleichung (1.60) bis zur quadratischen Ordnung in \bar{q} , so erhält man

$$E(q) \approx 1 - \frac{1}{3}q^2 \langle R^2 \rangle, \quad (1.61)$$

wobei $\langle R^2 \rangle$ der mittlere quadratische Porenradius oder auch Trägheitsradius (Radius of Gyration) ist ⁹.

1.3.3.3 Signal der freien Diffusion im statistischem Teilchenbild

Die Signalberechnung für freie Diffusion und die Definition der b -Werte aus Abschnitt 1.3.2 basiert auf der Bloch-Torrey-Gleichung (1.37). Zu Beginn dieses Abschnitts wurde hingegen mit Gleichung (1.51) ein komplett anderer Ansatz zur Signalberechnung präsentiert. Dass beide Ansätze dennoch die gleiche Physik beschreiben, wird im Folgenden illustriert.

Betrachtet man den Ansatz (1.56) für ein Stejskal-Tanner-Experiment lediglich mit der Näherung kurzer Gradientenpulse ($\delta \rightarrow 0$), so erhält man

$$E = \int \int \rho(\vec{r}_0) P(\vec{r}_0, \vec{r}_1, \Delta) e^{i\bar{q} \cdot (\vec{r}_1 - \vec{r}_0)} d^3 r_0 d^3 r_1. \quad (1.62)$$

Es ist nun zunächst zweckmäßig, eine Substitution durchzuführen und die effektive Verschiebung \vec{R} einzuführen ($\vec{r}_1 = \vec{r}_0 + \vec{R}$). Das Signal (1.62) lässt sich damit schreiben als Fouriertransformierte des gemittelten Diffusionspropagators $\bar{P}(\vec{R}, \Delta)$:

$$E = \int \bar{P}(\vec{R}, \Delta) e^{i\bar{q} \cdot \vec{R}} d^3 R, \quad (1.63)$$

mit $\bar{P}(\vec{R}, \Delta) = \int \rho(\vec{r}_0) P(\vec{r}_0, \vec{r}_0 + \vec{R}, \Delta) d^3 r_0$. Der Diffusionspropagator lässt sich für freie Diffusion nun anhand des zweiten Fick'schen Gesetzes bestimmen:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \nabla^2 P. \quad (1.64)$$

Mit der Randbedingung für freie Diffusion ($P \rightarrow 0$ für $\vec{r}_1 \rightarrow \infty$) erhält man daraus eine Gauß'sche Wahrscheinlichkeitsverteilung [15]:

$$\bar{P}(\vec{R}, \Delta) = (4\pi D \Delta)^{-3/2} e^{-\vec{R}^2 / 4D \Delta}. \quad (1.65)$$

Für eine anfänglich homogene Spindichteverteilung berechnet sich das Signal gemäß Gleichung (1.63) einfach als Fouriertransformierte einer Gaußverteilung, was wiederum eine Gaußverteilung liefert:

$$E(q) = e^{-q^2 \Delta D}. \quad (1.66)$$

Dies entspricht dem Signal (1.47), wobei sich die Diffusionszeit Δ von der reduzierten Diffusionszeit $\Delta - \delta/3$ aus Gleichung (1.34) unterscheidet, weil an dieser Stelle die Näherung kleiner Gradientenzeiten gemacht wurde.

⁹Der Begriff Trägheitsradius oder Radius of Gyration wird in vielen Wissenschaften etwas unterschiedlich verwendet. Wie in Anhang A gezeigt wird, ist er hier definiert durch $\langle R^2 \rangle = \int r^2 \rho(r) r^2 dr / \int \rho(r) r^2 dr$. In der Chemie dient er beispielsweise als Maß für die Ausdehnung einer verknäuelten Polymerkette. Der Trägheitsradius wird für ein verknäueltes Molekül derart berechnet, dass er dem Radius einer Hohlkugel mit derselben Masse und demselben Trägheitsmoment entspricht [37].

1.3.4 Multiple Diffusionswichtung nach Mitra

Durch die in Abschnitt 1.3.3.2 beschriebene Analogie der Diffusionswichtung zu den Streuexperimenten wird das Stejskal-Tanner-Experiment auch als Einzelwellenvektor-Experiment oder Single-Wave-Vector (SWV) Experiment bezeichnet; diese Terminologie wird im Folgenden verwendet. Als Erweiterung zu SWV-Experimenten lassen sich mehrere Wellenvektoren hintereinander ausführen, bevor das Signal entsteht. Man spricht in diesem Fall von multipler Diffusionswichtung. Von zentraler Bedeutung für diese Arbeit sind dabei die sogenannten Doppelwellenvektor- oder Double-Wave-Vector-Experimente (DWV, auch double pulsed-field gradient, d-PFG oder double diffusion encoding, DDE genannt), die nach einer allgemeinen Betrachtung im Folgenden definiert werden.

1995 veröffentlichte Partha P. Mitra eine Arbeit zu multiplen Wellenvektoren [27] und zeigte damit, dass insbesondere mit der einfachsten Erweiterung des Stejskal-Tanner-Experiments Informationen über die diffusionsbeschränkende Geometrie zugänglich werden, die mit dem SWV-Experiment nicht zugänglich sind.

Der Logik der in Abschnitt 1.3.1 beschriebenen Diffusionswichtung folgend lässt sich die SWV-Sequenz um beliebig viele Wellenvektoren erweitern solange die Vektorsumme verschwindet (was die Rephasierung sicherstellt). Bei einer Erweiterung auf n Wellenvektoren können somit $n - 1$ frei gewählt werden, während der letzte die Rephasierung bewirkt: $\vec{q}_1 - \vec{q}_1 + \vec{q}_3 - \dots + (-1)^{n-1} \vec{q}_{n-1} = \vec{0}$.

Gemäß den Überlegungen zu Gleichung (1.56) lässt sich das Signal dafür schreiben als [27]

$$E = \int d^3 r_1 \rho(\vec{r}_1) e^{-i\vec{q}_1 \cdot \vec{r}_1} \prod_{i=2}^n d^3 r_i P(\vec{r}_{i-1}, \vec{r}_i, \Delta_{i-1}) e^{(-1)^i i \vec{q}_i \cdot \vec{r}_i}. \quad (1.67)$$

Betrachtet man jetzt ideale Parameter, wie sie in Abschnitt 1.3.3.1 eingeführt wurden, dann lässt sich Gleichung (1.67) schreiben als

$$E = \tilde{\rho} \left(- \sum_{i=1}^n \vec{q}_i \right) \prod_{i=1}^n \tilde{\rho}(\vec{q}_i), \quad (1.68)$$

wie zuvor mit der Fouriertransformierten der Spin-Dichteverteilung $\tilde{\rho}(\vec{q}_i) = \int d^3 r \rho(\vec{r}) e^{-i\vec{q}_i \cdot \vec{r}}$. Zu diesem Setup lässt sich gewissermaßen noch eine Verallgemeinerung einführen, indem man die Gradienten, aufteilt in einen Gradienten, der die dephasierende Wirkung des vorherigen Gradienten umkehrt, und, nach einer optionalen Mischzeit τ_m , einen zweiten unabhängigen Gradienten, der eine neue Dephasierung erzeugt (siehe Abbildung 1.11). Dies entspricht in Gleichung (1.68) der Substitution $\vec{q}_1 \rightarrow \vec{q}_1, \vec{q}_2 \rightarrow \vec{q}_1 + \vec{q}_2, \dots, \vec{q}_{n-1} \rightarrow \vec{q}_{n-2} + \vec{q}_{n-1}, \vec{q}_n \rightarrow \vec{q}_{n-1}$ und führt auf

$$E = \tilde{\rho}(\vec{q}_1) \tilde{\rho}((-1)^n \vec{q}_n) \prod_{i=1}^{n-1} \tilde{\rho}((-1)^i (\vec{q}_i + \vec{q}_{i+1})). \quad (1.69)$$

Wie bereits angekündigt, wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit vor allem die Sequenz zweier unabhängiger Gradienten, das Double-Wave-Vector-Experiment, von Bedeutung sein. Dabei werden ausschließlich Sequenzen betrachtet mit verschwindender oder sehr kurzer Mischzeit, $\tau_m = 0$ oder $\tau_m = \delta$. Gleichung (1.69) vereinfacht sich dafür zu

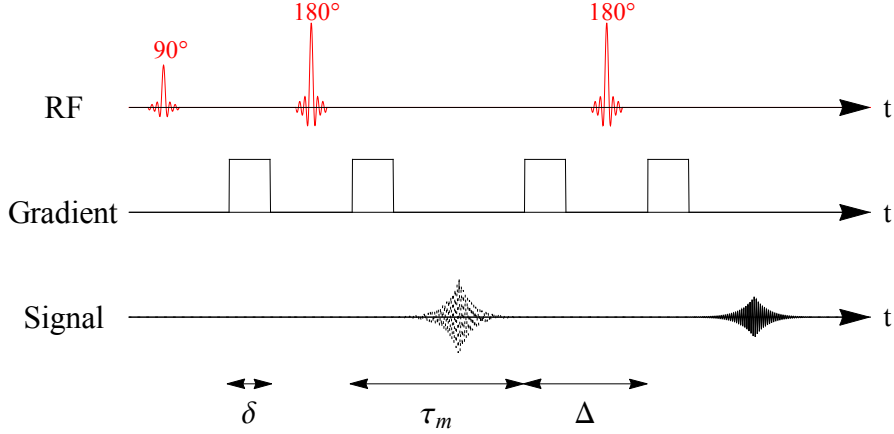


Abbildung 1.11: Doppel-Wellenvektor-Diffusionswichtungssequenz.

$$E = \int \int \rho(\vec{r}_0) P(\vec{r}_0, \vec{r}_1, \Delta_1) P(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \Delta_2) e^{i\vec{q} \cdot (\vec{r}_1 - \vec{r}_0)} d^3 r_0 d^3 r_1 d^3 r_2 \quad (1.70)$$

$$\stackrel{\text{id. Param.}}{\underset{\tau_m=0}{\equiv}} \tilde{\rho}(\vec{q}_1) \tilde{\rho}(\vec{q}_2) \tilde{\rho}(-\vec{q}_1 - \vec{q}_2).$$

Mitra [27] betrachtete das Signal für Wellenvektoren gleicher Länge und beliebiger Orientierung, $\vec{q}_1 = q\vec{e}_1$ und $\vec{q}_2 = q\vec{e}_2$ mit $|\vec{e}_1| = |\vec{e}_2| = 1$, und führte eine Entwicklung für kleine q durch¹⁰, äquivalent zu Gleichung (1.61). Das Signal zeigt in dieser Näherung eine Abhängigkeit vom Winkel $\theta = \angle(\vec{q}_1, \vec{q}_2)$ zwischen den Wellenvektoren:

$$E(q, \theta) \approx 1 - \frac{1}{3} q^2 \langle R^2 \rangle (2 + \cos(\theta)), \quad (1.71)$$

was somit ein Schema nahelegt, mit welchem Informationen über den Trägheitsradius $\langle R^2 \rangle$ aus Messungen erlangt werden können:

Möchte man aus dem Signal (1.71) Informationen über die untersuchte Probe erhalten (in Form von $\langle R^2 \rangle$), so ist es zum einen möglich, analog zu Gleichung (1.61), die Stärke der Gradienten und damit q zu variieren.

Zum anderen bietet sich jetzt aber auch die Möglichkeit, das Signal als Funktion des Winkels zwischen den Gradienten aufzufassen. Wählt man zwei Gradienten gleicher Stärke, fixiert einen davon (\vec{G}_1) in eine beliebige Richtung und rotiert den anderen (\vec{G}_2) in einer mit \vec{G}_1 gemeinsamen Ebene, so hat das MR-Signal gemäß Gleichung (1.71) eine cosinusförmige Modulation. Der Signalverlauf als Funktion des Winkels kann aus dem Experiment dabei durch eine Serie von Bildern erlangt werden, wobei jedes Bild mit fester Gradientenorientierung gemessen und der Winkel zwischen den Gradientenvektoren für jedes Bild geändert wird. Wählt man dann beispielsweise einen Pixel aus und setzt die gemäß Gleichung (1.36) normierten Intensitäten dieses Pixels aus allen Bildern der Bildserie zu einer Datenreihe zusammen, so stellt diese eine punktweise Abtastung des Signals dar. Die Wahl der Gradientenorientierungen und Stärken, die von Bild zu

¹⁰Der von Mitra gefundene Ausdruck für das Signal beschreibt dabei eine isotrope Diffusion. Aus der Veröffentlichung [27] geht jedoch nicht eindeutig hervor, ob zur Berechnung der Entwicklung eine einzelne Pore mit einer kugelsymmetrischen Spindichteverteilung $\rho(\vec{r}) = \rho(r)$ oder eine isotrope Porenverteilung, aus der sich die Diffusionseffekte der einzelnen Porengeometrien heraus mitteln, angenommen wurde. In Anhang A wird die Entwicklung für eine einzelne Pore mit einer kugelsymmetrischen Spindichteverteilung detailliert vorgeführt.

Bild variieren, wird im Folgenden auch Gradientenschema genannt. Der so gewonnene Signalverlauf lässt sich dann beispielsweise mit Gleichung (1.71) vergleichen, um den Trägheitsradius zu bestimmen, wie es in [57] gezeigt wurde.

Der Effekt, dass bei beschränkter Diffusion das Signal einer parallelen Gradientenorientierung (d.h. wenn $\theta = 0$ ist) kleiner ist als das einer antiparallelen ($\theta = \pi$) wird als DWV-Effekt bezeichnet und ist von zentraler Bedeutung für diese Arbeit. Die Größe des Signalunterschieds, im Folgenden auch Hub genannt, hängt dabei primär von der Gradientenstärke und der Größe der Poren ab. In Abbildung 1.12 ist beispielhaft der Signalverlauf (1.71) für unterschiedliche Porengrößen dargestellt. Wie in [30] gezeigt wurde, lässt sich dieses Phänomen im Isochromatenmodell als eine Folge der beschränkten Diffusion verstehen und wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

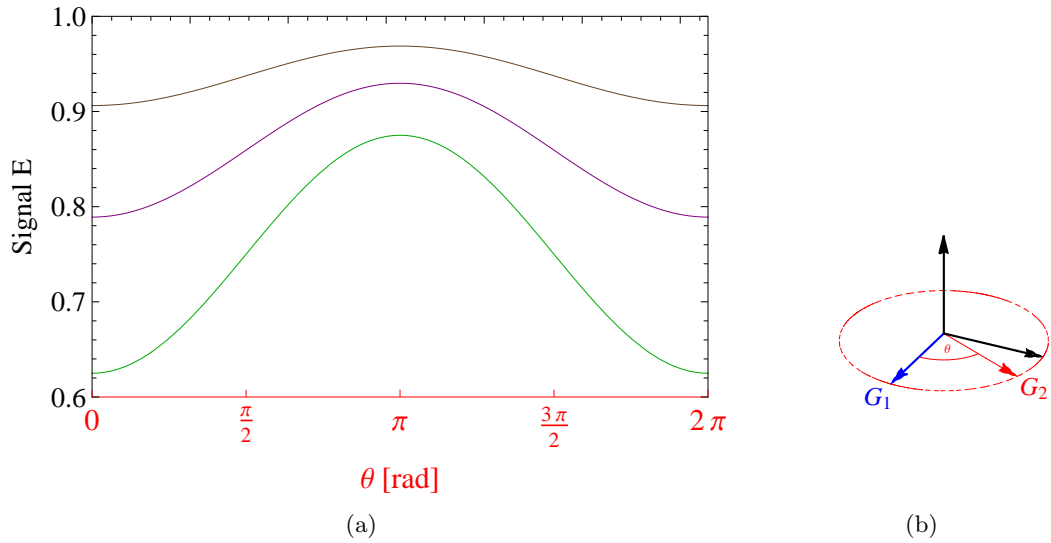


Abbildung 1.12: (a) : Mitra-Signal für $\rho(r) = 1$ als Funktion des Winkels zwischen den Diffusionsgradienten für unterschiedliche Porengrößen: $r = 10/15/20 \mu\text{m}$ (Braun/ Violett /Grün). Mit $G = 40 \text{ mT/m}$, $\delta = 5 \text{ ms}$ und $\langle R^2 \rangle = 3/5 r^2$. (b) : Schematische Zeichnung des planaren Gradientenschemas zur Definition des Winkels θ (rot) zwischen den Gradientenvektoren.

1.3.4.1 Darstellung des Restriktionseffekts des DWV-Experiments im Isochromatenmodell

Um ein anschauliches Verständnis für die Ursache des Signalunterschieds bei paralleler und antiparalleler Gradientenorientierung beim DWV-Experiment zu bekommen, kann man sich einer vereinfachenden Darstellung im Isochromatenmodell bedienen. Man wählt dazu im einfachsten Fall eine geschlossene Pore, in der freie Diffusion stattfindet und betrachtet entlang der Gradientenrichtung, analog zu Abbildung 1.7, die Isochromaten nach einem 90° -Puls in der xy -Ebene im mitbewegten Bezugssystem in drei Bereichen der Pore. Es seien der Einfachheit halber dabei die Gradientenfelder so gewählt, dass die Gradientenfeldstärke in der Mitte der Pore verschwinden soll, sodass die Isochromaten dort mit der Larmorfrequenz ω_0 rotieren und somit im mitbewegten Bezugssystem ruhen. Betrachtet werden dann die Isochromaten jeweils vor und nach der Applikation der Diffusionswichtungsgredienten.

In den Abbildungen 1.13 und 1.14 sind die Isochromaten für eine DWV-Sequenz mit $\tau_m = \delta$ und ohne die in Abbildung 1.11 dargestellten 180° -Pulse gezeigt, sodass die Wirkung des ersten Gradienten einer Diffusionswichtung jeweils durch einen negativen

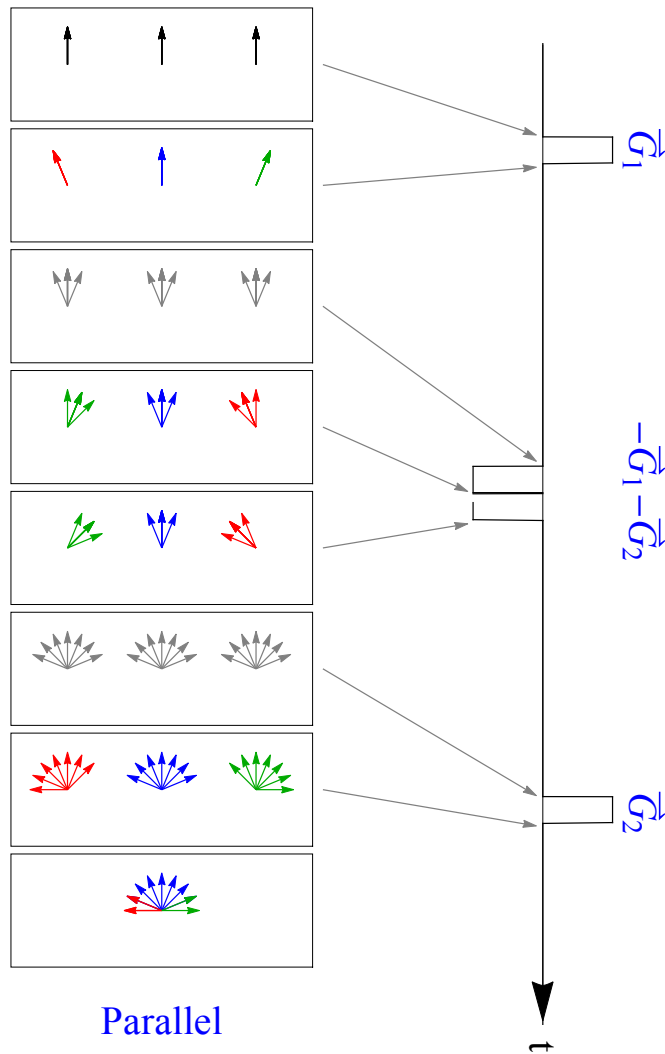


Abbildung 1.13: Veranschaulichung der Signaldämpfung der DWV-Sequenz bei paralleler Gradientenorientierung im Isochromatenmodell. Das unterste Isochromatenbild dient dabei als Maß für die Signalstärke (für weitere Erklärungen siehe Text).

zweiten Gradienten negiert werden muss (die Richtung der Gradienten ist bei den Isochromaten auch farblich veranschaulicht). Zur Orientierung, zu welchen Zeitpunkten der Sequenz die jeweiligen Isochromatenbilder gezeigt sind, ist die Gradientenschaltung auf einer vertikalen Achse abgebildet, jeweils mit einem Verweis der Isochromatenbilder auf die entsprechenden Zeitpunkte. Zur Darstellung der Isochromaten wurde wiederum sowohl die Relaxation als auch die Isochromatenauffächerung gemäß der T_2^* -Dephasierung vernachlässigt (beide Effekte ließen sich auf Kosten der Anschaulichkeit bei der Darstellung jedoch mit einbeziehen).

Das erste Isochromatenbild in Abbildung 1.13 (wie auch in 1.14) zeigt die Isochromaten nach einem 90° -Puls, vor der Applikation des ersten Gradienten, analog zu Abbildung 1.7. Das zweite Bild zeigt entsprechend die Isochromaten nach der Applikation des ersten Gradienten, wobei durch die farbliche Darstellung die Richtung des Gradienten angegeben und die Diffusion während der Applikationsdauer vernachlässigt wird. Im dritten Bild sind die Isochromaten nach der Diffusionszeit $\Delta - \delta$ gezeigt, die so lang gewählt sein soll, dass die diffundierenden Teilchen jeden Ort der Pore erreichen können. Die

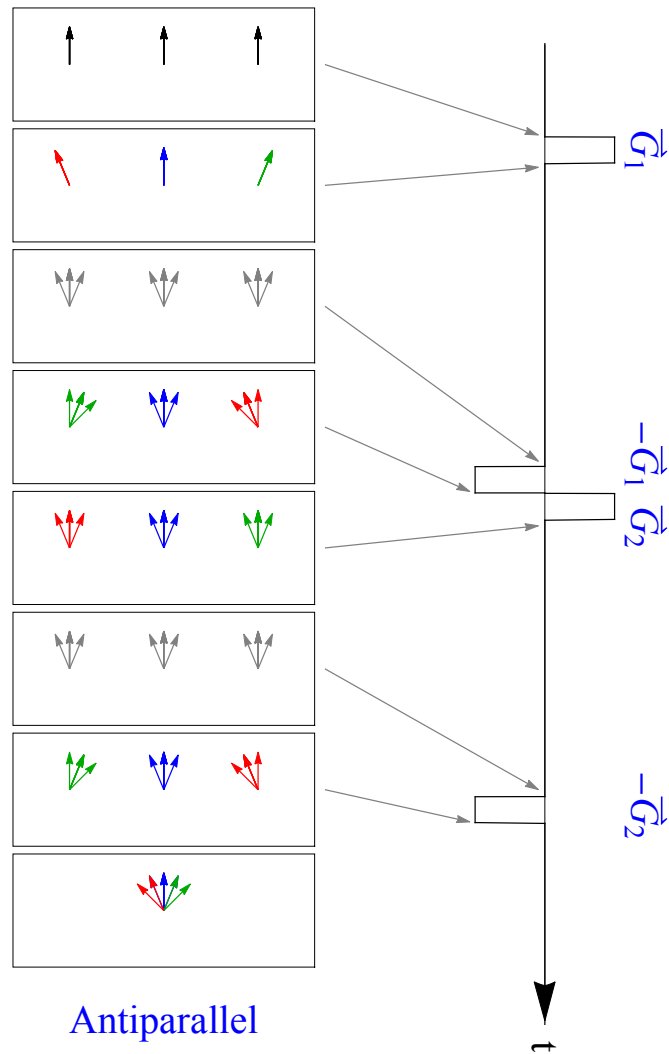


Abbildung 1.14: Veranschaulichung der Signaldämpfung der DWV-Sequenz bei antiparalleler Gradientenorientierung im Isochromatenmodell. Das unterste Isochromatenbild dient dabei als Maß für die Signalstärke (für weitere Erklärungen siehe Text).

Teilchen werden sich nach der Diffusionszeit entsprechend komplett durchmischt haben, sodass im Mittel in jedem Bereich der Pore die gleiche Anzahl von Teilchen mit jeder der drei Phasenlagen vorhanden ist. Durch den zweiten Gradienten der ersten Diffusionswichtung werden die Isochromaten entsprechend verdreht, wie es im fünften Bild zu sehen ist. Die nachfolgenden Darstellungen der Isochromaten unterscheiden sich für die parallelen Gradienten aus Abbildung 1.13 und die antiparallelen aus Abbildung 1.14. Im parallelen Fall werden die Isochromaten durch den ersten Gradienten der zweiten Diffusionswichtung in die gleiche Richtung gedreht wie durch den zweiten Gradienten der ersten Diffusionswichtung. Dadurch entsteht nach der Diffusionszeit eine sehr breite Auffächerung der Isochromaten, die durch den zweiten Gradienten der zweiten Diffusionswichtung sogar noch verbreitert wird, sodass das entstehende Signal eine starke Dämpfung erfährt, wie im letzten Bild von Abbildung 1.13 gezeigt ist (da die Vektorsumme der Isochromaten in diesem Modell die Signalstärke bestimmt). Im antiparallelen Fall wird mit dem ersten Gradienten der zweiten Diffusionswichtung die Wirkung des zweiten Gradienten der ersten Diffusionswichtung negiert, sodass die Sequenz effektiv

einem SWV-Experiment mit einer Diffusionszeit von 2Δ gleicht. Die Auffächerung der Isochromaten ist, wie im vorletzten und letzten Bild von Abbildung 1.14 zu sehen, somit deutlich schwächer, was einer kleineren Signaldämpfung und somit einem größeren Signal entspricht.

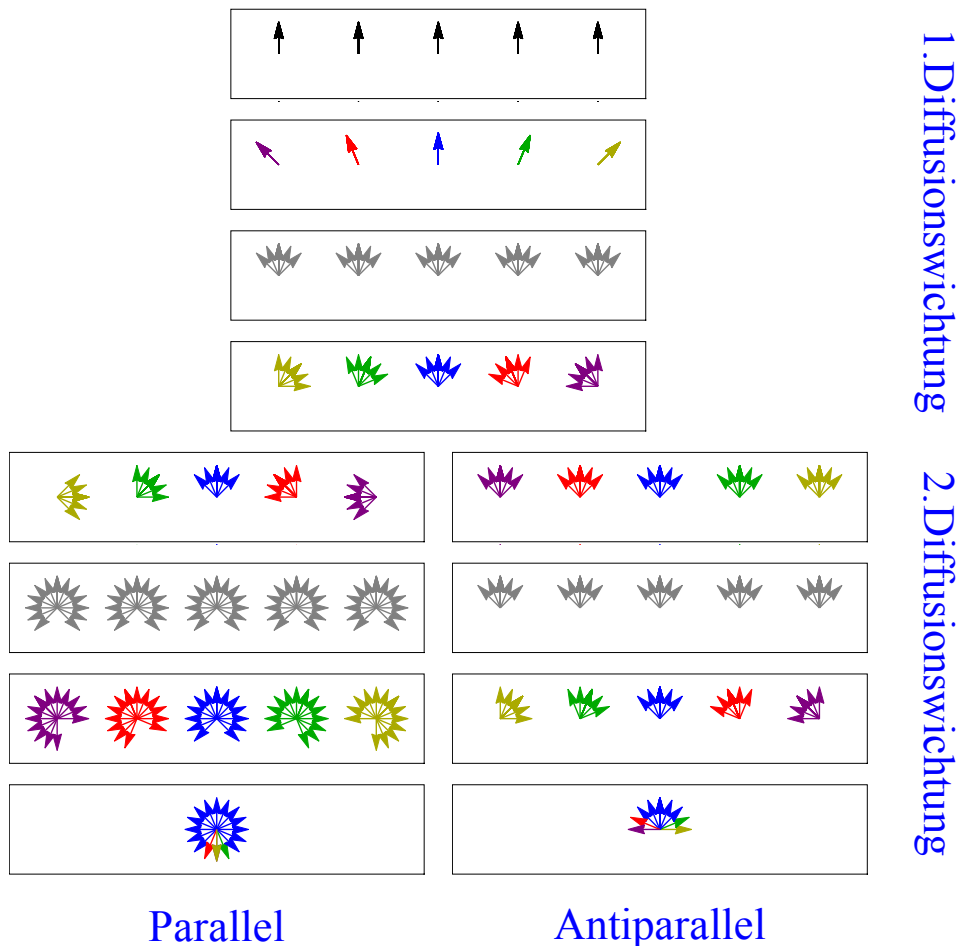


Abbildung 1.15: Gezeigt sind die Isochromatenbilder für den Fall einer parallelen und antiparallelen DWV-Diffusionsrichtung mit einer im Vergleich zu den Abbildungen 1.13 und 1.14 vergrößerten Pore. Da die Isochromatenbilder beim ersten Wellenvektor für den parallelen und antiparallelen Fall gleich sind, wurden sie hier nicht unterschieden. Die Reihenfolge und Wahl der Zeitpunkte der Isochromatenbilder entspricht dabei exakt denen aus den Abbildungen 1.13 und 1.14.

Mit dieser Darstellungsart des Signalverhaltens im Isochromatenmodell lässt sich ebenfalls die Abhängigkeit des Signalhubs von der Größe der Pore und der Gradientenstärke illustrieren. Wählt man die Pore größer und unterscheidet beispielsweise fünf Bereiche, so ist die Auffächerung der Isochromaten durch den Gradienten größer. In Abbildung 1.15 sind die entsprechenden Isochromatenbilder für eine größere Pore mit gleicher Gradientenstärke wie zuvor gezeigt. Die Bilder entsprechen in ihrer Reihenfolge und den gewählten Zeitpunkten dabei exakt denen aus den Abbildungen 1.13 und 1.14, sodass auf die Angabe der Gradientenachse verzichtet wurde. Nimmt man die Anzahl der Isochromatenrichtungen zum Zeitpunkt des Signals wiederum als Maß für die Dämpfung, so zeigen sich zum einen deutlich stärkere Dämpfungen als beim Fall der

kleineren Pore, zum anderen aber auch ein deutlich stärkerer Signalhub, wie es aus Abbildung 1.12(a) auch zu erwarten ist.

Ein äquivalentes Verhalten würde sich zeigen, falls man die Gradientenstärke erhöht, da somit ebenfalls Teilchen mit einer stärkeren Phasenverdrehung in der Pore enthalten wären, die eine stärkere Signaldämpfung bewirken würden.

1.3.5 Signalberechnung durch Lösen der Bloch-Torrey-Gleichung

Im folgenden Abschnitt wird das Verfahren der Multiple Correlation Functions (MCF) entwickelt (basierend auf [31]) mit dem, für bestimmte diffusionsbeschränkende Porengeometrien, die Signale E für „beliebige Sequenzen“ berechnet werden können, basierend auf der Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung.

Wie sich im Folgenden zeigen wird, erlaubt das Modell die direkte Berechnung des Signals jedoch nur für zeitlich konstante Gradientenfelder. „Beliebige Sequenzen“ sind in dem Sinne nur durch abschnittsweise konstant genäherte Gradientenfelder realisierbar. Da sich die Zeitabschnitte, in denen die Gradienten als konstant genähert werden, jedoch beliebig klein machen lassen, lässt sich somit das Signal für jede beliebige Sequenz auch beliebig genau berechnen.

Betrachtet man jetzt die Bloch-Torrey-Gleichung (1.41) auf einem beschränkten Gebiet $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ mit glattem Rand $\partial\Omega$, in dem Teilchen mit der Transversalmagnetisierung m isotrop diffundieren, dann lässt sich die Bloch-Torrey-Gleichung schreiben als

$$\frac{\partial}{\partial t} m(\vec{r}, t) = D\Delta m(\vec{r}, t) - \nu\gamma\vec{G}(\vec{r}, t) \cdot \vec{r} m(\vec{r}, t). \quad (1.72)$$

Da der an sich unbeschränkte Δ -Operator auf einem beschränktem Gebiet ein rein diskretes Eigenwertspektrum hat, separiert der Hilbertraum H unter seiner Wirkung in orthogonale Eigenräume.

Die Eigenfunktionen u des Laplace-Operators bilden ein vollständiges Orthonormalsystem (VONS) im Hilbertraum der quadratintegriblen Funktionen $L^2(\Omega)$. Es ist daher naheliegend, die Magnetisierungsfunktion $m(\vec{r}, t)$ bzgl. der Eigenfunktionen u des Laplace-Operators zu entwickeln:

$$m(\vec{r}, t) = \sum_{m'} c_{m'}(t) u_{m'}(\vec{r}). \quad (1.73)$$

Man bestimmt dazu die Eigenfunktionen aus der Eigenwertgleichung

$$\Delta u(\vec{r}) + \lambda u(\vec{r}) = 0 \quad (1.74)$$

unter der Randbedingung einer räumlich begrenzten Diffusion. Statt einer Dirichlet-Randbedingung ($u(\vec{r}) = 0 \forall \vec{r} \in \partial\Omega$) ist es zweckmäßig, eine Neumann-Randbedingung zu formulieren:

Der Teilchenfluss \vec{j} auf die Wand ist gleich der Teilchendichte ρ an der Wand, multipliziert mit einem Durchlässigkeitsfaktor K , also

$$\vec{n} \cdot \vec{j} = K\rho, \quad (1.75)$$

mit dem Normalenvektor \vec{n} von $\partial\Omega$. Setzt man in (1.75) das Fick'sche Gesetz $\vec{j}(\vec{r}, t) = -D\nabla\rho(\vec{r}, t)$ ein, so erhält man die Neumann-Randbedingung für ρ , die sich ebenso für die Magnetisierung und damit für die Eigenfunktionen u formulieren lässt:

$$D\frac{\partial}{\partial \vec{n}} u(\vec{r}) + K u(\vec{r}) = 0, \quad (1.76)$$

mit der Diffusionskonstante D und der Richtungsableitung $\frac{\partial}{\partial \vec{n}}$.

Sind die Eigenfunktionen zur gegebenen Randbedingung bekannt, so lassen sich die Entwicklungskoeffizienten aus (1.73) mit der Bloch-Torrey-Gleichung (1.72) für den Spezialfall eines zeitlich konstanten Magnetfeldes folgendermaßen bestimmen:

Es ist zunächst praktisch (1.72) in dimensionslose Einheiten zu fassen:

$$T \frac{\partial}{\partial t} m(\vec{r}, t) = \underbrace{\frac{DT}{L^2}}_p L^2 \Delta m(\vec{r}, t) - \underbrace{\imath \gamma g T L}_q B(\vec{r}) m(\vec{r}, t), \quad (1.77)$$

wobei $B(\vec{r})$ das normalisierte, dimensionslose, zeitlich konstante, räumliche Profil eines linearen magnetischen Feldes in die Richtung des (beliebig orientierten) Einheitsvektors \vec{e} ist: $B(\vec{r}) = \frac{\vec{e} \cdot \vec{r}}{L}$. Setzt man nunmehr (1.73) in (1.77) ein, multipliziert von links mit $u_m^*(\vec{r})$ und integriert über Ω , so erhält man ein Set von gewöhnlichen Differentialgleichungen:

$$\begin{aligned} T \frac{\partial}{\partial t} c_m(t) &= pL^2 \int_{\Omega} u_m^*(\vec{r}) \sum_{m'} c_{m'}(t) \Delta u_{m'}(\vec{r}) d^3r - \imath q \int_{\Omega} u_m^*(\vec{r}) B(\vec{r}) \sum_{m'} c_{m'}(t) u_{m'}(\vec{r}) d^3r \\ &= pL^2 \sum_{m'} \lambda_{m'} c_{m'}(t) \int_{\Omega} u_m^*(\vec{r}) u_{m'}(\vec{r}) d^3r - \imath q \sum_{m'} c_{m'}(t) \int_{\Omega} u_m^*(\vec{r}) B(\vec{r}) u_{m'}(\vec{r}) d^3r \\ &= \sum_{m'} \left(\underbrace{pL^2 \lambda_{m'} \delta_{m,m'}}_{=: \Lambda_{mm'}} - \imath q \underbrace{\int_{\Omega} u_m^*(\vec{r}) B(\vec{r}) u_{m'}(\vec{r}) d^3r}_{=: \mathcal{B}_{mm'}} \right) c_{m'}(t). \end{aligned} \quad (1.78)$$

Als Matrixgleichung aufgefasst lässt sich (1.78) schreiben als

$$T \frac{d}{dt} C(t) = - (p\Lambda + \imath q\mathcal{B}) C(t), \quad (1.79)$$

mit der Lösung

$$C(t) = U e^{-(p\Lambda + \imath q\mathcal{B})t/T}, \quad (1.80)$$

dabei ist

$$U_m = \int_{\Omega} u_m^*(\vec{r}) \rho(\vec{r}) d^3r, \quad (1.81)$$

mit der Anfangs-Magnetisierungsdichte $\rho(\vec{r})$.

Das MR-Signal E ergibt sich aus der Magnetisierung des gesamten Ensembles der Spins:

$$E = \int_{\Omega} m(\vec{r}, t) \tilde{\rho}(\vec{r}) d^3r, \quad (1.82)$$

wobei $\tilde{\rho}(\vec{r})$ eine Sensitivitätsfunktion der messenden Spule ist.

Nach Einsetzen der Entwicklung (1.73) und einer zu (1.81) äquivalenten Definition

$$\tilde{U}_m = \int_{\Omega} u_m(\vec{r}) \tilde{\rho}(\vec{r}) d^3r \quad (1.83)$$

erhält man das Signal

$$E = U e^{-(p\Lambda + iq\mathcal{B})t/T} \tilde{U}. \quad (1.84)$$

Dies ist das Signal, welches nach einem zeitlich konstanten Gradienten der Dauer t entsteht. Die Matrix $e^{-(\Lambda + iq\mathcal{B})t/T}$ kann dabei als Entwicklungsoperator angesehen werden, der auf den Anfangszustand U wirkt. Diese Rechnung lässt sich auf beliebige Sequenzen mit zeitlich abschnittsweise konstanten Gradientenfeldern verallgemeinern. Als Resultat lässt sich das Signal für eine beliebige Sequenz berechnen, indem für jeden Zeitabschnitt ein Matrixentwicklungsoperator formuliert und der Reihe nach auf den Anfangszustand angewendet wird. Dabei ist jedoch zu beachten, dass ein 180° -Puls bei der MCF-Methode direkt nicht berücksichtigt werden kann und somit als relatives Vorzeichen der Gradienten berücksichtigt werden muss. Dies kann insbesondere in der Terminologie von Mitra zu Verwirrungen führen. Zeigt bei einem DWV-Experiment beispielsweise der Gradient des ersten Wellenvektors in z -Richtung, $\vec{G}_1 \propto \vec{e}_z$, dann zeigt der 'parallele' zweite Wellenvektor in die negative z -Richtung, $\vec{G}_2 \propto -\vec{e}_z$.

Es ist noch zu beachten, dass die Anfangsmagnetisierungsdichte $\rho(\vec{r})$ und Spulen-Sensitivitätsfunktion $\tilde{\rho}(\vec{r})$ für praktische Berechnungen oftmals als konstant genähert und gleich eins gesetzt werden. Damit vereinfachen sich die Zustandsvektoren zu $U_m = \tilde{U}_m = \delta_{m,0}$, da die Eigenfunktionen $u_m(\vec{r})$ für verschiedene m orthogonal sind. Diese Näherung wurde für die praktische Implementierung der MCF-Methode in dieser Arbeit ebenfalls verwendet.

Zur Illustration der Signalberechnung betrachtet man beispielsweise die DWV-Sequenz aus Abbildung 1.11, deren Signal sich mit der MCF-Methode als

$$E_{DWV} = U e^{-(p\Lambda + iq\mathcal{B})\delta/T} e^{-p\Lambda(\Delta - \delta)/T} e^{-(p\Lambda - iq\mathcal{B})\delta/T} e^{-p\Lambda(\tau_m - \delta)/T} e^{-(p\Lambda - iq\mathcal{B})\delta/T} e^{-p\Lambda(\Delta - \delta)/T} e^{-(p\Lambda + iq\mathcal{B})\delta/T} \tilde{U}, \quad (1.85)$$

mit $T = 2\Delta + \delta + \tau_m$ berechnet. Es ist dabei zu beachten, dass die Auswertung dieses Ausdrucks von der Geometrie, in der die Eigenwertgleichung (1.74) gelöst wird, abhängt. In Anhang C sind die Lösungen der Eigenwertgleichung (1.74) für zylindrische und kugelförmige Geometrien gezeigt, sowie einige praktische Überlegungen zur Berechnung und Implementierung der Methode dargestellt. Dies bezieht sich insbesondere auf die Notwendigkeit, die unendlich-dimensionalen Matrizen in geeigneter Weise zu beschränken, um eine endliche Rechenzeit zu erreichen, wodurch die MCF-Methode zu einer Näherungsmethode wird.

1.3.5.1 Vergleichbarkeit der Mitra- und MCF-Signale

Es ist nun naheliegend, ähnlich zu Abschnitt 1.3.3.3, einen direkten Vergleich der Signale aus dem statistischem Teilchenbild, auf dem das Mitra-Signal (1.71) basiert, und der MCF-Methode anzustreben. Aufgrund der idealen Parameter sind dabei jedoch mehrere Dinge zu beachten: Das MCF-Modell erfordert zur Signalberechnung endliche numerische Größen für die Sequenz- und Porenparameter. Die Mitra-Formel (1.71) hingegen basiert auf den idealen Parametern aus Abschnitt 1.3.3.1 und ist damit nur indirekt

abhängig von den Sequenzparametern. Die Abhängigkeit von δ und G liegt im Wellenvektor $q = \gamma\delta g$, während die Abhängigkeit des Mitra-Signals von Δ und D durch Gleichung (1.32) und die Größe der Pore gegeben ist.

Zum Vergleich beider Methoden müssen die idealen Parameter darum durch reale numerische Werte angenähert werden. Die Gradientendauern δ sind idealerweise unendlich kurz und können derartig genähert werden, dass die Strecken der diffundierenden Teilchen, die sie in dieser Zeit zurückgelegt haben, sehr viel kleiner sind als die Ausdehnung der Porengeometrie. Bei konstantem q wird die Annäherung der Signale darum umso besser, je kleiner δ gewählt wird, wie in Abbildung 1.16(a) zu sehen ist. Aus der Abbildung 1.16(b) ist jedoch zu entnehmen, dass der Unterschied beider Signale auch von der verwendeten numerischen Genauigkeit der MCF-Methode abhängt. Bei einer festen MCF-Matrixgröße kann keine beliebige Annäherung des MCF-Signals an das Mitra-Signal durch Verkleinerung der Gradientenzeit erreicht werden, da die numerische Präzision der Signalberechnung nicht ausreicht¹¹. Eine beliebige Annäherung beider Signale erfordert somit nicht nur eine unendlich kurze Gradientendauer und unendlich große Gradientenamplituden, sondern auch beliebig präzise Signalberechnungen (beider Methoden). Da der Signalunterschied bei sehr kleinen Gradientendauern aber auch nur sehr klein ist und nur sehr schwach von der MCF-Matrixgröße abhängt, kann der Vergleich auch benutzt werden, um eine Matrixgröße zu bestimmen, die sich für praktische Berechnungen eignet, indem sie hinreichende Präzision liefert und Rechenzeit reduziert (siehe hierzu auch Anhang C).

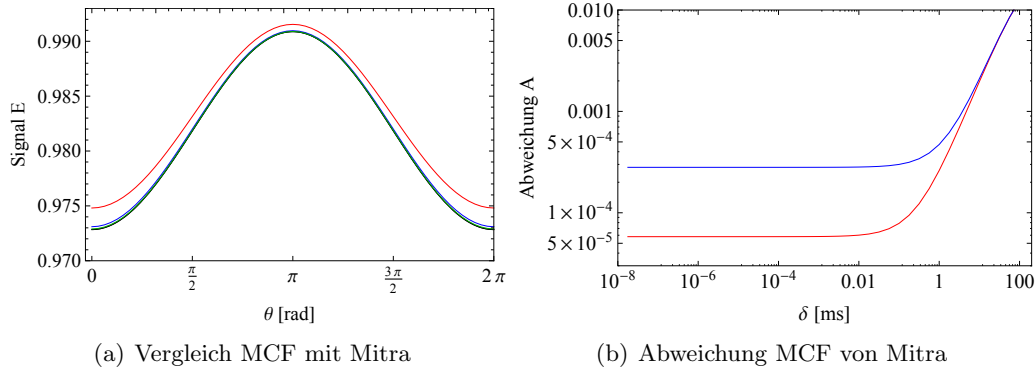


Abbildung 1.16: (a) : MCF-DWV- und Mitra-Signal einer Kugel als Funktion des Winkels zwischen den Diffusionsgradienten mit folgenden Parametern: MCF: $R_K = 20 \mu\text{m}$, $\tau_m = 0$, $\Delta = 4000 \text{ ms}$, $D = 2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$, $q = 0,0107/\mu\text{m}$, $\dim(\Lambda) = \dim(\mathcal{B}) = 60$ und $\delta = 10 \text{ ms}$, $G = 4 \text{ mT/m}$ (rot), $\delta = 1 \text{ ms}$, $G = 40 \text{ mT/m}$ (blau), $\delta = 0,01 \text{ ms}$, $G = 4000 \text{ mT/m}$ (grün). Mitra-Kurve gemäß Gleichung (A.12) (schwarz): $\rho(r) = 1$, $r = 20 \mu\text{m}$, und $q = 0,0107/\mu\text{m}$. (b) : Abweichung $A = |E_{\text{MCF}}(\vec{q}_1 = \vec{q}_2) - E_{\text{Mitra}}(\vec{q}_1 = \vec{q}_2)|$ als Funktion der Gradientendauer δ bei konstantem $q = 0,0107/\mu\text{m}$. Die Gradientenamplitude variiert entsprechend im Bereich von $G = (0,4 \dots 4 \times 10^9) \text{ mT/m}$. Die rote Kurve entspricht dem Signal mit $\dim(\Lambda) = \dim(\mathcal{B}) = 60$ und die blaue mit $\dim(\Lambda) = \dim(\mathcal{B}) = 10$. Die Abweichung der grünen MCF-Kurve in (a) vom Mitra-Signal wird durch die rote Kurve in (b) beschrieben, was erklärt, warum sie optisch vom Mitra-Signal nicht mehr zu unterscheiden ist.

Die Diffusionszeit Δ (eigentlich $\Delta - \delta$, aber $\delta \approx 0$) und der Diffusionskoeffizient D wurden für die Berechnungen in Abbildung 1.16 so groß gewählt, dass die Korrelationsbedingung der idealen Parameter mit Sicherheit erfüllt ist. Für praktische Zwecke

¹¹Es ist dabei zu beachten, dass das Mitra-Signal natürlich auch auf einer Näherung basiert und hier zum Vergleich nicht Gleichung (1.71) verwendet wurde, sondern Gleichung (A.12), welche Terme bis zur sechsten Ordnung in q berücksichtigt. Siehe dazu auch Abschnitt 3.2.2.3.1 und Anhang A.

ist die Wahl einer kleineren Diffusionszeit aber ebenfalls ausreichend. Die Diffusionszeit muss allgemein derartig groß gewählt werden, dass die diffundierenden Teilchen in dieser Zeit die Pore komplett durchqueren können, sodass deren Aufenthaltsorte vor und nach der Diffusionszeit unkorreliert sind. Gleichung (1.32) liefert den entsprechenden funktionellen Zusammenhang zwischen der mittleren quadratischen Verschiebung, dem Diffusionskoeffizienten und der Diffusionszeit für freie Diffusion. Durch die Größe der Pore wird effektiv die mittlere quadratische Verschiebung festgesetzt, so dass für den Vergleich von MCF und Mitra das MCF-Modell D und Δ (gegenüber Mitra) als „freie“ Variable hat, mit der Nebenbedingung, dass deren Produkt eine quadratische Verschiebung liefert, die ausreichend groß ist. Für reale Messungen ist der Diffusionskoeffizient jedoch eine Eigenschaft der diffundierenden Teilchen in der Flüssigkeit und kann beispielsweise aus der Temperatur T , der Viskosität η und dem Teilchenradius r berechnet werden ($D = k_B T / 6\pi\eta r$). Daraus ergibt sich somit eine untere Grenze für die Diffusionszeit, die nicht unterschritten werden darf, damit sie als ideal angenommen werden kann. In Abbildung 1.17(a) sind die Mitra- und MCF-Kurven für verschiedene Werte der Diffusionszeit gezeigt, während in Abbildung 1.17(b) die Abweichung A der Signale als Funktion von D und Δ gezeigt ist. Die in Abbildung 1.17(b) zu sehende rote Linie entspringt dem reziproken Zusammenhang zwischen D und Δ und kennzeichnet die Schwelle, ab der die Diffusionsbedingung in guter Näherung zutrifft.

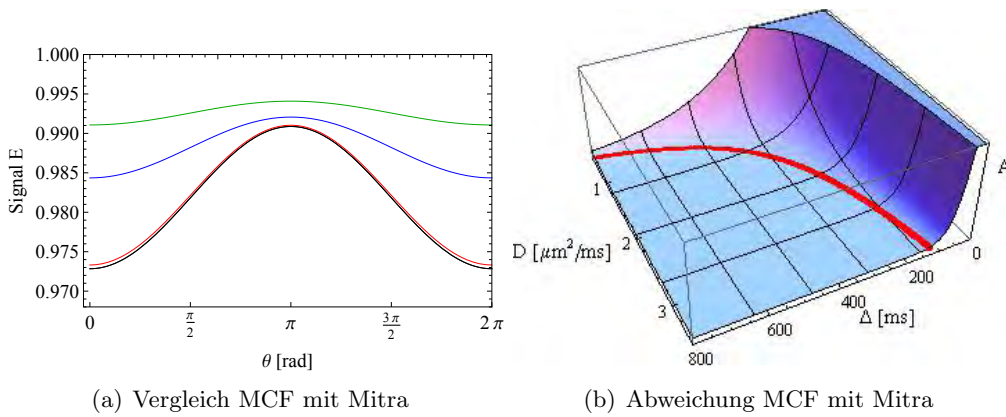


Abbildung 1.17: (a) : MCF-DWV- und Mitra-Signal einer Kugel als Funktion des Winkels zwischen den Diffusionsgradienten unter Variierung der Diffusionszeit mit ansonsten den gleichen Parametern wie in Abbildung 1.16. Dabei ist $\Delta = 25$ ms (grün), $\Delta = 50$ ms (blau), $\Delta = 4000$ ms (rot) mit jeweils $\delta = 1$ ms. Dies entspricht Diffusionsstrecken gemäß Gl. (1.32) von $\sqrt{\langle R^2 \rangle} = 17, 3/24, 5/219 \mu\text{m}$ bei einem Porendurchmesser von $D_K = 40 \mu\text{m}$. (b) : Abweichung $A = |E_{\text{MCF}}(\vec{q}_1 = \vec{q}_2) - E_{\text{Mitra}}(\vec{q}_1 = \vec{q}_2)|$ als Funktion von D und Δ . Die rote Kurve grenzt den Bereich ab, ab dem die Bedingung der unkorrelierten Diffusion in guter Näherung als erfüllt angesehen werden kann. Für die Diffusionskonstante aus (a) von $D = 2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ ergibt sich daraus eine Diffusionszeit von $\Delta = 245$ ms, was einer Diffusionsstrecke von $\sqrt{\langle R^2 \rangle} = 54, 2 \mu\text{m}$ entspricht.

Es zeigt sich somit, dass das Mitra-Signal als Grenzfall der MCF-Methode aufgefasst werden kann und in den entsprechenden Parameterbereichen die gleichen Werte liefert. Dieser Vergleich wird unter anderen Aspekten in Abschnitt 3.2.2.3.1 weiter ausgeführt.

Kapitel 2

Methoden

Wie in der Einleitung beschrieben wurde, war es zunächst das zentrale Ziel dieser Arbeit Verfahren zu erforschen, die es ermöglichen die mikroskopische geometrische Struktur des zu untersuchenden Gewebes, modellunabhängig aus DWV-Diffusionswichtungs-Bildern zu rekonstruieren. Die dabei betrachteten Verfahren werden in Abschnitt 3.1 erläutert. Zur Untersuchung dieser Verfahren wurde ein Simulationsprogramm verwendet, welches im ersten nachfolgenden Abschnitt beschrieben wird.

Das modellbasierte Verfahren, welches im weiteren Verlauf dieser Arbeit entwickelt wurde, wird wiederum in Abschnitt 3.2 erläutert. Die dazugehörigen Methoden, die zur Untersuchung von Gewebe und zur Auswertung der Daten mit diesem Verfahren entwickelt wurden, werden in den nachfolgenden Abschnitten 2.2 und 2.3 beschrieben. Um das modellbasierte Verfahren mit der Implementierung aus Abschnitt 2.3 auf Funktionalität zu testen, wurde das Simulationsprogramm erweitert, sodass sich damit für ideale Modellsysteme Referenzdaten berechnen lassen.

2.1 Simulationsprogramm

Zur Berechnung von MRT-Signalen für beschränkt und unbeschränkt diffundierende Teilchen wurde das in [41] beschriebene Simulationsprogramm benutzt und erweitert. Es wurden damit insbesondere Analysen der modellunabhängigen Verfahren zur Rekonstruktion der mikroskopischen Geometrie des Gewebes durchgeführt. Im späteren Verlauf der Arbeit wurde es dann für das modellbasierte Verfahren weiterentwickelt. Die Implementierung erfolgte in der Programmiersprache IDL (Interactive Data Language, Version 8.4, ITT Visual Information Solutions, Boulder, Colorado, USA) und wird nachfolgend beschrieben.

Zur Signalberechnung wird der statistische Ansatz aus Gleichung (1.51) verwendet. Dazu werden für eine definierte Anzahl von diffundierenden Teilchen im zwei- oder dreidimensionalen Raum die Koordinaten der Teilchen bestimmt, die innerhalb einer Geometrie einen 'random walk' ausführen. Die Anfangskordinaten der Teilchen werden durch Pseudozufallszahlen unter der Randbedingung bestimmt, dass sie sich innerhalb der restriktiven Geometrie befinden. Die weiteren Diffusionsschritte werden anschließend mit einer zeitlichen Auflösung von $10 \mu\text{s}$ ebenfalls durch Pseudozufallszahlen errechnet, wobei die Diffusionslänge gemäß einer Normalverteilung der mittleren Diffusionsstrecken aus Gleichung (1.32) bestimmt wird. Die Diffusionsrichtung wird durch gleichverteilte Pseudozufallszahlen aus Richtungen des Einheitskreises bzw. der Einheitskugel bestimmt. Die Teilchenkoordinaten werden anschließend gemäß der verwendeten Sequenz während der Gradientenschaltung für jede Diffusionswichtung zu einer effektiven Ver-

schiebung gemittelt, aus der dann mittels eines zuvor definierten Gradientenschemas die Phasen für alle q -Raum-Punkte berechnet werden. Das Signal wird abschließend erhalten aus der Summe der Signale aller Teilchen gemäß Gleichung (1.51).

Das Programm ermöglicht hierbei die Signalberechnung aufgrund freier Diffusion oder eines freien Diffusionsanteils und die Nutzung folgender restriktiver Geometrien im 2D-Fall: Rechtecke, Kreise, Ellipsen, Ringe und gleichseitige Dreiecke. Im 3D-Fall können Kugeln, Ellipsoide und Zylinder betrachtet werden, wobei die Grundfläche der Zylinder jede der Geometrien annehmen kann, die für die 2D-Simulationen möglich sind. Für die Sequenzen sind primär SWV- und DWV-Simulationen vorgesehen, wobei die Gradientenschemata so gewählt werden können, dass alle Wellenvektoren beliebige Werte im q -Raum annehmen können. Die Sequenzparameter (insbesondere die Zeitparameter δ , Δ und τ_m) können beliebig gewählt werden und ermöglichen insbesondere auch die Wahl „idealer“ Parameter gemäß Abschnitt 1.3.3.1. Diese wiederum ermöglichen enorme Einsparungen an Rechenzeit und werden realisiert, indem die Teilchenkoordinaten für jeden Zeitabschnitt neu bestimmt werden. Die Gradientendauern δ haben damit die Länge der benutzten Zeitaufösung und markieren den „momentanen“ Aufenthaltsort der Teilchen, während die Diffusionszeiten Δ als nahezu unendlich lang angesehen werden können, da die Teilchenkoordinaten somit nicht mit den Anfangswerten korrelieren.

Im Rahmen des ersten Projektes wurden dem Programm eine Reihe von Funktionen und Optionen hinzugefügt. Dies waren beispielsweise die Sequenz von Kuder und Laun aus Abbildung 3.1, die Geometrie des gleichseitigen Dreiecks, die Möglichkeit den q -Raum radialsymmetrisch abzutasten sowie kleinere Optionen z.B. zur direkten Rekonstruktion und Visualisierung der Geometrie aus dem berechneten Signal.

Im Rahmen des zweiten Projektes wurden dann die räumlichen Gradientenschemata eingeführt und die Möglichkeit, den Zylinder räumlich beliebig zu orientieren.

2.2 Messungen

Die zur Analyse des modellbasierten Verfahrens erfolgten Messungen wurden ausschließlich mit dem in Abschnitt 1.2.1 beschriebenen 3T-Ganzkörper-Kernspintomographen (Siemens Magnetom Tim Trio) an Wasserflaschen und gesunden Probanden durchgeführt.

Die Implementierung der Sequenzen und Gradientenschemata erfolgte institutsintern von Herrn Dr. Jürgen Finsterbusch.

Der Messablauf folgte dabei immer demselben Prinzip: Es wurde zunächst damit begonnen, jeweils ein sagittales, coronales und transversales anatomisches Schichtbild aufzunehmen. In Abbildung 2.1 sind beispielhaft solche Lokalisationsbilder einer gesunden Probandin gezeigt. Die Bilder dienen zum einen der Orientierung der Lage des Probanden im MR-Tomographen. Zum anderen können die Schichten und Messfelder der nachfolgenden Messungen anhand dieser Bilder im Probanden positioniert und für die konkrete anatomische Lage orientiert und angepasst werden. Nach der Anpassung der Messfelder an den jeweiligen Probanden werden anschließend alle Messungen von Interesse durchgeführt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Messungen mit unterschiedlichen Gradientenschemata (siehe Abschnitt 3.2.2.3) und Sequenzen (siehe Abschnitt 3.2.2.2) durchgeführt. Typische Sequenzparameter waren dabei für die DWV-Sequenzen: $\delta = 11$ ms, $\Delta = 66$ ms, $\tau_m = 0$ oder $\tau_m = \delta$ mit $b = 500$ s/mm² pro Diffusionswichtung. Für die QDW-Sequenzen wurden typischerweise Parameter verwendet von: $\delta = 13$ ms, $\Delta = 18$ ms, $\tau_m = 0$ oder $\tau_m = \delta$ mit $b = 250$ s/mm² pro Diffusionswichtung. Dies führte auf Echozeiten in der

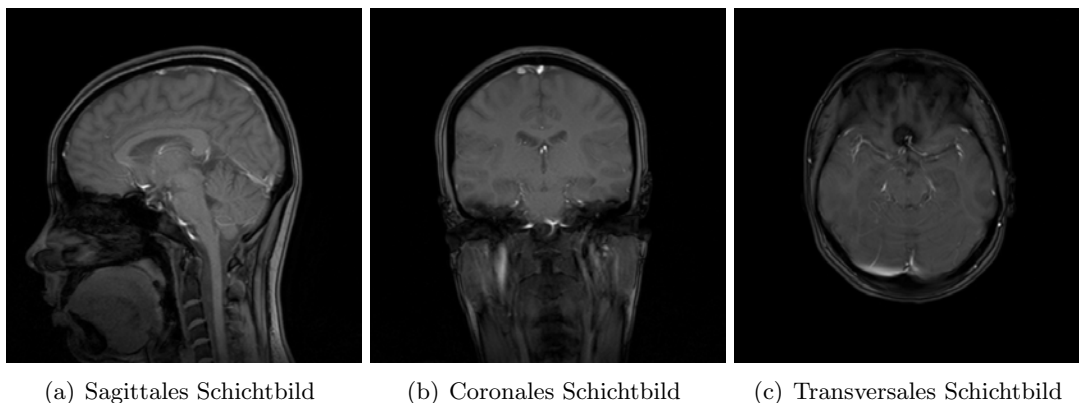


Abbildung 2.1: Gezeigt sind beispielhaft das sagittale, coronale und transversale Schichtbild, die der Lokalisierung und Positionierung der Messfelder im Probanden dienen.

Größenordnung von $T_E \approx 215$ ms, wobei die Zeit zwischen zwei Messungen, die sogenannte Repetitionszeit, auf $T_R = 6000$ ms gesetzt wurde¹. Es wurden dabei pro Messung typischerweise 24 Schichten aufgenommen, mit einer Schichtdicke von 3 mm und einem Schichtabstand von 4,5 mm. Die Bildauflösung wurde meist auf $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ gesetzt, was einer Bildgröße von 72×72 Pixel entspricht.

2.3 Fitprogramm

Zur Bestimmung der Gewebeparameter aus den Messdaten mittels des Modells, welches in Abschnitt 3.2.2 beschrieben wird, wurde in MATLAB (R2014a) ein Fitprogramm geschrieben. Dieses minimiert den Unterschied zwischen den gemessenen Signalwerten und den entsprechenden Werten des Modells durch Variation der Gewebeparameter und findet somit einen Satz von Gewebeparametern, die im Rahmen des Modells die Eigenschaften des Gewebes am besten beschreiben. Nachfolgend werden die Funktionen und Fähigkeiten dieses Programms näher erläutert.

Zur Bestimmung der Gewebeparameter aus den Messdaten erfordert das Fitprogramm die Eingabe aller Sequenz- und Gradientenparameter, die für die Messung benutzt wurden. Es ist anschließend dazu in der Lage, die gemessenen Bilder im DICOM-Format einzulesen, zu mitteln und zu normieren, sodass Datenbilder mit dem Signal E entstehen. Die Auswahl eines ROIs erfolgt über ein GUI, in dem eine Region in einem beliebigen Schichtbild ausgewählt wird. Die Pixeldaten dieser Region können gemittelt oder einzeln für den Fit verwendet werden.

Wurde bei der Messung ebenfalls eine DTI-Serie aufgenommen, so können die Werte der berechneten FA als Filter für die Voxel im ROI dienen. Für die Untersuchung der weißen Substanz im Probanden wurde eine FA -Schwelle von 0,3 verwendet, sodass nur Voxel in die Auswertung mit einbezogen wurden, die eine deutliche Anisotropie in der Diffusion aufweisen und somit zur weißen Substanz gehören. Die Verwendung von DTI-Daten

¹Die lange Wartezeit zwischen den Messungen soll sicherstellen, dass die Relaxation abgeschlossen ist. Andernfalls könnte nicht die volle Transversalmagnetisierung durch den Anregungspuls erzeugt werden (siehe Abschnitt 1.2.2.2)

als Referenzwerte erfordert jedoch die Co-Registrierung² der DWV- diffusionsgewichteten Bilder auf die DTI-Bilder, die mittels der SPM8-Software (Statistical Parametric Mapping Software, siehe [62]) des Wellcome Department of Imaging Neuroscience des University College London durchgeführt wurde.

Nach der Auswahl eines ROI werden die Signaldaten an die Fitprozedur übergeben. Die Fitprozedur berechnet dann für ein Set von Startwerten (der Gewebeparameter) die MCF-Signale für wahlweise das einfache, oder das erweiterte Gewebemodell mit kugelförmigen Zellkompartimenten. Die Implementierung der MCF-Signalberechnung erfolgte dabei analog zu Grebenkov [31], wobei jedoch keine Rampenzeiten berücksichtigt wurden (was einen deutlichen Geschwindigkeitsvorteil der Rechnungen bringt). Die Dimension der MCF-Matrizen wurde auf $M = \dim(\Lambda) = \dim(\vec{B}) = 10$ gesetzt, wie es in Anhang C erläutert und begründet wird.

Die Fitprozedur berechnet schließlich mit den MCF-Signalen die Abweichungen von den Messdaten und versucht diese Abweichung zu minimieren. Dies geschieht iterativ mittels der MATLAB-Funktion `fmincon`, wobei als Fit-Algorithmus primär das Innere-Punkte-Verfahren verwendet wurde (siehe auch Abschnitt 5.1).

Die Parameter des Gewebemodells, die als Variablen für den Fit verwendet werden können, werden in Abschnitt 3.2.2.4 beschrieben. Zwei dieser Parameter beschreiben dabei die räumliche Orientierung der Axonfaserbündel, welche hier noch speziell Erwähnung finden müssen. Das in Abschnitt 1.3.5 und Anhang C beschriebene MCF-Modell berechnet die MR-Signale der Axone ausgehend vom Koordinatensystem des Zylinders. Um die Orientierung des Faserbündels aus den Messdaten zu erhalten, wird darum von der Fitprozedur das Gradientensystem im Koordinatensystem des Zylinders rotiert bis die MCF- und Messsignale die gleiche Modulation zeigen. Die Rotation des Gradientensystems ist dabei nur um zwei Winkel notwendig und erfolgt zunächst um einen Winkel $\tilde{\phi}$ um die z -Achse des Zylindersystems und anschließend um einen Winkel $\tilde{\theta}$ um die x -Achse des Zylindersystems. Durch diese Drehungen kann die Symmetrie des Zylinders ausgenutzt werden, denn damit kann bis auf eine weitere Drehung um die z -Achse des Zylindersystems jedes räumliche Koordinatensystem erzeugt werden. Eine weitere Drehung des Gradientensystems um die z -Achse des Zylinders entspricht einer Drehung des Zylinders um seine Symmetrieachse im Gradientensystem und ist somit eine Symmetrietransformation für das Signal E (das Signal ist invariant unter dieser Transformation). In Abbildung 2.2 ist das Rotationsverfahren für den ersten Iterationsschritt des Fitalgorithmus veranschaulicht unter der Annahme, dass die Koordinatensysteme als Startwert identisch ausgerichtet sind.

In Abschnitt 3.2.2.3.1 wird das Signalverhalten in Abhängigkeit der räumlichen Orientierung des Faserbündels besprochen. Es ist zu beachten, dass die dabei eingeführten Winkel der Orientierung sich von denen des Fitprogramms unterscheiden. Wie man sich durch Abbildung 2.2(c) leicht überzeugt, ist der Neigungswinkel $\tilde{\theta}$ mit dem aus Abbildung 3.6(a) identisch, während die Winkel $\tilde{\phi}$ und ϕ über die Gleichung $\sin(\tilde{\phi}) = \cos(\phi)$ zusammenhängen. Dies ist für den Vergleich der Orientierung aus dem Fit mit der Orientierung aus ggf. vorhandenen DTI-Daten relevant.

Die Ergebnisse der Fitprozedur werden anschließend für alle berechneten Fits (z.B. für alle Voxel des ROI) in einer Protokolldatei gespeichert, ebenso wie die dazugehörigen

²Die Co-Registrierung ist ein Verfahren, das Schichtbilder unterschiedlicher Serien des gleichen Probanden vergleicht, um etwaige Rotationen und Translationen des Probandenkopfes festzustellen und herauszurechnen. Das Gehirn wird dabei als starrer Körper angenommen und mittels der Methode der kleinsten Quadrate werden die affinen Abbildungen zwischen den Bildern berechnet, wie es detailliert in [63] beschrieben wird. Die Co-Registrierten Bilder sind also um mögliche Bewegungen des Probanden korrigiert und ermöglichen somit einen voxelweisen Vergleich der Bilddaten.

Informationen (FA -Wert, ADC und Faserorientierung) aus der DTI-Messung, sofern sie vorhanden ist. Als Maß für die Güte des Fits wird der RMS -Wert ebenfalls mit abgespeichert und es können wahlweise zur visuellen Kontrolle der Fitqualität die gemessene und gefittete Signalkurve übereinander gezeichnet (und abgespeichert) werden.

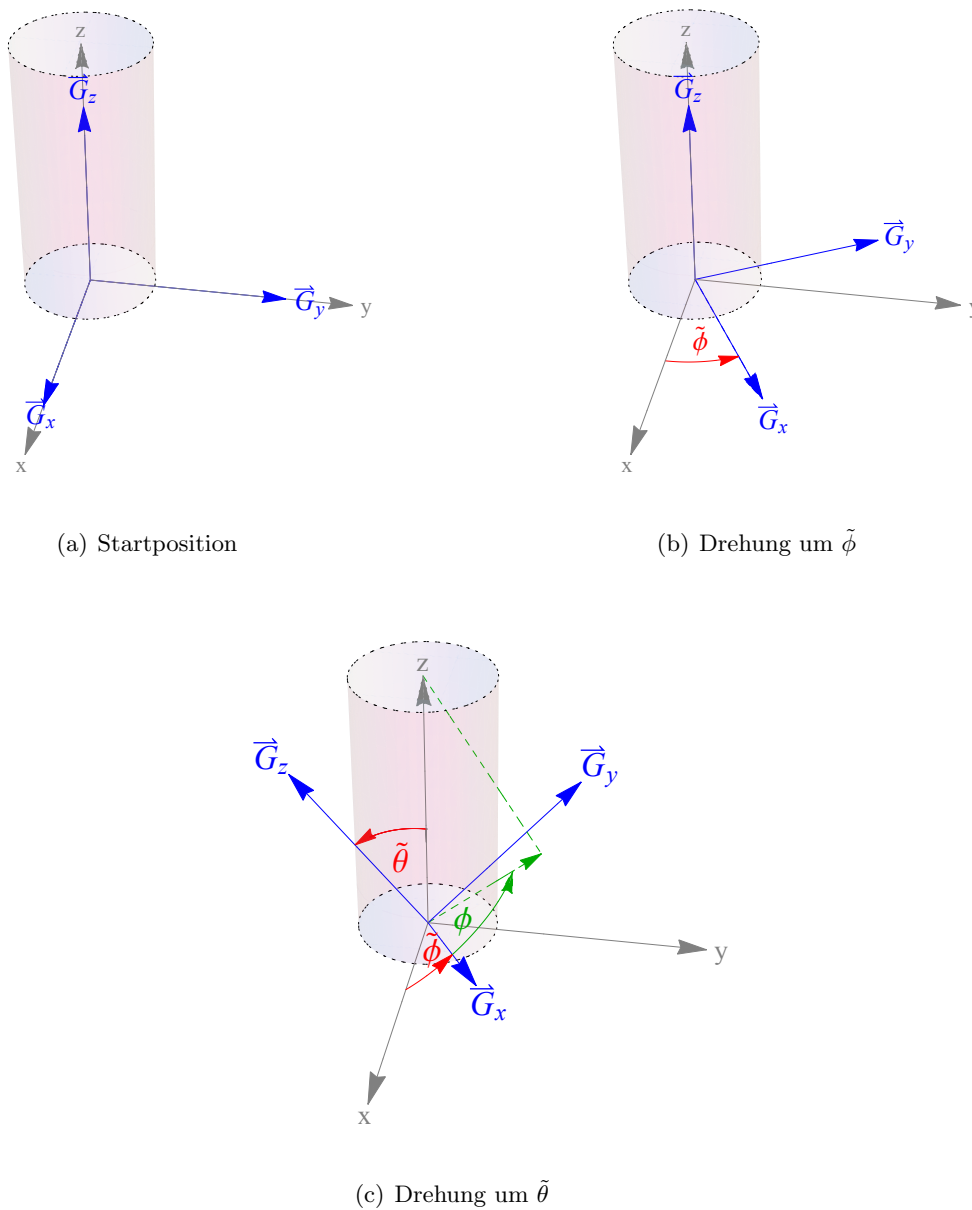


Abbildung 2.2: Veranschaulichung des Rotationsschemas der Fitprozedur für den ersten Iterationsschritt. Als Startwert sind die Koordinatensysteme in (a) mit der gleichen Orientierung gewählt. Zur Rotation des Gradientensystems wird es um den Winkel $\tilde{\phi}$ um die z -Achse des Zylindersystems gedreht (b) und anschließend um den Winkel $\tilde{\theta}$ um die x -Achse des Zylindersystems. Aus Abbildung (c) ist zu entnehmen, dass der Winkel $\tilde{\theta}$ identisch ist mit dem Winkel zwischen dem Orientierungsvektor des Zylinders und der z -Achse des Gradientensystems. Der Winkel $\tilde{\phi}$ unterscheidet sich jedoch von dem Winkel zwischen der Projektion der Zylinderachse auf die xy -Ebene und der x -Achse des Gradientensystems (grün dargestellt in (c)). Wie man sich leicht überzeugt, hängen die Winkel jedoch entsprechend der Relation $\sin(\tilde{\phi}) = \cos(\phi)$ zusammen.

Die Ergebnisse in der Protokolldatei des Fitprogramms können anschließend zur weiteren Auswertung in ein Mathematica-Programm eingelesen werden. Zur Visualisierung der Auswertung können dann, für jeden aus dem Fitprogramm bestimmten Parameter, Farbkarten erzeugt werden. Die Werte der Parameter werden dazu Farbwerten einer Farbskala zugeordnet, sodass auf die gemessenen Schichtbilder für jeden Pixel ein farblicher Pixel gelegt werden kann, der dem Wert des gefundenen Parameters für diesen Pixel entspricht. Für die räumlichen Gradientenschemata werden zusätzlich zu jeder dieser so erzeugten Farbkarten Histogramme erzeugt, welche zum einen die Häufigkeiten der gefundenen Parameterwerte innerhalb der Schicht angeben und zum anderen die Farbskala definieren. Für die planaren Gradientenschemata erfolgt die Auswertung nur für wenige Voxel anatomisch definierter ROIs, sodass hier nicht Histogramme, sondern Farbbalken verwendet werden (siehe dazu Kapitel 5).

Kapitel 3

Modelle und Verfahren

In diesem Kapitel werden die Modelle und Verfahren vorgestellt, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden.

Im ersten Projekt wurden Diffusionswichtungs-Sequenzen untersucht, mit denen das Signal von jedem Voxel dazu genutzt werden kann, idealerweise die Geometrien, Größen und Häufigkeiten aller enthaltenen Zellen zu rekonstruieren. Die dabei betrachteten Sequenzen werden in Abschnitt 3.1 vorgestellt. Wie sich im Kapitel 4 jedoch zeigen wird, haben derartige Rekonstruktionen physikalische und technische Grenzen, wodurch die Anwendung in der Praxis heutzutage noch nicht möglich ist.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde darum ein modellbasiertes Verfahren entwickelt, in dem, auf der Grundlage von biophysikalischen Untersuchungen, Annahmen über die zugrundeliegende mikroskopische Geometrie des Gewebes getroffen wurden. Dieses Verfahren ermöglicht die voxelweise Rekonstruktion der mittleren Größe, Orientierung und Häufigkeit einer zugrundeliegenden Struktur und wurde somit zum zentralen Ergebnis dieser Arbeit. Die grundlegende Idee besteht dabei darin, DWV-Experimente nach einem räumlichen Gradientenschema durchzuführen und das Signal mit dem MCF-Signal eines Gewebemodells zu vergleichen. Die biophysikalischen Grundlagen, auf denen das Modell aufbaut, sowie die Methoden und Sequenzen zur Umsetzung und Analyse werden im Detail in Abschnitt 3.2 erläutert.

3.1 Verfahren zur Rekonstruktion der mikroskopischen Geometrie des Gewebes

Das bis vor wenigen Jahren noch etablierte Verfahren zur Erlangung von Informationen über eine zu untersuchende Porengeometrie bestand darin, eine q -Raum-Abtastung mit einem SWV-Experiment durchzuführen und die erhaltene Funktion Fourier- zu transformieren. Betrachtet man sich Gleichung (1.63), so sieht man, dass im Falle unendlich langer Diffusionszeiten $\Delta \rightarrow \infty$ der gemittelte Diffusionspropagator zur Autokorrelationsfunktion der Verteilungsfunktion $\rho(\vec{r})$ wird ($\bar{P}(\vec{R}, \Delta) = \int \rho(\vec{r}_0)\rho(\vec{r}_0 + \vec{R}) d^3r_0$), und das Signal somit zur Fouriertransformierten dieser. Es wurde dabei mehrfach gezeigt (siehe z.B. [40]), dass die Rekonstruktion der Autokorrelationsfunktion, die näherungsweise erlangt werden kann, nur einen sehr beschränkten Einblick und keine Rekonstruktion der Porengeometrie ermöglicht.

Die grundlegende Idee bestand nun in der Rekonstruktion der Spindichteverteilungsfunktion ρ aus dem Quotienten des DWV-Signals (1.70) für parallele Gradientenorientierungen ($\vec{q}_1 = \vec{q}_2 = \vec{q}$) und des SWV-Signals (1.60):

$$\frac{E_{\text{DWV}}}{E_{\text{SWV}}} = \frac{\tilde{\rho}(\vec{q})^2}{|\tilde{\rho}(\vec{q})|^2} \tilde{\rho}(-2\vec{q}), \quad (3.1)$$

das sich für punktsymmetrische Spindichteverteilungen schreiben lässt als

$$\frac{E_{\text{DWV}}}{E_{\text{SWV}}} = \tilde{\rho}(-2\vec{q}) \quad (3.2)$$

und somit nach einer q -Raum-Abtastung durch Fouriertransformation die Spindichteverteilung liefert. Dieses Verfahren wurde unabhängig auch von Shemesh et al. gefunden und veröffentlicht [40] und wird im Folgenden auch als **Methode 1** (oder auch M1) bezeichnet.

Zwei alternative Verfahren zur modellfreien Rekonstruktion der Porengeometrie wurden von Kuder et. al. vorgeschlagen [38, 39].

Eines der Verfahren nutzt einen SWV-Ansatz mit asymmetrischen Gradienten (**Methode 2**, M2): Betrachtet man Gleichung (1.57), so ist die Rephasierung durch die Bedingung $\vec{G}_1 = -\vec{G}_2$ realisiert. Laun et. al. hingegen haben in ihrem Ansatz zwei zeitlich konstante Gradienten unterschiedlicher Dauer und unterschiedlicher Stärke mit verschwindender Diffusionszeit ($\Delta - \delta = 0$) genutzt, mit denen die Rephasierungsbedingung $\delta_1 \vec{G}_1 = -\delta_2 \vec{G}_2$ aus Gleichung (1.52) folgt. Die Idee bestand dabei darin, einen der Gradienten möglichst lange zu schalten und den anderen möglichst kurz. Eine sehr lange Gradientendauer bewirkt, dass in Gleichung (1.56) der Schwerpunkt der Teilchentrajektorie identisch wird mit dem Schwerpunkt der Porengeometrie, da sich dann jedes Teilchen bereits überall in der Pore aufgehalten hat, während der Gradient geschaltet ist. Eine sehr kurze Gradientenschaltung wiederum bedeutet, dass der Schwerpunkt der Teilchentrajektorie identisch wird mit dem momentanen Aufenthaltsort der Teilchen, wie es auch in Abschnitt 1.3.3.1 beschrieben wurde. Sei nun die Applikationsdauer von \vec{G}_2 möglichst kurz gewählt, dann sollte die technisch mögliche Gradientenstärke voll ausgereizt werden, damit die Phasenwirkung gemäß Gleichung (1.52) maximal wird. Die Limitierung der Gradientenstärke auf das technisch machbare limitiert somit auch die Freiheitsgrade der Gradientenschaltung, denn sind δ_1 und δ_2 gewählt mit $G_2 = G_{\text{max}}$, dann ist $G_1 = -\frac{\delta_2}{\delta_1} G_2$. Die somit beschriebene Sequenz ist in Abbildung 3.1 zu sehen und erzeugt das Signal

$$E = \langle e^{i\vec{q} \cdot (\vec{r}_{cm} - \vec{r}_2)} \rangle. \quad (3.3)$$

Es ist dabei zu beachten, dass der Vektor \vec{q} bis auf das Vorzeichen für beide Diffusionsgradienten der gleiche ist ($\vec{q} = \vec{q}_1 = \gamma \delta_1 \vec{G}_1 = -\gamma \delta_2 \vec{G}_2 = -\vec{q}_2$). Das Signal kann daher in der Berechnung mit den zuvor beschriebenen Parametern, analog zu Gleichung (1.57), wieder in zwei Integrale aufgeteilt werden, wobei die Phase im Integral des ersten Gradienten den Schwerpunkt der Pore widerspiegelt und somit bezüglich der Raumintegration konstant ist. Das zweite Integral hingegen liefert die Fouriertransformierte der Spinverteilungsfunktion:

$$E = e^{i\vec{q} \cdot \vec{r}_{cm}} \langle e^{-i\vec{q} \cdot \vec{r}_2} \rangle = e^{i\vec{q} \cdot \vec{r}_{cm}} \tilde{\rho}(\vec{q}). \quad (3.4)$$

Dieses Verfahren ermöglicht somit mit einer q -Raum-Abtastung eine direkte Abbildung der Porengeometrie.

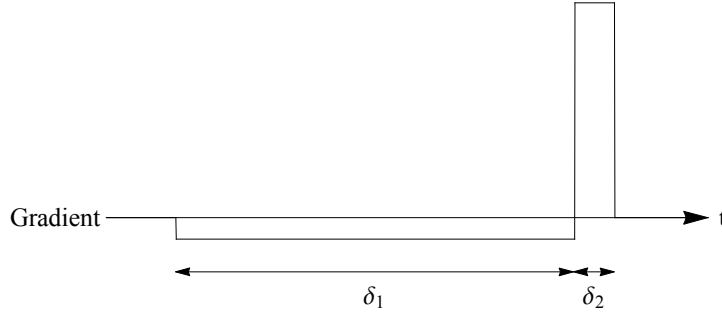


Abbildung 3.1: Schematische Zeichnung der Gradientenschaltung aus [39].

Das andere Verfahren (**Methode 3**, M3) basiert auf der DWV-Messung und rekonstruiert iterativ die komplexe Phase ψ der Spinverteilungsfunktion, die beim SWV-Signal verloren geht [38]:

Betrachtet man wiederum Gleichung (1.70) mit idealen Parametern für parallele Wellenvektoren und schreibt sowohl das Signal als auch die Fouriertransformierte der Spindichtevertelung in Polardarstellung der komplexen Ebene, $E = M(\vec{q})e^{i\phi(\vec{q})}$ und $\tilde{\rho}(\vec{q}) = A(\vec{q})e^{i\psi(\vec{q})}$, dann folgt daraus

$$M(\vec{q})e^{i\phi(\vec{q})} = A(\vec{q})^2 e^{2i\psi(\vec{q})} A(2\vec{q})e^{-i\phi(2\vec{q})}. \quad (3.5)$$

Da die Phasen auf beiden Seiten von Gleichung (3.5) gleich sein müssen, lässt sich daraus die Gleichung

$$\psi(\vec{q}) = 2\psi(\vec{q}/2) - \phi(\vec{q}/2), \quad (3.6)$$

formulieren, die zur iterativen Berechnung der Signalphase dienen kann. Dazu ist jedoch eine geeignete Anfangsbedingung notwendig, wie z.B. $\psi(0) = 0$ und $\partial\psi(\vec{n}q)/\partial q|_{q=0} = 0$ für den Fall einer im Ortsraum auf den Ursprung zentrierten Pore [38]. Es bietet sich damit eine radialsymmetrische q -Raum-Abtastung an, bei der für jede Richtung \vec{n} N Abtastpunkte $\vec{n}q_k$ gewählt werden ($k \in \{0, \dots, N\}$). Ausgehend von diesen Werten können alle Phasenwerte somit direkt oder iterativ berechnet werden (beispielsweise folgt aus $\psi(2)$ direkt $\psi(4)$ und damit kann $\psi(3)$ berechnet werden). Der Betrag von $\tilde{\rho}$ kann wiederum direkt aus dem SWV-Signal oder ebenfalls iterativ aus dem DWV-Signal erhalten werden [38].

Die hier beschriebenen Verfahren wurden sowohl analytisch als auch numerisch untersucht. Für letztere Untersuchung wurde das Simulationsprogramm verwendet, das in Abschnitt 2.1 beschrieben wurde. Die Ergebnisse sind in Kapitel 4 zusammengetragen.

3.2 Modellbasiertes Verfahren

In diesem Abschnitt wird das modellbasierte Verfahren entwickelt und vorgestellt, das zum zentralen Ergebnis dieser Arbeit wurde. Bei der Konstruktion eines solchen Verfahrens müssen vornehmlich drei Dinge entwickelt werden:

1. eine **Sequenz**¹, mit der ein Signal erzeugt wird, welches Informationen über die Mikrostruktur des Gewebes trägt,
2. ein **Gradientenschema**, mit dem alle Eigenschaften des Gewebes erfasst werden können und
3. ein **Gewebemodell**, welches vereinfachende Annahmen über das zugrundeliegende Gewebe macht und mit dem dann das MRT-Signal berechnet werden kann.

In Abschnitt 1.3.1 wurde das Vorgehen zusammengefasst, gemäß welchem Modelle zu diffusionsgewichteten Experimenten getestet werden. Im ersten nachfolgendem Unterabschnitt werden Modelle und Konzepte vorgestellt, die es zum Ziel haben, mikroskopische Informationen der weißen Substanz (insbesondere den Axondurchmesser) durch MRT-Experimente zu bestimmen. Im letzten Punkt dieses Unterabschnitts (3.2.1.4) werden dabei die Vorgängermodelle beschrieben, auf denen diese Arbeit aufbaut. Ausgehend davon wird in Abschnitt 3.2.2 das Gewebemodell und das dazugehörige Messverfahren dieser Arbeit beschrieben.

3.2.1 Etablierte und neue Modelle

3.2.1.1 CHARMED

Das CHARMED-Modell (Composite Hindered and Restricted Model of Diffusion) [48, 49] ist ein 2004 entwickeltes SWV-Verfahren zur Abschätzung von Gewebeeigenschaften der weißen Substanz. Es basiert auf der Annahme, dass sich das MRT-Signal aufteilen lässt in die Signale unbeschränkter und beschränkter Diffusion,

$$E = \sum_i^N p_{\text{Ax}}^i E_{\text{Ax}}^i + \sum_j^M p_{\text{frei}}^j E_{\text{frei}}^j, \quad (3.7)$$

wobei das Modell die beschränkte Diffusion auf eine prinzipiell beliebige Anzahl N von Axon-Fasern zurückführt, die jeweils mit dem Signalanteil p_{Ax}^i im Gewebe vertreten sind und das Signal E_{Ax}^i erzeugen. Der unbeschränkte Signalanteil wird wiederum auf eine beliebige Anzahl M von Gebieten mit unbeschränkter Diffusion (aber ggf. unterschiedlichen Diffusionstensoren) zurückgeführt, welche entsprechend den jeweiligen Signalanteil p_{frei}^j haben. Aufgrund der direkten Korrelation des Signals zum Volumen (siehe Gleichung (1.21)) kann p auch als prozentualer Volumenanteil interpretiert werden², wobei gilt $\sum_i^N p_{\text{Ax}}^i + \sum_j^M p_{\text{frei}}^j = 1$.

Das Signal der unbeschränkten Diffusion wird dabei jeweils mit Gleichung (1.49) berechnet, sowie mit dem b -Wert der Sequenz von Stejskal und Tanner aus Gleichung (1.34).

¹Mit dem Begriff „Sequenz“ ist hier und im Folgenden ausschließlich die Diffusionswichtungs-Sequenz gemeint. Es ist somit ausdrücklich nicht von der Sequenz der Bildgebung die Rede, welche auch für alle Diffusionswichtungen dieselbe war, wie in Abschnitt 1.2.5.4 beschrieben wurde.

²Dabei ist vorausgesetzt, dass alle Kompartimente die gleiche transversale Relaxationszeit T_2 haben, wovon hier und im Folgenden jedoch ausgegangen wird.

Das Modell geht davon aus, dass alle Signalanteile sich bezüglich der Orientierungsachse des Axonfaserbündels als Produkt schreiben lassen. Insbesondere für die beschränkte Diffusion bedeutet dies, dass

$$E_{\text{Ax}} = E_{\text{Ax}}^{\perp} \cdot E_{\text{Ax}}^{\parallel}. \quad (3.8)$$

Somit teilt sich das Signal in einen Signalanteil parallel zur Axon-Achse und einen Anteil senkrecht dazu³. Der parallele Signalanteil wird dabei wiederum als unbeschränkt angenommen und gemäß den Gleichungen (1.49) und (1.34) berechnet, wobei hier ein Diffusionstensor angenommen wird, der in Richtung des Axons einen anderen Wert haben kann als senkrecht dazu. Das Signal senkrecht zur Axon-Achse wird durch Gleichung (1.63) bestimmt. Es wird dazu die Fick'sche Differentialgleichung (1.64) unter der Randbedingung einer beschränkten Diffusion für den Diffusionspropagator gelöst, was analog zur Lösung von Gleichung (1.74) unter den gleichen Randbedingungen eine unendliche Summe von Besselfunktionen liefert [50]. Für ein zeitlich konstantes Gradientenfeld und mit der Annahme, dass die Echozeit T_E sehr viel größer ist als die Zeit, welche die Teilchen im Mittel brauchen, um die Geometrie zu durchqueren ($T_E \gg \langle R_{\text{Ax}}^2 \rangle / D$), lässt sich das Signal für eine zylinderförmige Geometrie dann vereinfachen zu

$$E_{\text{Ax}}^{\perp} = e^{-(R^4 \gamma^2 G_{\perp}^2 / D_{\perp})(7/296)(T_E - (99/112)(R^2 / D_{\perp}))}, \quad (3.9)$$

wobei D_{\perp} und G_{\perp} die Anteile des Diffusionstensors bzw. des Gradientenfeldes senkrecht zur Axon-Achse bezeichnen und R der Radius des Axons (Zylinders) ist. Die Annahme eines zeitlich konstanten Gradientenfeldes ist bei einer SWV-Sequenz gemäß Abbildung 1.10 natürlich unzutreffend, lässt sich unter realen Bedingungen mit $\delta \sim \Delta$ jedoch näherungsweise erfüllen, weshalb Gleichung (3.9) bei geeigneter Wahl der Sequenzparameter Verwendung finden kann.

Um abschließend eine möglichst hohe Anwendbarkeit des Modells zu gewährleisten, wurde ein weiterer freier Parameter η eingeführt, der eine Abschätzung des thermischen Rauschens (Johnson-Nyquist-Rauschen) ermöglichen soll. Unter Berücksichtigung von η wird Gleichung (3.7) zu

$$E = \sqrt{\left(\sum_i^N p_{\text{Ax}}^i E_{\text{Ax}}^{\perp,i} \cdot E_{\text{Ax}}^{\parallel,i} + \sum_j^M p_{\text{frei}}^j E_{\text{frei}}^j \right)^2} + \eta^2. \quad (3.10)$$

Um nun aus diesem Modell die Gewebeparameter von Interesse zu bestimmen, muss es an eine geeignete Menge von Datenpunkten gefittet werden, die nach einem bestimmten Gradientenschema gemessen werden. Das Schema, nach dem die Gradientenorientierungen und Amplituden bestimmt werden, ist jedoch nicht fest definiert, wird in der Regel aber derart gewählt, dass unterschiedliche b -Werte gemessen werden und zu jedem b -Wert eine andere Anzahl von Gradientenorientierungen. In [49] wurde beispielsweise für Probandenmessungen an einem 3T-Ganzkörperscanner ein Gradientenschema mit 11 b -Werten gewählt, wobei die Anzahl der Gradientenorientierungen mit der Stärke des

³Die Zerlegung des Signals in ein Produkt von Signalen lässt sich mathematisch durch die Lösbarkeit der Diffusionsgleichung mit dem Separationsansatz begründen. In geeigneten Koordinatensystemen sind sowohl die Diffusionsgleichung als auch deren Randbedingungen (für Zylinder und Kugeln) linear und homogen, weshalb sich die Differentialgleichung für die einzelnen Koordinaten separieren und lösen lässt. Dies bedeutet insbesondere, dass dies für Gleichung (1.64) in Zylinderkoordinaten durchführbar ist und die Lösung sich schreiben lässt als $\vec{P}(\vec{R}, \Delta) = \vec{P}_{\perp}(\vec{R}, \Delta) \cdot \vec{P}_{\parallel}(\vec{R}, \Delta)$. Aus Gleichung (1.63) folgt mit $\vec{R} = \vec{R}_{\perp} + \vec{R}_{\parallel}$ und $\vec{q} = \vec{q}_{\perp} + \vec{q}_{\parallel}$ dann direkt Gleichung (3.8) (siehe auch [48]).

b -Wertes (auf bis zu 30 Orientierungsrichtungen) anstieg und die Richtungen über die Kugeloberfläche derart verteilt wurden, dass für unterschiedliche b -Werte keine kollinearen Gradientenorientierungen existierten. Durch dieses Messschema findet eine (dünn besetzte) q -Raum-Abtastung statt, die mittels Fouriertransformation der Signalanteile eine Darstellung der Ergebnisse als Äquiprobabilitätsflächen der Teilchenverschiebung erlaubt (siehe [48, 49]).

Die Anzahl der Parameter, die mit dem Modell aus den Messergebnissen bestimmt werden kann, ist ebenfalls nicht fest definiert, sondern hängt insbesondere von der Anzahl der berücksichtigten Fasern und Gebiete unbeschränkter Diffusion ab. Dabei sind die einfachsten Modelle für das Gewebe von besonderem Interesse. Diese umfassen:

1. den Fall einer völlig unbeschränkten Diffusion ($M = 1, N = 0$), was somit gleichbedeutend ist zum DTI, womit man dann sieben freie Parameter hat (die sechs Elemente des Diffusionstensors und η).
2. den Fall eines beschränkten und eines unbeschränkten Gebiets ($M = 1, N = 1$). Die Anzahl der freien Parameter ist in diesem Fall 14 (sechs Elemente des Diffusionstensors der freien Diffusion, $D_{\perp}, D_{\parallel}, p_{\text{frei}}, p_{\text{Ax}}, R, \eta$ und zwei Parameter zur Faserorientierung), und
3. den Fall zweier beschränkter und eines unbeschränkten Gebiets ($M = 1, N = 2$), der im allgemeinsten Fall 20 freie Parameter aufweist.

Die in [48, 49] betrachteten CHARMED-Modelle wurden primär als Erweiterung oder Alternative zum DTI untersucht, weshalb hauptsächlich die Traktografie (Rekonstruktion der Faserorientierung) von Interesse war, die sich im CHARMED-Modell gegenüber DTI auch als vorteilhaft erwies. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass sich kreuzende Fasern rekonstruierbar sind. Die Modelle der nachfolgenden Abschnitte basieren auf dem CHARMED-Modell, haben jedoch als primäres Ziel, Informationen über die Axon-Durchmesser zugänglich zu machen.

3.2.1.2 AxCaliber

AxCaliber [51] ist ein 2008 veröffentlichtes Verfahren zur Abschätzung der Axondurchmesser-Verteilung. Es basiert auf dem CHARMED-Modell und nutzt Gleichung (3.7) zur Signalanalyse. Es wird dabei in der Regel von einem einzelnen Gebiet unbeschränkter, isotroper Diffusion ausgegangen ($M = 1, \mathbf{D} = D\mathbf{I}$) und einer Verteilung von parallel orientierten Zylindern unterschiedlicher Größe. Ein entscheidender Unterschied zum CHARMED-Modell ist, dass die Gewichtungen der Zylinder-Signale für unterschiedliche Größen (Zylinderdurchmesser a) mit einer γ -Funktion

$$w_i(\alpha, \beta) = \frac{a_i^{\alpha-1} e^{a_i/\beta}}{\beta^{\alpha} \Gamma(\alpha)} \quad (3.11)$$

modelliert werden, deren Variable α und β Parameter des Modells sind, die zur Anpassung an die Messdaten dienen.

Ein weiterer bedeutender Unterschied ist das verwendete Messschema, welches hier auf die Rekonstruktion der Größenverteilung der Axone innerhalb eines Faserbündels angepasst wird. Ebenso wie bei CHARMED werden bei AxCaliber unterschiedliche Gradientenstärken verwendet. Doch wird zum einen das Richtungsschema planar und senkrecht zur Orientierungsachse des Faserbündels gewählt, sodass das Signal möglichst keine Modulation durch die Orientierung enthält. Zum anderen werden zu jedem Wert der Gradientenamplitude Messungen mit verschiedenen Diffusionszeiten gemacht, was eine bessere

Unterscheidbarkeit der unterschiedlich großen Axone im Signal ermöglichen soll, da beispielsweise bei kurzen Diffusionszeiten der Beschränkungseffekt von kleinen Axonen das Signalverhalten dominiert, während bei langen Diffusionszeiten der Beschränkungseffekt von großen Axonen dominierend ist.

Die Parameter, die zur Anpassung an die Messdaten zur Verfügung stehen, sind somit zum einen die Parameter der Verteilungsfunktion, α und β und zum anderen die Volumenanteile und Diffusionskoeffizienten der Kompartimente (wobei in der Regel nur der Diffusionskoeffizient der unbeschränkten Diffusion für den Fit verwendet wird und der Diffusionskoeffizient innerhalb der Axone vorgegeben wird).

Es konnte im Rahmen dieses Modells gezeigt werden, dass die Verteilung der Axondurchmesser, im Vergleich zu histologischen Referenzdaten, durch die γ -Funktion (3.11) für Faserstränge mit bekannter Orientierung, gut angenähert werden kann [51, 52].

Zudem konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Limitierung der Methode auf bekannte Faserorientierungen durch eine Kombination mit CHARMED umgangen werden kann [53]. Dies ist möglich, indem man die Orientierungen, der Fasern mit der CHARMED-Methode rekonstruiert und den Signalanteil extrahiert, sodass das AxCaliber-Modell senkrecht zur Faserorientierung angewendet werden kann. Dies ermöglicht dann insbesondere auch eine Analyse der Größenverteilung in sich kreuzenden Fasern [53].

3.2.1.3 ActiveAx

Die ActiveAx-Methode ist ebenfalls ein SWV-Verfahren mit dem Hauptziel, Informationen über die Größe, Häufigkeit und Orientierung der Axone zu erhalten [54, 55]. Das Gewebemodell basiert dabei ebenfalls auf CHARMED und nimmt für Messungen im Menschen (in [54]) an, dass sich das MRT-Signal in der weißen Substanz zerlegen lässt in

$$E = p_{\text{Ax}} E_{\text{Ax}}(R_Z, \vec{n}) + p_{\text{EZR}} E_{\text{EZR}}(D_{\parallel}, D_{\perp}) + p_{\text{CSF}} E_{\text{CSF}}. \quad (3.12)$$

Dabei bezeichnet E_{CSF} das Signal der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (siehe Abschnitt 1.1), das im Vergleich zu den vorherigen Methoden hier zusätzlich Berücksichtigung findet und einer isotropen Diffusion unterliegen soll, E_{EZR} ist das Signal des Extrazellularraums um die Axonfasern bei dem (abhängig von der Dichte der Axonfasern) davon ausgegangen wird, dass die Diffusion in Richtung der Faser nicht so stark behindert wird wie senkrecht dazu, sodass in diesem Bereich unbeschränkter Diffusion ein Diffusionstensor mit den beiden Komponenten D_{\parallel} und D_{\perp} angenommen wird. E_{Ax} ist, wie zuvor, das Signal der Axone, die als Faserbündel in Richtung \vec{n} verlaufen. Es wird dabei jedoch von einem einzelnen zylinderförmigen Axon mit Radius R_Z ausgegangen, der den mittleren Radius der Größenverteilung repräsentiert. Berechnet wird das Zylindersignal analog zu Gleichung 3.8, wobei der Signalanteil senkrecht zur Faserrichtung aus [56] verwendet wird, was auf der Näherung von [50] beruht, ausgewertet für eine Stejskal-Tanner-Sequenz (wobei mit der Näherung sehr kurzer Gradientendauern δ das Signal unabhängig von den Diffusionskoeffizienten wird).

Der wohl bedeutendste Unterschied zu den vorherigen Methoden ist die Wahl der Sequenzparameter und des Gradientenschemas. Während die Wahl bei CHARMED und AxCaliber prinzipiell frei getroffen wird und in der Praxis großteils auf Erfahrungswerten basiert, wird sie bei ActiveAx durch ein Optimierungsverfahren bestimmt. Die Optimierung findet dabei für einen Satz von zu erwartenden Gewebeparametern dieje-

nigen Sequenzparameter, mit welchen die Gewebeparameter am idealsten zu bestimmen sind, unter den Nebenbedingungen der klinischen Anwendbarkeit. Diese Nebenbedingungen beinhalten eine Obergrenze für die gesamte Messzeit (von ca. einer Stunde für Probanden und ggf. Patientenmessungen), eine Obergrenze für die Gradientenstärke (die in der Regel durch die technische Limitierung des MRT gegeben ist) sowie die Forderung nach Rotationsinvarianz des Messschemas, damit beliebige Faserorientierungen rekonstruiert werden können. Es wird dazu, wie auch bei CHARMED, eine feste Anzahl N von Gradientenorientierungen gewählt, für die G , δ und Δ konstant sind und die gleichmäßig über die Kugeloberfläche verteilt werden. Die Optimierung bestimmt dann eine Anzahl M solcher Kugelschalen mit jeweils einer speziellen Wahl der Parameter G , δ und Δ . Der Optimierungsalgorithmus basiert darauf, dass eine Funktion aus der Summe der relativen Fehler der einzelnen Gewebeparameter (die Varianz der Parameter kann dabei durch die Cramer-Rao-Schranke angenommen werden, welche durch die Fisher Informationsmatrix bestimmt werden kann, siehe [54]) gebildet wird. Die optimalen Sequenzparameter bilden dann die Koordinaten des globalen Minimums der Optimierungsfunktion.

3.2.1.4 Axondurchmesser-Bestimmung mit DWV-Sequenzen

Die Methoden zur Bestimmung der Axongrößen aus den vorhergehenden Abschnitten basieren allesamt auf SWV-Messungen. Eine Optimierungsmöglichkeit davon liegt darin, Sequenzen zu nutzen, die sensitiver bezüglich der Größe der diffusionsbeschränkenden Geometrie sind. Eine solche Möglichkeit ist die Verwendung von DWV-Sequenzen, deren Restriktionseffekt eine direkte Folge der Diffusion in einem beschränkten Gebiet ist. Eine naheliegende Nutzung der DWV-Sequenz besteht in dem ebenen Gradientenschema aus Abschnitt 1.3.4, wodurch das Signal senkrecht zur Faserrichtung die Form aus Gleichung (1.71) annimmt. Dieses Verfahren wurde als erstes in [57] in den Pyramidenbahnen gesunder Probanden angewendet, wobei eine Porengröße (in Form des Trägheitsradius) gefunden werden konnte, die trotz des sehr einfachen Modells eine relativ gute Näherung im Vergleich zu histologischen Referenzdaten aus der Literatur [11] liefert.

Eine Weiterentwicklung dieses Modells wurde 2013 von [58] veröffentlicht. Es wird dort analog zu CHARMED von einem Gewebemodell ausgegangen, welches das MRT-Signal auf die Diffusion zylinderförmig beschränkter Teilchen zurück führt, umgeben von unbeschränktem extrazellulären Wasser,

$$E = p_{\text{Ax}} E_{\text{Ax}}(\theta) + p_{\text{frei}} E_{\text{frei}}. \quad (3.13)$$

Ebenso wie bei ActiveAx wird von einem einzelnen Axon ausgegangen dessen Größe dem mittleren Radius der Axone im Faserbündel entspricht. Die Berechnung des beschränkten Signalanteils bedient sich jedoch keiner Näherungen, die auf dem statistischen Teilchenbild basieren, sondern verwendet die MCF-Methode aus Abschnitt 1.3.5. Um einen stärkeren Signalhub zu erzeugen, wurde dabei zusätzlich eine Erweiterung der DWV-Sequenz verwendet, welche dieselben Diffusionswichtungen mehrfach hintereinander ausführt [60].

Das Gradientenschema wurde jedoch ebenfalls planar gewählt und senkrecht zu den Faserbahnen des Corpus Callosums. Dem Schema aus Abschnitt 1.3.4 folgend, wurde ein Gradient fixiert und der andere in Schritten von 30° in der Ebene rotiert. Die dabei aufgenommenen sagittalen Schichtbilder hatten Voxelgrößen von $2 \times 2 \times 6 \text{ mm}^3$, wobei die Tiefe (von 6 mm) in Richtung der Faserbahnen des Corpus Callosums gewählt

wurde. Zusätzlich wurde eine DTI-Messung mit einer Auflösung von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ gemacht, sodass aus dem Diffusionstensor Informationen über den Faserverlauf innerhalb der DWV-Voxel erlangt werden konnten. Das Modell wurde darum derart erweitert, dass innerhalb eines DWV-Voxels die Signale von drei Anteilen gemäß Gleichung 3.13 angenommen wurden, deren Informationen über den Faserverlauf und die Diffusionskoeffizienten jedoch aus den DTI-Daten verwendet wurden,

$$E = p_{\text{Ax}} \left(\sum_{i=1}^3 E_{\text{Ax}}^i(\theta, R_Z, D_{DTI}, \vec{n}_{DTI}) \right) + p_{\text{frei}} \left(\sum_{i=1}^3 E_{\text{frei}}^i(D_{DTI}) \right). \quad (3.14)$$

Es konnte mit diesem Verfahren dann gezeigt werden, dass der mittlere Axondurchmesser innerhalb des Corpus Callosum in guter Übereinstimmung mit histologischen Referenzdaten ermittelt werden kann.

3.2.2 Modell dieser Arbeit

In den Abschnitten 3.2.1.1, 3.2.1.2 und 3.2.1.3 wurden drei bereits etablierte Verfahren vorgestellt, die es zum Ziel haben, Eigenschaften der Axone (wie die Größe) zu vermessen und die allesamt auf SWV-Messungen basieren. In [57] und [58] wurde gezeigt, dass sich die Größe der Axone mit DWV-Messungen in guter Übereinstimmung zu histologischen Vergleichsdaten bestimmen lässt. Diese Messungen waren jedoch auf die alleinige Größenbestimmung der Axone zugeschnitten und haben darum die Kenntnis von deren Faserverlauf vorausgesetzt. Die Idee bei dieser Arbeit bestand nunmehr darin zu zeigen, dass mit DWV-Messungen nicht nur plausible und reproduzierbare Größenbestimmungen möglich sind, sondern dass gleichzeitig die Orientierung der Axone und weitere Gewebefinformationen erhalten werden können.

In den nachfolgenden Abschnitten wird das Modell beschrieben, welches im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde. Es wird dabei ausführlich darauf eingegangen, warum das Modell so gewählt wurde und welche Parameter und Optionen bereits im Vorfeld festgelegt wurden und welche erst durch das Experiment bestimmt werden mussten.

Im ersten Abschnitt wird dabei das Gewebemodell beschrieben, im zweiten die Sequenzen und im dritten die Gradientenschemata, die verwendet und untersucht wurden und mit denen die gleichzeitige Größen- und Orientierungsbestimmung ermöglicht werden soll. Im letzten Abschnitt werden die Freiheitsgrade und Parameter nochmals zusammengefasst.

3.2.2.1 Gewebemodell

Die Wahl des Gewebemodells wird hier analog getroffen zu den Modellen aus CHARMED, AxCaliber, ActiceAx und [58]. Im Unterschied zu diesen Modellen werden hier jedoch Gewebeparameter, die nicht aus den Messungen bestimmt werden können oder sollen, durch andere biophysikalische Untersuchungen abgeschätzt, deren Ergebnisse in der in der Literatur zu finden sind (insbesondere in [67]).

Der größte Anisotropieeffekt rührt bei Diffusionsexperimenten in der weißen Substanz von den Axonfasern her. In [67] wird die mikrobiologische Grundlage von Wasser-Diffusion in weißer Substanz analysiert, mit dem Ergebnis, dass die Diffusion primär durch die Zellmembran der Axone modelliert wird. Es ist darum naheliegend ein Gewebemodell zu verwenden, welches die Axone als zylinderförmige Geometrien nähert. Die Axon-Faserbündel durchlaufen dabei in der Regel mehrere Voxel eines Schichtbildes, sodass das Signal eines dieser Voxel mit der durch die Mantelfläche eines Zylinders beschränkten Diffusion erklärt werden kann und keine Beschränkung entlang der Zylinderachsenrichtung enthält.

Der Querschnitt der Axone ist in der Regel jedoch nicht kreisförmig, sondern eher elliptisch und zeigt z.B. im superior longitudinal fascicle (oberes longitudinales Nervenfaserbündel, siehe Abbildung 4 in [9] und Abschnitt 5.2.2.2) Verhältnisse der Halbachsen von $a/b \approx 1$ bis $a/b \approx 4$. Da die Orientierungen der Hauptachsen im Faserbündel jedoch zufällig sind, wird sich ein Anisotropieeffekt senkrecht zur Faserrichtung im Diffusionsexperiment herausmitteln. Der erste Schritt für das Gewebemodell besteht also darin, den Signalanteil der Axone durch das Signal von Wasser zu nähern, das in einer Zylindermantel-förmig beschränkten Geometrie diffundiert.

Da ein Axonfaserbündel aus einer großen Anzahl von parallel verlaufenden Axonen mit unterschiedlicher Größe besteht, muss jetzt die Wahl getroffen werden, ob der Signalanteil des Bündels entweder weiter in die Signale der unterschiedlich großen Axone (wie

beispielsweise bei AxCaliber) zerlegt wird, oder ob von einem einzelnen Axon ausgegangen wird, dessen Größe dem des gemittelten Werts aus dem Faserbündel entspricht. Die Zerlegung des Signals in das einzelner Axone erfordert die Kenntnis oder Annahme einer Verteilungsfunktion, die die Gewichtung des Signalanteils für Axone jeglicher Größe angibt. Da es für biologisches Gewebe jedoch keine konkreten und gleichzeitig allgemeingültigen Aussagen über die Größenverteilung der Axone im Faserbündel gibt, ist somit ein Modell notwendig, das eine Verteilungsfunktion annimmt und dabei hinreichende Flexibilität besitzt, anatomische Abweichungen von der Norm zu erfassen und zu charakterisieren. Beispielsweise mag die γ -Funktion des AxCaliber-Modells im gesunden Gewebe eine gute Näherung für die Axon- Durchmesserverteilung liefern, im Fall beliebiger degenerativer Veränderungen des Gewebes wird die Funktion im allgemeinen jedoch nicht ausreichend flexibel sein, um diese zuverlässig zu erfassen. In dieser Arbeit wird darum der Ansatz eines einzelnen Axons (in jedem ROI) mit einer aus dem Faserbündel gemittelten Größe verwendet, um die Problematiken bei der Wahl einer geeigneten Größenverteilungsfunktion zu umgehen⁴.

Das Signal dieses Axons kann für beliebige Orientierungen, Größen und Sequenzen analog zu Gleichung (3.8) berechnet werden, wobei der (beschränkte) Signalanteil senkrecht zur Faserrichtung mit dem MCF-Modell bestimmt wird (siehe Anhang C.2).

Der Diffusionskoeffizient im Axonplasma in Faserrichtung ist dabei prinzipiell zu unterscheiden vom Diffusionskoeffizienten senkrecht dazu. Diese Arbeit stützt sich jedoch auf die Untersuchungen von [67], wo insbesondere auch die Diffusion innerhalb der Axone betrachtet wurde, hinsichtlich der Einflussnahme der Bestandteile und Mechanismen im Axonplasma auf den Diffusionskoeffizienten. Es zeigte sich dabei, dass der Diffusionskoeffizient im Axonplasma auf 70-80 % herabgesetzt ist im Vergleich zu freiem Wasser und dass die Diffusion in Axon-Achsen-Richtung und senkrecht dazu ungefähr gleich groß ist. Des weiteren spielt der Wert des Diffusionskoeffizienten für die Messungen eine untergeordnete Rolle, da die mittlere Wegstrecke, die die Teilchen in den Axonen innerhalb der Diffusionszeit $\Delta - \delta$ zurücklegen, größer ist als der mittlere Durchmesser der Axone in der weißen Substanz (für Diffusionszeiten von $\Delta - \delta = 15$ ms und Diffusionskoeffizienten im Bereich von $0.5 - 3 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ liegt die mittlere Diffusionsstrecke bei $\sqrt{\langle R^2 \rangle} \approx 6.7 - 16.4 \mu\text{m}$, wobei die mittleren Axondurchmesser in den histologisch untersuchten ROIs im Bereich von $1 - 3 \mu\text{m}$ liegen, siehe 5.2.2.2). Es wird hier darum kein Diffusionstensor im Intrazellularraum des Axons angenommen, sondern lediglich ein Diffusionskoeffizient, dessen Wert nicht aus den Messdaten ermittelt wird, sondern mit den Messergebnissen von [67] (bei Körpertemperatur) in Abschnitt 5.2.2.1 abgeschätzt wird.

Das Signal des Extrazellularraums, wird ebenso wie bei CHARMED als behindert (durch die Axone, Zellen usw.), aber nicht beschränkt angenommen und kann somit durch eine freie Diffusion gemäß Gleichung (1.49) beschrieben werden. Im allgemeinen wird hierbei ebenfalls ein Diffusionstensor berücksichtigt, der im Koordinatensystem des Faserbündels nur unterschiedliche Werte parallel und senkrecht zur Faserrichtung annehmen kann. Bei perfekt parallel und gerade verlaufenden Axonfasern (was in der Realität jedoch nicht vorkommt, siehe Abschnitt 5.2.2.4) ist die Behinderung der Diffusion in Faserrichtung nur durch sporadisch auftretende Zellen gegeben (insbesondere Gliazellen, siehe 1.1.3). Die Diffusion senkrecht zur Faserrichtung dagegen ist zusätzlich ein Maß für die Packungsdichte der Axonfasern und Zellen und kann beispielsweise in

⁴Die Problematik der Größenverteilung kann nicht komplett umgangen werden, sondern wird durch den Fit eines einzelnen Axons nur auf die Interpretation der aus dem Fit erhaltenen Größe verschoben. Siehe hierzu insbesondere Abschnitt 5.1.4.

einem einfachen Tortuositätsmodell ausgedrückt werden durch

$$D_{\perp} = D_{\parallel} \left(1 - \frac{p_{\text{Ax}}}{p_{\text{Ax}} + p_{\text{frei}}} \right), \quad (3.15)$$

wobei p_{Ax} und p_{frei} wie zuvor die Volumenanteile der Axonfaserbündel und des unbeschränkt diffundierenden Wassers beschreiben [55, 59]. Den Diffusionstensor des unbeschränkt diffundierenden Wasseranteils im Vorfeld zu bestimmen, ist somit nur schwer möglich und wenig sinnvoll, da er sich ebenfalls bei pathologischen Veränderungen im Gewebe ändert (z.B. bei einer Abnahme der Anzahl der Axone im Faserbündel - und somit einer Abnahme des Volumenanteils p_{Ax}). Die Diffusionskoeffizienten der freien Diffusion sind somit freie Variable des Modells und müssen aus den Messungen bestimmt werden.

Entsprechend Gleichung (3.7) des CHARMED-Modells lässt sich das Signal in diesem Gewebemodell daher schreiben als

$$E = p_{\text{Ax}} E_{\text{Ax}}(R_{\text{Ax}}, \vec{n}) + (1 - p_{\text{Ax}}) E_{\text{frei}}(D_{\parallel}, D_{\perp}), \quad (3.16)$$

wobei $p_{\text{Ax}} \in (0, 1)$ ist und $p_{\text{Ax}} + p_{\text{frei}} = 1$ benutzt wurde.

Als Erweiterung dieses Gewebemodells können zusätzlich Zellen mit berücksichtigt werden. Hierbei findet wiederum eine Diffusion statt, die durch die Zellwand beschränkt ist und im Cytosol z.B. durch das Cytoskelett, Moleküle und Proteine behindert wird. Die geometrische Form der Zellkörper kann insbesondere für Gliazellen und Neurone stark anisotrop sein, doch durch die zufällige Orientierung der Zellen mitteln sich die Anisotropieeffekte heraus, sodass als Näherung von einer kugelförmigen Zelle ausgegangen werden kann, deren Signal mit der MCF-Methode berechenbar ist. Es wird im Modell wiederum nicht von einer Größenverteilung, sondern von einer einzelnen Zellgröße ausgegangen, die dem volumengewichteten Mittel aller im ROI befindlichen Zellen entspricht. Innerhalb der Kugel gibt es in diesem Modell dann entsprechend auch keine Vorzugsrichtung der Diffusion, sodass ein einzelner Diffusionskoeffizient angenommen werden kann. Dieser ist prinzipiell eine freie Variable des Modells und wird in der Realität durch das Cytosol und die Organellen bestimmt, weshalb er sich von dem Diffusionskoeffizienten in den Axonen unterscheiden kann. Ob der Diffusionskoeffizient im Vorfeld durch einen festen Wert vorgegeben werden kann oder aus der Messung bestimmt werden muss, kann erst im Rahmen einer Messung entschieden werden.

Das erweiterte Gewebemodell ist somit:

$$E = p_{\text{Ax}} E_{\text{Ax}}(R_{\text{Ax}}, \vec{n}) + p_{\text{C}} E_{\text{C}}(R_{\text{C}}, D_{\text{C}}) + (1 - p_{\text{Ax}} - p_{\text{C}}) E_{\text{frei}}(D_{\parallel}, D_{\perp}), \quad (3.17)$$

wobei p_{C} wiederum als Volumenanteil der im ROI enthaltenen Zellen interpretiert werden kann. In den nachfolgenden Kapiteln werden die Signalanteile und Parameter der Axone mit dem Index Z abgekürzt (E_Z etc.), da mathematisch von Zylindern ausgegangen wird und nicht ausschließlich Axone sondern beispielsweise auch Dendriten damit beschrieben werden. Ebenso werden im Folgenden alle Komponenten der Zellen den Index K erhalten, da sie von Kugeln beschrieben werden.

Ein Kompartiment mit einem Signalanteil vom Liquor (CSF) wird in diesem Modell (anders als bei ActiveAx) nicht berücksichtigt, da, wie in Abschnitt 1.1.4 beschrieben

wurde, der Liquor zwar mit der Gewebsflüssigkeit des Gehirns in Verbindung steht, innerhalb des Gehirns jedoch hauptsächlich in den Ventrikeln lokalisiert ist, die nicht Gegenstand der Untersuchung sind.

Es werden im Rahmen dieser Arbeit somit zwei Gewebemodelle untersucht. Beim Vergleich beider Gewebemodelle ist zu erwarten, dass sich eine Änderung der Diffusion im Extrazellarraum zeigen wird, da die durch Zellen beschränkte Diffusion im Modell das keine Zellen berücksichtigt durch den freien Diffusionsanteil des Wassers beschrieben werden muss. Es ist daher zu erwarten, dass im erweiterten Gewebemodell größere freie Diffusionskoeffizienten gefunden werden, im Verhältnis zu denen aus dem einfachen Gewebemodell ohne Zellen.

In den nachfolgenden Abschnitten werden nun die zu diesem Modell gehörigen Sequenz- und Gradientenschemata beschrieben.

3.2.2.2 Sequenzen

Die Motivation hinter der Verwendung der DWV-Sequenz ist die, dass durch den DWV-Effekt in gewissen Fällen auch eine Größenbestimmung möglich sein könnte, selbst wenn sie mit SWV-Messmethoden nicht mehr erreicht werden kann. Dies ist beispielsweise dann der Fall, wenn in einem Voxel eine nahezu isotrope Orientierungsverteilung der Axone vorliegt, die idealerweise alle die gleiche Größe haben. In diesem Fall ließe sich mit SWV-Experimenten keine verlässliche Aussage über die Größe der Axone treffen. Doch anhand des Restriktionseffektes des DWV-Experiments ließe sich eine Aussage über die Größe treffen, denn durch die räumliche Orientierungsverteilung der Axone wird ein Signal entstehen, das keine Anisotropieeffekte zeigt und somit dem Cosinusförmigen Signal aus Gleichung (1.71) ähnelt. Ein Beispiel dafür ist in Abbildung 3.2 gezeigt, wo eine Verteilung von Zylindern mit Radien von jeweils $15 \mu\text{m}$ durch einen Zylinder mit einem Radius von $11.76 \mu\text{m}$ genähert wird. Das Beispiel zeigt, dass die Größe der Zylinder in diesem Fall nicht exakt durch einen einzelnen beschrieben werden kann, doch ist mittels des DWV-Signals somit eine Größenabschätzung möglich, die sich in diesem Fall auch nur um 22% von der wahren Größe unterscheidet.

Das DWV-Signal (1.71) nach Mitra geht in der Berechnung von einer verschwindenden Mischzeit τ_m aus, was aus experimenteller Sicht unpraktisch ist, da somit die Gradientenstärke nur dann voll ausgenutzt wird, wenn (mit 180° -Pulsen) $\vec{G}_1 = \vec{G}_2$ gilt, wie in Abbildung 3.3 zu sehen ist. Es wird darum in der Regel eine Mischzeit von $\tau_m = \delta$ verwendet, so dass die Gradienten nacheinander geschaltet werden und die Gradientenamplitude für jeden Gradienten voll ausgenutzt werden kann (siehe Abbildung 3.3). Neben diesen Sequenzen wurde noch eine weitere untersucht, bei der die Applikationsdauer des ersten Gradienten der ersten Diffusionswichtung und des zweiten Gradienten der zweiten Diffusionswichtung jeweils um die Hälfte reduziert wurde, sodass die Gradientenstärke bei verschwindender Mischzeit $\tau_m = 0$ voll genutzt werden kann, ohne die Wellenvektoren \vec{q} zu ändern, siehe Abbildung 3.3.

Die Sequenzen mit verschwindender Mischzeit haben den Vorteil, dass sie im Vergleich zur Sequenz mit $\tau_m = \delta$ eine stärkere Signalmodulation bieten, wie in Abbildung 3.4(a) gezeigt ist. Dies ist beispielsweise für den Fall des Auftretens von starkem Rauschen ausgesprochen nützlich, da somit eine zuverlässigere Rekonstruktion der Gewebeparameter ermöglicht wird. Noch bedeutsamer jedoch ist der Fall sehr kleiner Axone. Im

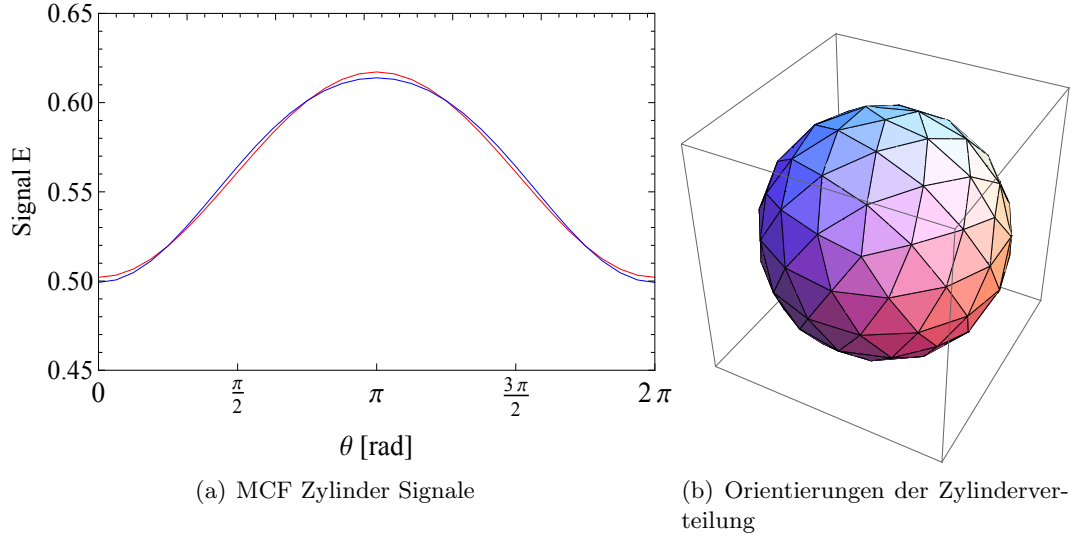


Abbildung 3.2: Gezeigt sind in (a) die MCF-Signale von Zylindern gemäß dem Gradientenschema aus Abschnitt 1.3.4. Die blaue Kurve entspricht dem Signal von 92 Zylindern (mit $p_{Ax} = 1$, d.h. ohne freien Wasseranteil), deren Orientierungsvektoren näherungsweise gleichmäßig über eine Kugeloberfläche verteilt sind. Die Orientierungsvektoren wurden dabei als Eckpunkte der in (b) gezeigten Figur gewählt, die durch die Projektion eines Ikosaeders auf die Einheitssphäre mittels regulärer Tessellation 3. Ordnung erhalten wurde. Jeder Zylinder der blauen Kurve hat einen Radius von $15 \mu\text{m}$. Die rote Kurve entstammt dem Signal eines einzelnen Zylinders, dessen Radius, Volumenanteil und Orientierung an den Signalverlauf gefittet wurde. Es ergab sich ein Radius von $11.76 \mu\text{m}$ bei einem Volumenanteil von $p_{Ax} = 0,73$ und einer Orientierung der Zylinderachse senkrecht zur Gradientenebene. Die Sequenzparameter waren dabei $\delta = 13 \text{ ms}$, $\Delta = 28 \text{ ms}$, $\tau_m = \delta$ und $b = 250 \text{ s/mm}^2$ (entspricht $G = 29,55 \text{ mT/m}$) bei einem isotropen intra- und extrazellulären Diffusionskoeffizienten von $D = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$, was exakt identisch ist mit den Parametern der Messung aus Abschnitt 5.2.2.4.

Grenzfall, dass mit der Sequenz mit $\tau_m = \delta$ kein DWV-Effekt mehr nachweisbar ist, wird eine Sequenz mit $\tau_m = 0$ in der Regel noch eine Modulation durch beschränkte Diffusion zeigen, wodurch sich effektiv die kleinste zuverlässig rekonstruierbare Zylindergröße verringert.

Die Problematik bei den Sequenzen mit verschwindender Mischzeit ist, dass sie zwar eine stärkere Signalmodulation bieten, jedoch bewirkt die verschwindende Mischzeit auch eine Signalmodulation bei freiem Wasser, die genau dem Signalverhalten des DWV-Effektes entgegengesetzt ist, wie in Abbildung 3.4(b) zu sehen ist. Ob die Sequenzen mit $\tau_m = 0$ somit einen Vorteil bieten, hängt davon ab, wie groß die Volumenanteile der jeweiligen Kompartimente, die Zylinderradien und die Diffusionskoeffizienten sind. Die Entscheidung, welche Sequenz zur Untersuchung der weißen Substanz am geeignetsten ist, kann somit nur im Rahmen einer Messung erfolgen.

Eine zusätzliche Problematik tragen die Sequenzen mit verschwindender Mischzeit außerdem noch bei der Rekonstruktion der Gewebeparameter in sich. Im Allgemeinen ist der Signalhub der freien Wasserdiffusion bei Sequenzen mit verschwindender Mischzeit abhängig vom Wert des Diffusionskoeffizienten (vorausgesetzt ist dabei das planare Gradientenschema, senkrecht zur Faserrichtung). Da der Diffusionskoeffizient jedoch eine unbekannte Größe ist, die aus der Messung bestimmt werden muss, lässt sich in dem Fall, selbst mit einem starken DWV-Effekt, das Signal nicht eindeutig auf die Kompartimente zurückführen, wodurch die Gewebeparameter nicht rekonstruierbar sind (da beispielsweise das Zylindersignal mit einem schwachen DWV-Effekt und das Wasser-signal ohne Hub nicht von einem Zylindersignal mit starkem DWV-Effekt und dem

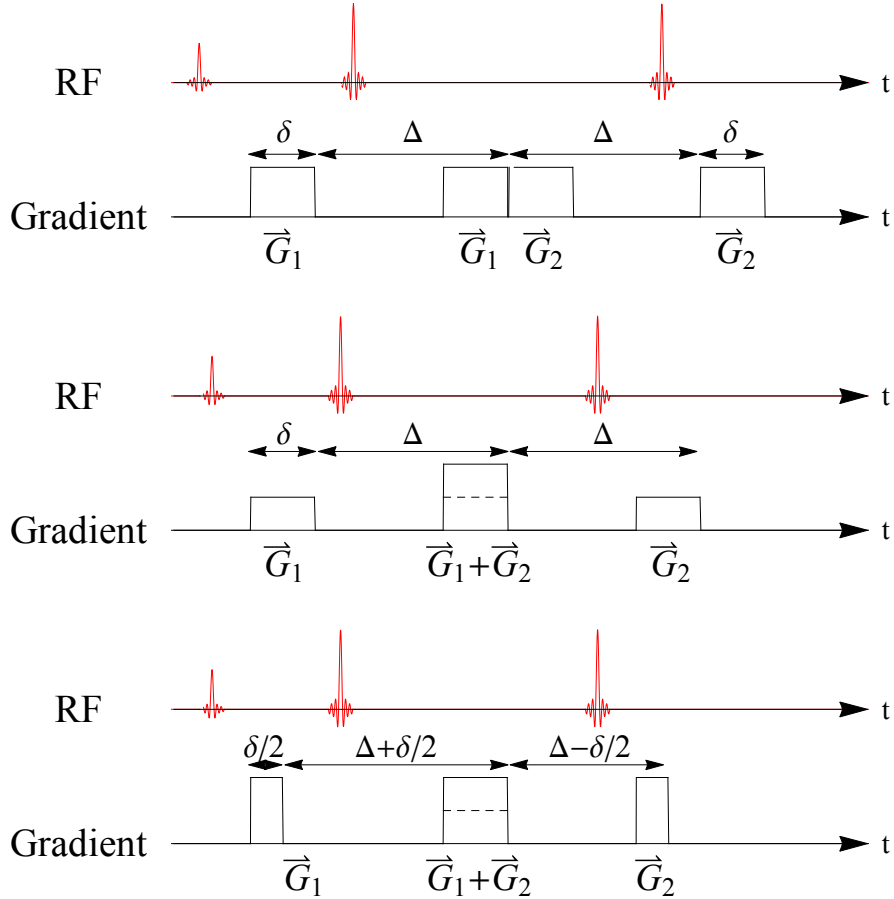


Abbildung 3.3: Gezeigt sind die DWV-Sequenzen, die im Rahmen dieser Arbeit theoretisch und experimentell untersucht wurden. Die erste Sequenz ist die Standard DWV-Sequenz mit $\tau_m = \delta$, welche die volle Ausnutzung der zur Verfügung stehenden Gradientenstärke ermöglicht. Die zweite Sequenz ist die Mitra-Sequenz mit verschwindender Mischzeit $\tau_m = 0$. Die dritte Sequenz versucht die Vorteile der beiden vorhergehenden zu vereinen: Es ist eine DWV-Sequenz mit $\tau_m = 0$, bei der die Applikationsdauer des ersten Gradienten von \vec{G}_1 und des zweiten Gradienten von \vec{G}_2 um die Hälfte reduziert ist, sodass die Amplitudenstärke voll ausgenutzt werden kann.

Wassersignal mit endlichem Hub unterschieden werden kann). Es zeigt sich jedoch numerisch, dass sich im Experiment gut anwendbare Sätze von Sequenzparametern finden lassen, für die der Signalhub der freien Wasserdiffusion näherungsweise konstant ist, für Diffusionskoeffizienten in einem Bereich von $D = 0.5 - 3 \mu\text{m}^2/\text{ms}$. In diesem Fall lässt sich der Signalhub des DWV-Effektes eindeutig aus den Messdaten bestimmen, wodurch eine zuverlässige Rekonstruktion der Axongrößen möglich wird. Es besteht somit bei der Wahl der Sequenzparameter im Fall von $\tau_m = 0$ die zusätzliche Problematik, dass idealerweise im Vorfeld kontrolliert werden muss, ob der Signalhub der freien Wasserdiffusion näherungsweise als unabhängig vom Diffusionskoeffizienten betrachtet werden kann.

Neben den reinen DWV-Sequenzen bietet sich noch eine weitere Methode an. Bildet man eine Sequenz, indem man n identische DWV-Diffusionswichtungen mit jeweils den gleichen Wellenvektoren \vec{q}_1 und \vec{q}_2 direkt hintereinander ausführt, so erzeugt man, wie in [60] gezeigt wurde, mit idealen Parametern das Signal

$$E(q, \theta) \approx 1 - \frac{1}{3} q^2 \langle R^2 \rangle (2n + (2n - 1) \cos(\theta)), \quad (3.18)$$

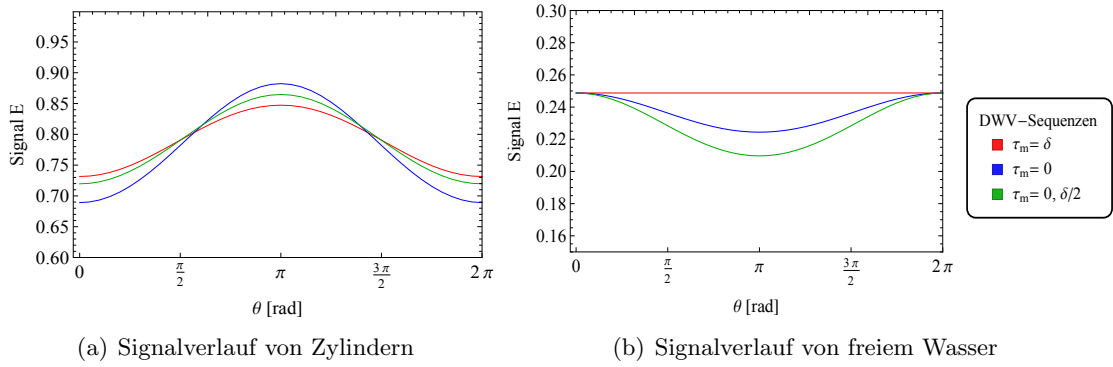


Abbildung 3.4: Gezeigt sind in (a) die Signalverläufe aller drei DWV-Sequenzen für einen Zylinder mit einem Radius von $R_Z = 10 \mu\text{m}$. In (b) sind die entsprechenden Signalverläufe gezeigt für freies Wasser. Die Sequenzparameter aller Kurven wurden derart gewählt, dass sich in jedem Fall ein b -Wert von $b = 580 \text{ s/mm}^2$ bei paralleler Gradientenorientierung mit einer maximalen Gradientenstärke von $G = 30 \text{ mT/m}$ und einem Diffusionskoeffizienten von $D = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ ergibt. Die Gradientenzeiten betragen für die roten Kurven $\delta = 9,83 \text{ ms}$, für die blauen $\delta = 10 \text{ ms}$ und für die grünen $\delta = 18,79 \text{ ms}$, jeweils mit $\Delta = \delta + 40 \text{ ms}$. Die b -Werte der Sequenzen mit verschwindender Mischzeit wurden aus Gleichung (1.48) berechnet und sind in Anhang B aufgelistet.

mit derselben Definition von $\langle R^2 \rangle$ wie zuvor. Diese Erweiterung der Mitra-Sequenz (1.71) auf n verkettete DWV-Sequenzen bietet nun einen stärkeren Signal-Hub durch den DWV-Effekt. Dies lässt sich direkt einsehen, wenn man das diffusionsgewichtete Signal auf das ungewichtete Signal (mit $q = 0$) bezieht und dann das Verhältnis zwischen paralleler und antiparalleler Orientierung bildet:

$$\frac{E(0, 0) - E(q, 0)}{E(0, \pi) - E(q, \pi)} = 4n - 1. \quad (3.19)$$

Für ein einfaches DWV-Experiment ist somit ein Verhältnis von 3 zu erwarten, wie es auch aus Gleichung (1.71) erhalten werden kann. Die Erweiterung auf $n = 2$, d.h. auf ein Quadruple-Diffusion-Weighting (QDW) Experiment, bietet hingegen ein Verhältnis von 7, was bedeutet, dass dadurch der Signalhub gegenüber dem DWV-Experiment mehr als verdoppelt wird. Dieser Effekt bestätigt sich auch für reale Parameter, wie in Abbildung 3.5 für DWV und QDW gezeigt ist.

Bei konstanter Echozeit T_E muss somit bei QDW-Experimenten gegenüber DWV die reine Diffusionszeit $\Delta - \delta$ reduziert werden. Dies ist solange praktikabel wie die diffundierenden Teilchen in dieser Zeit im Mittel die diffusionsbeschränkende Geometrie vollständig durchqueren können. Im Beispiel aus Abbildung 3.5 ist für die QDW-Sequenz die mittlere Diffusionsstrecke gemäß Gleichung (1.32) $\sqrt{\langle R^2 \rangle} \approx 14,7 \mu\text{m}$, was für nahezu alle real auftretenden Axondurchmesser ausreichend ist (siehe Abschnitt 1.1.2 und 5.2.2.2). Die praktische Nutzung von höheren Verkettungen wird daher unpraktikabel, da beispielsweise für $n = 3$ und konstanter Echozeit das mittlere Verschiebungskquadrat für die Parameter aus dem Beispiel von Abbildung 3.5 lediglich $\sqrt{\langle R^2 \rangle} \approx 4,4 \mu\text{m}$ beträgt, was beispielsweise für die Pyramidenbahnen möglicherweise nicht mehr ausreichend sein dürfte.

In dieser Arbeit wurden daher sechs unterschiedliche Sequenzen untersucht, die aus theoretischer Sicht einen praktischen Vorteil liefern könnten. Das sind zum einen die DWV-Sequenzen aus Abbildung 3.3 sowie deren analoge QDW-Sequenzen.

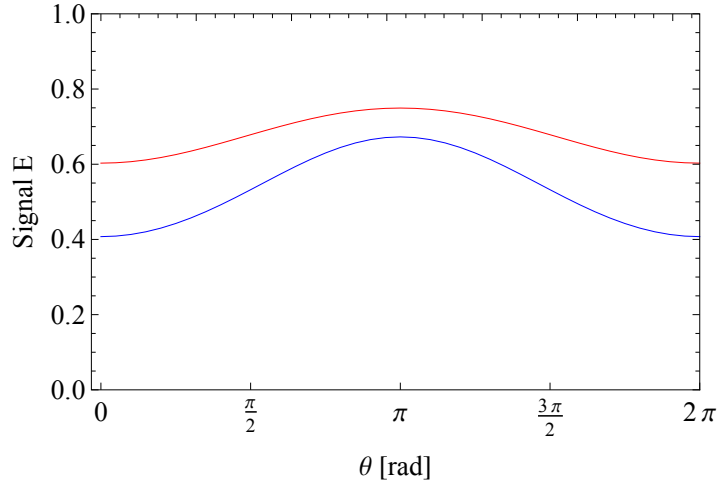


Abbildung 3.5: Zu sehen sind die MCF DWV (rot) und QDW (blau) Signale gegenüber dem Winkel zwischen den Wellenvektoren. Dabei ist $R_Z = 10 \mu\text{m}$, $\delta = 13 \text{ ms}$, $\tau_m = \delta$, $G \approx 30 \text{ mT/m}$, $\Delta_{\text{DWV}} = \delta + 56 \text{ ms}$ und $\Delta_{\text{QDW}} = \delta + 15 \text{ ms}$, sodass die totale Applikationsdauer 164 ms in beiden Fällen beträgt. Durch die höhere Diffusionszeit beim DWV-Experiment ist jedoch auch der b -Wert höher. Er beträgt hier $b = 700 \text{ s/mm}^2$ pro Diffusionswichtung ($b = 1400 \text{ s/mm}^2$ gesamt) für die DWV-Sequenz und $b = 250 \text{ s/mm}^2$ pro Diffusionswichtung ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$ gesamt) für die QDW-Sequenz. Ein Vergleich der Sequenzen mit gleichen b -Werten würde hinsichtlich des Signalhubs für die DWV-Sequenz jedoch noch unvorteilhafter ausfallen, da in dem Fall die Gradientenamplitude nicht ausgereizt werden würde.

3.2.2.3 Gradientenschemata

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Gradientenschemata beschrieben, die im Rahmen der Messungen genutzt und entwickelt wurden.

3.2.2.3.1 Planares Gradientenschema (Schema 1)

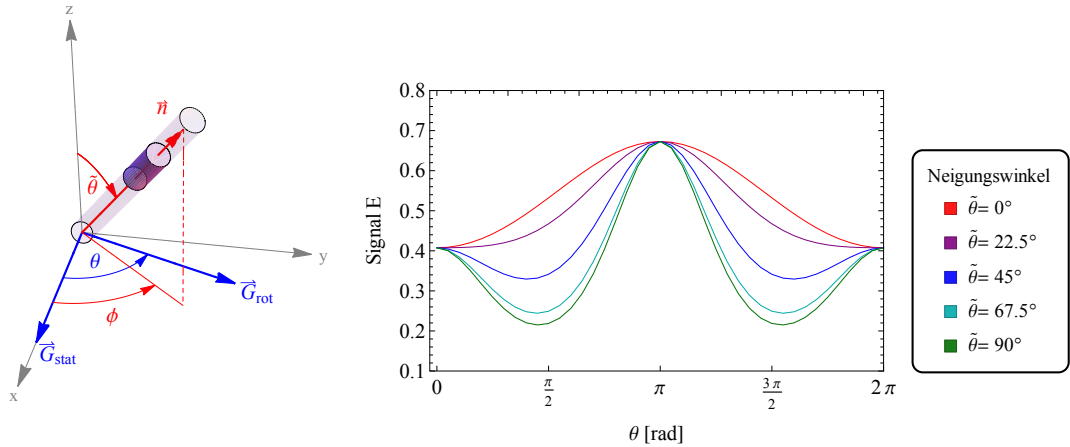
Das planare Gradientenschema ist eine naheliegende Nutzung der Signalgleichung (1.71) und wurde bereits in Abschnitt 1.3.4 eingeführt. Experimentell wurde dieses Verfahren z.B. von [57], durch Drehung des statischen Gradienten in der Ebene und anschließende Mittelung äquivalenter Gradientenorientierungen erweitert, um unerwünschte Einflüsse auf das Signal, wie sie z.B. durch Kreuzterme⁵ [25, 61] entstehen, durch die Mittelung zu reduzieren. Das in [57] verwendete Schema bestand jedoch nur aus der Messung von jeweils der parallelen und antiparallelen Gradientenorientierung für einen festen statischen Wellenvektor, wobei dieser für vier paarweise orthogonale Richtungen in der Gradientenebene gewählt wurde. Eine Erweiterung dazu, die auch die orthogonalen Gradientenorientierungen beinhaltet, wurde als erster Ansatz in diesem Projekt betrachtet und ist schematisch in Abbildung 3.7(a) gezeigt. Es zeigt sich jedoch, dass zur Wahl

⁵Sogenannte Kreuzterme entstehen z.B. durch Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes und äußern sich durch schwache, statische Gradientenfelder, die in allen Bildern zusätzliche Diffusionswichtungen, mit unbekanntem Richtungen und Stärken machen. Der Begriff entstammt der Tatsache, dass ein zusätzliches Gradientenfeld \vec{G}_{stoer} zum Gradientenfeld der Diffusionswichtung \vec{G}_{DW} in Gleichung (1.48) einen Mischterm $\vec{k}_{\text{stoer}} \cdot \vec{k}_{\text{DW}}$ erzeugt. Bei isotroper Diffusion entsteht somit ein Signal $E = E_0 e^{-(b_{\text{DW}} + b_{\text{kreuz}} + b_{\text{stoer}})D}$, welches sich durch die Normierung gemäß Gleichung (1.36) jedoch vereinfacht zu $E/E(b_0) = e^{-(b_{\text{DW}} + b_{\text{kreuz}})D}$ und damit nur noch als störender Faktor den Kreuzterm enthält, da der Term des Hintergrundgradienten alleine auch im b_0 -Bild enthalten ist und sich somit heraushebt. Wie aus der Literatur [25, 61] bekannt ist, wird die Kompensation des Kreuzterms beispielsweise dadurch möglich, dass das Signal mit demjenigen Signal geometrisch gemittelt wird, welches man mit entgegengesetzten Richtungen der Diffusionswichtung erhält $\sqrt{E(b_+)E(b_-)}/E(b_0) = e^{-b_{\text{DW}}D}$.

geeigneter Gradientenschemata detailliertere Kenntnisse der Signalcharakteristik notwendig sind, die nachfolgend dargelegt werden:

Betrachtet man eine zylinderförmige Geometrie und legt die Gradientenebene in die Zylinderebene (d.h. senkrecht zur Zylinderachse), dann hat das Signal eine Cosinusförmige Modulation (siehe Anhang A), die unabhängig vom Startpunkt, d.h. von der Orientierung der parallelen Gradientenvektoren in der Ebene ist. Die Signalmodulation der Mittelung über die gedrehten Richtungsschemas ist somit dieselbe wie für jedes einzelne.

Hat die Zylinderachse relativ zur Gradientenebene jedoch einen Neigungswinkel $\tilde{\theta}$ (siehe Abbildung 3.6(a)), so kann sich die Signalmodulation (abhängig von $\tilde{\theta}$) stark von der Cosinusförmigen Modulation aus Gleichung (1.71) unterscheiden. Der Grund liegt darin, dass durch die Neigung des Zylinders relativ zur Gradientenebene die Diffusion in der Gradientenebene effektiv durch den entsprechenden ellipsenförmigen Zylinderschnitt beschränkt ist. Die kleine Halbachse b der Ellipse entspricht dabei immer dem Zylinderradius $b = R_z$, während die große Halbachse a durch den Neigungswinkel $\tilde{\theta}$ des Zylinders relativ zur Normalen der Gradientenebene gegeben ist durch $a = R_z / \cos(\tilde{\theta})$ (d.h. insbesondere, dass für $\tilde{\theta} = 90^\circ$ in diese Richtung freie Diffusion vorliegt). In Abbildung 3.6(b) ist die Signalmodulation beispielhaft für unterschiedliche Neigungswinkel gezeigt, wobei die Größe des Zylinders derart gewählt wurde, dass der DWV-Effekt sehr prominent ist.

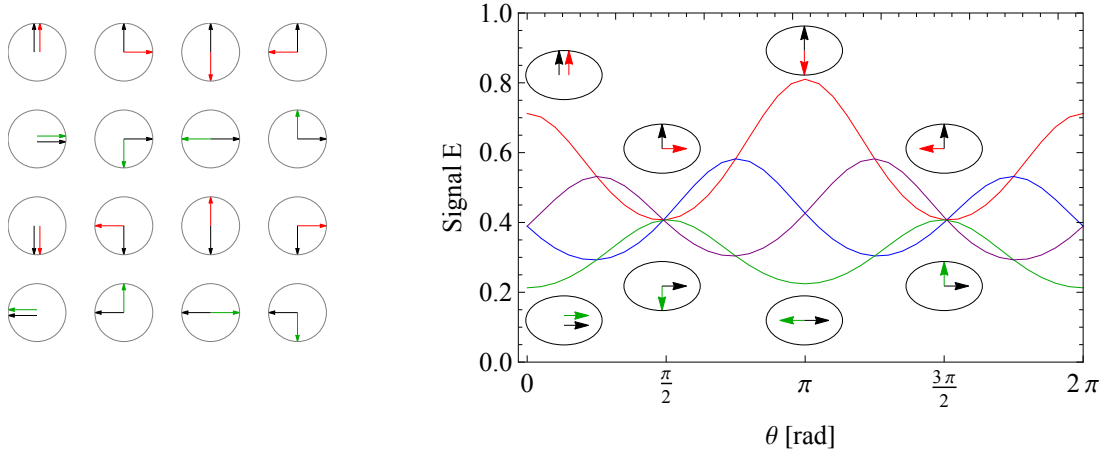


(a) Orientierungsschema der Gradientenebene relativ zum Zylinder (b) Signale eines zur Gradientenebene gekippten Zylinders für unterschiedliche Neigungswinkel $\tilde{\theta}$

Abbildung 3.6: In (a) ist die allgemeine Orientierung des Zylinders zur Gradientenebene gezeigt. Die Orientierung kann charakterisiert werden durch den Neigungswinkel $\tilde{\theta}$ zwischen dem Orientierungsvektor des Zylinders \vec{n} und der Normalen der Gradientenebene sowie dem Winkel ϕ zwischen dem statischen Gradientenvektor \vec{G}_{stat} und der Projektion von \vec{n} auf die Gradientenebene. In (b) sind die MCF-Signalkurven für eine QDW-Sequenz mit $\delta = 13 \text{ ms}$, $\Delta = 28 \text{ ms}$, $\tau_m = \delta$, $G = 29,6 \text{ mT/m}$, $D = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ und $R_z = 10 \mu\text{m}$ für verschiedene Neigungswinkel $\tilde{\theta}$ mit $\phi = 0$ gezeigt. Durch die Größe des Zylinders ist der DWV-Effekt stark ausgebildet. Insbesondere für große Neigungswinkel ist jedoch auch eine starke Signaldämpfung zu sehen, wenn der rotierende Diffusionsgradient in Richtung der großen Halbachse des effektiven Zylinderquerschnitts zeigt. Im Extremfall von $\phi = 90^\circ$ wird die große Halbachse zur Zylinderachse entlang derer freie Diffusion mit einer Signaldämpfung gemäß Gleichung (1.47) stattfindet.

Im Falle eines von $\tilde{\theta} = 0^\circ$ verschiedenen Neigungswinkels macht die räumliche Orientierung des Gradientenschemas innerhalb der Ebene ebenfalls einen Unterschied. Sei ϕ der Winkel zwischen der Projektion der Zylinderachse auf die Gradientenebene und dem statischen Gradientenvektor (siehe Abbildung 3.6(a)), dann ist bei festem Neigungswinkel

kel $\tilde{\theta}$ die Signaldämpfung für parallele Gradienten bei $\phi = 0$ bedeutend stärker als bei $\phi = 90^\circ$, da im ersten Fall die Diffusion entlang der großen Halbachse gemessen wird und im zweiten Fall lediglich die Diffusion, die durch den Zylinderradius beschränkt ist. Dies ist beispielhaft in Abbildung 3.7(b) gezeigt.



(a) Schematische Darstellung eines 4x4 Gradientenschemas.

(b) Signale eines zur Gradientenebene gekippten Zylinders für unterschiedliche Winkel ϕ .

Abbildung 3.7: In (a) ist schematisch ein Gradientenschema mit 4x4 Richtungen gezeigt. Die schwarzen Vektoren stellen dabei die statischen Gradienten dar und die roten und grünen die rotierenden, sodass das klassische Drehschema jeweils auf der horizontalen Achse zu sehen ist. Auf der vertikalen Achse sind jeweils die statischen Gradienten um einen Schritt weiter gedreht. Die erste und dritte sowie zweite und vierte haben dabei jeweils die gleichen Farben für die rotierenden Gradienten, was symbolisieren soll, dass sie für eine zylinderförmige Geometrie (ebenso wie für Kugeln und freie Diffusion) aufgrund der Symmetrie jeweils äquivalent zueinander sind und das gleiche Signal liefern. In (b) sind die MCF-Signale für einen Zylinder mit einem Radius von $R_z = 7 \mu\text{m}$ und einen Neigungswinkel von $\tilde{\theta} = 50^\circ$ für verschiedene Winkel ϕ gezeigt (rot: $\phi = 0^\circ$, blau: $\phi = 45^\circ$, grün: $\phi = 90^\circ$, violett: $\phi = 135^\circ$). Die Sequenzparameter sind identisch mit denen aus Abbildung 3.6(b). Für die grüne und rote Kurve ist außerdem schematisch die Gradientenorientierung in der Gradientenebene im Zylinderquerschnitt gezeigt für die Orientierungen des Gradientenschemas aus (a). Dabei ist insbesondere zu beachten, dass die parallelen und antiparallelen Orientierungen entlang der großen Halbachse (grün), die durch den Neigungswinkel eine Länge von $a = 10,9 \mu\text{m}$ hat, die größte Signaldämpfung haben, da sie effektiv die längste Diffusionsstrecke messen. Entsprechend dazu ist die Signaldämpfung entlang der kleinen Halbachse minimal (rot), da die Diffusionsstrecke in dieser Richtung am kleinsten ist.

In vielen praktischen Fällen ist die Signalmodulation durch die Zylinderorientierung somit deutlich präzenter als der Hub des DWV-Effektes und dominiert insbesondere für kleine Zylinderdurchmesser den Verlauf der Signalkurve. Da diese Signalmodulation im Experiment von der Orientierung der Nervenfaserbündel abhängt, wird sie im Folgenden auch als makroskopischer (Diffusions-)Effekt bezeichnet, während hingegen der DWV-Effekt auch als mikroskopischer (Diffusions-)Effekt bezeichnet wird.

Wie in Abbildung 3.7(a) farblich angedeutet und beschrieben ist, sind durch die Symmetrie des Zylinders diejenigen Signalkurven identisch, deren Gradienten sich nur durch Punktspiegelung von einander unterscheiden. Anders formuliert sind alle DWV-Signale (oder QDW-Signale) einander gleich, wenn man beide Diffusionsvektoren durch ihre Antipoden ersetzt.

Betrachtet man die geometrisch gemittelten Signale aller äquivalenten Gradientenorientierungen, d.h. Gradientenorientierungen, bei denen die beiden Diffusionsgradienten den gleichen relativen Winkel θ zu einander aufweisen, insgesamt aber unterschiedliche

räumliche Orientierungen haben, so sieht man beispielsweise aufgrund der Symmetrie der Kurven in Abbildung 3.7(b), dass die Information über die räumliche Orientierung der Zylinder nahezu vollständig verloren geht. In Abbildung 3.8 sind derartig „kollabier-te“ (d.h. geometrisch gemittelte) Kurven für unterschiedliche Zylindergrößen gezeigt. Bei geringen Zylindergrößen spielt der DWV-Effekt eine untergeordnete Rolle, sodass eine W-förmige Kurve entsteht, was bedingt ist durch die im Mittel stärkere Dämpfung der orthogonalen Orientierungen, wie auch aus Abbildung 3.7(b) zu entnehmen ist. Für größere Zylinder dominiert jedoch der DWV-Effekt, sodass ein Signalhub zwischen paralleler und antiparalleler Gradientenorientierung entsteht. Die Signalkurve ist dabei jedoch nicht Cosinus-förmig, da die Dämpfung der orthogonalen Richtungen ebenfalls eine Rolle spielt und lediglich vom DWV-Effekt überdeckt wird.

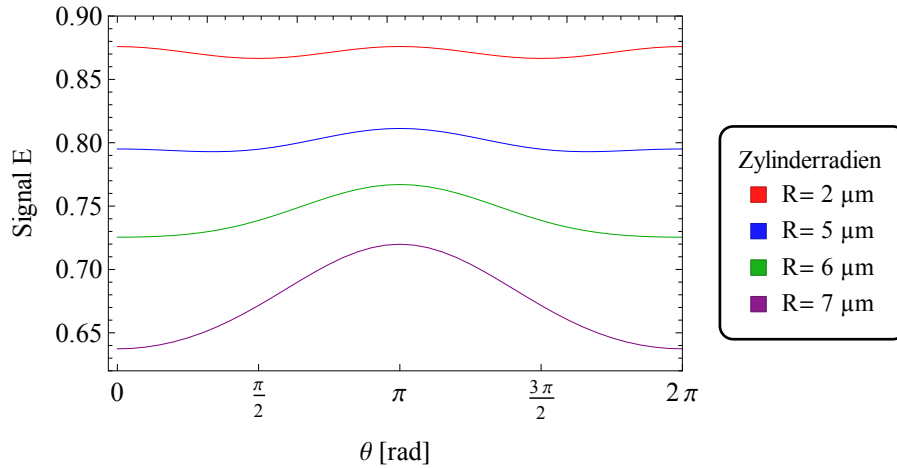
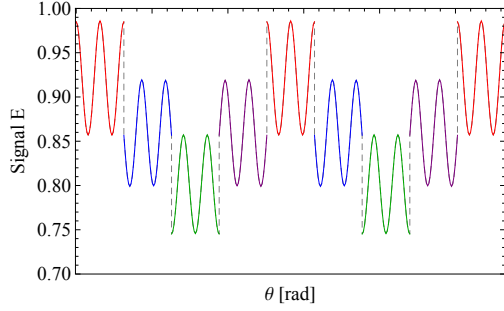
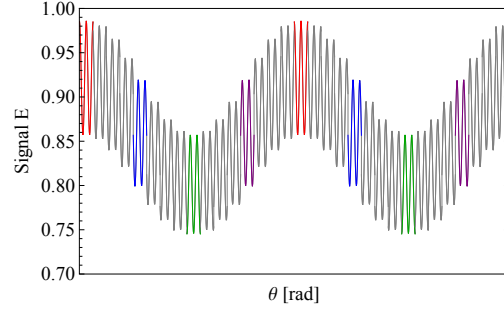


Abbildung 3.8: Gezeigt sind die geometrisch gemittelten MCF-QDW-Signale für Zylinder mit einem Neigungswinkel von $\theta = 20^\circ$. Der statische Gradientenvektor wurde dabei nach jedem Zyklus einer θ -Rotation in 30° Schritten von $\phi = 0^\circ$ bis $\phi = 330^\circ$ gedreht. Die Mittelung erfolgte anschließend über äquivalente Gradientenorientierungen (alle parallelen, alle antiparallelen etc.). Die Sequenzparameter sind $\delta = 13$ ms, $\Delta = 28$ ms, $\tau_m = \delta$, $G = 29,6$ mT/m und $D = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$.

Das kollabier-te planare Gradientenschema ist somit nicht für das Modell dieser Arbeit geeignet, da zum einen die Faserorientierung nicht rekonstruiert werden kann und zum anderen die Größenabschätzung nur funktionieren kann, sofern die Nervenfasern orthogonal auf der Gradientenebene stehen. Denn bei beliebigen Faserorientierungen müsste zur Größenbestimmung der Axone im Rahmen des Fits das kollabier-te Signal berechnet werden, wozu die Kenntnis über die Faserorientierung notwendig ist. Dennoch bietet sich das erweiterte planare Gradientenschema zur Größenbestimmung an, wenn die ungemittelten Signale zusammen zur Größenbestimmung genutzt werden und der Neigungswinkel $\tilde{\theta}$ klein ist. Dies hat den Vorteil, dass der Einfluss von eventuell auftretenden Störeffekten, wie Wirbelstrom-Artefakten, im Fit reduziert ist. Legt man die Signale auf einer Achse direkt hintereinander, so entsteht eine wie in Abbildung 3.9(a) gezeigte Signalkurve, wobei natürlich berücksichtigt werden muss, dass die Abszissenachse keinen kontinuierlichen Parameter darstellt. Führt man die Drehung des statischen Gradienten ebenfalls in kleineren Schritten durch, so entsteht im Grenzfall (unendlich kleine Schritte) ein kontinuierlicher Übergang zwischen den Signalkurven, wie es in Abbildung 3.9(b) näherungsweise zu sehen ist. Die Einhüllende dieser Signalkurven spiegelt den makroskopischen Diffusionseffekt wider, weshalb sich die Faserorientierung verlässlicher aus diesen Daten ableiten lässt.



(a) Hintereinander geschichtete Signale mit $\phi_{\text{step}} = 45^\circ$



(b) Hintereinander geschichtete Signale mit $\phi_{\text{step}} = 11, 25^\circ$

Abbildung 3.9: Gezeigt sind die hintereinander gelegten MCF-QDW-Signale für einen Neigungswinkel von $\tilde{\theta} = 20^\circ$ mit $R_Z = 3 \mu\text{m}$. In (a) wurde die Schrittweite des Winkels ϕ , mit dem der statische Gradient nach jeder θ -Rotation gedreht wird, ebenso wie in Abbildung 3.7(b) auf $\phi_{\text{step}} = 45^\circ$ gesetzt. In (b) wurde die entsprechende Schrittweite kleiner gewählt ($\phi_{\text{step}} = 11, 25^\circ$), so dass ein glatterer Übergang zwischen den Kurven entsteht und die Einhüllende klarer zu sehen ist, welche vom makroskopischen Diffusionseffekt herrührt. Die Sequenzparameter sind wie zuvor $\delta = 13 \text{ ms}$, $\Delta = 28 \text{ ms}$, $\tau_m = \delta$, $G = 29, 6 \text{ mT/m}$ und $D = 2, 4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$.

Die Signalkurven aus den Abbildungen 3.6(b), 3.7(b), 3.8 und 3.9 sind zum besseren Verständnis als kontinuierliche Funktionen des Winkels θ gezeigt. Für reale Messungen ist dies natürlich nicht möglich, da es eine unendliche Menge diffusionsgewichteter Bilder erfordern würde. Die Signalkurve kann somit nur an bestimmten Punkten abgetastet werden, wie es bereits in Abschnitt 1.3.4 erklärt wurde und für ein 4x4 Schema in Abbildung 3.7(a) zu sehen ist. Für das erweiterte Richtungsschema, bei dem die absolute Orientierung des Faserbündels im Raum aus der Messung erhalten werden soll, ist die Abtastung des Signals mit vier Orientierungen des rotierenden Gradienten jedoch nicht ausreichend. Die Anzahl der Abtastpunkte, die notwendig sind, um den Signalverlauf als Funktion von θ eindeutig zu bestimmen, lässt sich auf theoretischer Ebene durch eine Frequenzanalyse des MCF-Signals herleiten. Dies wird im nachfolgendem Abschnitt gemacht.

Abtastpunkte

Die Anzahl der Orientierungen des rotierenden Gradienten, die pro Ebene gewählt werden müssen, kann durch eine Frequenzanalyse des Signals und das Shannon'sche Abtasttheorem erhalten werden. Dem Abtasttheorem zufolge muss die Abtastfrequenz doppelt so groß sein wie die größte im Signal enthaltene Frequenz. In Abbildung 3.10 sind beispielhaft Signalkurven für unterschiedliche Zylinderorientierungen zusammen mit ihrem Frequenzspektrum gezeigt.

Es zeigt sich, dass das Frequenzspektrum des MCF-Signals in sehr guter Näherung diskret ist und die höchste relevant beitragende Frequenz $f_{\text{max}} = 4/2\pi$ beträgt. Dieses Ergebnis ist für alle in Abschnitt 3.2.2.2 beschriebenen Sequenzen gleich und ändert sich auch nicht, wenn man einen freien Wasseranteil oder kugelförmige Poren berücksichtigt.

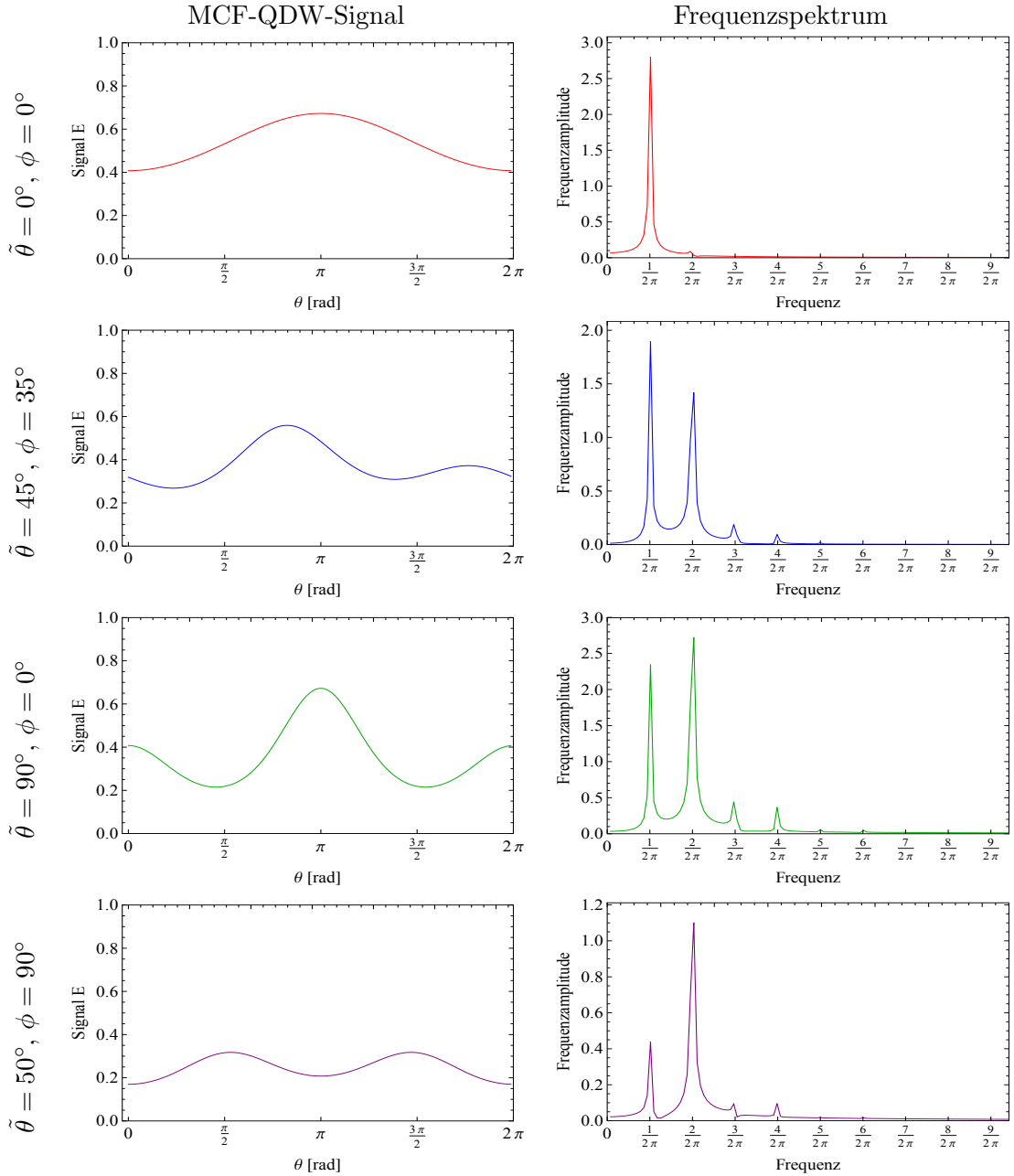


Abbildung 3.10: Gezeigt sind in der ersten Spalte die MCF-QDW-Signale eines Zylinders mit einem Radius $R_Z = 10 \mu\text{m}$ für unterschiedliche Orientierungen. Die Sequenzparameter sind wie zuvor $\delta = 13 \text{ ms}$, $\Delta = 28 \text{ ms}$, $\tau_m = \delta$, $G = 29,6 \text{ mT/m}$ und $D = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$. In der zweiten Spalte sind die dazugehörigen Frequenzspektren gezeigt. Die Signale wurden dazu mit einer Schrittweite von $\theta_{\text{step}} = 2,25^\circ$ berechnet. Da das Signal 2π -periodisch ist, wurden die Signalwerte anschließend versechzehnfacht, um die Frequenzauflösung auf $f_{\text{res}} = 1/32\pi$ zu erhöhen, sodass das Signal einer Abtastung von $\theta_{\text{max}} = 32\pi$ entspricht. Um des weiteren eine bessere Annäherung an die DTFT zu erhalten und die Transformation zu beschleunigen, wurden mittels Zero-Padding die Datenpunkte auf 2048 erweitert. Die so gewonnene Datenmenge wurde (mittels FFT) Fouriertransformiert, wobei insgesamt ein Frequenzintervall von $\Delta f = 40/2\pi$ abgedeckt wurde.

Ist die Gradientenebene senkrecht zur Zylinderachse orientiert, so ist die einzige relevant beitragende Frequenz $f = 1/2\pi$, wie es auch aus Gleichung (1.71) zu erwarten wäre. Vergleichbare Mitra-Formeln für Zylinder mit anderen Orientierungen zur Gradientene-

bene sind in der Literatur bisher nicht berichtet worden, lassen sich aber leicht durch eine äquivalente Rechnung zu der aus Gleichung (1.71) in Zylinderkoordinaten herleiten. Dies wird ausführlich in Anhang A besprochen. Sei der Zylinder in z -Richtung orientiert, \vec{G}_{stat} in x -Richtung und \vec{G}_{rot} in der x - z -Ebene, dann ergibt sich das Signal bis zur quadratischen Ordnung in q zu

$$E(q, \theta) \approx 1 - q^2 \left(\frac{1}{24} L^2 - \frac{3}{4} \langle R^2 \rangle - \frac{1}{2} \langle R^2 \rangle \cos(\theta) + \left(\frac{1}{24} L^2 - \frac{1}{4} \langle R^2 \rangle \right) \cos(2\theta) \right), \quad (3.20)$$

mit der Länge L des Zylinders⁶ und dem Trägheitsradius $\langle R^2 \rangle$. Vergleicht man dies mit dem MCF-Frequenzspektrum aus Abbildung 3.10 für $\tilde{\theta} = 90^\circ$ und $\phi = 0^\circ$, so bestätigt sich, dass das Frequenzspektrum nur ganzzahlige Frequenzen enthält und die dominierenden in diesem Fall $f_1 = 1/2\pi$ und $f_2 = 2/2\pi$ sind. Dies liegt darin begründet, dass die Gleichungen (1.71) und (3.20) auf Taylorentwicklungen des Signals 1.70 basieren, und die beitragenden Frequenzen mit der Ordnung von q korrelieren und somit mit zunehmender Größe der Ordnung jeweils einen kleineren Beitrag liefern. In Anhang A wird gezeigt, dass das „Mitra-Signal“ des Zylinders mit der beschriebenen Orientierung Frequenzen bis $f_{\text{max}} = n/2\pi$ enthält, wenn man entsprechend Terme bis zur n -ten Ordnung in q berücksichtigt ($n \in \mathbb{N}$)⁷. Welche Ordnungen zur akkuraten Beschreibung des Signals bei der Mitra-Entwicklung berücksichtigt werden müssen, kann durch eine Restgliedabschätzung bestimmt werden und hängt von der Porengröße und den Sequenzparametern ab, denn wie auch beispielsweise aus Abbildung 3.10 für $\tilde{\theta} = 90^\circ$, $\phi = 0^\circ$ und $\tilde{\theta} = 50^\circ$, $\phi = 90^\circ$ zu entnehmen ist, sind die Frequenzen bis $f = 2/2\pi$ zwar dominierend, aber bis $f = 4/2\pi$ zur korrekten Signalbeschreibung durchaus relevant. Dies ist beispielhaft auch in Abbildung 3.11 gezeigt.

In Abbildung 3.11 ist die Signalmodulation nach Mitra für einen Zylinder mit unterschiedlichen Ordnungen der Entwicklung gezeigt. Es zeigt sich, dass die Entwicklungen mit den Termen vierter und sechster Ordnung sich nicht von einander unterscheiden, was sich von der Aussage her mit dem Frequenzspektrum der MCF-Kurven deckt. Es ist in Abbildung 3.11 ebenfalls das analoge MCF-DWV-Signal zu sehen. Die Vergleichbarkeit der Methoden wurde bereits in Abschnitt 1.3.5 besprochen, doch zeigt sich hier eine weitere Besonderheit: Das Mitra-Signal basiert auf einem Zylinder endlicher Länge, während der Zylinder der MCF-Berechnungen unendlich lang ist. Dies bedeutet wiederum, dass die mittlere quadratische Verschiebung im endlichen Zylinder einen festen Wert hat. Im unbeschränkten Fall der MCF-Methode wird die mittlere Verschiebung der Teilchen in Zylinderachsenrichtung hingegen durch den Diffusionskoeffizienten und die Diffusionszeit gemäß Gleichung (1.32) bestimmt. Werden D und Δ im MCF-Modell so gewählt, dass die mittlere Diffusionsstrecke der Teilchen identisch mit der im endlichen Zylinder ist, so liefern die Mitra- und MCF-Methode dieselben Werte. Wird der Wert

⁶Es ist bei der Berechnung der Mitra-Formeln notwendig, von endlichen Geometrien auszugehen, da die Integrale ansonsten divergieren würden (siehe dazu Anhang A). Dies ist analog zur MCF-Methode, wobei man hier üblicherweise einfach eine 2D-Kreisfläche betrachtet und in Zylinderachsenrichtung freie Diffusion annimmt (siehe Anhang C). Entsprechendes könnte man auch für die Mitra-Methode machen, doch da deren einziger Zweck hier eine Plausibilitätsbestätigung der Frequenzanalyse ist, erschien die Limitierung auf endliche Zylinder ausreichend und sinnvoll.

⁷Wie in Anhang A zudem noch beschrieben wird, ergibt sich, dass die Terme n -ter Ordnung in q zwar wiederum Terme höherer Frequenzen, bis zu $f_{\text{max}} = n/2\pi$, enthalten, diese wiederum jedoch keinen dominierenden Beitrag zu den Termen von q^n liefern. In Anhang A wird dazu beispielhaft gezeigt, dass in Parameterbereichen, die die Verwendung von Termen der Ordnung q^6 notwendig machen, die Terme mit Frequenzen größer als $f = 4/2\pi$ einen vernachlässigbar kleinen Signalbeitrag liefern. Der Signalbeitrag hoher Frequenzen ist somit deutlich schwächer als der Signalbeitrag hoher Entwicklungsordnungen q^n .

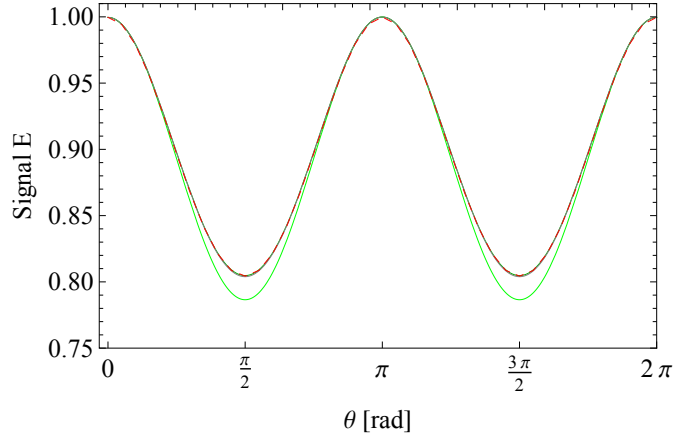


Abbildung 3.11: Gezeigt ist das Mitra- (hellgrün, dunkelgrün und grau) und MCF-DWV-Signal (rot gestrichelt) als Funktion des Winkels zwischen den Diffusionsgradienten. Bei der hellgrünen Kurve wurden Terme bis zur quadratischen Ordnung in q berücksichtigt, während bei der dunkelgrünen und grauen Kurve Terme bis q^4 bzw. q^6 berücksichtigt wurden. Die Mitra- und MCF-Signale haben die gemeinsamen Parameter $\delta = 1$ ms, $r = 3$ μm , $\tau_m = 0$ und $q = 0,008/\mu\text{m}$. Weiterhin ist $L = 200$ μm (Mitra) und $\Delta = 3400 \text{ ms}^2/D\mu\text{m}^2$, $G = 29,9$ mT/m und $D = 2,4$ $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ (MCF).

der Verschiebung des endlichen Zylinders jedoch überschritten, so erhält, anders als bei der beschränkten Diffusion in der Kugel, die MCF-Methode in Zylinderrichtung durch die freie Diffusion eine stärkere Dämpfung. In dem Beispiel aus Abbildung 3.11 sind somit sämtliche MCF-DWV-Kurven identisch zur Mitra-Kurve, deren Diffusionskoeffizient und Diffusionsdauer die Gleichung $\Delta = \frac{3400}{D} \frac{\text{ms}^2}{\mu\text{m}^2}$ erfüllen.

Aus der Fourieranalyse des MCF-Signals und der Plausibilitätsbestätigung durch das Mitra-Modell lässt sich daher folgern, dass eine maximale Frequenz von $f_{\text{max}} = 4/2\pi$ relevante Signalbeiträge liefert. Dem Abtasttheorem zufolge müssen daher mindesten 8 Abtastpunkte in jeder Gradientenebene gewählt werden. Es ist dabei jedoch zu beachten, dass die erhaltene Anzahl von Abtastpunkten nur das Minimum widerspiegelt, welches auf dem MCF-Modell basiert. Sind in der weißen Substanz Geometrien enthalten, deren MRT-Signal höhere signifikante Frequenzen enthält, so könnten diese nicht rekonstruiert werden. Da derartige Geometrien in dem Modell aber auch keine Berücksichtigung finden, ist eine höhere Abtastung somit auch nicht notwendig.

Für zufällige Faserorientierungen, insbesondere diejenigen mit großen Neigungswinkeln, ist ein planares Gradientenschema nicht mehr ausreichend zur zuverlässigen Bestimmung der Durchmesser und Faserorientierung, wie für das einfache planare Gradientenschema bereits von [58] gezeigt wurde. Es ist darum notwendig, ein dreidimensionales Richtungsschema zu konstruieren. Eine einfache Erweiterung des Drehschemas in einer Ebene auf den 3D-Raum ist die, drei orthogonale Ebenen zusammenzuführen. Zwei Varianten dessen werden in den nachfolgenden Abschnitten vorgestellt.

3.2.2.3.2 Gradientenschema 2

Wählt man die Gradientenvektoren aus drei orthogonalen Ebenen, so ist es zunächst naheliegend einen rotierenden Gradientenvektor zu wählen, der in allen drei Ebenen nacheinander eine 360° -Drehung durchführt. Möchte man zudem wiederum den DWV-Effekt ausnutzen, so ist es ebenfalls naheliegend, den zweiten Gradientenvektor statisch

zu halten und ebenfalls innerhalb einer der Ebenen zu fixieren⁸.

Es hat sich im vorhergehenden Abschnitt gezeigt, dass es nützlich ist, das Drehschema nicht nur für einen statischen Gradienten in der Ebene zu messen, sondern den statischen Gradienten, und damit das gesamte Drehschema, ebenfalls in der Ebene zu rotieren. Aus diesem Grund wurde folgendes Gradientenschema gewählt: Betrachtet man Abbildung 3.6(a) und legt die Gradientenebenen in die xy -, xz -, und yz -Ebene, so werden dazu sechs statische Gradientenvektoren gewählt, die sowohl in die x -, y -, und z -Richtungen zeigen als auch zu deren Antipoden (\bar{x} , \bar{y} , \bar{z}). Zu jedem dieser statischen Gradientenvektoren wird der rotierende Vektor in allen drei Ebenen mit einer Schrittweite von 45° (entspricht acht Abtastpunkten) rotiert. Zur Reduzierung von Messzeit ist es dann zweckmäßig, \vec{G}_{rot} in den Ebenen so zu wählen, dass jeweils vier der acht Gradienten in zwei Ebenen gleichzeitig liegen. Dies reduziert die Gesamtzahl der Orientierungen der rotierenden Gradienten von $3 \times 8 = 24$ auf 18. Zu allen \vec{G}_{stat} existieren somit auch \vec{G}_{rot} , die sowohl parallel als auch antiparallel orientiert sind. Dadurch wird effektiv pro Ebene ein 4×8 Schema erzeugt, da der statische Gradientenvektor wie in Abbildung 3.7(a) vier aufeinanderfolgend orthogonale Richtungen annimmt. In Abbildung 3.12 sind die Orientierungen von \vec{G}_{rot} gezeigt. Als zusätzliche Information enthält das Schema ebenfalls Messungen, bei denen der statische Gradientenvektor orthogonal auf der Rotationsebene steht. In diesem Fall ist der Winkel zwischen dem statischen und rotierenden Gradienten konstant 90° , sodass der DWV-Effekt damit nicht erfasst werden kann, wohl aber der makroskopische Diffusionseffekt. Die Reihenfolge der Messungen der rotierenden Gradienten ist in Tabelle 3.1 gezeigt und mit einem Index I durchnummeriert.

Tabelle 3.1: Tabelle der Gradientenorientierungen mit dem Nummerierungsindex I . Es ist dabei zu beachten, dass die Orientierungen sich auf das kartesische Gradienten-Koordinatensystem beziehen und eine Kurzschreibweise darstellen. Ausgeschrieben ist beispielsweise $z\bar{y} \equiv \frac{1}{\sqrt{2}}(\vec{e}_z - \vec{e}_y)$.

\vec{G}_i	z	zx	zy	$z\bar{x}$	$z\bar{y}$	x	xy	y	$\bar{x}y$	\bar{x}	$\bar{x}\bar{y}$	\bar{y}	$x\bar{y}$	$\bar{z}x$	$\bar{z}y$	$\bar{z}\bar{x}$	$\bar{z}\bar{y}$	\bar{z}
Index I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18

Es wird mit dem Gradienten in z -Richtung gestartet. Dieser wird um 45° zur x -Achse hin gekippt und es werden die vier Punkte auf dem entsprechenden Breitengrad vermessen. Anschließend wird auf die x -Achse des Äquators gedreht und es werden die acht Punkte auf diesem gemessen. Daraufhin wird wieder auf den Breitengrad unterhalb des Äquators gedreht und auf die \bar{z} -Achse, äquivalent zu den ersten Messpunkten. Das Schema erfordert somit insgesamt $6 \times 18 = 108$ Messungen, wobei zu jeder Messung eine Messung mit den Antipoden der Gradienten existiert, die aufgrund der Symmetrie der Porengeometrie dasselbe Signal liefern muss. Mittelt man alle Signale mit den jeweiligen Antipoden, so enthält das Schema 54 Signalwerte, die für den Fit an das Gewebemodell dienen. Die Darstellung der Signalwerte in einem Koordinatensystem erfolgt über einen Diffusionsindex $\mathbb{D}_{I_{\text{rot}}}^{I_{\text{stat}}}$, der die Orientierungen beider Diffusionsgradienten gemäß dem Gradientenindex I aus Tabelle 3.1 angibt. Beispielsweise sagt der Diffusionsindex \mathbb{D}_8^{11} somit aus, dass der statische Gradient in die Richtung $I = 11 \equiv \bar{x}\bar{y} \equiv -\frac{1}{\sqrt{2}}(\vec{e}_x + \vec{e}_y)$ zeigt und der rotierende in die Richtung $I = 8 \equiv y$.

⁸Es sei hier dabei darauf hingewiesen, dass es für jede einzelne Messung natürlich gleichgültig ist wie die Gradientenvektoren in den vorherigen Messungen orientiert waren und ebenso, wie sie in den nachfolgenden Messungen orientiert sein werden. Mit den Bezeichnungen des „statischen“ und „rotierenden“ Gradienten geht es lediglich darum, die Ergebnisse der einzelnen Messungen zu einer Signalkurve zusammensetzen und als Funktionswerte einer Signal-Funktion aufzufassen, welche durch einen oder mehrere Parameter parametrisiert wird (wie durch den Winkel zwischen den Vektoren in Gleichung (1.71) oder (3.20))

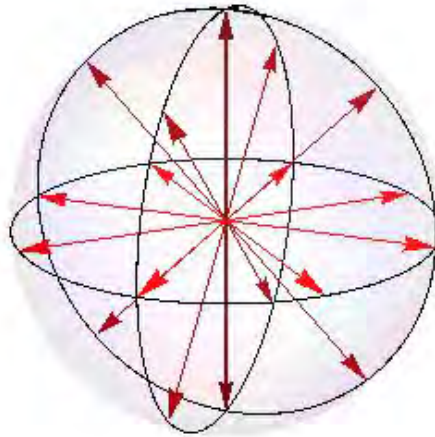


Abbildung 3.12: Gezeigt sind die Orientierungen des rotierenden Gradientenvektors mit jeweils acht Abtastpunkten pro Gradientenebene. Zur besseren Unterscheidbarkeit haben die Vektoren auf den unterschiedlichen Breitengraden unterschiedliche Rottöne.

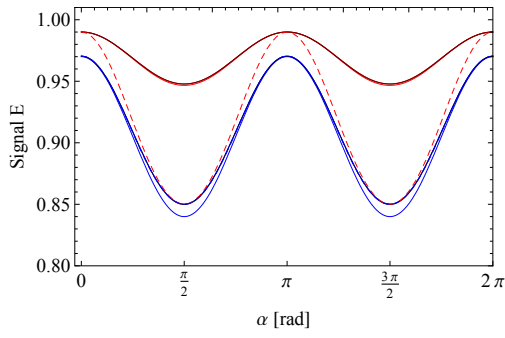
3.2.2.3.3 Gradientenschema 3 (PA-Schema)

Ein anderer Ansatz für ein dreidimensionales Richtungsschema hatte die Motivation, den mikroskopischen Diffusionseffekt stärker zu nutzen, als das Gradientenschema 2. Wie in Abschnitt 3.2.2.3.1 beschrieben wurde, wird bei einer zufälligen Orientierung des Zylinders mit jeder Gradientenebene die Diffusion in einer elliptischen Schnittfläche des Zylinders vermessen, wobei die Stärke des DWV-Effektes davon abhängt, in welche Richtung des ellipsenförmigen Zylinderschnittes die parallele und antiparallele Gradientenrichtung zeigt. Dies ist beispielhaft ebenfalls in Abbildung 3.7(b) zu sehen, wo sich der DWV-Effekt in Richtung der kleinen Halbachse bedeutend stärker zeigt als in Richtung der großen Halbachse (der Signalhub der roten Kurve in Abbildung 3.7(b) liegt bei $\Delta E \approx 0,1$, während der Signalhub der grünen Kurve bei $\Delta E \approx 0,01$ liegt). Es wurde unter anderem darum das Gradientenschema 2 derart gewählt, dass in jeder Gradientenebene mehrere Orientierungen der parallelen und antiparallelen Gradientenvektoren vermessen werden, wobei die Zylinderorientierung dennoch im allgemeinen Fall so verlaufen wird, dass nicht der maximale DWV-Signalhub erreicht wird.

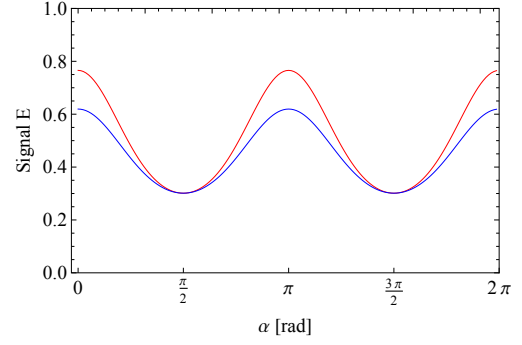
Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass in der Gradientenebene diejenigen Orientierungen mit vermessen werden, welche den maximalen Signalhub für den Zylinderschnitt zeigen, bestand die Idee nunmehr darin, alle Orientierungen des in Abbildung 3.12 gezeigten Richtungsschemas einmal mit paralleler Gradientenorientierung zu messen und einmal mit antiparalleler. In diesem Fall ist selbst bei einer zufälligen Orientierung des Zylinders die Wahrscheinlichkeit groß, dass Gradientenorientierungen gemessen werden, die nur einen kleinen Winkel ϕ aufweisen und somit den nahezu maximalen DWV-Hub zeigen. Es ist dabei jedoch zu beachten, dass die Drehung der Gradienten in einer der Ebenen nicht mehr mit dem Winkel θ zwischen den Gradienten geschieht, sondern mit einem Parameter α , der je nach Orientierung der Gradientenebene sinnvoll gewählt werden kann und z.B. den Winkel der Gradientenlinie (\vec{G}_1 und \vec{G}_2 liegen nunmehr immer

auf einer Linie) zur x -Achse (des Gradientenkoordinatensystems) angibt (siehe hierzu auch Anhang A). Die entstehenden Signalkurven bei der Rotation der Gradientenlinie in einer Ebene werden nachfolgend bei paralleler Gradientenorientierung als P-Kurven und bei antiparalleler Gradientenorientierung als A-Kurven bezeichnet. Durch die Wahl eines konstanten θ von 0° oder 180° sind die Aussagen der Frequenzanalyse jedoch auch nicht mehr zwangsweise zutreffend, und die Anzahl der Abtastpunkte muss neu bestimmt werden.

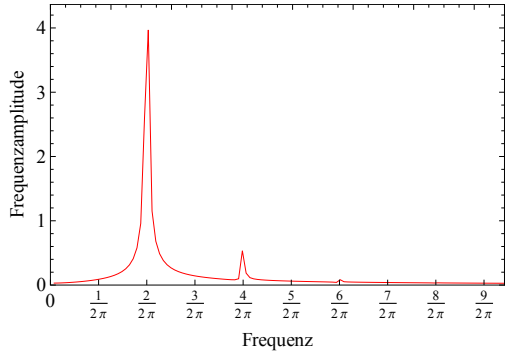
Rotiert man die Gradientenlinie innerhalb der Zylinderebene, so wird sich keine Modulation mit dem Rotationsparameter α zeigen, da alle Orientierungen gleichwertig sind (es wird sich idealerweise jedoch ein Unterschied zwischen der Signallinie der P- und A-Kurve aufgrund des DWV-Effektes zeigen). Das Frequenzspektrum dieser Geraden ist entsprechend Null. Kippt man die Gradientenebene wie zuvor mit einem Winkel $\tilde{\theta}$, so wird sich eine Modulation mit α aufgrund des makroskopischen Diffusionseffektes zeigen, die für $\tilde{\theta} = 90^\circ$ maximal ist. Wählt man die Gradientenebene in der xz -Ebene und α als Winkel zwischen der x -Achse und der Gradientenlinie, so entstehen Signalmodulationen wie sie in Abbildung 3.13(a) und 3.13(b) zu sehen sind. In Abbildung 3.13(a) sind die Mitra-Signale für die parallele (blau) und antiparallele (rot) Gradientenorientierung für verschiedene Ordnungen von q zusammen mit den entsprechenden MCF-DWV-Signalen (gestrichelt blau und rot) gezeigt. In Abbildung 3.13(b) sind entsprechende MCF-QDW-Signale mit realisierbaren Sequenzparametern gezeigt. Es ist auffällig, dass die Signaldämpfung des Mitra-Signals in Abbildung 3.13(a) in Zylinderichtung nicht mit dem entsprechendem MCF-Signal übereinstimmt. Dies liegt wiederum an den endlichen Zylinderlängen, die bei Mitra zur Signalberechnung angenommen werden müssen. Es entsteht bei Mitra dadurch auch in Zylinderachsenrichtung eine beschränkte Diffusion und somit ein DWV-Effekt, der den Unterschied zwischen paralleler und antiparalleler Gradientenorientierung erklärt. Im MCF-Modell sind die Zylinder in Achsenrichtung hingegen unendlich lang, weshalb kein mikroskopischer Diffusionseffekt entstehen kann und die Signale den gleichen Wert haben, wie ebenfalls in Abbildung 3.13(b) zu sehen ist. In den Abbildungen 3.13(c) und 3.13(d) sind beispielhaft die Fourier-Spektren der Signale aus Abbildung 3.13(b) gezeigt. Es ist hier zu sehen, dass nur gerade Frequenzen einen Signalbeitrag liefern (was aufgrund des fehlenden DWV-Effektes wenig überrascht) und dass die höchste relevant beitragende Frequenz $f_{max} = 4/2\pi$ ist. Dies deckt sich ebenso mit den Ergebnissen des Mitra-Signals, die in Anhang A gegeben sind und eine direkte Korrelation zwischen der Ordnung von q und der maximalen Signalfrequenz zeigen. Eine Abtastfrequenz von 8 Punkten pro Gradientenebene ist für dieses Schema somit ebenfalls ausreichend. Es wurde daher das in Abschnitt 3.2.2.3.2 beschriebene Schema der Orientierungen des rotierenden Gradienten für sowohl den Fall der parallelen als auch der antiparallelen Gradienten gewählt. Das gesamte Schema wird nachfolgend auch als PA-Schema bezeichnet und besteht somit aus $2 \times 18 = 36$ Messwerten. Aufgrund der Symmetrie sind jedoch auch hier die Hälfte aller Messwerte zu einander äquivalent, sodass nach der (geometrischen) Mittelung der Antipoden 18 Signalwerte für den Fit verwendet werden können. Die Darstellung der Signalwerte in einem Koordinatensystem erfolgt dabei wiederum über den Diffusionsindex $\mathbb{D}_{I_{rot}}^{I_{stat}}$, der im vorhergehenden Abschnitt beschrieben wurde.



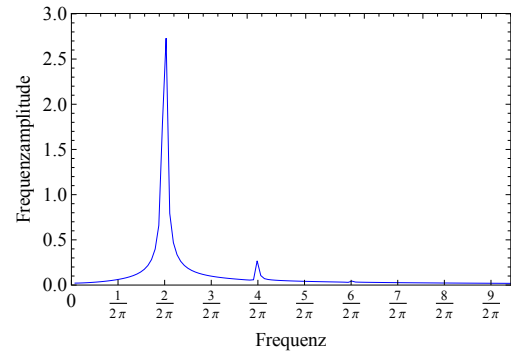
(a) Mitra- und MCF-DWV-Signal für ebenes PA-Schema



(b) MCF-QDW-Signal für ebenes PA-Schema



(c) Frequenzspektrum des A-Signals aus (b)



(d) Frequenzspektrum des P-Signals aus (b)

Abbildung 3.13: (a): Gezeigt sind die P- und A-Kurven (blau und rot) des Mitra- und MCF-DWV-Signals eines Zylinders mit einem Radius von $R_z = 25 \mu\text{m}$. Die Mitra-Signalkurven wurden mit der Signalentwicklung bis zur 2. (hell blau / hell rot), 4. (blau / rot) und 6. Ordnung (dunkel blau / dunkel rot) in q gezeichnet. Die Signale 4. und 6. Ordnung in q sind dabei in guter Näherung identisch, was gleichbedeutend damit ist, dass Frequenzanteile größer als $f = 4/2\pi$ keinen relevanten Signalbeitrag liefern. Die gestrichelten Linien zeigen die MCF-DWV-Signale mit $\tau_m = 0$. Die P-Kurve ist dabei so gewählt, dass sie deckungsgleich mit dem Mitra-Signal mit $\Delta = 1270 \text{ms}^2/D \mu\text{m}^2$ ist. Die rote MCF-Kurve zeigt hingegen für die beschränkte Diffusionsrichtung die gleichen Signalwerte wie die entsprechende Mitra-Kurve, in Zylinderachsenrichtung hat sie jedoch aufgrund der freien Diffusion den gleichen Signalabfall wie die P-Kurve. Der Grund dafür liegt darin, dass der Zylinder im MCF-Modell unbeschränkt ist in Achsenrichtung, im Mitra-Modell jedoch nicht, wie es im Text auch erläutert ist. Die Sequenz- und Poren-Parameter sind: (Mitra) $L = 100 \mu\text{m}$, (beide) $q = 0,008/\mu\text{m}$, $\tau_m = 0$, (MCF) $\delta = 1 \text{ms}$, $G = 29,91 \text{mT/m}$.

(b): Gezeigt sind wiederum die P- und A-Kurven (blau und rot) des MCF-QDW-Signals eines Zylinders mit einem Radius von $R_z = 10 \mu\text{m}$ und Sequenzparametern von $\delta = 10 \text{ms}$, $\tau_m = \delta$, $\Delta = 25 \text{ms}$, $D = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$, $q = 0,11/\mu\text{m}$ und $G = 40 \text{mT/m}$. (c) und (d) zeigen die Frequenzspektren der P- und A-Kurven aus (b). Die Signale wurden dazu ebenso wie in 3.10 mit einer Schrittweite von $\alpha_{step} = 2,25^\circ$ berechnet, 2π -periodisch erweitert um die Frequenzauflösung auf $f_{res} = 1/32\pi$ zu erhöhen, mittels Zero-Padding auf 2048 Datenpunkte erweitert und Fouriertransformiert, wobei ebenfalls ein Frequenzintervall von $\Delta f = 40/2\pi$ abgedeckt wurde. Auffällig am Frequenzspektrum ist, dass nur gradzahlige Frequenzen vorkommen, was sich durch das Ausbleiben des DWV-Effektes erklärt und dass die höchste relevant beiträgende Frequenz wiederum $f_{max} = 4/2\pi$ ist.

3.2.2.3.4 Gradientenschemata mit mehreren b -Werten

Die Gradientenschemata der vorhergehenden Abschnitte wurden jeweils nur für einen einzelnen festen b -Wert (und somit eine feste Gradientenamplitude) beschrieben. Die Gradientenvektoren unterscheiden sich somit nur durch Rotation von einander und liegen daher im Gradienten-Koordinatensystem auf einer Kugelschale. Die Schemata un-

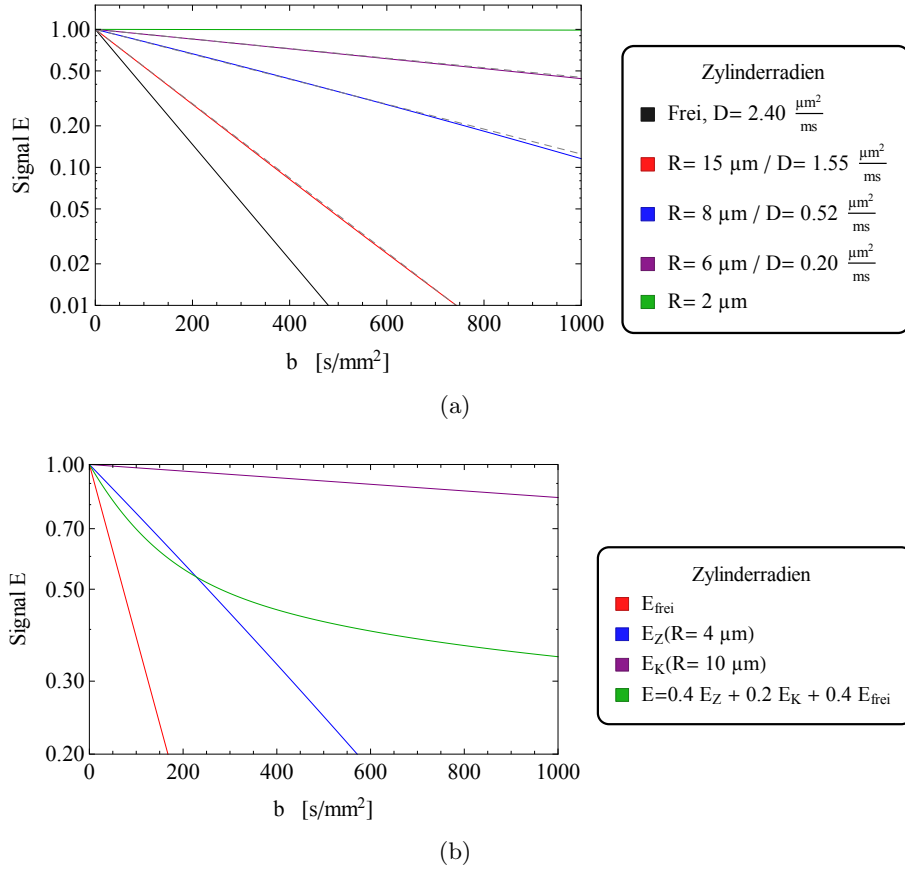


Abbildung 3.14: Gezeigt sind die MCF-QDW-Signale in logarithmischer Auftragung in Abhängigkeit von den b -Werten (pro Diffusionswichtung). In (a) sind die Signale mehrerer Zylinder unterschiedlicher Größe gezeigt, zusammen mit den Signalen freien Wassers (gestrichelte graue Linien), die in guter Näherung deckungsgleich mit den Kurven begrenzter Diffusion sind und Diffusionskoeffizienten haben, welche in der Legende neben den jeweiligen Zylinderradien angegeben sind. Der maximale b -Wert von 1000 s/mm^2 (pro Diffusionswichtung) entspricht dabei einer Gradientenamplitude von $G \approx 60 \text{ mT/m}$. (b) zeigt beispielhaft eine Signalkurve des Gewebemodells mit kugelförmigen Zellen, zusammen mit den Signalen aller einzelnen Kompartimente. Für die Gradientenorientierung wurde in allen Bildern $\vec{q}_1 = \vec{q}_2$ und $\vec{n}_Z \cdot \vec{q} = 0$ gewählt. Die Sequenzparameter waren $\delta = 13 \text{ ms}$, $\tau_m = \delta$, $\Delta = 15 \text{ ms}$ und $D = 2, 4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$.

terscheiden sich darin von den meisten Modellen, die in Abschnitt 3.2.1 beschrieben wurden, da diese Messungen zu mehreren b -Werten verwenden, was einer Abtastung von mehreren Kugelschalen im Gradientensystem entspricht.

Der Grund für die Verwendung mehrerer b -Werte ist der, dass dadurch eine bessere Unterscheidbarkeit der Kompartimente ermöglicht werden soll. Bei SWV-Experimenten ist dies notwendig, da sie über kein direktes Maß der Diffusionsbeschränkung verfügen. Bei DWV-Experimenten hingegen ist der Signalhub durch den mikroskopischen Diffusionseffekt eine direkte Konsequenz der beschränkten Diffusion auf Grund dessen bereits eine Unterscheidung der Kompartimente getroffen werden kann. Es ist somit zu erwarten, dass die Verwendung von einem b -Wert bei DWV-Experimenten ausreichend ist, wie es auch in [58] gezeigt wurde. Dennoch kann die Verwendung von mehreren b -Werten auch bei DWV-Sequenzen vorteilhaft sein.

Zum tieferen Verständnis dieses Sachverhalts betrachtet man sich die Signalabhängigkeit von den b -Werten. Bei realistischen Sequenzparametern und (technisch auf Ganzkörper MR-Tomographen) erreichbaren Gradientenstärken, folgt das Signal sowohl aus einzel-

nen unbeschränkten als auch aus beschränkten Gebieten in guter Näherung dem exponentiellen Verhalten aus Gleichung (1.49). Dies ist für Zylinder mit unterschiedlichen Größen in Abbildung 3.14(a) gezeigt.

Beachtenswert ist jetzt, dass das Gewebe-Signal aus der Summe der Signale der einzelnen Kompartimente besteht und daher nicht mehr dem exponentiellen Verlauf folgt, wie in Abbildung 3.14(b) für das Signal mit einem Zylinder-, einem Kugel- und einem freien Wasser-Anteil beispielhaft gezeigt ist. Es wird aus Abbildung 3.14(b) somit klar, dass die Messung von einem b -Wert im Zweifel nicht ausreichend ist, um die Gewebeparameter eindeutig aus dem Signal zu rekonstruieren.

Als eine Erweiterung der Gradientenschemata werden daher auch Messungen mit zwei b -Werten betrachtet, wobei für einen b -Wert immer die maximale Gradientenamplitude G_{\max} verwendet wird und für den zweiten beispielsweise $G_{\max}/2$.

3.2.2.4 Parameter des Modells

Das in den vorhergehenden Abschnitten beschriebene Modell wurde mit einer variablen Anzahl von Freiheitsgraden konstruiert. Das sind zum einen die Freiheitsgrade in der Wahl der Sequenz und der Gradientenschemata und deren Parametern, für deren Wahl es jedoch ein theoretisches Optimum gibt, das für die Messungen gefunden werden kann. Es wird hierfür jedoch kein Optimierungsverfahren verwendet wie bei ActiveAx (siehe Abschnitt 3.2.1.3), da die Optimierung für ein Set von Gewebeparametern gemacht werden müsste, das vor der Messung nicht bekannt ist (und somit als Annahme getroffen werden muss) und sich für jede Region des Gehirns unterscheiden kann. Es wird stattdessen für jede Sequenz ein Set von Parametern durch einen Kompromiss von theoretisch idealen Werten und notwendigen Anpassungen zur Minimierung von Rauschen und weiteren Störeffekten gewählt.

Zum anderen besteht eine Wahlfreiheit bei den Gewebeparametern wie den Größen-, Häufigkeits-, Diffusions- und Orientierungsparametern, bei denen man die Freiheit hat, sie entweder aus den Messdaten zu bestimmen oder sie anhand von (bio-)physikalischen Überlegungen vorzugeben. Diese Parameter sind insbesondere die Größe, die Orientierung und der Volumenanteil der zylinderförmigen Axone (R_Z , $\tilde{\theta}$, $\tilde{\phi}$ und p_Z), die Größe und der Volumenanteil der kugelförmigen Zellen (R_K und p_K) und die Diffusionskoeffizienten im Axon, in den Zellen und im freien Wasseranteil, die sich prinzipiell in Axonrichtung und senkrecht dazu unterscheiden können (D_Z^{\parallel} , D_Z^{\perp} , $D_{\text{frei}}^{\parallel}$, D_{frei}^{\perp} , D_K). Es können somit bis zu elf Parameter aus den Messdaten bestimmt oder vorgegeben werden.

Für die Anzahl und Auswahl der Parameter, die aus den Messdaten bestimmt werden, ergibt sich nun folgende Problematik. Es sollten alle Parameter aus dem Modell bestimmt werden, die im Vorfeld nicht abgeschätzt werden können und zur eindeutigen Beschreibung der Signalkurve notwendig sind. Dabei richtet sich die Notwendigkeit auch danach, wie stark die Abhängigkeit der Signalkurve von den Parametern ist und wie hoch die erreichbare Güte des Fits mit vorgegebenen Parameterwerten ist. Es muss dabei jedoch auch darauf geachtet werden, dass alle Parameter, die aus den Messungen bestimmt werden, eindeutige Charakteristiken in der Signalkurve zeigen. Andernfalls besteht die Gefahr, dass mehr Freiheitsgrade im Modell zur Verfügung stehen als notwendig wären, um den Signalverlauf zu beschreiben. Die Konsequenz daraus wäre, dass das Modell beim Fit an Messdaten ebenfalls die zufällige Streuung der Daten durch das Rauschen reproduziert und somit zwar einen sehr niedrigen Fehlerwert liefert, aber keine verlässlichen Parameterwerte. Dem Prinzip der Parsimonie folgend sollten daher so viele

Parameter wie nötig und so wenig wie möglich aus den Messdaten bestimmt werden. Man bezeichnet dazu die Menge aller Parameter, die aus den Messdaten bestimmt werden mit $P = \{R_Z, p_Z, \tilde{\theta}, \phi, D_{\text{frei}}^{\parallel}, \dots\}$ mit der Kardinalität $N_P = |P|$ und das Komplement dieser Menge bezüglich der Menge aller Gewebeparameter, also die Menge der Parameter, die für den Fit vorgegeben wird, als \bar{P} (mit $N_{\bar{P}} = |\bar{P}| = 11 - N_P$). Die minimale Anzahl der Elemente aus P ist somit die im einfachen Gewebemodell mit vorgegebenen Diffusionskoeffizienten, also $N_P = 4$ ($P = \{R_Z, \tilde{\theta}, \phi, p_Z\}$)⁹.

In Abschnitt 3.2.2.1 wurde bereits gesagt, dass die Diffusionskoeffizienten innerhalb des Zylinders aus biophysikalischen Untersuchungen bestimmt und vorgegeben werden können. Welche weiteren Parameter im einzelnen vorgegeben werden können und welche aus dem Fit bestimmt werden müssen, wird in Abschnitt 5.1.2 diskutiert.

Die Bestimmung der Parameter aus P aus den Messdaten erfordert die Fitprozedur, die in Abschnitt 2.3 beschrieben wurde. Diese variiert die Gewebeparameter derartig, dass das entstehende Signal zum Messsignal möglichst identisch wird. Als Maß für die Abweichung der Signale wurde dabei der *RMS* (Root Mean Square) gewählt, der definiert ist als die Wurzel aus der Summe der quadratischen Abweichungen Q ($RMS = \sqrt{Q}$). Diese Funktion bildet somit ein Skalarfeld $RMS : M \subset \mathbb{R}^{N_P} \rightarrow \mathbb{R}$, wobei M eine Teilmenge des Parameterraumes, der Parameter aus P ist, der aus physikalischen Gründen eingeschränkt werden kann durch

Tabelle 3.2: Neben- und Randbedingungen

$$\begin{aligned} 0 \mu\text{m} &\leq R_{Z/K} \leq 20 \mu\text{m}, \\ 0 &\leq p_{Z/K} \leq 1, \\ p_Z + p_K &\leq 1, \\ 0 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}} &\leq D \leq 3 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}, \\ 0 &\leq \tilde{\theta} \leq \pi, \\ 0 &\leq \tilde{\phi} \leq 2\pi. \end{aligned}$$

Die Ergebnisse der Fits an Simulationsdaten und Messungen an Probanden werden ausführlich in Kapitel 5 besprochen.

⁹Eine weitere Reduzierung der Parameter ließe sich erreichen, wenn man die Informationen über die räumliche Orientierung der Faserbündel aus einer DTI-Messung nutzt, wie es in [58] gemacht wurde. Es gehört jedoch zur Motivation der Methode dieser Arbeit die Faserorientierung auch aus den Messdaten rekonstruieren zu können.

Kapitel 4

Ergebnisse zum modellfreien Verfahren

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analysen der in Abschnitt 3.1 beschriebenen Methoden präsentiert. Die Ausarbeitungen zu den Verfahren erfolgten mit dem in Abschnitt 2.1 beschriebenen Simulationsprogramm. Dabei war die Simulation von 2D-Poren ausreichend, da sich alle Erkenntnisse problemlos auf den 3D-Fall verallgemeinern lassen, die Simulation von 2D-Poren jedoch enorme Einsparungen an Rechenzeit bedeutet. Die meisten Parameter der Simulation ergeben sich dabei direkt aus den Methoden, wie beispielsweise die Diffusionszeiten und Gradientendauern. Dies gilt jedoch nicht für die Anzahl der diffundierenden Teilchen, die einen Beitrag zum Signal liefern, und die konkreten Parameter der q -Raum-Abtastung. Die Teilchenzahl ist eine freie Variable der Simulation und muss aus der Porengröße abgeschätzt werden, um einen realistischen Wert zu erhalten. Die Dichte und Größe der q -Raum-Abtastung ist relevant, damit die Geometrie rekonstruiert werden kann und dabei klar zu erkennen ist. Sowohl der Parameter der Teilchenzahl als auch die der q -Raum-Abtastung sind daher für alle Verfahren gleich und eine notwendige Voraussetzung, um sie analysieren und vergleichen zu können. Die entsprechenden Werte und Eigenschaften dieser Parameter werden darum in den ersten beiden Unterabschnitten besprochen und bestimmt. In den weiteren nachfolgenden Unterabschnitten werden dann die einzelnen Verfahren mit ihren Vorteilen und Limitierungen besprochen und einander gegenüber gestellt.

4.1 Abschätzung der Teilchenzahl

Zur Abschätzung der Anzahl der Teilchen, die in einer idealisierten, geschlossenen 2D-Pore zum Signal des Wassers beitragen, ist es notwendig die statistische Anzahl der Teilchen zu berechnen, die in einer realen Pore zum Signal beitragen. Dies ist nur möglich, indem man eine idealisierte 2D-Pore durch eine dreidimensionale nähert, die die gleiche Fläche hat wie die zweidimensionale und eine im Verhältnis dazu vernachlässigbare Tiefe. Man betrachtet darum nun eine „reale Pore“ mit einer Fläche von $20\ \mu\text{m} \times 20\ \mu\text{m}$ und einer Tiefe von $0,1\ \mu\text{m}$, dann lässt sich die in ihr enthaltene Anzahl von Wasserstoffprotonen aus H_2O Molekülen abschätzen durch

$$N_{\text{Protonen}} = 2 \cdot \frac{N_a \rho V}{M} \approx 2,67 \cdot 10^{12} \quad (4.1)$$

mit der Avogadro-Konstante N_a , der Dichte ρ von Wasser bei 20°C und der molaren Masse M .

Die Besetzungszahlen der Spins in up- und down-Zuständen sind durch den Boltzmannfaktor gegeben:

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = \exp\left(\frac{\Delta E}{k_B T}\right) \quad (4.2)$$

Da $\Delta E = \gamma \hbar B_0 \ll k_B T$ ist, lässt sich der Boltzmannfaktor in guter Näherung darstellen durch die Entwicklung bis zur ersten Ordnung:

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = 1 + \frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T} \quad (4.3)$$

Unter der Voraussetzung einer anfänglichen Gleichverteilung ($N_{\downarrow} = N_{\text{gesamt}}/2$), ergibt sich der Anteil der ausgerichteten Spins bei 20°C und einem Magnetfeld von $B_0 = 3 \text{ T}$ durch

$$\frac{N_{\uparrow} - N_{\downarrow}}{N_{\text{gesamt}}} = \frac{\gamma \hbar B_0}{2k_B T} \approx 1,05 \cdot 10^{-5}, \quad (4.4)$$

(es nimmt also nur eines von 100.000 Teilchen den energetisch günstigeren Zustand an).

Aus dieser Abschätzung lässt sich somit schlussfolgern, dass in der betrachteten Pore ca.

$$N \approx 2,8 \cdot 10^7 \quad (4.5)$$

Teilchen zum Signal beitragen. Führt man die gleiche Rechnung für eine Pore mit einer Fläche von $10 \mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$ durch, so kommt man auf eine Anzahl von $N \approx 7 \cdot 10^6$ Spins, die zum Signal beitragen.

Zur einheitlichen Berechnung wurde daher der abgerundete Mittelwert von 10^7 Teilchen benutzt.

4.2 q -Raum-Abtastung

Alle in Abschnitt 3.1 beschriebenen Verfahren basieren darauf, die Spindichtefunktion $\rho(\vec{r})$ zu rekonstruieren, die im wesentlichen die mikroskopische Geometrie der diffusionsbeschränkenden Pore beschreibt. Die MRT-Signale der betrachteten Verfahren ermöglichen es dabei, auf unterschiedliche Art Informationen über die Fouriertransformierte der Spindichteverteilung $\tilde{\rho}(\vec{q})$ zu erhalten. Um die Porengeometrie dann jedoch aus $\tilde{\rho}(\vec{q})$ rekonstruieren zu können, muss der q -Raum auf die richtige Art abgetastet werden. Die Art und Bedingungen der Abtastung und deren Umsetzung werden in diesem Abschnitt zusammengefasst.

Bei der Abtastung einer Funktion sind generell zwei Parameter von besonderer Bedeutung: der Abstand T zwischen den Abtastpunkten und die Anzahl N der Abtastpunkte. NT entspricht dann der Gesamtlänge der Abtastung, was natürlich die maximale Periodendauer ist, die aufgelöst werden kann. Anders ausgedrückt ist die maximale Frequenzauflösung $F_{\text{res}} \propto 1/(NT)$, wo hingegen die Abtastfrequenz durch $f_{\text{abtast}} = 1/T$ gegeben wird.

Soll nun eine Funktion $\tilde{\rho}(\vec{q})$ abgetastet werden, so besagt das Nyquist-Shannon-Abtasttheorem, dass die Frequenz der Abtastung doppelt so groß sein muss wie die größte in der

Funktion $\tilde{\rho}(\vec{q})$ enthaltene Frequenz. Zur Illustration betrachtet man nun ein eindimensionales Beispiel: Sei die Spindichtefunktion der Einfachheit halber eine Rechteckfunktion mit der Kantenlänge $2a$, $\rho(r) = \text{rect}(r/2a)$, so ist dessen Fouriertransformierte eine Sinc-Funktion $\tilde{\rho}(q) = \text{sinc}(aq)$ (die abgetastet werden soll). Die maximale in $\tilde{\rho}(q)$ enthaltene Frequenz ist somit a , weshalb nach dem Abtasttheorem für den Abstand zwischen zwei Abtastpunkten gelten muss $T \leq 1/2a$. Die q -Raum-Abtastung muss somit generell unter Berücksichtigung der zu erwartenden Porengröße stattfinden.

Die Anzahl der Abtastpunkte ist hingegen primär für die „Kantenschärfe“ relevant. In der Terminologie der Signalverarbeitung kodieren die Werte des Fourierraumes nahe am Koordinatenursprung niedrige Ortsfrequenzen und beschreiben damit Flächen im Ortsraum, während die Werte hoher Ortsfrequenzen (hohe q -Werte) die Kanten der Geometrie kodieren. Anders ausgedrückt treten bei einem endlichen Abtastintervall sogenannte Ringing-Artefakte auf, die sich durch Überschwingungen an Sprungstellen (Kanten) äußern (Gibbssches Phänomen) und mit der Anzahl der Abtastpunkte (bei konstantem T) reduziert werden.

Bei der Rekonstruktion der Porengeometrie muss somit zum einen darauf geachtet werden, dass der q -Raum dicht genug abgetastet wird, damit die zugrundeliegende Geometrie zuverlässig rekonstruiert werden kann, und zum anderen darauf, dass der q -Raum weit genug zu hohen q -Werten hin abgetastet wird, um eine ausreichende Kantenschärfe zu gewährleisten.

Aus experimenteller Sicht ist die erste Bedingung dabei problematisch, da sie direkt mit der Größe der zugrundeliegenden Geometrie zusammen hängt (wie das Beispiel zeigte), die im allgemeinen nicht bekannt ist, sondern herausgefunden werden soll. Die zweite Bedingung ist problematisch, da sie große q -Werte erfordert, die wiederum starke Gradientenamplituden und/oder lange Gradientendauern verlangen. Die Kombination beider Bedingungen wird dann noch zusätzlich problematisch, da eine sehr große Anzahl von q -Raum-Punkten notwendig ist, um beide Bedingungen zu erfüllen, was wiederum eine große Anzahl von Messungen erfordert.

Da das Simulationsprogramm jedoch dazu in der Lage ist, zu jeder Simulation die Signalwerte für beliebige (und beliebig viele) q -Raum-Punkte zu berechnen, stellen diese Bedingungen für die theoretische Analyse keine Beschränkungen dar. Es muss lediglich darauf geachtet werden, dass die Bedingungen für alle Simulationen erfüllt sind.

Es wurde für die Simulationen für alle Verfahren eine radiale q -Raum-Abtastung gewählt, da das iterative Rekonstruktionsverfahren diese erfordert. Sofern es nicht anders erwähnt wird, wurden darum 201 Abtastpunkte pro q -Raum-Linie mit einem maximalen q -Wert von $q = 1/\mu\text{m}$ gewählt. Damit können Geometrien in der Größenordnung von $5 - 20 \mu\text{m}$ zuverlässig und mit hoher Kantenschärfe rekonstruiert werden. Die Winkelauflösung betrug dabei 1° .

4.3 Vergleich der Poren-Rekonstruktionsverfahren

In den nachfolgenden Unterabschnitten werden die modellfreien Verfahren zur Rekonstruktion der Geometrie diffusionsbeschränkender Poren miteinander verglichen und diskutiert. Es werden dazu in den jeweiligen Unterabschnitten die Verfahren unter speziellen Aspekten betrachtet, die insbesondere für die praktische Anwendbarkeit im Gewebe relevant sind. Es werden des weiteren (soweit nicht anders erwähnt) die Teilchenzahl aus Abschnitt 4.1, die q -Raum-Abtastung aus Abschnitt 4.2 und ideale Sequenzparameter verwendet.

Zur visuellen Darstellung werden die aus den Signaldaten erhaltenen Funktionen $\tilde{\rho}(\vec{q})$ Fouriertransformiert und als Konturdiagramm angezeigt.

4.3.1 Geometrie-Rekonstruktion

Die generelle Fähigkeit der hier betrachteten Verfahren, die zugrundeliegenden Geometrien zu rekonstruieren, wurde bereits in [38] analysiert und verglichen. Es zeigte sich, dass die Methoden 2 und 3 generell keine Limitierungen haben, was die Form der zugrundeliegenden Geometrien angeht, dass jedoch Methode 1 auf punktsymmetrische Geometrien beschränkt ist, wie es auch schon in Abschnitt 3.1 erwähnt wurde. Der Analyse von [38] kann in dem Punkt nichts mehr hinzugefügt werden. Zur Illustration der Rekonstruierbarkeit sind in der ersten Zeile von Abbildung 4.1 die Rekonstruktionen von quadratischen Poren bei idealen Parametern gezeigt.

4.3.2 Rausch- und Fehleranfälligkeit

Alle hier betrachteten Methoden wurden auch unter dem Aspekt der Rauschanfälligkeit bereits in [38] für verschiedene Porengeometrien untersucht und einander gegenübergestellt. Es zeigte sich dabei, dass Methode 2 am wenigsten anfällig gegenüber Rauschen ist und dass Methode 1 in Gegenwart von Rauschen keine Rekonstruktion von $\rho(\vec{r})$ ermöglicht. Letztere Erkenntnis ist jedoch eine Folge der Quotientenbildung und leicht zu umgehen.

Sind die SWV- und DWV-Signale aus Gleichung 3.1 verrauscht, so treten insbesondere beim SWV-Signal Minima und Nullstellen auf, die im Quotienten zu Divergenzen führen. Eine einfache Möglichkeit, dies zu umgehen, ist eine Filtermethode einzuführen. Es wurden dabei im Laufe der Arbeit mehrere Filtermethoden untersucht (z.B. Gaußfilter), wobei sich als praktikabelste Filtermethode die Schwellenwertbildung für das SWV- und DWV-Signal (separat) erwies. Es muss dazu die Stärke des Rauschens abgeschätzt werden und aufgrund dessen eine Schwelle für die Signalstärke definiert werden unterhalb derer alle Signalwerte auf einen festen Wert gesetzt werden (beispielsweise $E_{\text{SWV}} = 1$ und $E_{\text{DWV}} = 0$). Auf diese Art lässt sich die Porengeometrie auch für starkes Rauschen rekonstruieren. Nachteilig bei dieser Methode ist jedoch, dass je nach Schwellenwert auch die Kantenschärfe der Geometrie reduziert wird. Dies ist dadurch begründet, dass die Signalwerte für endliche Porengeometrien (quadratintegrale Funktionen) und große q -Werte gegen Null konvergieren und somit bei großen q -Werten unterhalb der Schwellenwert fallen.

Ein Vergleich der drei Methoden unter Berücksichtigung von Gauß'schem Rauschen ist in Abbildung 4.1 gezeigt.

Es zeigt sich, dass das Rauschen auf die Geometrie von Methode 2 praktisch keinen Einfluss hat, während man bei Methode 1 eine deutliche Kantenschärfe feststellt, die durch die Notwendigkeit einer entsprechend hohen Schwelle begründet ist. Bei Methode 3 hingegen ist die Geometrie nahezu unkenntlich, was durch die Fehlerfortpflanzung beim iterativen Verfahren zu begründen ist. Geht man davon aus, dass auf jedem aus der Messung bestimmten Phasenwert ψ ein kleiner Fehler ϵ liegt, sodass der erhaltene Phasenwert $\psi' = \psi + \epsilon$ ist, so verdoppelt sich der Fehler ϵ aufgrund von Formel (3.6) bei jedem Rekursionsschritt. Beispielsweise ergibt sich $\psi'(24) = \psi(24) + 8\epsilon_1$ oder $\psi'(37) = \psi(37) + 5\epsilon_1 + 5\epsilon_2 + 3\epsilon_4 + \epsilon_8 + \epsilon_{17}$.

In [38] wird zum Vergleich nur normal-verteiltes Rauschen mit $\sigma = 0,001$ betrachtet,

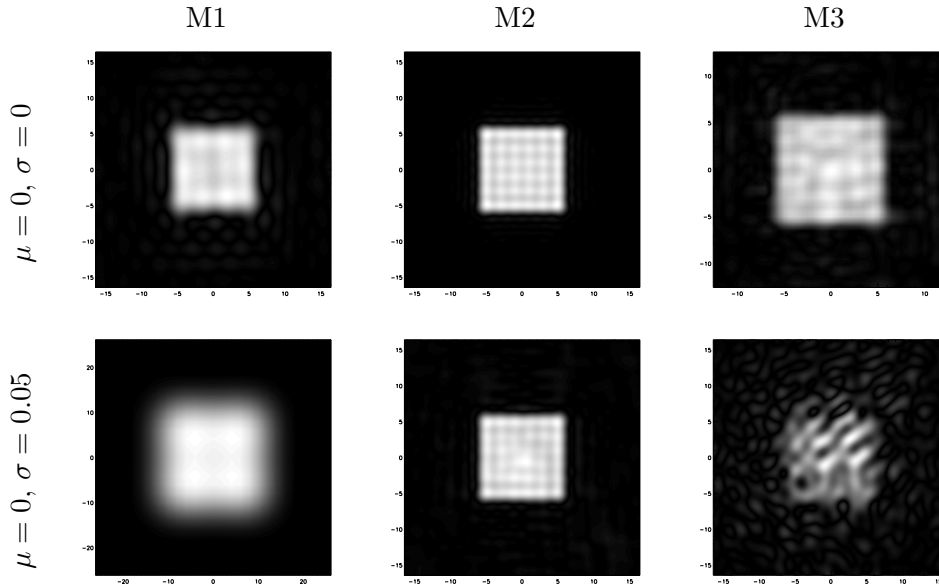


Abbildung 4.1: Gezeigt ist die Rekonstruktion der Signale einer Box (mit einer Kantenlänge von $a = 10 \mu\text{m}$) für die verschiedenen Verfahren. In den unteren drei Abbildungen sind Rekonstruktionen zu sehen, bei denen auf die Signale, die auch den Geometrien in den oberen drei Abbildungen zugrunde liegen, normal verteilte Pseudozufallszahlen mit einem Mittelwert von $\mu = 0$ und einer Standardabweichung von $\sigma = 0,05$ addiert wurden.

wodurch der Effekt der Fehleranfälligkeit von Methode 3 nicht so stark zum Tragen kommt.

4.3.3 Teilchenzahl

Ein in [38] nicht betrachteter Aspekt der Methoden ist deren Verhalten bei unterschiedlichen Anzahlen der zum Signal beitragenden Teilchen. In Abschnitt 4.1 wurde diese Teilchenzahl abgeschätzt, um mit den Analysen dieses Abschnitts stichhaltige Aussagen zu ermöglichen. Man kann sich jedoch auch die Frage stellen, wie sich die Methoden verhalten, wenn eine geringere Anzahl von zum Signal beitragende Teilchen zur Verfügung steht. Mit Gleichung (4.4) wurde gezeigt, dass die Anzahl der Teilchen, die sich entlang des äußeren Magnetfeldes ausrichten (mit der getroffenen Näherung) direkt proportional zu dessen Feldstärke ist. Die Frage nach dem Verhalten der Methoden bei kleineren Teilchenzahlen ist somit die Frage nach deren Verhalten bei niedrigeren Feldstärken B_0 . In Abbildung 4.2 sind die Rekonstruktionen der Porengeometrien für unterschiedliche Teilchenzahlen gezeigt.

Es zeigt sich wiederum, dass die Methode 2 auch dann noch gut funktioniert, wenn nur noch 10^4 Teilchen zur Verfügung stehen (was nach der Abschätzung aus Abschnitt 4.1 einer Feldstärke von $B_0 \approx 3 \text{ mT}$ entspricht). Es zeigt sich jedoch auch für die Methoden 1 und 3, dass sie bei Rekonstruktionen mit Teilchenzahlen von bis zu 10^6 (was einer Feldstärke von $B_0 \approx 300 \text{ mT}$ entspricht) noch zuverlässig funktionieren.

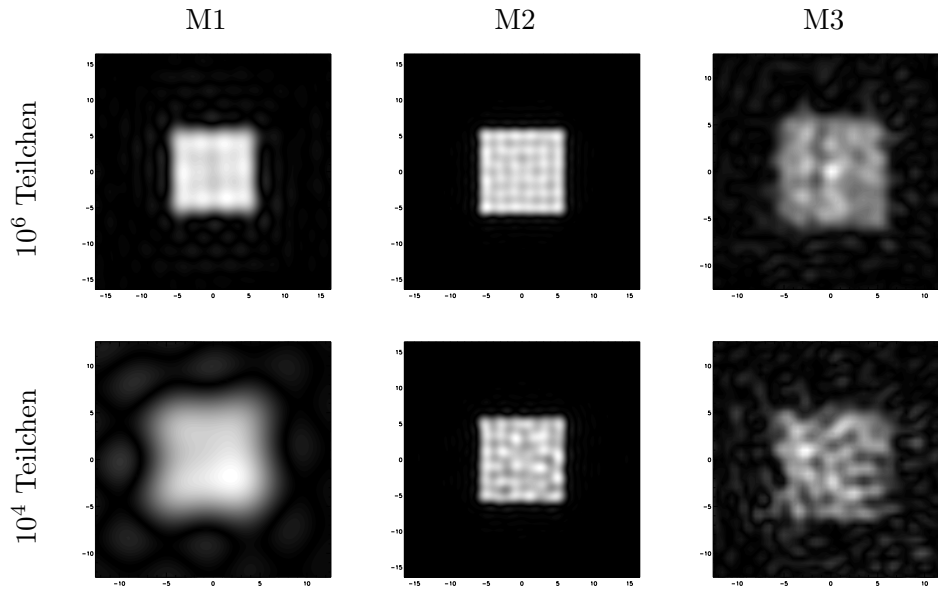


Abbildung 4.2: Gezeigt sind die Rekonstruktion der Signale quadratischer Geometrien (Kantenlängen $10\ \mu\text{m}$) mit verschiedenen Anzahlen der zum Signal beitragenden Teilchen. In den oberen drei Abbildungen liegt die Anzahl der zum Signal beitragenden Teilchen bei 10^6 und in den unteren drei Abbildungen bei 10^4 .

4.3.4 Größen-, Form- und Orientierungsverteilung der Poren

Ein anderer bedeutender Aspekt, unter dem die Methoden betrachtet werden können (und der in [38] keine Beachtung fand), ist das Verhalten der Methoden, wenn den Signaldaten nicht nur Poren einer einzigen Form, Größe und Orientierung zugrunde liegen, sondern Verteilungen von diesen, wie es im Gewebe zweifelsfrei der Fall sein wird.

In Abbildung 4.3 ist die Rekonstruktion der Signale gezeigt, denen Poren derselben Geometrie (quadratische Boxen) aber unterschiedlicher Größen (Kantenlänge $a = 5/10/20\ \mu\text{m}$) zugrunde liegen.

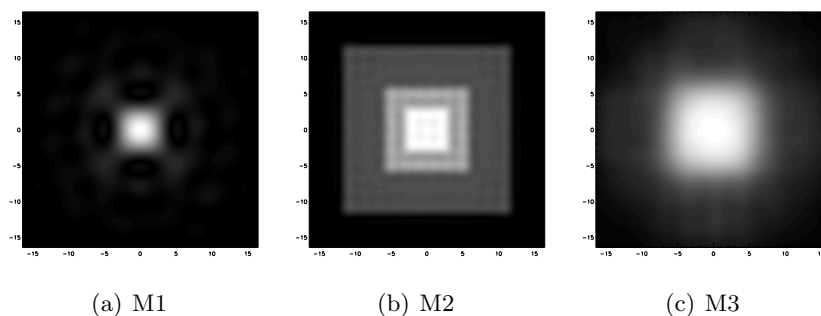


Abbildung 4.3: Gezeigt ist die Rekonstruktion von dem Signal dreier Boxen mit den Kantenlängen $a = 5/10/20\ \mu\text{m}$.

Es ist in Abbildung 4.3(b) zu sehen, dass Methode 2 die Summe der Porengeometrien zeigt und somit Rückschlüsse auf die einzelnen zugrundeliegenden Geometrien ermöglicht. Anders verhält es sich bei den Methoden 1 und 3, mit denen keine

Rückschlüsse möglich sind. Dies ist aufgrund der Rekonstruktionsverfahren leicht verständlich und liegt beispielsweise bei Methode 1 daran, dass der Quotient aus der Summe der SWV-Signale und der Summe der DWV-Signale gebildet wird und sich somit nicht in die Summe der Quotienten aufteilen lässt.

Es ist mit diesen Erkenntnissen nicht überraschend, dass das gleiche Verhalten der Methoden auftritt, wenn man Mischungen von verschiedenen Geometrien betrachtet, wie in Abbildung 4.4, oder Mischungen von Geometrien unterschiedlicher Orientierung wie in Abbildung 4.5.

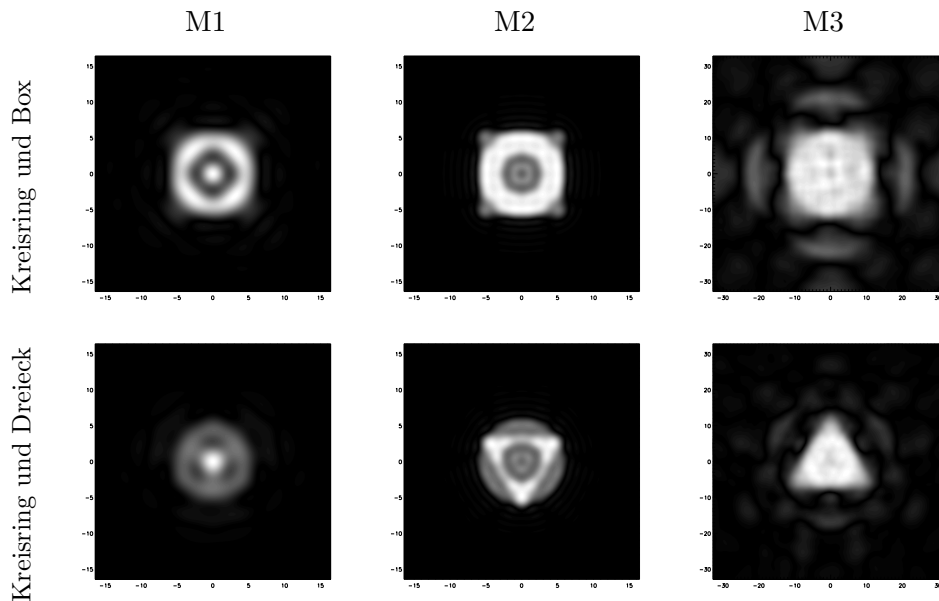


Abbildung 4.4: Gezeigt sind die Rekonstruktion der Signale unterschiedlicher Geometrien. Dabei liegt den Signalen aus den oberen drei Abbildungen ein Kreisring und eine Box zugrunde und den Signalen aus den unteren drei Abbildungen ein Kreisring und ein Dreieck.

Es zeigt sich in allen Fällen, dass Methode 2 Rückschlüsse auf die in ihr enthaltenen Geometrien zulässt, während die anderen Methoden dies nicht ermöglichen.

4.3.5 Unbeschränkter Diffusionsanteil

Ein weiterer Aspekt ist die Rekonstruierbarkeit der Geometrien, wenn im Signal ein Anteil vorhanden ist, der von unbeschränkt diffundierendem Wasser herrührt. Dieser würde im Gewebe vom Extrazellularraum stammen und somit einen bedeutenden Anteil zum Signal liefern.

In Abbildung 4.6 sind die Rekonstruktionen der Geometrien für einen freien Wasseranteil von 20% in den oberen Abbildungen und 60% in den unteren Abbildungen gezeigt.

Es zeigt sich, dass ein Signalanteil von freiem Wasser auf die Rekonstruktionen keiner Methode einen nennenswerten Einfluss hat.

4.3.6 Umsetzbarkeit mit realistischen Sequenzparametern

Einer der wichtigsten Aspekte der praktischen Nutzbarkeit der Methoden ist deren Funktionalität mit realisierbaren Sequenzparametern. Es wurden dazu die bisher verwen-

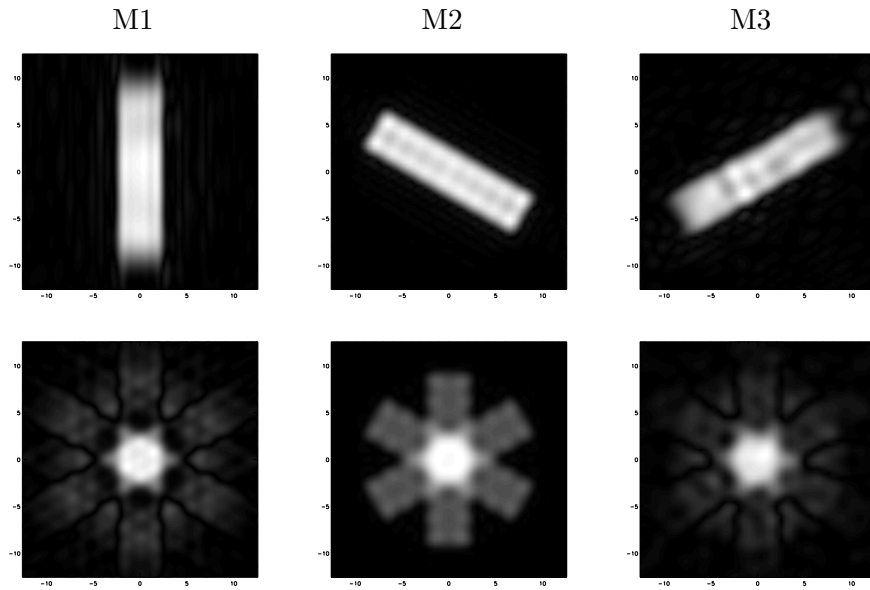


Abbildung 4.5: Gezeigt sind die Rekonstruktion der Signale rechteckiger Geometrien (mit den Kantenlängen $4\ \mu\text{m} \times 16\ \mu\text{m}$) für unterschiedliche Orientierungen. In den oberen drei Abbildungen sind dabei beispielhaft die Rekonstruktionen der einzelnen Geometrien mit den jeweiligen Verfahren gezeigt und in den unteren drei Abbildungen die Rekonstruktionen des Gesamtsignals.

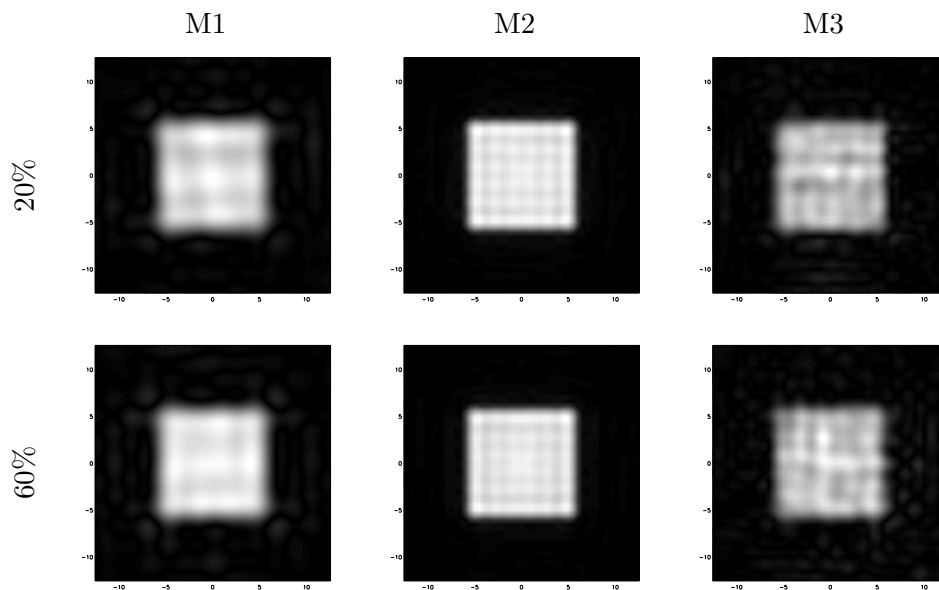


Abbildung 4.6: Gezeigt sind die Rekonstruktion der Signale quadratischer Geometrien (Kantenlängen $10\ \mu\text{m}$) mit verschiedenen Signalanteilen freien Wassers. In den oberen Abbildungen liegt der Signalanteil des freien Wassers bei 20% und in unteren Abbildungen bei 60%.

deten idealen Parameter schrittweise realisierbaren Werten angepasst. Man betrachtet zunächst die Gradientendauer δ und die Gradientenamplitude G (und belässt die Diffusionszeit Δ auf dem idealen Wert). Die idealisierte Gradientendauer entspricht der kleinsten Zeitauflösung des Simulationsprogramms und beträgt daher $\delta = 0,01\ \text{ms}$.

Die Gradientenamplitude wurde bisher dadurch definiert, dass der größte q -Wert auf $q = 1/\mu\text{m}$ gesetzt wurde, was somit einer Amplitude von $G \approx 374 \text{ T/m}$ entspricht (ein Wert, der viele Größenordnungen über dem Stand der technischen Realisierbarkeit liegt). Realisierbare Gradientendauern und Amplituden wurden nun unter der Nebenbedingung gewählt, dass der größte q -Wert bei $q = 1/\mu\text{m}$ bestehen bleibt. Dabei wurden beispielsweise die Kombinationen von $\delta = 8 \text{ ms}$, $G = 500 \text{ mT/m}$ und $\delta = 48 \text{ ms}$, $G = 80 \text{ mT/m}$ betrachtet, für die die entsprechenden Simulationsdaten in Abbildung 4.7 gezeigt sind¹.

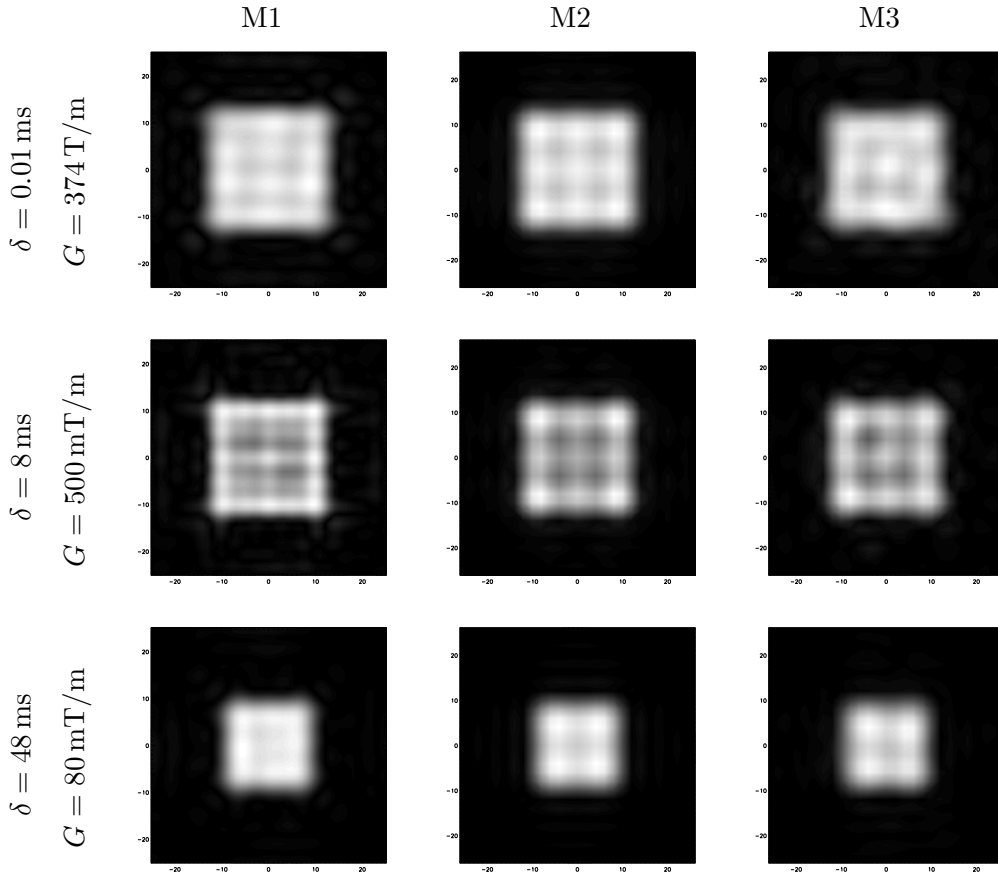


Abbildung 4.7: Gezeigt ist die Rekonstruktion der Signale quadratischer Geometrien (Kantenlängen $20 \mu\text{m}$) mit verschiedenen Werten für die Gradientenamplitude und -dauer.

In den Abbildungen der ersten Zeile von 4.7 sind nochmals die Rekonstruktionen mit den idealen Parameterwerten für die gegebene Porengröße gezeigt. Die Abbildungen der zweiten Zeile zeigen Rekonstruktionen mit Gradientenstärken, die in der Größenordnung des technisch realisierbaren liegen (gemeint sind dabei die Gradientenfelder wie sie bei Tierscannern eingesetzt werden können). Es zeigt sich dabei, dass die Geometrien noch zuverlässig rekonstruiert werden können, wobei hier auffällt, dass die Kanten und Ecken der Quadrate erhellt sind gegenüber der inneren Fläche. Dieser Effekt des sogenannten „Edge Enhancement“ ist in der mikroskopischen Bildgebung wohlbekannt und rührt da-

¹Es sei hier nochmals angemerkt, dass im Fall der Sequenz mit asymmetrischen Gradienten von Laun et al [39] mit der Gradientendauer δ die Gradientendauer des kurzen Gradienten gemeint ist, die in Abbildung 3.1 mit δ_2 bezeichnet wurde.

her, dass die Teilchen an den Kanten der Geometrie durch deren restriktive Wirkung kleinere Verschiebungen zeigen, weshalb die Signaldämpfung entsprechend nicht so stark ist (siehe z.B. [42–44]).

In der untersten Reihe von Abbildung 4.7 sind die Signale der Geometrien mit Gradientenstärken erzeugt, die auch auf klinischen Scannern bereits realisiert sind. Es zeigt sich dabei zwar, dass noch eine quadratische Form der Geometrie zu erkennen ist, diese jedoch hat nicht die tatsächliche Größe der zugrunde liegenden Geometrie. Dies ist durch die lange Gradientendauer $\delta = 48$ ms begründet. Betrachtet man Gleichung (1.32) mit dieser Diffusionszeit, so sieht man, dass die mittlere Verschiebung, die frei diffundierende Wassermoleküle in der Zeit zurück legen, dieselbe Größenordnung hat wie die Porengeometrie. Das bedeutet, dass die Teilchen während der Gradientendauer δ (mehrfach) von der Porenwand reflektiert werden können, wodurch der Schwerpunkt der Teilchentrajektorie mehr zum Zentrum der Pore hin verschoben wird, sodass die Pore insgesamt verkleinert erscheint.

Betrachtet man nun als letzten Schritt endliche Diffusionszeiten Δ (wo im Fall der Methode 2 die Gradientendauer δ_1 aus Abbildung 3.1 mit gemeint ist), so muss bei deren Wahl darauf geachtet werden, dass das Signal einen T_2 -Zeitverlauf hat². Für die Wahl der Diffusionszeit wird darum im Vorfeld die Nebenbedingung gesetzt, dass die Echozeit nicht länger ist als $T_E = 200$ ms, da das Signal ansonsten durch die T_2 -Relaxation eine zu kleine Amplitude hätte. Die zuvor betrachteten Parameterkombinationen lassen sich somit erweitern auf $\delta = 8$ ms, $\Delta = 96$ ms, $G = 500$ mT/m und $\delta = 48$ ms, $\Delta = 76$ ms, $G = 80$ mT/m. Die dazugehörigen Simulationen sind in Abbildung 4.8 gezeigt.

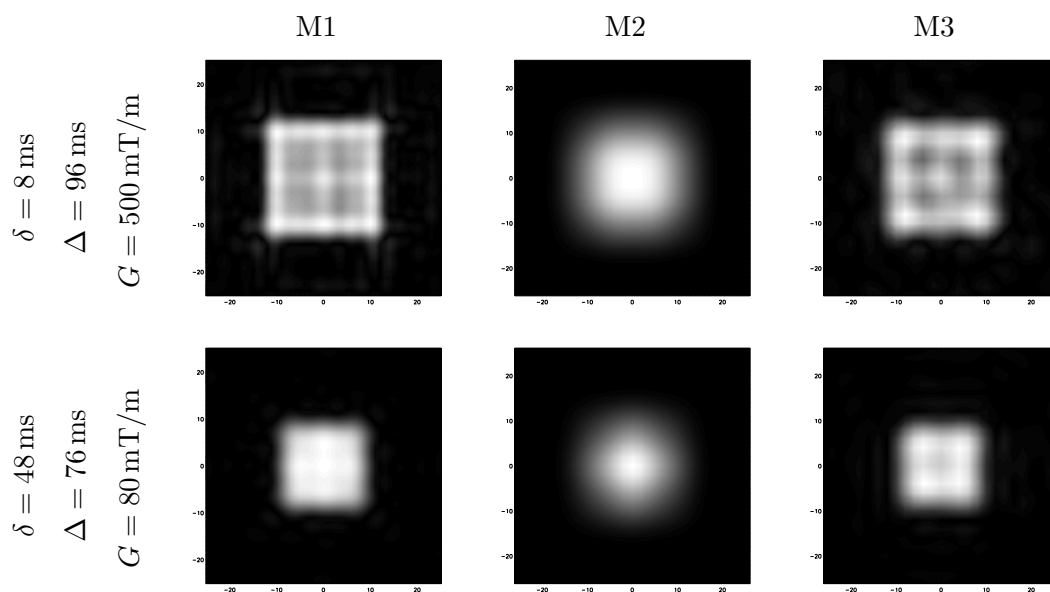


Abbildung 4.8: Gezeigt ist die Rekonstruktion der Signale quadratischer Geometrien (Kantenlängen $20 \mu\text{m}$) mit verschiedenen Werten für die Diffusionszeit, Gradientenamplitude und Dauer.

²Es ist dabei zu beachten, dass die Sequenz der Methode 2 neben dem 90° -Anregungspuls dann ebenfalls einen 180° -Puls erfordert (da ansonsten ein Gradienten-Echo mit einem T_2^* -Zeitverlauf entsteht, statt einem Spin-Echo mit einem T_2 -Zeitverlauf). Die Gradientenschaltung aus Abbildung 3.1 ist der Anschaulichkeit halber jedoch ohne einen derartigen Puls gezeichnet. Physikalisch würde ein 180° -Puls nichts an dem Diffusionseffekt ändern, doch müssten die Richtungen der Gradientenfelder in Abbildung 3.1 nach dem Puls entsprechend invertiert werden.

Es ist dabei auffällig, dass die Methoden 1 und 3 gegenüber den Ergebnissen aus Abbildung 4.7 praktisch keine Änderungen zeigen, während Methode 2 komplett versagt. Für die Berechnungen der Simulationen der Methode 2 aus Abbildung 4.8 wurde jedoch auch die Gradientenzeit $\delta_1 = \Delta$ gewählt, so dass die Echozeiten nicht gleich sind. In Abbildung 4.9 sind die entsprechenden Simulationen der Methode 2 mit einer Echozeit von $T_E = 200$ ms gezeigt.

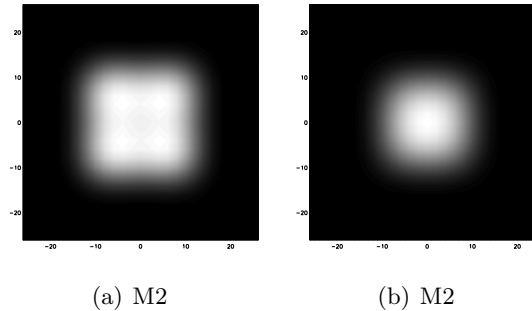


Abbildung 4.9: Gezeigt sind die Rekonstruktion der Signale quadratischer Geometrien (Kantenlängen $20 \mu\text{m}$) mit den Parameterwerten (a) $\delta = 8$ ms, $\Delta = 192$ ms, $G = 500$ mT/m und (b) $\delta = 48$ ms, $\Delta = 152$ ms, $G = 80$ mT/m.

Es ist jedoch wiederum zu sehen, dass die Methode 2 keine Rekonstruktion der Geometrie ermöglicht.

Dies ist direkt aus den Überlegungen zu Gleichung 3.4 ableitbar. Für die Diffusionszeit der SWV- und DWV-Sequenzen galt lediglich die Bedingung, dass die Orte der Teilchen vor und nach der Diffusionszeit unkorreliert sein müssen, sodass jedes Teilchen nach der Diffusionszeit mit gleicher Wahrscheinlichkeit an jedem Ort der Pore gefunden werden kann. Diese Bedingung wird erfüllt, wenn die mittlere Diffusionsstrecke größer ist als die Längendimension a (z.B. der Durchmesser) der Pore, $\langle R^2 \rangle = 4D\Delta > a^2$. Für die Methode 2 muss jedoch jedes Teilchen die Pore mehrfach durchqueren, damit der Trajektorien Schwerpunkt jedes Teilchens möglichst dicht am Schwerpunkt der Pore liegt. Die benötigte Diffusionszeit (δ_1) ist somit für die Methode 2 bedeutend länger und liegt bei der betrachteten Porengröße in der Größenordnung von 5 Sekunden, was weit jenseits der Zeit ist, in der nach einem Anregungspuls noch eine Signalamplitude gemessen werden kann.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Methoden 1 und 3 sind prinzipiell mit realisierbaren Sequenzparametern nutzbar, doch falls die zu untersuchenden Proben nicht nur Poren der gleichen Größe, Form und Orientierung enthalten, liefern die Methoden Signale, aus denen die zugrundeliegenden Porengeometrien nicht rekonstruiert werden können. Methode 1 ist zudem nur für die Untersuchung punktsymmetrischer Poren geeignet und Methode 3 ist sehr sensibel gegen Rauschen. Dies macht beide Methoden für praktische Zwecke wenig nützlich.

Methode 2 zeigte hingegen ein überzeugendes Verhalten gegenüber Rauschen und bei der Rekonstruktion von Größen-, Form-, und Orientierungsverteilungen, erfordert jedoch Sequenzparameter, die physikalisch nicht einfach zu realisieren sind, sodass auch sie zur unmittelbaren praktischen Nutzung nicht in Frage kommt.

Kapitel 5

Ergebnisse zum modellbasierten Verfahren

Im den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Messungen und Simulationen vorgestellt, anhand derer das in Abschnitt 3.2 vorgestellte Modell und das dazugehörige Fitprogramm entwickelt, getestet und optimiert wurde.

5.1 Simulationen

Um die in Abschnitt 2.3 beschriebene MCF-Fit-Routine zu testen und zu optimieren, wurde das in Abschnitt 2.1 beschriebene IDL-Simulationsprogramm verwendet. Es wurden dazu Zylinder und Kugeln unterschiedlicher Größe und Orientierung und mit unterschiedlichen freien Wasseranteilen und Sequenzparametern simuliert. Die simulierten Signalwerte wurden anschließend dem Fitprogramm übergeben (die Signalwerte und dazugehörigen Parameter, die dem Fitprogramm übergeben wurden, werden nachfolgend auch als Referenzwerte bezeichnet). Dabei wurde eine Reihe von Tests hinsichtlich der Fit-Algorithmen und Funktionen, der Abhängigkeit von den einzelnen Parametern und deren Startwerten, der Genauigkeit der Ergebnisse, der Anzahl der Abtastpunkte und der Stabilität, Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unter Hinzunahme von Rauschen und unter Berücksichtigung von Größenverteilungen durchgeführt. Als Maß für die Qualität des Fits wurde neben dem *RMS* der mittlere, relative Fehler (*MRF*) gewählt, der als Summe der relativen Abweichungen definiert ist, unter besonderer Berücksichtigung der Orientierung:

$$MRF = \frac{1}{N_P - 1} \left(\sum_{i=1}^{N_P-2} \frac{|Var_{i,Ref} - Var_i|}{Var_{i,Ref}} + \frac{\text{Mod}(\arccos(\vec{n}_{Ref} \cdot \vec{n}), 90^\circ)}{90^\circ} \right), \quad (5.1)$$

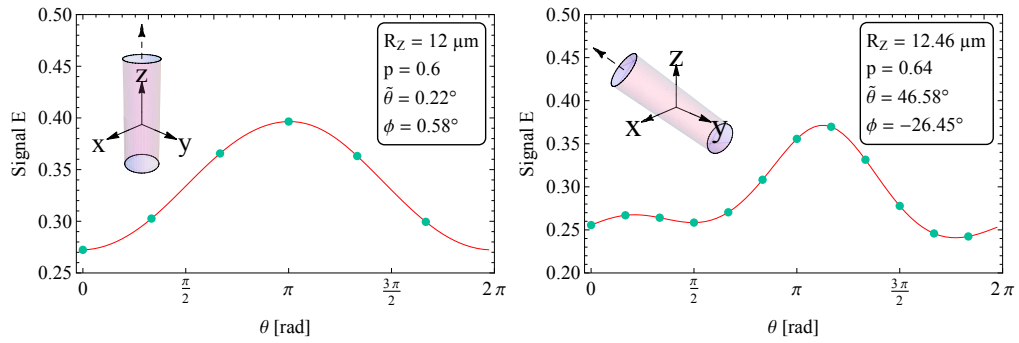
mit $Var_i \in P \setminus \{\tilde{\theta}, \phi\}$ (siehe Abschnitt 3.2.2.4). Die Orientierung wird hier in Form des Winkels zwischen dem Referenz-Orientierungsvektor und dem aus dem Fit bestimmten Orientierungsvektor berücksichtigt, da die Wahl des relativen Fehlers der Winkel insbesondere für Referenzwinkel von 0° ungeschickt wäre. Es ist dabei zu beachten, dass *Mod* nicht den „normalen“ Modulus bezeichnet, sondern definiert ist als $\text{Mod}(\alpha, 90^\circ) := \text{mod}(\alpha, 90^\circ)$ für $\cos(\alpha) > 0$ und $\text{Mod}(\alpha, 90^\circ) := 90^\circ - \text{mod}(\alpha, 90^\circ)$ für $\cos(\alpha) < 0$ (wobei *mod* den normalen Modulus bezeichnet). Der *MRF* ist somit zwischen Null und Eins normiert und stellt daher ein Maß für die prozentuale Abweichung

aller aus dem Fit bestimmten Parameter dar.

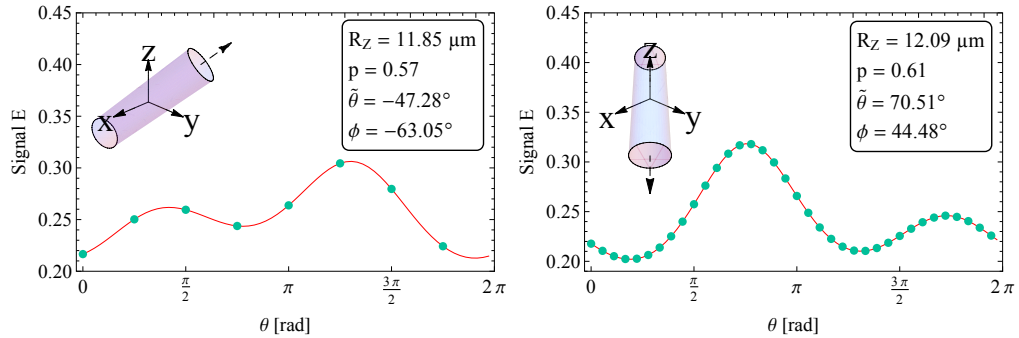
5.1.1 Generelle Durchführbarkeit der Parameterrekonstruktion

Es wurde begonnen mit der Untersuchung der Fits beim planaren Gradientenschema (siehe Abschnitt 3.2.2.3.1), hinsichtlich der generellen Machbarkeit sowie der Abhängigkeit der Fitergebnisse vom Volumenanteil, der Orientierung und Größe der Zylinder sowie der Anzahl der Abtastpunkte. Zur Wahl des Fit-Algorithmus wurde die Vorgehensweise aus [64] gewählt, wobei die MATLAB-Funktion `fmincon` mit dem Inneren-Punkte-Verfahren zur Bestimmung des Minimums der *RMS*-Funktion, innerhalb der in Abschnitt 2.3 beschriebenen Parametergrenzen, am geeignetsten schien (die Funktionsweise der Optimierungsmethoden wird in [65] beschrieben).

Es wurden die Signale aus Zylindern simuliert mit den Größen $R_Z = 2/4/8/10/14/20 \mu\text{m}$,



(a) Referenzwerte: $\tilde{\theta} = 0$, $\phi = 0$, \rightarrow $MRF = 0,21\%$, $RMS \approx 10^{-5}$ (b) Referenzwerte: $\tilde{\theta} = \arccos(2/3) \approx 48,19^\circ$, $\phi = -\arccos(2/\sqrt{5}) \approx -26,57^\circ$, \rightarrow $MRF = 3,8\%$, $RMS \approx 10^{-5}$



(c) Referenzwerte: $\tilde{\theta} \approx -48,19^\circ$, $\phi \approx 26,57^\circ$ (d) Referenzwerte: $\tilde{\theta} = \arccos(1/3) \approx 70,53^\circ$, $\phi = 45^\circ$, \rightarrow $MRF = 1\%$, $RMS \approx 10^{-5}$

Abbildung 5.1: Gezeigt sind die DWV-Signalkurven des IDL-Simulationsprogramms (rot) (im ebenen Gradientenschema) eines Zylinders mit $R_Z = 12 \mu\text{m}$ und einem freien Wasseranteil von $p_{\text{frei}} = 0,4$ (d.h. $p_Z = 0,6$), bei $D = 2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ für verschiedene Zylinderorientierungen, zusammen mit den aus dem WMPE-Programm bestimmten Signalwerten des Fits (grüne Punkte). Die Fitparameter waren dabei jeweils der Zylinderradius und Volumenanteil sowie die räumliche Orientierung in Form der Winkel $\tilde{\theta}$ und $\tilde{\phi}$, die jeweils im rechten oberen Bereich der Bilder gezeigt sind (die Referenzwerte der Winkel sind in den Bildunterschriften zu sehen, wobei $\tilde{\phi}$ immer bereits in ϕ umgerechnet wurde). Schematisch sind die jeweiligen räumlichen Orientierungen der Zylinder ebenfalls jeweils im linken oberen Bildbereich gezeigt. Die Anzahl der Abtastpunkte lag, wie in den Bildern zu sehen ist, zwischen 6 und 36. Die Sequenzparameter sind $\delta = 16 \text{ms}$, $\Delta = 30 \text{ms}$, $\tau_m = \delta$ und $G = \sqrt{2} \times 38 \text{mT/m}$ und die Simulationen wurden mit jeweils 10^6 Teilchen durchgeführt.

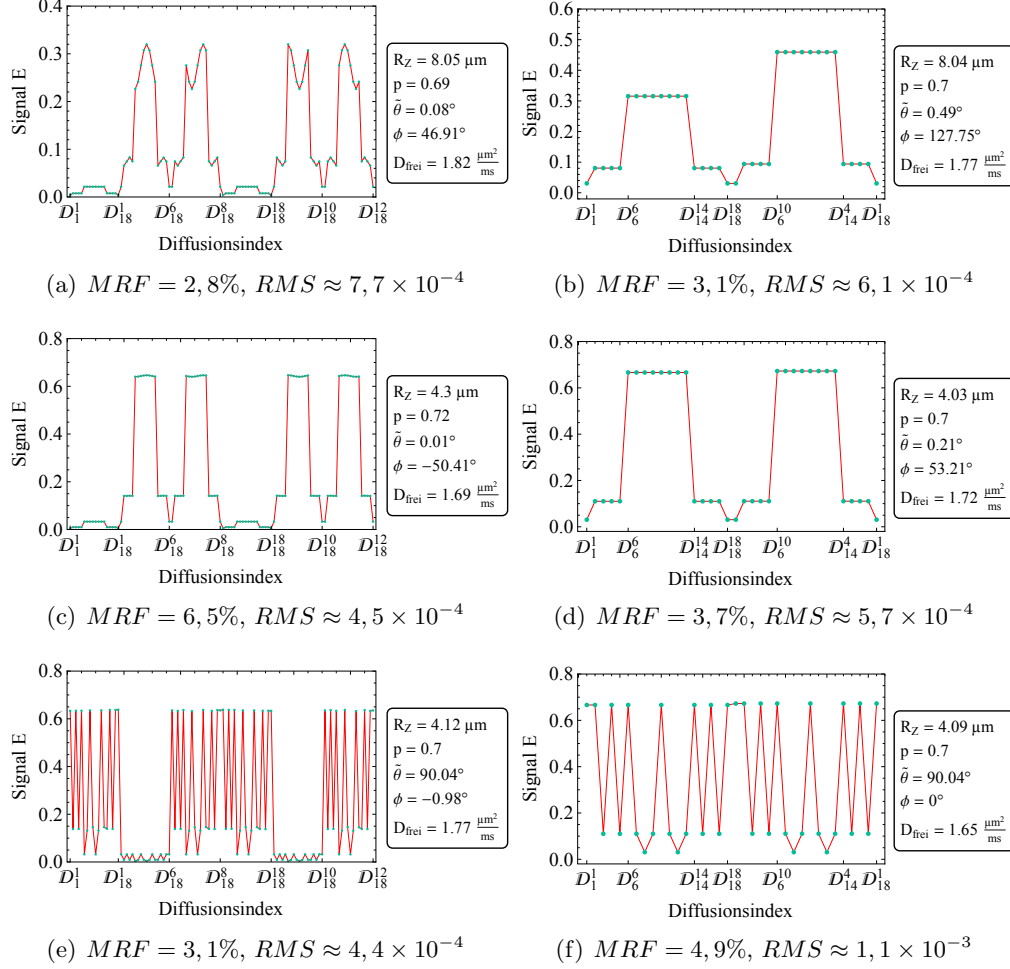


Abbildung 5.2: Gezeigt sind beispielhaft die DWV-Signalwerte des IDL-Simulationsprogramms (rot) für die Diffusionsindizes der räumlichen Gradientenschemata aus den Abschnitten 3.2.2.3.2 und 3.2.2.3.3, zusammen mit den aus dem Fitprogramm bestimmten Signalwerten des Fits (grüne Punkte). Simuliert wurden Zylinder mit den Radien $R_Z = 8 \mu\text{m}$ ((a) und (b)) und $R_Z = 4 \mu\text{m}$ ((c) bis (f)) mit freien Wasseranteilen von $p_{\text{frei}} = 0, 3$ (d.h. $p_Z = 0, 7$), bei $D = 2, 0 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ für verschiedene Zylinderorientierungen ($\tilde{\theta} = 0^\circ$ bei (a) bis (d) und $\tilde{\theta} = 90^\circ$ bei (e) und (f), jeweils mit $\phi = 0^\circ$) und die Gradientenschemata 2 ((a), (c) und (e)) und 3 ((b), (d) und (f)). Die Parameter des Fits waren dabei jeweils der Zylinderradius und Volumenanteil, die räumliche Orientierung und der freie Diffusionskoeffizient im Extrazellarraum, die jeweils in der Box neben der Grafik gezeigt sind. Die Sequenzparameter sind $\delta = 16 \text{ ms}$, $\Delta = 30 \text{ ms}$, $\tau_m = \delta$ und $G = \sqrt{2} \times 38 \text{ mT/m}$.

jeweils mit Orientierungen von $\vec{n} = (0, 0, 1)^T$, $\vec{n} = (1, 0, 0)^T$, $\vec{n} = (1/\sqrt{2}, 0, 1/\sqrt{2})^T$, $\vec{n} = 2/3(1, 1, -1/2)^T$, $\vec{n} = 2/3(1, -1/2, 1)^T$ und $\vec{n} = 2/3(-1/2, 1, 1)^T$ und Volumenanteilen von $p = 1/0.6$. Für alle simulierten Zylinder wurde ein Parameter-Fit durchgeführt, von $P = \{R_Z, p, \tilde{\theta}, \phi\}$ mit acht Abtastpunkten, sowie für ausgewählte Simulationen ebenfalls mit 4/6/12/36 Abtastpunkten. Beispielhaft sind einige Ergebnisse der Fits in Abbildung 5.1 gezeigt.

Es zeigte sich anhand der Fit-Ergebnisse und Fehlerwerte, dass die Modellparameter mit hinreichender Genauigkeit aus den Simulationsdaten rekonstruiert werden können und dass die in Abschnitt 3.2.2.3.1 bestimmte Anzahl der Abtastpunkte für alle erreichbaren Sequenzparameter sowie alle betrachteten Fasergrößen, Volumenanteile und Orientierungen ausreichend ist, um die Gewebeparameter zuverlässig und ohne Verlust an Genauigkeit zu bestimmen.

Die Gradientenschemata aus den Abschnitten 3.2.2.3.2 und 3.2.2.3.3 wurden ebenfalls in das IDL-Simulationsprogramm implementiert, und es wurden Simulationen für Zylinder mit den Größen $R_Z = 3/4/8 \mu\text{m}$, Volumenanteilen von $p_Z = 1/0.7$ und Orientierungen von $\vec{n} = (0, 0, 1)^T$, $\vec{n} = (1/\sqrt{2}, 0, 1/\sqrt{2})^T$, $\vec{n} = (1, 0, 0)^T$, durchgeführt. Es zeigte sich gleichermaßen mit diesen Gradientenschemata, dass alle Gewebeparameter mit allen betrachteten Sequenzparametern zuverlässig rekonstruiert werden konnten. Einige Fitergebnisse sind dafür beispielhaft in Abbildung 5.2 zu sehen.

5.1.2 Wahl der Fitparameter

Wie in Abschnitt 3.2.2.4 beschrieben wurde, ist die minimale Anzahl der Gewebeparameter, die aus den Messdaten bestimmt werden müssen, in dem Modell dieser Arbeit $N_P = 4$. Berücksichtigt man neben den zylinderförmigen Axonen und dem unbeschränkt diffundierenden Wasseranteil auch noch kugelförmige Zellen, so erhöht sich die minimale Anzahl der Gewebeparameter auf $N_P = 6$ (infolge der notwendigen Berücksichtigung von R_K und p_K). Optional ist, ob die Diffusionskoeffizienten ebenfalls aus den Messdaten bestimmt werden oder für den Fit vorgegeben werden können oder müssen. Dies richtet sich danach, wie stark die Abhängigkeit der Signalkurve von dem Wert der Diffusionskoeffizienten ist, ob wissenschaftlich fundierte Kenntnisse bestehen, die es erlauben würden, die Werte vorzugeben, wie groß der zusätzliche Rechenaufwand ist, wenn die Werte der Diffusionskoeffizienten aus den Messdaten bestimmt werden, und nicht zuletzt, ob die Diffusionskoeffizienten überhaupt eindeutige Signaleigenschaften zeigen, sodass keine Überanpassung stattfinden kann.

Um diese Fragestellungen anzugehen, wurden Simulationen mit unterschiedlichen Werten der Diffusionskoeffizienten durchgeführt, an deren Signalkurven dann mit unterschiedlichen Parametersätzen gefittet wurde.

In den Tabellen 5.1 und 5.2 sind beispielhaft repräsentative Parametersätze und Fitergebnisse für das einfache Gewebemodell ohne einen Signalanteil von kugelförmigen Zellen gezeigt. In der untersten Zeile von Tabelle 5.2 ist die benötigte Rechenzeit für die jeweiligen Fits gezeigt. Die Rechnungen erfolgten auf einem Intel(R) Core(TM)2 Duo Prozessor P8700 mit je 2,53 GHz. Alle die Rechenzeit beeinflussenden Faktoren (wie die Größe der MCF-Matrizen, die auf $M = \dim(\Lambda) = \dim(\vec{B}) = 15$ gesetzt wurde) waren dabei für alle Fits gleich. Die Absolutwerte der Rechenzeit sind hier jedoch von untergeordnetem Interesse (und mit moderneren Prozessoren sicherlich zu unterbieten). Bedeutend für die nachfolgenden Betrachtungen sind vor allem die Verhältnisse der Rechenzeiten der unterschiedlichen Parametersätze.

Es lässt sich durch die Fitergebnisse nun folgendes feststellen:

Die Parameter der Faserorientierung können unabhängig von den Diffusionskoeffizienten mit sehr hoher Präzision rekonstruiert werden. Dies ist nicht überraschend, da die Faserorientierung durch den makroskopischen Diffusionseffekt bestimmt wird, der den Signalverlauf dominiert und in seiner Form von den Diffusionskoeffizienten nicht beeinflusst werden kann.

Die Zylindergröße und der Volumenanteil sind nur verhältnismäßig schwach abhängig von den Diffusionskoeffizienten. Insbesondere der Diffusionskoeffizient innerhalb des Zylinders hat nur einen geringen Einfluss auf die vom Fit gefundene Zylindergröße und den Volumenanteil. Dies liegt daran, dass die diffundierenden Teilchen während der Gradienten-Applikationsdauer δ für alle betrachteten Diffusionskoeffizienten mittlere Verschiebungen haben, die bedeutend größer sind als die Zylinderdurchmesser. Die Teilchen können somit bei allen betrachteten Diffusionskoeffizienten die restriktiven Po-

Tabelle 5.1: Gezeigt sind die Definitionen der verwendeten Parametersets für das einfache Gewebemodell ohne kugelförmige Zellen.

$P_1 = \{R_Z, p_Z, \tilde{\theta}, \phi\}$	$(N_P = 4)$	$\bar{P}_1^1 = \{D_Z = D_{\text{frei}} = 2,0 \mu\text{m}^2/\text{ms}\}$ $\bar{P}_1^2 = \{D_Z = D_{\text{frei}} = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}\}$ $\bar{P}_1^3 = \{D_Z = D_{\text{frei}} = 2,8 \mu\text{m}^2/\text{ms}\}$
$P_2 = \{R_Z, p_Z, \tilde{\theta}, \phi, D_{\text{frei}}^{\parallel} = D_{\text{frei}}^{\perp}\}$	$(N_P = 5)$	$\bar{P}_2^1 = \{D_Z = 2,0 \mu\text{m}^2/\text{ms}\}$ $\bar{P}_2^2 = \{D_Z = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}\}$ $\bar{P}_2^3 = \{D_Z = 2,8 \mu\text{m}^2/\text{ms}\}$
$P_3 = \{R_Z, p_Z, \tilde{\theta}, \phi, D_{\text{frei}}^{\parallel}, D_{\text{frei}}^{\perp}\}$	$(N_P = 6)$	$\bar{P}_3^1 = \{D_Z = 2,0 \mu\text{m}^2/\text{ms}\}$ $\bar{P}_3^2 = \{D_Z = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}\}$ $\bar{P}_3^3 = \{D_Z = 2,8 \mu\text{m}^2/\text{ms}\}$
$P_4 = \{R_Z, p_Z, \tilde{\theta}, \phi, D_Z, D_{\text{frei}}^{\parallel} = D_{\text{frei}}^{\perp}\}$	$(N_P = 6)$	$\bar{P}_4 = \emptyset$
$P_5 = \{R_Z, p_Z, \tilde{\theta}, \phi, D_Z, D_{\text{frei}}^{\parallel}, D_{\text{frei}}^{\perp}\}$	$(N_P = 7)$	$\bar{P}_5 = \emptyset$

Tabelle 5.2: Gezeigt sind die Fitergebnisse für die Parametersets aus Tabelle 5.1. Die Referenzwerte, die zur Simulation des Signals benutzt wurden, sind in der zweiten Spalte gezeigt. Der Diffusionskoeffizient innerhalb des Zylinders wurde dabei für alle Richtungen gleich gewählt. Es wurde das PA-Gradientenschema mit einer QDW-Sequenz verwendet mit den Sequenzparametern $\delta = 13 \text{ ms}$, $\Delta = \delta + 25 \text{ ms}$, $\tau_m = \delta$ und $G = 38 \text{ mT/m}$.

	Ref.	P_1			P_2			P_3			P_4	P_5
		\bar{P}_1^1	\bar{P}_1^2	\bar{P}_1^3	\bar{P}_2^1	\bar{P}_2^2	\bar{P}_2^3	\bar{P}_3^1	\bar{P}_3^2	\bar{P}_3^3	$P = \emptyset$	$P = \emptyset$
$RMS \times 10^3$		4,8	14,7	25,3	3,7	4,7	11,8	2,9	≈ 0	1,2	1,4	≈ 0
$R_Z [\mu\text{m}]$	5	4,52	5,47	6,0	4,3	5,15	5,7	4,44	5	5,53	4,7	5
p_Z	0,4	0,44	0,51	0,56	0,42	0,45	0,47	0,44	0,4	0,32	0,44	0,4
$\theta [^\circ]$	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
$\phi [^\circ]$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$D_Z [\mu\text{m}^2/\text{ms}]$	2,4	2	2,4	2,8	2	2,4	2,8	2	2,4	2,8	2,17	2,4
$D_{\text{frei}}^{\parallel} [\mu\text{m}^2/\text{ms}]$	1,6	2	2,4	2,8	1,72	1,34	1,17	1,5	1,6	1,69	1,5	1,6
$D_{\text{frei}}^{\perp} [\mu\text{m}^2/\text{ms}]$	1,0	2	2,4	2,8	1,72	1,34	1,17	2,22	1,0	0,7	1,5	1,0
Rechenzeit [s]		103	81	95	107	101	92	205	196	213	246	384

renwände erreichen und tragen daher Informationen über die Geometriegröße. Dies lässt sich in Tabelle 5.2 beispielsweise mit dem Parametersatz P_2 direkt ablesen, wo der Fehler bei der Größenbestimmung bei maximal ca. 14 % liegt. Die Vorgabe eines Diffusionskoeffizienten innerhalb des Zylinders erscheint daher unproblematisch, solange er sich nicht zu stark von dem wahren Wert unterscheidet. Aus diesem Grund wird in Abschnitt 5.2.2.1 auf biophysikalischen Grundlagen die Abschätzung des Diffusionskoeffizienten der Axone im lebenden Gewebe vorgenommen.

Problematischer ist prinzipiell der Fall, wenn die freien Diffusionskoeffizienten mit einem falschen Wert vorgegeben werden. Aus dem Fit mit dem Parametersatz P_1 und \bar{P}_1^2 lässt sich ablesen, dass die gefundene Zylindergröße zwar noch gut mit den Referenzwerten übereinstimmen, die Signalkurven jedoch einen beachtlichen Unterschied aufweisen. Dies ist in Abbildung 5.3(a) dargestellt. Dieser Effekt kann für andere Parametersätze noch bedeutend stärker werden, was dann zwangsweise auch mit stärkeren Abweichungen, der vom Fit gefundenen Gewebeparameter zu den Referenzwerten korreliert.

Die Ursache dieses Effektes liegt darin, dass bei freier Diffusion die Größe des Diffusionskoeffizienten die mittlere (quadratische) Diffusionsstrecke bestimmt (gemäß Gleichung 1.32), die aufgrund der Diffusionswichtung jedoch direkt mit dem Signalabfall zusammenhängt. Wird folglich ein zu großer freier Diffusionskoeffizient angenommen, so wird die mittlere Diffusionsstrecke der Teilchen überschätzt, was zu einer zu starken

Signaldämpfung durch den freien Diffusionsanteil führt. Ferner kann der Diffusionskoeffizient des Extrazellularraums nicht einmalig durch biophysikalische Untersuchungen bestimmt werden, da er durch die Packungsdichte der Zellen, Axone, Proteine usw. bestimmt wird, welche die Diffusion behindern, was dazu führt, dass bei lebenden Gewebe individuelle Unterschiede auftreten.

Es empfiehlt sich daher, die Diffusion im Extrazellularraum aus der Messung zu bestimmen. Fraglich ist dabei, ob ein Diffusionstensor angenommen werden muss oder ein mittlerer Diffusionskoeffizient ausreicht. Der Parametersatz P_2 in Tabelle 5.2 zeigt die Fitergebnisse unter der Annahme einer isotropen Diffusion im Extrazellularraum, während bei P_3 ein Diffusionstensor mit Diffusionskoeffizienten, die sich in Faserrichtung und senkrecht zu dieser unterscheiden angenommen wurde. Da der Fit mit dem Parametersatz P_3 alle simulierten Gewebeparameter erfassen kann, werden diese erwartungsgemäß auch nahezu perfekt gefunden. Man sieht jedoch auch, dass insbesondere mit \bar{P}_2^2 die Gewebeparameter mit guter Präzision gefunden werden und die Signalkurve wiedergegeben werden kann, wobei der freie Diffusionskoeffizient näherungsweise dem arithmetischen Mittel der Referenzwerte entspricht. Die Fitkurven von \bar{P}_2^2 sind zur Illustration in Abbildung 5.3(b) gezeigt. Die benötigte Rechenzeit für den Parametersatz P_2 ist zudem nur geringfügig höher als für den Parametersatz P_1 , während sich die Rechenzeit hingegen unter Berücksichtigung eines Diffusionstensors (Parametersatz P_3) gegenüber P_2 praktisch verdoppelt.

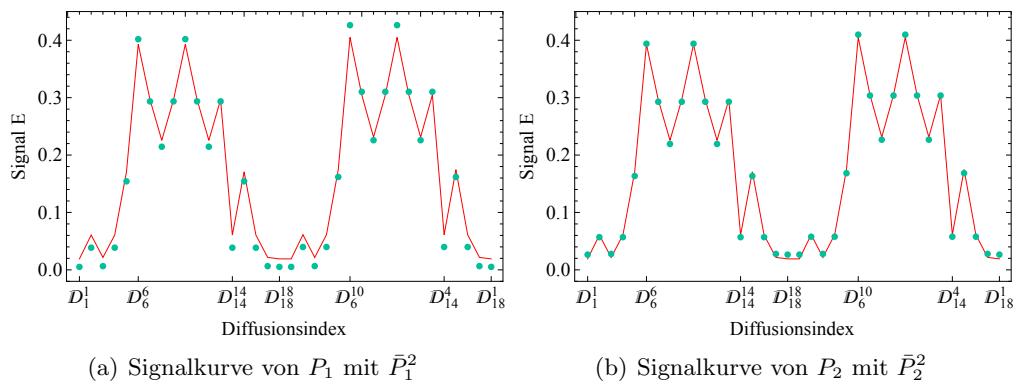


Abbildung 5.3: Gezeigt sind die Signalkurven zu den Fits aus Tabelle 5.2. Wie zuvor gibt dabei die rote Kurve die Referenzwerte an und die grünen Punkte die aus dem Fitprogramm bestimmten Signalwerte.

Die Ergebnisse der Fits legen somit die Annahme nahe, dass die Verwendung eines Diffusionstensors im Extrazellularraum (und damit die Verwendung des Parametersatzes P_3) nutzbringend sein kann, wobei in Anbetracht der Rechenzeit auch P_2 ausreichende Genauigkeit liefern könnte.

Diese Ergebnisse sind jedoch trügerisch, wie sich zeigt, wenn man das Signalverhalten mit dem Parametersatz P_3 genauer untersucht. Man stelle sich dazu vor, wie die Signalkurve aus den Parametern (leicht vereinfacht) bestimmt und an Referenzdaten angepasst wird:

Der übergeordnete Signalverlauf wird bedingt durch den makroskopischen Diffusionseffekt und damit durch die Zylinderorientierung, deren Parameter somit eindeutig definiert sind. Die minimale Signalstärke wird in Zylinderachsen-Richtung erreicht, da in diese Richtung die maximale Signaldämpfung stattfinden kann. Der Wert der Signalstärke wird dabei bestimmt durch den Wert des freien Diffusionskoeffizienten in

diese Richtung, den Volumenanteil der Zylinder und den Wert des Diffusionskoeffizienten im Zylinder ($E_{\text{Min}} \propto p_Z e^{-b D_Z} + (1 - p_Z) e^{-b D_{\text{frei}}^{\parallel}}$). Die maximale Signalstärke wird senkrecht zur Axon-Achse erreicht und entsprechend bestimmt durch den Radius des Axons, den Diffusionskoeffizienten im Axonplasma (senkrecht zur Axon-Achse), den Volumenanteil der Zylinder und den Wert des freien Diffusionskoeffizienten senkrecht zur Axon-Richtung. Ist der Wert des Diffusionskoeffizienten im Axonplasma vorgegeben und der Zylinderradius beispielsweise durch den DWV-Effekt bestimmt¹, so lässt sich die minimale Signalstärke im Modell nur variieren durch p_Z und $D_{\text{frei}}^{\parallel}$ und die maximale durch p_Z und D_{frei}^{\perp} . Um mit dem Modell somit die festen Referenzwerte der minimalen und maximalen Signalstärke zu erreichen, müssen effektiv zwei Gleichungen mit drei Unbekannten gelöst werden. Dass die Lösung dieses Gleichungssystems nicht eindeutig ist, und somit die daraus bestimmten Parameter auch nicht zwangsweise den Parametersätzen entsprechen, die den Referenzdaten zugrunde liegen, ist trivial. Eine eindeutige Lösung lässt sich jedoch finden, wenn ein isotroper Diffusionskoeffizient im Extrazellularraum angenommen wird. Dies ist beispielhaft in Abbildung 5.4 gezeigt, mit den MCF-QDW-Signalkurven für das PA-Gradientenschema und einen Zylinder mit dem Radius $R_Z = 5 \mu\text{m}$, einen Neigungswinkel von $\tilde{\theta} = 20^\circ$ ($\phi = 0$) und intraaxonalen Diffusionskoeffizienten von $D_Z = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$. Die rote Kurve beschreibt dabei ein Signal mit $p_Z = 0,5$ und $D_{\text{frei}}^{\perp} = D_{\text{frei}}^{\parallel} = 2,0 \mu\text{m}^2/\text{ms}$. Die blaue Kurve unterscheidet sich nur wenig von der roten Kurve, wobei ihr die Parameter $p_Z = 0,5$, $D_{\text{frei}}^{\perp} = 1,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ und $D_{\text{frei}}^{\parallel} = 2,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ zugrunde liegen. Die grüne Kurve wiederum liegt deckungsgleich auf der blauen Kurve und wird erzeugt durch die Parameter $p_Z = 0,54$ und $D_{\text{frei}}^{\perp} = D_{\text{frei}}^{\parallel} = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$. Es ist an diesem Beispiel somit zu sehen, dass der Effekt eines Diffusionstensors auf die Signalkurve in der Regel sehr klein ist, aber vor allem auch durch Parametersätze mit isotropen extrazellulären Diffusionskoeffizienten beschrieben werden kann.

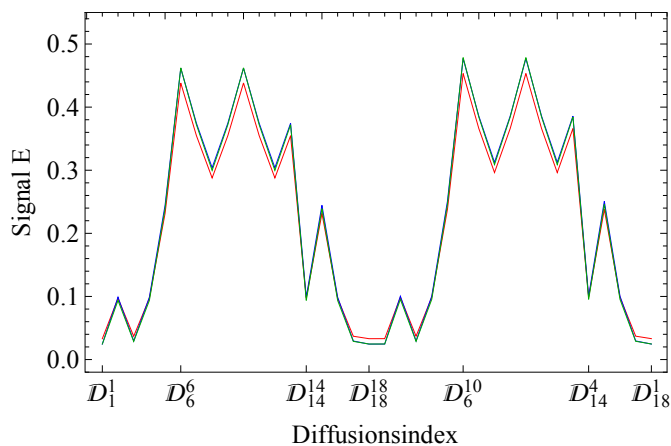


Abbildung 5.4: Gezeigt sind die MCF-QDW-Signalkurven für das PA-Gradientenschema mit den Sequenzparametern $\delta = 13 \text{ ms}$, $\Delta = 15 \text{ ms} + \delta$, $\tau_m = \delta$ und $G = 38 \text{ mT/m}$ sowie den im Text beschriebenen Gewebeparametern.

Biophysikalisch ist die Unterscheidung des Diffusionskoeffizienten des Extrazellularraumes in Axon-Achsen-Richtung und senkrecht dazu zwar sinnvoll, aber es zeigt

¹Dies ist natürlich eine Vereinfachung. Tatsächlich wird der Zylinderradius natürlich nicht alleine durch den DWV-Effekt bestimmt, sondern ebenfalls durch die Signalstärke. Es handelt sich aus dieser Sicht somit um ein gekoppeltes System, zu welchem dann jedoch die Anschaulichkeit fehlt.

sich, dass im Rahmen der hier untersuchten Messmethoden die Unterscheidung nicht eindeutig möglich ist. Die Rekonstruktion der Gewebeparameter aus dem Fit der Simulationsdaten mit \bar{P}_3^2 war somit nur möglich, weil das Signal der Simulation exakt beschrieben werden konnte. Befindet sich Rauschen auf dem Signal oder liegt ein komplexeres System zugrunde, so wird der Fit im Allgemeinen mit dem Parametersatz P_3 schlechtere Ergebnisse liefern. Die Wahl des Parametersatzes P_3 eignet sich durch die Überanpassung somit nicht für die Anwendung an Messdaten, was sich experimentell auch leicht bestätigen lässt und in Abschnitt 5.2.2.4 gezeigt wird. Es wird im Folgenden darum für das einfache Gewebemodell das Parameterset P_2 verwendet werden.

In Tabelle 5.2 sind neben den Fitergebnissen der Parametersätze P_1 bis P_3 noch die Ergebnisse für die Parametersätze P_4 und P_5 gezeigt. Während mit P_5 wiederum die vollständige Erfassung aller Gewebeparameter möglich ist (die daher auch mit entsprechend hoher Präzision gefunden werden), ist mit P_4 die vollständige Erfassung der unbeschränkten Diffusion nicht möglich. Es wäre eine naheliegende Erwartung, dass der Fit mit dem Parametersatz P_4 die gleichen Ergebnisse liefert wie P_2 mit \bar{P}_2^2 . Es zeigt sich jedoch, dass der gefundene freie Diffusionskoeffizient über dem Mittelwert der wahren Werte liegt und nah an dem Wert in Faserrichtung, wodurch die Signaldämpfung durch den unbeschränkten Diffusionsanteil überschätzt wird. Dies wird wiederum kompensiert durch einen kleineren Diffusionskoeffizienten innerhalb des Zylinders. Man sieht daraus, dass, obwohl die restlichen Gewebeparameter mit hoher Präzision gefunden werden, die Diffusionskoeffizienten nicht die wahren Werte liefern, sofern nicht alle Diffusionskoeffizienten durch Parameter des Modells erfasst werden können. Im komplexen Gewebe ist dies durch ein Modell selbstverständlich nie möglich, weshalb davon ausgegangen werden muss, dass die aus der Messung bestimmten Diffusionskoeffizienten zwar möglicherweise in der gleichen Größenordnung liegen wie die wahren Werte, diese jedoch nicht treffen und auch keine direkten Rückschlüsse über sie erlauben.

Die bisherigen Betrachtungen beziehen sich allesamt auf das einfache Gewebemodell ohne kugelförmige Kompartimente, sind jedoch auch für das erweiterte Gewebemodell zutreffend. In Tabelle 5.3 sind weitere Parametersätze definiert für das Gewebemodell, welches einen zusätzlichen kugelförmigen Zellenanteil berücksichtigt. In Tabelle 5.4 sind wiederum exemplarisch die entsprechenden Fitergebnisse gezeigt. Die für die Parametersätze ggf. vorgegebenen Werte der Diffusionskoeffizienten wurden hier alle auf $D = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ gewählt (da die Fitergebnisse bei der Vorgabe von falschen Diffusionskoeffizienten hier keine neuen Erkenntnisse liefern).

Tabelle 5.3: Gezeigt sind die Parametersets für das erweiterte Gewebemodell mit kugelförmigen Zellen.

$P_6 = \{R_Z, p_Z, R_K, p_K, \tilde{\theta}, \phi\}$	$(N_P = 6)$
$P_7 = \{R_Z, p_Z, R_K, p_K, \tilde{\theta}, \phi, D_{\text{frei}}^{\parallel} = D_{\text{frei}}^{\perp}\}$	$(N_P = 7)$
$P_8 = \{R_Z, p_Z, R_K, p_K, \tilde{\theta}, \phi, D_{\text{frei}}^{\parallel} = D_{\text{frei}}^{\perp}, D_K\}$	$(N_P = 8)$
$P_9 = \{R_Z, p_Z, R_K, p_K, \tilde{\theta}, \phi, D_Z, D_{\text{frei}}^{\parallel} = D_{\text{frei}}^{\perp}, D_K\}$	$(N_P = 9)$
$P_{10} = \{R_Z, p_Z, R_K, p_K, \tilde{\theta}, \phi, D_Z, D_{\text{frei}}^{\parallel}, D_{\text{frei}}^{\perp}, D_K\}$	$(N_P = 10)$

Anhand der Fitergebnisse aus Tabelle 5.4 sieht man, dass die Gewebeparameter für alle Parametersätze mit guter Präzision gefunden werden können. Die Signalkurve

Tabelle 5.4: Gezeigt sind die Fitergebnisse für die Parametersets aus Tabelle 5.3. Die Referenzwerte, die zur Simulation des Signals benutzt wurden, sind wiederum in der zweiten Spalte gezeigt. Alle verwendeten Sequenz- und Gradientenparameter sind identisch mit den vorherigen aus Tabelle 5.2.

	Ref.	P_6	P_7	P_8	P_9	P_{10}
$RMS \times 10^3$		3,1	3,1	3,1	0,9	≈ 0
$R_Z [\mu\text{m}]$	5	5,39	5,38	5,39	4,67	5,0
p_Z	0,2	0,24	0,24	0,24	0,22	0,2
$R_K [\mu\text{m}]$	8	8,27	8,31	7,99	7,91	8,0
p_K	0,4	0,43	0,42	0,40	0,40	0,40
$\theta [^\circ]$	20	20	20	20	20	20
$\phi [^\circ]$	0	0	0	0	0	0
$D_Z [\mu\text{m}^2/\text{ms}]$	2,4	2,4	2,4	2,4	2,1	2,4
$D_{\text{frei}}^{\parallel} [\mu\text{m}^2/\text{ms}]$	1,6	2,4	1,6	1,4	1,68	1,59
$D_{\text{frei}}^{\perp} [\mu\text{m}^2/\text{ms}]$	1,0	2,4	1,6	1,4	1,68	0,99
$D_K [\mu\text{m}^2/\text{ms}]$	2,0	2,4	2,4	2,05	1,95	2,01
Rechenzeit [s]		290	400	634	865	760

kann selbst dann gut erfasst werden, wenn falsche Werte für die freie Diffusion vorgegeben werden (P_6). Dies deutet darauf hin, dass die überschätzte Signaldämpfung dann mit dem Signal der Kugel kompensiert werden kann. Beachtenswert ist, dass sich die Gewebeparameter beim Parametersatz P_7 kaum ändern, obwohl der Wert des freien Diffusionskoeffizienten besser genähert wird. Mit dem Parametersatz P_8 kann der korrekte Diffusionskoeffizient innerhalb der Kugel rekonstruiert werden, was auch bewirkt, dass der freie Diffusionskoeffizient näherungsweise den Mittelwert der wahren Werte annimmt. Kugelradius und Volumenanteil werden ebenfalls nahezu exakt wiedergegeben, während der Zylinderradius und der zugehörige Volumenanteil noch die gleichen Abweichungen aufweisen wie zuvor.

Dies bedeutet wohl, dass die isotrope Diffusion innerhalb der Zelle und im Extrazellularraum bis zu einem gewissen Grad das selbe Signalverhalten erklären können, während die anisotrope Diffusion in den Axonen weitestgehend eigenständige Signalmodulationen erzeugt. Daraus resultierende mögliche Uneindeutigkeiten werden in Abschnitt 5.1.3 diskutiert.

Wie aus Tabelle 5.4 zu sehen ist, nimmt die Rechenzeit mit der Erhöhung der Freiheitsgrade stark zu, wodurch beispielsweise der Parametersatz P_6 sehr attraktiv erscheint. Aus biophysikalischer Sicht ist es dennoch sinnvoller, den unbeschränkten Diffusionsanteil aus der Messung zu bestimmen, aus den gleichen Gründen wie zuvor. Der Diffusionskoeffizient innerhalb der Kugel könnte dabei vorgegeben werden, doch sind keine fundierten Untersuchungen bekannt, die zuverlässige Aussagen über den Wert des Diffusionskoeffizienten im Interzellularraum der Neurone, Gliazellen usw. treffen. Die endgültige Entscheidung über die Wahl des Parametersatzes kann somit erst auf Basis von Messdaten getroffen werden, wo sich dann beispielsweise zeigen muss, ob mit dem Parametersatz P_8 wirklich andere Zellgrößen gefunden werden, sodass sich der erhöhte Rechenaufwand gegenüber P_7 rechtfertigt.

Die Parametersätze P_9 und P_{10} sind wiederum analog zu P_4 und P_5 zu sehen und zeigen denselben Effekt. Mit P_{10} können alle Parameter erfasst werden, weshalb die Ge-

webeparameter mit entsprechend hoher Präzision gefunden werden. P_9 zeigt hingegen, dass die Diffusionskoeffizienten nicht zuverlässig gefunden werden, wenn die Freiheitsgrade nicht ausreichen, um sie zu erfassen, während die restlichen Gewebeparameter jedoch mit hoher Präzision bestimmt werden können.

Die in diesem Abschnitt präsentierten Ergebnisse sind Effekte des Gewebemodells und treten daher bei allen betrachteten Gradientenschemata und Sequenzen auf. Es ist jedoch zu beachten, dass die Diskussion anhand der Referenzdaten nicht vollständig ist. Die Referenzdaten wurden insbesondere so gewählt, dass ein DWV-Effekt auftritt, der sich zumindest in der zweiten Nachkommastelle der Signalwerte bemerkbar macht (siehe z.B. Abbildung 5.3). Welche Problematiken durch kleinere DWV-Effekte entstehen, wird in den nachfolgenden Abschnitten besprochen. Für die weiteren Untersuchungen werden dabei vornehmlich die Parametersätze P_2 und P_7 verwendet werden.

5.1.3 Eindeutigkeit der Fitergebnisse, Startwerte des Fits, Fitfunktion und Rauschen

Betrachtet man die Fitergebnisse der vorhergehenden Abschnitte, so ist es auffällig, dass die Werte der Gewebeparameter in Abschnitt 5.1.2 mit sehr großer Präzision bestimmt werden konnten (sofern das Modell, mit dem der Fit bestimmt wurde, auch alle Parameter erfassen konnte), während die Gewebeparameter aus den Fits des Abschnitts 5.1.1 größere Fehlerwerte ausweisen. Der Grund dafür liegt darin, dass die Startwerte für die Fitprozedur in Abschnitt 5.1.2 besser gewählt wurden. Es stellt sich somit die Frage, ob die Ergebnisse der Fitprozedur eindeutig sind.

Betrachtet man beispielsweise das Referenzsignal eines Zylinders mit $R_Z = 12 \mu\text{m}$ und $p_Z = 0.6$ mit dem planaren Gradientenschema in der Zylinderebene, fixiert alle Parameter auf die Werte, die zur Simulation verwendet wurden, und zeichnet den RMS als Funktion von R_Z und p_Z , so ergibt sich der in Abbildung 5.5 gezeigte Funktionsverlauf. Es zeigt sich in Abbildung 5.5(a), dass das Minimum des RMS auf einem sehr flachen Plateau liegen muss, was sich bestätigt, wenn man den Logarithmus des RMS in Abbildung 5.5(b) betrachtet, der tatsächlich ein eindeutiges und scharfes Minimum zeigt.

Bei einer genaueren Betrachtung des Signalverhaltens zeigt sich jedoch, dass das Minimum keineswegs immer eindeutig ist, was man sich zur Illustration anhand des folgenden Beispiels klar machen kann. Ist der Hub des DWV-Effektes vernachlässigbar klein, so hat das Signal im planaren Gradientenschema keine Modulation, was bedeutet, dass die Größenabschätzung alleine anhand der Signalstärke geschehen muss. Der Wert der Signalstärke lässt sich jedoch mit mehr als nur einem Parameter ändern: In guter Näherung haben die DWV-Zylindersignale bei Radien $R_Z < 3 \mu\text{m}$ keine Modulation (bei den Gradientenstärken des TimTrio und $q \leq 0,15/\mu\text{m}$), jedoch unterschiedliche Signalstärken. Ebenso wie eine Vergrößerung des Zylinderradius die Signalstärke herabsetzt, wird die Signalstärke auch mit zunehmenden freien Wasseranteil kleiner. Liegen den Referenzdaten dann Zylinder mit einer Größenordnung von $R_Z < 3 \mu\text{m}$ zugrunde, so gibt es mehrere Parameterpaare von R_Z und p_Z , die eine gute Näherung für das Referenzsignal liefern. Anders ausgedrückt hat die RMS -Funktion dann mehrfache Minima, wie es beispielhaft in Abbildung 5.6 gezeigt ist.

Das Auftreten mehrfacher Minima ist prinzipiell problematisch, da somit nicht ga-

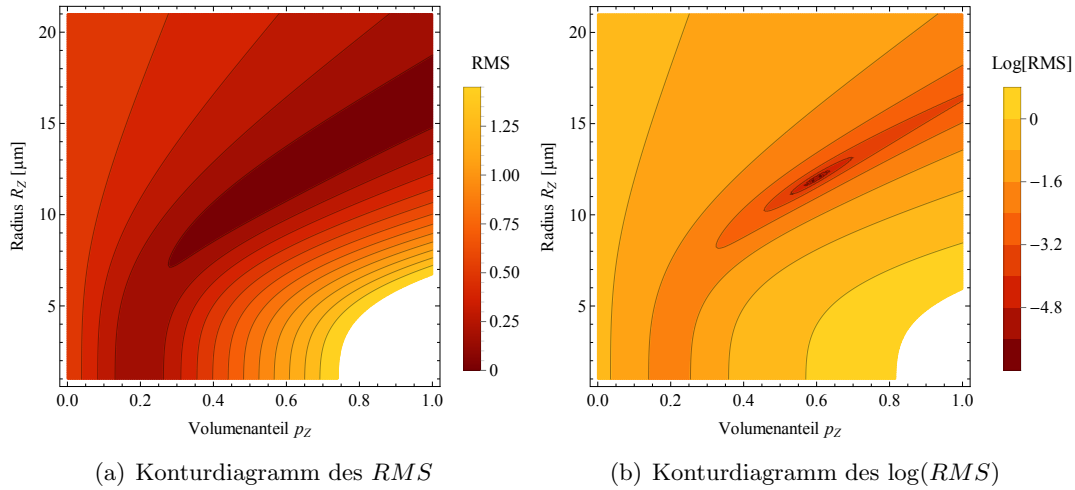


Abbildung 5.5: Gezeigt ist der RMS als Funktion des Zylinderradius und Volumenanteils mit dem planaren Gradientenschema und der DWV-Sequenz. Die Gewebeparameter waren dabei: $R_Z = 12 \mu\text{m}$, $p_Z = 0,6$, $D_Z = D_{\text{frei}}^{\parallel} = D_{\text{frei}}^{\perp} = 2,0 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ und die Sequenzparameter: $\delta = 15 \text{ms}$, $\Delta = \delta + 25 \text{ms}$, $\tau_m = \delta$ und $G = 38 \text{mT/m}$.

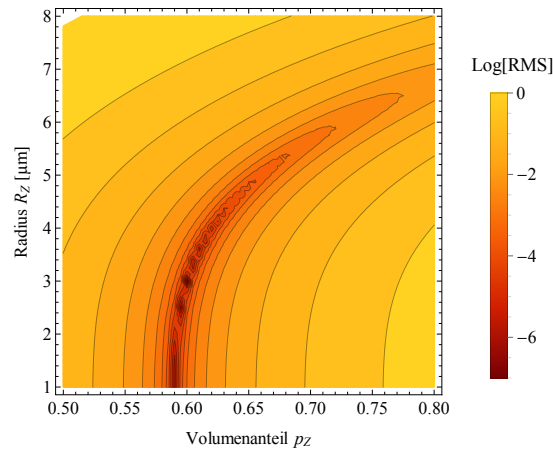


Abbildung 5.6: Gezeigt ist ein Konturdiagramm des $\log(RMS)$ als Funktion des Zylinderradius und Volumenanteils mit dem planaren Gradientenschema und der DWV-Sequenz. Die Gewebeparameter wurden dabei auf $R_Z = 3 \mu\text{m}$ und $p_Z = 0,6$ gesetzt. Alle weiteren Parameter sind identisch mit denen aus Abbildung 5.5.

rantiert ist, dass die aus dem Fit bestimmten Parameter wirklich dem kleinsten Minimum entsprechen. Man erkennt allerdings in Abbildung 5.6, dass die Minima allesamt auf einer Kurve liegen und somit in direkter Nachbarschaft zu einander sind, wobei das tiefste Minimum den wahren Werten entspricht. In der Praxis zeigte sich zudem, dass die MATLAB-Funktion `fmincon` mit einer modifizierten Anzahl der maximalen Iterationsschritte, der maximalen Funktionsauswertungen sowie einer Verringerung der Abbruch-Toleranzen der Funktions und Parameterwerte dazu in der Lage war, jeweils das tiefste Minimum mit den wahren Parameterwerten zu finden. Mit den veränderten Einstellungen hat sich die durchschnittliche Rechenzeit gegenüber den Standardeinstellungen (mit denen beispielsweise die Fits aus Abschnitt 5.1.1 berechnet wurden) deutlich erhöht, jedoch wurden die Fitergebnisse dadurch weitestgehend unabhängig von den Startwerten der Parameter. Es wurden lediglich dann die falschen Parametersätze gefun-

den, wenn die Startwerte diese durch Zufall bereits trafen, weshalb im Folgenden jeweils Startwerte gewählt wurden, die einen hinreichenden Abstand zu den erwarteten Ergebnissen aufweisen, was zwar die Rechenzeit weiter verlängert, aber in allen betrachteten Fällen zu dem korrekten Ergebnis geführt hat. Alternativ zur MATLAB-Funktion `fmincon` mit veränderten Einstellungen wurde noch die MATLAB-Funktion `GlobalSearch` ausprobiert, die mehrere Startwertesets verwendet und auf diese Art das globale Minimum finden soll (ähnlich der MATLAB-Funktion `MultiStart`) [66]. Es zeigte sich bei den Ergebnissen damit jedoch kein Vorteil und zusätzlich erhöhte sich die Rechenzeit um nahezu den Faktor 10, weshalb auf deren Verwendung verzichtet wurde. Obwohl mit den modifizierten Einstellungen von `fmincon` in jedem betrachteten Fall das globale Minimum gefunden werden konnte, kann natürlich nicht gesagt werden, dass dies auch in jedem Fall für alle Parameterkombinationen so ist. Da die lokalen Minima jedoch auch dicht am globalen liegen, ist der eventuell auftretende Fehler damit tolerierbar klein, insbesondere im Hinblick auf die enorme Erhöhung der Rechenzeit, die bei der Verwendung von globalen Suchalgorithmen auftritt.

Da der Grund für das Auftreten mehrerer Minima darin liegt, dass unterschiedliche Gewebeparameter die gleiche Signaleigenschaft ändern, zeigt sich dieselbe Problematik ebenso für die anderen Gradientenschemata und den Fall von Neigungswinkeln $\tilde{\theta} \neq 0$, nur ist es in diesen Fällen nicht mehr so anschaulich einzusehen, weil eine Modulation aufgrund des makroskopischen Diffusionseffektes besteht (was jedoch nichts an den Zusammenhängen von R_Z und p_Z ändert).

In Abbildung 5.7(a) ist beispielhaft der $\log(RMS)$ für das PA-Gradientenschema mit den ansonsten gleichen Gewebe- und Sequenzparametern gezeigt. Die blau gestrichelte Kurve zeigt dabei einen numerisch bestimmten Weg $\gamma(s) : \mathbb{R} \rightarrow [0 \mu\text{m}, 20 \mu\text{m}]_{R_Z} \times [0, 1]_{p_Z}$, der die Minima der Funktion verbindet und entlang dessen das Höhenprofil des $\log(RMS)$ mit dem Kurvenparameter $s \in [0, 1]$ als blaue Kurve in Abbildung 5.7(c) gezeigt ist.

Deutlich problematischer als das Auftreten mehrfacher Minima ist für das Auffinden der wahren Parameterwerte jedoch der Fall, dass Referenzdaten verrauscht sind. Wie auch aus Abbildung 5.5 zu entnehmen ist, befinden sich die Minima in einem flachen Tal entlang einer Kurve, das von einem starken Gefälle umgeben ist, sodass eine logarithmische Skala gewählt werden musste, um die Minima zu visualisieren. Entlang der Tallinie ändern die Gewebeparameter somit die Signalwerte nur minimal, sodass Rauschen auf den Referenzdaten diese Gewebeparameter nahezu ununterscheidbar macht. Dies ist in Abbildung 5.7(b) zu sehen, wo auf die Referenzdaten normalverteilte Pseudozufallszahlen mit einem Mittelwert von $\mu = 0$ und einer Standardabweichung von $\sigma = 0,01$ addiert wurden. Die dazugehörigen Signalkurven (mit und ohne Rauschen) sind in Abbildung 5.7(d) gezeigt. Die Egalisierung der Minima, deren Höhenprofile entlang der Tallinien in Abbildung 5.7(c) gezeigt sind, bewirkt, dass die von der Fitprozedur gefundenen Minima und Parameterwerte irgendwo auf der Tallinie liegen können, wobei deren Position von den Rauschwerten selbst abhängt. In dem konkreten Beispiel aus Abbildung 5.7 wurde anstatt eines scharfen Minimums bei $R_Z = 3 \mu\text{m}$ und $p_Z = 0.6$ das tiefste Minimum nun bei $R_Z = 4 \mu\text{m}$ und $p_Z = 0.62$ gefunden.

Betrachtet man nun das Tal aus den Abbildungen 5.7(a) und 5.7(b), so ist es auffällig, dass der Parameter des Volumenanteils relativ scharf begrenzt ist, während der Zylinderradius für Werte $R_Z \leq 3 \mu\text{m}$ nahezu dieselben RMS -Werte annimmt. Dies bedeutet, dass die Zylinderradien nicht zuverlässig unterschieden werden können, was dadurch bedingt

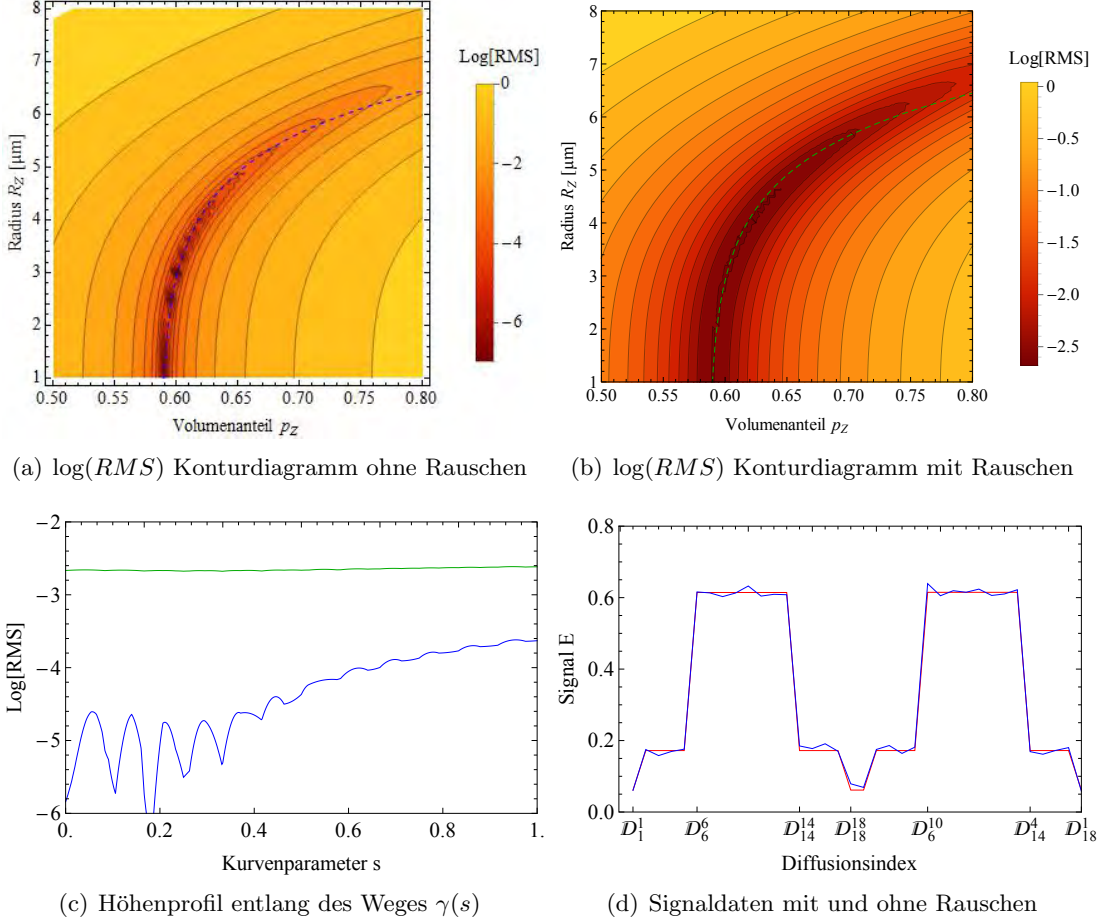


Abbildung 5.7: Gezeigt sind die Konturdiagramme, Höhenlinien und Signalkurven für das PA-Gradientenschema mit der DWV-Sequenz. In (a) und (b) sind die Konturdiagramme des $\log(RMS)$ als Funktion des Zylinderradius und Volumenanteils für die ursprünglichen Signaldaten (a) und unter Hinzunahme von Rauschen (b) gezeigt. Die dazugehörigen Signalkurven sind in (c) zu sehen. Die Höhenlinien des $\log(RMS)$ entlang der blauen und grünen Kurve sind in (c) zu sehen. Die Parameter der Simulation sind identisch mit denen aus Abbildung 5.6.

ist, dass in den kleinen Zylindern die Verschiebungen der Teilchen durch die Diffusion mit den limitierten Gradientenstärken nicht mehr aufgelöst werden können. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Erkenntnis aus [54] (siehe Abschnitt 3.2.1.3), wo gefunden wurde, dass Zylinderradien von $R_Z = 1 \mu\text{m}$ und $R_Z = 2 \mu\text{m}$ bei einer maximalen Gradientenstärke von $G = 70 \text{ mT/m}$ nicht unterscheidbar sind, sodass lediglich zuverlässig gesagt werden kann, ob die Zylinderradien in einem Intervall von $R_Z \in [0, 2] \mu\text{m}$ liegen. Tatsächlich zeigt sich auch, dass die Uneindeutigkeiten bei stärkeren Gradientenamplituden verschwinden. In Abbildung 5.8(a) ist das $\log(RMS)$ -Konturdiagramm für eine Gradientenstärke von $G = 400 \text{ mT/m}$ gezeigt, bei ansonsten gleichen Sequenz- und Gewebeparametern. Es zeigt sich, dass die Minima entlang der Tallinie $\gamma(s)$ deutlich weiter auseinander liegen und dass die Zylinderradien bis zu einem Wert von $R_Z \approx 2 \mu\text{m}$ klar unterscheidbar sind, wobei das globale Minimum den eindeutig kleinsten RMS -Wert annimmt (wie in Abbildung 5.8(c) zu sehen). Selbst mit hinzugefügtem Rauschen (wie zuvor durch normalverteilte Pseudozufallszahlen mit $\mu = 0$ und $\sigma = 0,01$) sind die lokalen Minima noch eindeutig zu erkennen und haben den kleinsten Wert bei den wahren Gewebeparametern, obwohl das Signal-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise ratio,

SNR) bedeutend schlechter ist, aufgrund der starken Signaldämpfung (siehe Abbildung 5.8(d)). Dies bewirkt, dass die Fitprozedur dazu in der Lage ist, die wahren Parameterwerte selbst mit dem Rauschen zu finden.

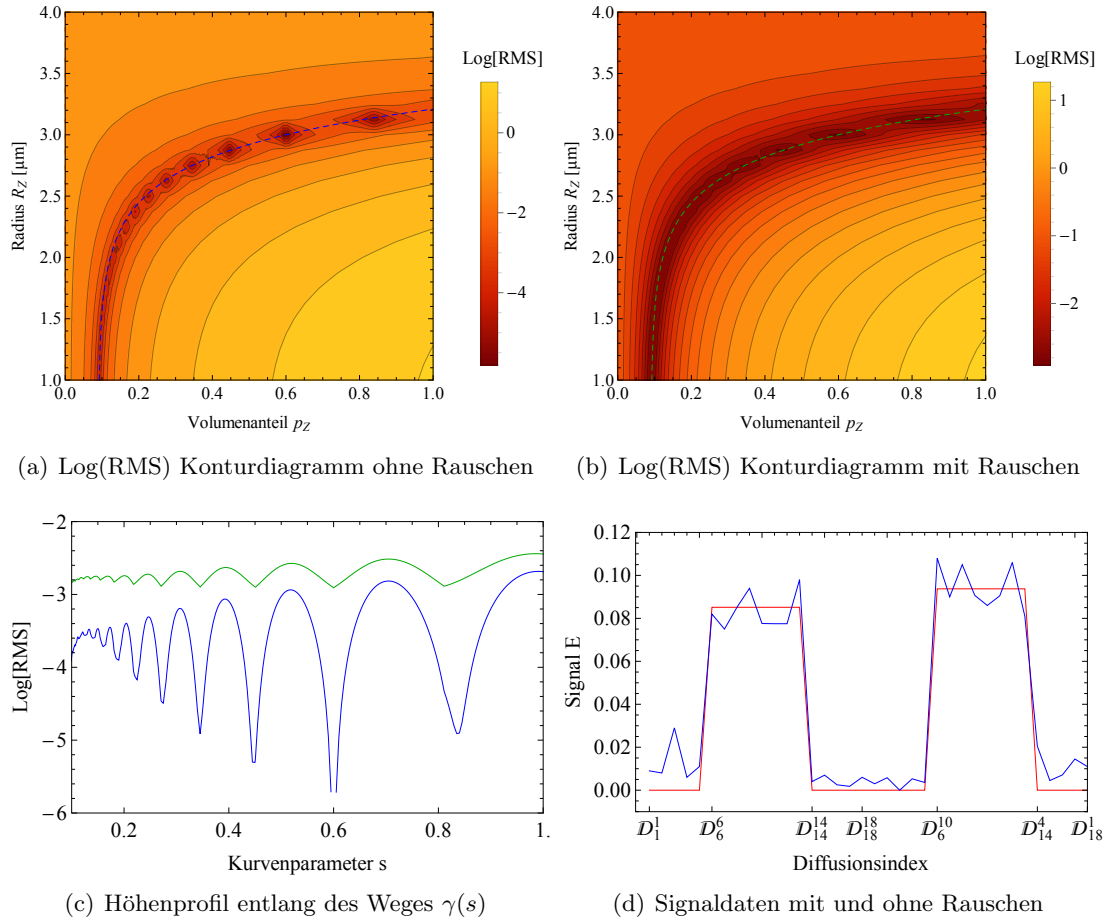


Abbildung 5.8: Gezeigt sind die Konturdiagramme, Höhenlinien und Signalkurven für das PA-Gradientenschema mit einer maximalen Gradientenamplitude von $G = 400 \text{ mT/m}$ und der DWV-Sequenz. In (a) und (b) sind die Konturdiagramme des $\log(RMS)$ als Funktion des Zylinderradius und Volumenanteils für die ursprünglichen Signaldaten (a) und unter Hinzunahme von Rauschen (b) gezeigt. Die dazugehörigen Signalkurven sind in (d) zu sehen. Die Höhenlinien des $\log(RMS)$ entlang der blauen und grünen Kurve sind in (c) zu sehen. Die Parameter der Simulation sind identisch mit denen aus Abbildung 5.6.

Da derartige Gradientenstärken technisch jedoch (auf Ganzkörper MR-Tomographen) nicht zur Verfügung stehen, lässt sich die Problematik dadurch momentan nicht lösen. Eine andere Möglichkeit die Problematik zwar nicht komplett zu lösen, aber zu verkleinern, besteht darin, mehrere b -Werte zu verwenden, wie es in Abschnitt 3.2.2.3.4 beschrieben wurde. In Abbildung 5.9 sind die gleichen Diagramme und Graphen gezeigt wie zuvor, nur mit dem Unterschied, dass zwei b -Werte mit den Gradientenamplituden $G_1 = 19 \text{ mT/m}$ und $G_2 = 38 \text{ mT/m}$ verwendet wurden. Es zeigt sich, dass der Bereich der p -Werte, in dem Minima gefunden werden können, dadurch deutlich kleiner wird. Das bedeutet, dass mehrere b -Werte die Unterscheidbarkeit der Signalanteile der freien Wasserdiffusion und der beschränkten Diffusion im Zylinder verbessern, wie es auch zu erwarten war. Unter Berücksichtigung von Rauschen hat die Verwendung von zwei b -

Werten somit den Vorteil, dass sich der Bereich des Tals verkleinert in dem die Minima liegen, wodurch jedoch hauptsächlich die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, dass die Zylindergröße nicht überschätzt wird und dass der richtige Volumenanteil gefunden wird. Die Verwendung mehrerer b -Werte zeigt somit einen klaren Vorteil, der für das Experiment jedoch mit dem Nachteil abgewogen werden muss, dass sich die Messzeit dadurch mindestens verdoppelt (bei der Verwendung von zwei b -Werten) und die Rechenzeit ebenfalls erhöht.

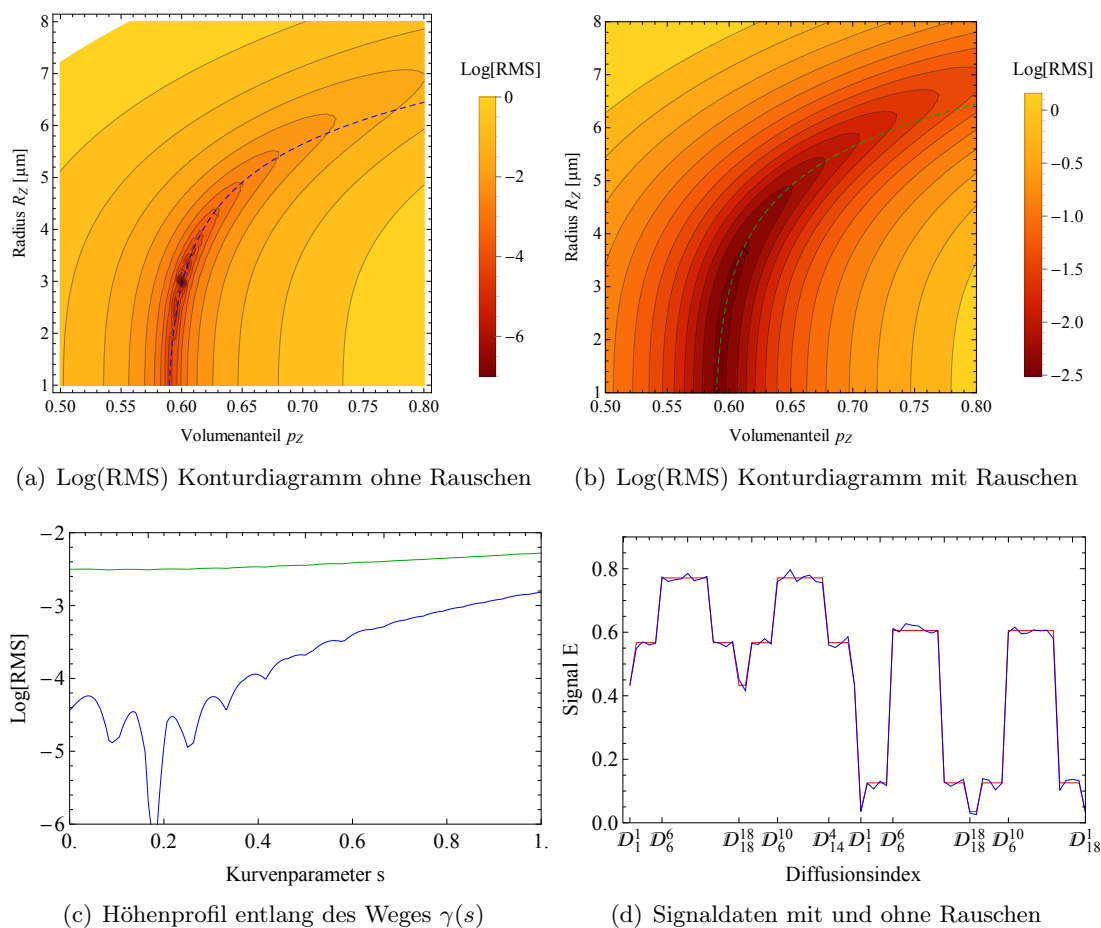


Abbildung 5.9: Gezeigt sind die Konturdiagramme, Höhenlinien und Signalkurven für das PA-Gradientenschema mit zwei b -Werten und der DWV-Sequenz. In (a) und (b) sind die Konturdiagramme des $\log(RMS)$ als Funktion des Zylinderradius und Volumenanteils gezeigt für die ursprünglichen Signaldaten (a) und unter Hinzunahme von Rauschen (b). Die dazugehörigen Signalkurven sind in (d) zu sehen. Die Höhenlinien des $\log(RMS)$ entlang der blauen und grünen Kurve sind in (c) zu sehen. Die Parameter der Simulation sind identisch mit denen aus Abbildung 5.6.

Alle bisherigen Betrachtungen dieses Abschnitts beziehen sich auf das einfache Gewebemodell mit fixierten Diffusionskoeffizienten und ohne die Berücksichtigung von kugelförmigen Zellen.

Da die Diffusionskoeffizienten effektiv die mittlere Verschiebung der Teilchen bestimmen und dadurch den Signalabfall beeinflussen, wird die Problematik der mehrfachen Minima mit variablen Diffusionskoeffizienten höherdimensional. Wie im vorhergehenden Abschnitt 5.1.2 jedoch bereits gezeigt wurde, ist die Abhängigkeit der Signalstärke von den Diffusionskoeffizienten verhältnismäßig gering. Zudem können und sollten die meisten

Diffusionskoeffizienten für den Fit vorgegeben werden, sodass bei kleinen Zylinderradien zwar mit einem zusätzlichen Fehler durch den Fit von Diffusionskoeffizienten gerechnet werden muss, dieser jedoch im Verhältnis zum Effekt des Rauschens vernachlässigbar klein ist.

Die nächste Fragestellung bezieht sich somit auf den Effekt von zusätzlichen kugelförmigen Zellkompartimenten. Bezieht man einen kugelförmigen Signalanteil in die Betrachtungen mit ein, so erhöht sich prinzipiell wiederum die Problematik, da nicht a priori angenommen werden kann, dass die zusätzlichen Parameter der kugelförmigen Zelle nicht auch, zumindest in gewissen Bereichen des Gewebe-Parameterraumes, die gleichen Signaleigenschaften beeinflussen. Seien beispielsweise sowohl der Zylinder als auch die Kugel derartig klein, dass das Signal keinen DWV-Hub zeigt (was bei den betrachteten Sequenzparametern ebenfalls bei $R_K \leq 3 \mu\text{m}$ gegeben ist), dann lässt sich die Signalstärke sowohl durch den Wert der Zylinder- und Kugelgröße als auch durch die Volumenanteile von Zylinder und Kugel verändern. Es ist somit mit mehrfachen Minima der *RMS*-Funktion im R_Z - R_K - p_Z - p_K -Parameterraum zu rechnen. Daher muss für dieses Gewebemodell auch insbesondere gezeigt werden, dass mit der MATLAB-Funktion *fmincon* das globale Minimum zuverlässig gefunden werden kann. Da es sich hierbei jedoch um einen vierdimensionalen Parameterraum handelt (die Diffusionskoeffizienten nicht mit inbegriffen), lässt sich die Problematik nicht wie zuvor durch den *RMS* visualisieren. Es wurden daher Simulationen durchgeführt, die einen großen Bereich von Parameterkombinationen abdecken, die für die Messungen am Gewebe relevant sein können. Dies umfasst alle Kombinationen der Parameterwerte $R_Z = 2/4/6 \mu\text{m}$, $R_K = 4/7/10 \mu\text{m}$ und $p_{Z/K} = 0, 2/0, 4/0, 6/0, 8$, wobei natürlich die Nebenbedingung $p_Z + p_K \leq 1$ erfüllt sein muss. In Tabelle 5.5 sind die Ergebnisse der Fits in Form des *MRF* (in Prozent) gezeigt, wobei die Fitprozedur *fmincon* mit den beschriebenen optimierten Einstellungen war.

Tabelle 5.5: Gezeigt sind die *MRF*-Werte (in Prozent) der Fitergebnisse für 90 Kombinationen der Parameter R_Z , p_Z , R_K und p_K . Farblich unterlegt sind dabei *MRF*-Werte, die größer sind als 5%. Die Simulationen wurden wie zuvor mit dem PA-Gradientenschema und der DWV-Sequenz durchgeführt, mit den Sequenzparametern $\delta = 13 \text{ ms}$, $\Delta = \delta + 25 \text{ ms}$, $\tau_m = \delta$, $G = 30 \text{ mT/m}$ und jeweils $D_Z = D_{\text{frei}}^{\parallel} = D_{\text{frei}}^{\perp} = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$.

R_Z		p_Z		0.2				0.4			0.6		0.8
		p_K		0.2	0.4	0.6	0.8	0.2	0.4	0.6	0.2	0.4	0.2
		R_K											
2 μm	4 μm			4.3	5.9	3.7	< 0.1	3.2	3.2	0.1	2.2	< 0.1	< 0.1
	7 μm			4.8	5.3	3.7	0.1	4.4	4.3	0.1	3.6	22.6	1.6
	10 μm			6.7	4.9	13.7	10.2	13.9	6.3	9.3	5.0	9.2	8.9
4 μm	4 μm			5.4	4.8	3.1	< 0.1	3.0	2.5	< 0.1	1.6	< 0.1	< 0.1
	7 μm			3.2	4.5	2.6	5.0	2.7	4.0	7.1	3.0	< 0.1	< 0.1
	10 μm			4.9	6.1	3.8	9.9	8.0	4.5	9.3	5.6	9.2	28.1
6 μm	4 μm			3.5	4.8	1.9	< 0.1	0.9	2.3	< 0.1	2.8	< 0.1	0.1
	7 μm			3.9	4.0	4.7	< 0.1	3.6	4.0	0.3	3.1	23.0	0.3
	10 μm			17.9	6.5	4.9	10.0	5.4	3.5	9.5	4.5	0.3	9.0

Es ist generell zu sehen, dass die Abweichungen der gefundenen Gewebeparameter von den Referenzwerten meistens im unteren Prozentbereich sind. Für einige Parameterkombinationen treten jedoch auch stärkere Abweichungen auf, die in Tabelle 5.5, je nach Größe der Abweichung (ab *MRF* > 5%), farblich markiert sind. Es zeigt sich, dass die gefundenen Fitgrößen vor allem bei großen Kugelradien von den Referenzwerten abweichen und dass dies vor allem dann auftritt, wenn der Volumenanteil der unbeschränkten Wasserdiffusion klein ist oder ganz verschwindet. Da die kleinen Zylinder-

und Kugelradien jedoch auch nur kleine MRF -Werte zeigen, kann davon ausgegangen werden, dass die Problematik nicht in der Uneindeutigkeit mehrfacher Minima besteht (insbesondere da der DWV-Effekt bei Kugelradien von $R_K = 10 \mu\text{m}$ und Zylinderradien von $R_Z = 6 \mu\text{m}$ bereits sehr prominent ist), sondern darin, dass die Signalanteile der Kompartimente nicht klar getrennt werden können. Es ist daher naheliegend, die Erweiterung des Gradientenschemas auf zwei b -Werte zu verwenden.

Die entsprechenden Ergebnisse der Fits sind in Tabelle 5.6 gezeigt.

Tabelle 5.6: Gezeigt sind die MRF -Werte der Fitergebnisse ebenso wie in Tabelle 5.5. Hierbei wurden bei der Simulation und Auswertung zwei b -Werte mit den Gradientenamplituden $G_1 = 15 \text{mT/m}$ und $G_2 = 30 \text{mT/m}$ verwendet. Sämtliche weiteren Parameterwerte waren mit den vorherigen identisch.

R_Z p_Z		0.2				0.4			0.6		0.8
		R_K p_K		0.2	0.4	0.6	0.8	0.2	0.4	0.6	0.2
2 μm	4 μm	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻¹
	7 μm	< 10 ⁻³	< 10 ⁻³	< 10 ⁻³	< 10 ⁻²	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻²	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻²	< 10 ⁻³
	10 μm	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻²	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻³
4 μm	4 μm	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻¹	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻¹	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴
	7 μm	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻²	< 10 ⁻²
	10 μm	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³
6 μm	4 μm	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻¹	< 10 ⁻³	< 10 ⁻¹	< 10 ⁻¹
	7 μm	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻²	< 10 ⁻²
	10 μm	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻⁴	< 10 ⁻³	< 10 ⁻³

Es zeigt sich nun in der Tat, dass alle Gewebeparameter mit sehr hoher Präzision gefunden werden. Dies kann anschaulich verstanden werden, wenn man sich den Signalverlauf in Abhängigkeit der b -Werte betrachtet. In Abbildung 5.10 ist beispielhaft der Signalverlauf für das Fitergebnis aus Tabelle 5.5 für die Parameterwerte $R_Z = 4 \mu\text{m}$, $p_Z = 0,4$, $R_K = 10 \mu\text{m}$ und $p_K = 0,2$ gezeigt, zusammen mit der Signalkurve der korrekten Parameterwerte.

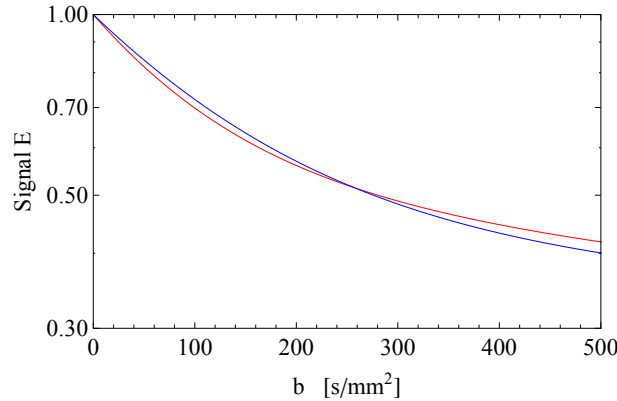


Abbildung 5.10: Gezeigt ist ein Beispiel der Referenz- und Fit-Signale aus Tabelle 5.5, welche in logarithmischer Auftragung in Abhängigkeit der b -Werte (pro Diffusionswichtung) zu sehen sind. Das Referenzsignal ist dabei dasselbe wie aus Abbildung 3.14 und dem Signal des Fits liegen die Parameter $R_Z = 4 \mu\text{m}$, $p_Z = 0,4$, $R_K = 11,6 \mu\text{m}$, $p_K = 0,15$ und $D_{\text{frei}} = 1,72 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ zugrunde.

Man sieht, dass die Kurven sich nur minimal von einander unterscheiden und bei $b = 250 \text{s/mm}^2$ den gleichen Wert annehmen. Dass die Kurven generell sehr dicht beieinander liegen, ist nicht überraschend, denn wie zuvor beschrieben wurde, sind die Gewebeparameter des Zylinders aus den Signaleigenschaften mit hoher Präzision be-

stimmbar. Die Unterscheidbarkeit der isotropen Diffusion von Wasser und der Diffusion in einer kugelförmigen Zelle ist mit einem b -Wert jedoch problematisch. Anhand von Abbildung 5.10 wird jetzt jedoch leicht verständlich, dass diese Problematik mit zwei b -Werten behoben werden kann, da ein zweiter b -Wert den Kurvenverlauf besser festlegt. Dies bedeutet, dass zumindest bei der Verwendung des erweiterten Gewebemodells ebenfalls mehrere b -Werte für die Messungen genutzt werden sollten. Andernfalls kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Gewebeparameter zuverlässig präzise rekonstruiert werden können.

5.1.4 Größenverteilung

Wie in Abschnitt 3.2.2.1 beschrieben wurde, wird im Rahmen dieser Arbeit ein einzelnes zylinderförmiges Axon als Näherung für ein Faserbündel betrachtet. In diesem Abschnitt wird die aus dem Fit erhaltene Zylindergröße hinsichtlich des Zusammenhangs mit den Größen der Axone im Faserbündel betrachtet.

Möchte man das Signal eines Faserbündels als Summe der Signale von darin enthaltenen zylinderförmigen Axonen nähern, so ist eine Kategorisierung der Axongrößen angebracht. Das Signal lässt sich dann schreiben als

$$E_{FB} = \sum_i \tilde{p}_i E(R_i), \quad (5.2)$$

wobei \tilde{p}_i den Signalanteil der Axone mit dem Radius R_i beschreibt und auf 1 normiert sein soll $\sum_i \tilde{p}_i = 1$ (\tilde{p}_i ist somit von dem Signalanteil p_Z aus den Gleichungen (3.16) und (3.17) zu unterscheiden und beschreibt hier die Signalanteile der Axone innerhalb eines Faserbündels, während p_Z den Signalanteil des gesamten Faserbündels relativ zu den Signalen des Extrazellularraumes und der kugelförmigen Zellen beschreibt). Betrachtet man die Mitra-Signale (A.12), (A.15), (A.20), (A.22) und (A.23) aus Anhang A, so überzeugt man sich leicht, dass die Summe der Signale gemäß Gleichung (5.2) wiederum ein Signal derselben Form ergibt (was den Ansatz der Verwendung eines einzelnen Zylinders für den Fit rechtfertigt), jedoch mit einer 'gemittelten' Zylindergröße. Betrachtet man als Beispiel das Signal (A.15) aus der Zylinderebene in erster Näherung, so ist

$$E_{FB} = \sum_i \tilde{p}_i E(R_i) \approx 1 - \frac{1}{2} q^2 \langle \bar{R}^2 \rangle (2 + \cos(\theta)), \quad (5.3)$$

mit $\langle \bar{R}^2 \rangle = \sum_i \tilde{p}_i \langle R_i^2 \rangle$. Dabei zeigt sich nun, dass die gemittelte Zylindergröße nicht linear mit dem Mischungsverhältnis skaliert. Um dies weiter zu verdeutlichen, betrachtet man den Spezialfall zweier Zylinder mit unterschiedlicher Größe. Gleichung (5.3) vereinfacht sich damit zu

$$\tilde{p} E(R_1) + (1 - \tilde{p}) E(R_2) \approx 1 - \frac{1}{2} q^2 (\tilde{p} \langle R_1^2 \rangle + (1 - \tilde{p}) \langle R_2^2 \rangle) (2 + \cos(\theta)) \quad (5.4)$$

mit $0 \leq \tilde{p} \leq 1$. Für $\rho(r) = 1$ gilt $\langle R^2 \rangle = R_Z^2/2$, woraus folgt, dass die aus dem Fit zu erwartende Zylindergröße \bar{R}_Z für unterschiedliche Mischungsverhältnisse \tilde{p} nicht einfach mit $\bar{R}_Z = \tilde{p} R_{Z,1} + (1 - \tilde{p}) R_{Z,2}$ skaliert, sondern mit $\bar{R}_Z = \sqrt{\tilde{p} R_{Z,1}^2 + (1 - \tilde{p}) R_{Z,2}^2}$ oder allgemein mit

$$\bar{R}_Z = \sqrt{\sum_i \tilde{p}_i R_{Z,i}^2}. \quad (5.5)$$

In Abbildung 5.11 sind beispielhaft die Zylinderradien gezeigt, die aus einem Fit des MCF-Zylinder-Signals an das simulierte IDL-Signal der Mischung zweier Zylinder mit den Radien $R_Z = 2 \mu\text{m}$ und $R_Z = 10 \mu\text{m}$ mit variablen Mischungsverhältnis \tilde{p} und verschiedenen Sequenzparametern erhalten wurden. Die grüne Kurve beinhaltet dabei näherungsweise ideale Sequenzparameter, die in einem Bereich des Parameterraumes liegen, in dem die erste Ordnung der Mitra-Entwicklung dominierend ist. Die gefittete Zylindergröße ist daher identisch mit der mittleren Zylindergröße, wie sie aus dem Mitra-Signal erster Ordnung zu erwarten wäre, $R_{Z,\text{Fit}} = \bar{R}_Z = \sqrt{\tilde{p}R_{Z,1}^2 + (1 - \tilde{p})R_{Z,2}^2}$, und wie sie durch die schwarze Kurve in Abbildung 5.11 beschrieben wird. Die rote Kurve beschreibt die gefitteten Zylinderradien für einen Parameterbereich, der die Berücksichtigung höherer Ordnungen in q bei der Mitra-Entwicklung erfordert und zeigt ebenso wie die blaue Kurve, der keine idealen Parameter zugrunde liegen, deutliche Abweichungen des funktionellen Zusammenhangs vom Wurzel-förmigen Kurvenverlauf des gefitteten Zylinderradius mit dem Mischungsverhältnis \tilde{p} . Im Fall der roten Kurve lässt sich das Verhalten leicht durch die Korrekturterme erklären, die bei höheren Ordnungen von q Berücksichtigung finden. Für den Fall der blauen Kurve gibt es jedoch keinen funktionellen Ausdruck, der den Kurvenverlauf korrekt vorhersagen könnte.

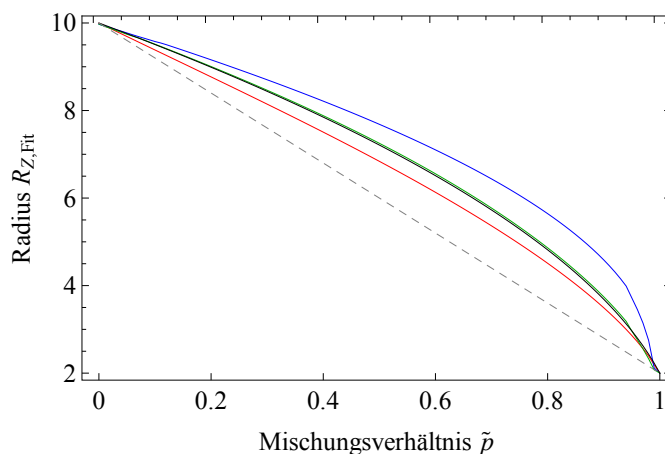


Abbildung 5.11: Gezeigt sind die Zylinderradien, wie sie aus dem Fit des MCF-DWV-Signals an das IDL-Signal zweier Zylinder erhalten wurden, als Funktion des Mischungsparameters \tilde{p} für verschiedene Sequenzparameter. Verwendet wurde dabei das einfache, ebene Gradientenschema in der Zylinderebene. Die grüne Kurve entstammt einer Simulationen und MCF-Berechnung mit näherungsweise idealen Parametern und ist nahezu deckungsgleich mit der gemittelten Zylindergröße $\bar{R}_Z = \sqrt{\tilde{p}R_{Z,1}^2 + (1 - \tilde{p})R_{Z,2}^2}$, die durch die schwarze Kurve gegeben wird. Bei der Signalberechnung der roten Kurve wurde eine Gradientenamplitude von 420 mT/m verwendet (bei ansonsten idealen Sequenzparametern), was die Nutzung von Termen höherer Ordnung in q bei der Berechnung des Mitra-Signals erforderlich macht. Das Signal wird darum aus Summen von Termen berechnet, die nicht nur den mittleren quadratischen Trägheitsradius $\langle \bar{R}^2 \rangle$ enthalten, sondern auch $\langle \bar{R}^4 \rangle$ und höhere Terme. Die aus dem MCF-Signal erhaltene Zylindergröße ist darum nicht mehr identisch mit der mittleren Größe $\langle \bar{R}^2 \rangle$ bei homogenen Spindichten ($\rho(r) = 1$). Der blauen Kurve liegen Sequenzparameter zugrunde, wie sie im realen Experiment Anwendung finden können, jedoch mit dem gleichen Betrag des Wellenvektors wie zuvor ($\delta = 10 \text{ ms}$, $\Delta = 40 \text{ ms} + \delta$ und $G = 17 \text{ mT/m}$). Obwohl die Sequenzparameter sich noch in einem Bereich befinden, in dem die quadratische Ordnung beim Mitra-Signal dominiert, zeigt die Kurve eine klare Abweichung von der Funktion $\bar{R}_Z(\tilde{p})$, die umso größer wird, je stärker die Sequenzparameter von den idealen Werten abweichen (hier nicht gezeigt). Die grau gestrichelte Linie zeigt zur Orientierung das arithmetische Mittel der Zylinderradien $\tilde{p}R_{Z,1} + (1 - \tilde{p})R_{Z,2}$. Für alle Rechnungen wurde $D = 2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ und $\tau_m = \delta$ verwendet und die Simulationen wurden mit $2,5 \times 10^5$ Teilchen durchgeführt.

Die Abhängigkeit des aus dem Signal bestimmten Zylinderradius von den Sequenzparametern zeigt sich für alle betrachteten Sequenzen und Gradientenschemata gleichermaßen. Ein funktioneller Zusammenhang zwischen dem gefitteten Zylinderradius und beliebigen Sequenzparametern lässt sich selbst für bekannte Größenverteilungen nur schwer angeben. Es zeigt sich numerisch die Tendenz, dass der gefittete Zylinderradius umso stärker von dem mittleren Radius (5.5) der Mitra-Formel niedrigster Ordnung² abweicht, je größer die Abweichung der Sequenzparameter von idealen Parametern ist³.

Für den späteren Vergleich der aus den Fits erhaltenen Zylindergrößen mit Referenzwerten histologischer Untersuchungen sind die Erkenntnisse dieses Abschnitts von großer Bedeutung. Da die Sequenzparameter, wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben wurde, derartig gewählt werden müssen, dass sich möglichst der mikroskopische Diffusionseffekt im Signal zeigt, (was aufgrund der limitierten Gradientenamplituden eine deutliche Abweichung von idealen Sequenzparametern erfordert), ist kein analytischer Ausdruck bekannt, nach dem der mittlere Zylinderradius, wie er aus dem Fit hervorgeht, aus der Größenverteilung der Axone im Faserbündel berechnet werden kann. Die aus dem Fit erhaltene Zylindergröße kann somit nur als qualitativer Richtwert dienen, der höchstwahrscheinlich den Mittelwert (5.5) überschätzt. Betrachtet man beispielsweise die Größenverteilung in den Pyramidenbahnen aus [11], so errechnet man einen mittleren Zylinderradius von $\bar{R}_Z = 2,5 \mu\text{m}$. Berechnet man jedoch für diese Größenverteilung das MCF-QDW-Signal für realistische Sequenzparameter ($\delta = 13 \text{ ms}$, $\Delta = 15 \text{ ms} + \delta$, $\tau_m = \delta$, $G = 30 \text{ mT/m}$) und fittet ein ebensolches Signal für einen einzelnen Zylinder an, so erhält man einen Zylinderradius von $R_{Z,\text{Fit}} \approx 3 \mu\text{m}$, der somit den Mittelwert (5.5) um ca. 20% überschätzt.

Da der Mittelwert nach Formel (5.5) jedoch die beste Näherung für den gefitteten Radius darstellt, wird er in Abschnitt 5.2.2.2 für die Ermittlung der Referenzwerte aus den histologischen Daten verwendet.

Die hier beschriebenen Zusammenhänge zwischen dem arithmetischen Mittel der Axonradien in einem Faserbündel, dem mittleren Radius gemäß Gleichung (5.5) und dem Radius, der durch ein einzelnen Zylinder aus dem Messsignal bestimmt wird, gelten nicht nur für die hier betrachteten DWV-Sequenzen, sondern nach Gleichung (1.61) ebenfalls für die SWV-Sequenzen und somit für die Gewebemodelle und Verfahren aus Abschnitt 3.2.1.

Aus klinischer Perspektive ist daher keines der hier präsentierten Verfahren besonders gut zur Diagnostik geeignet (ungeachtet aller anderen Vor- und Nachteile, d.h. selbst bei ansonsten idealen Bedingungen). Denn von klinischem Interesse sind vor allem Änderungen in der Größenzusammensetzung der Axonfaserbündel. Klinisch zu bevorzugen wäre daher ein Signal, in dem das arithmetische Mittel der Axongrößen hineinspielt, da die Größenmittelung gemäß Gleichung (5.5) unterschiedlich sensibel für

²Man beachte, dass die Formel für den mittleren Zylinderradius für alle präsentierten Mitra-Signale dieselbe ist.

³Es wurden dazu Fits betrachtet, die neben einfachen Größenverteilungen wie der zuvor beschriebenen auch die Größenverteilung der Axone in den Pyramidenbahnen aus [11] beinhalten, die aus histologischen Untersuchungen bestimmt wurde. Wie aus Abschnitt 1.3.5.1 zu erwarten war, zeigte sich die Abweichung von $R_{Z,\text{Fit}}$ zu \bar{R}_Z primär als Funktion der Gradientendauer δ . Bei konstantem b -Wert oder Wellenvektor stellte sich ein Zusammenhang der Form $R_{Z,\text{Fit}} \propto \bar{R}_Z (\delta/\delta_{id})^\alpha$ heraus, wobei die als ideal genäherte Gradientendauer $\delta_{id} \approx 1 \text{ ms}$ genutzt werden konnte. Der Parameter α zeigte sich dabei jedoch sowohl von der Größenverteilung als auch von der Gradientenstärke abhängig und lag für alle betrachteten Fälle im Wertebereich von $10^{-2} \leq \alpha \leq 5 \times 10^{-2}$.

entsprechende Mischungsverhältnisse reagiert. Findet beispielsweise eine degenerative Gewebeveränderung statt, bei der vornehmlich kleine Axone zerstört werden, so wäre das Messsignal auf deren Verlust wenig sensibel, da sie nur schwach in die mittlere Zylindergröße reinspielen. Dies wird besonders an dem Beispiel aus Abbildung 5.11 deutlich, wo der mittlere Radius sich bei Mischungsverhältnissen nahe 1 sehr stark ändert und die Änderung bei kleinen Mischungsverhältnissen zunehmend abnimmt.

5.2 Messungen

Zur Beantwortung der Fragestellungen der vorhergehenden Kapitel und Abschnitte bezüglich der Messsequenzen, Gradientenschemata und des Gewebemodells wurden Messungen an gesunden Freiwilligen im Alter zwischen 22 und 38 Jahren durchgeführt.

Die Auswertungen der Messungen erfolgten mit dem in Abschnitt 2.3 beschriebenen Fitprogramm, wobei zunächst zur Auswertung der Daten die Signale über mehrere Voxel gemittelt wurden. Dies sollte zunächst eine stabile Größenabschätzung ermöglichen, indem sich die Effekte der Faserorientierung heraus mitteln. Dazu wurden transversale Schichtbilder des Probanden erzeugt und die Pyramidenbahnen untersucht, die näherungsweise senkrecht durch die Ebene der Schichtbilder gehen. Es wurde anschließend versucht, die Pyramidenbahnen als ein ROI zu mitteln und auszuwerten, doch erwies sich dieses Verfahren als wenig praktikabel, da die so entstandenen Signalkurven sich teilweise kaum noch oder gar nicht mehr mit dem Modell beschreiben ließen. Dies ist vornehmlich darauf zurückzuführen, dass die Faserorientierungen sich selbst in direkt benachbarten Voxeln, desselben anatomischen ROIs, maßgeblich unterscheiden können (siehe Abbildung 5.21) und durch die Mittelung einer geringen Anzahl von Signalkurven somit ein willkürliches Signal entstehen kann, welches sich nicht mit dem Signal eines einzelnen Zylinders beschreiben lässt.

Es werden im Folgenden daher keine Auswertungen aus gemittelten Signaldaten mehrerer Voxel betrachtet. Stattdessen wird die Auswertung voxelweise geschehen.

Im ersten nachfolgenden Unterabschnitt werden die Messungen an einer Wasserflasche gezeigt, die zur Kontrolle der Fitergebnisse eines System mit bekannten Parameterwerten genutzt wurde. Im darauf folgenden Unterabschnitt werden dann die Probandenmessungen beschrieben.

5.2.1 Phantom

Zur Kontrolle des Gewebemodells, der Fitprozedur und der Gradientenschemata wurden Testmessungen an Wasserflaschen durchgeführt. Diese sollten zum einen zeigen, ob das Gewebemodell dazu in der Lage ist, in einer rein isotropen Wasserdiffusion die korrekten Volumenanteile (von $p_Z = 0$ und $p_K = 0$) und Diffusionskoeffizienten zu finden und zum anderen, ob durch die verwendeten Sequenzen und Gradientenschemata Störeffekte wie beispielsweise Wirbelströme auftreten, die zu Artefakten auf den Bildern führen.

Dazu wurden exemplarisch Messungen mit dem PA-Gradientenschema und der QDW-Sequenz durchgeführt, mit den Sequenzparametern $\delta = 13$ ms, $\Delta = 28$ ms, $\tau_m = \delta$ und $g = 29,55$ mT/m (was einem b -Wert von $b = 250$ s/mm² pro Diffusionsrichtung entspricht), sowie der Echozeit $T_E = 215$ ms und der Repetitionszeit $T_R = 6000$ ms. Dabei wurden für jede Richtung des Gradientenschemas 25 Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm und einem Schichtabstand von 4, 5 mm. Die Bildauflösung betrug 3 mm \times 3 mm gemessen.

Um einen Vergleichswert des Diffusionskoeffizienten für die Fitergebnisse zu haben, wur-

de zusätzlich eine DTI-Messung gemacht, die einen isotropen Diffusionstensor mit einem Wert von $D = 2,2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ lieferte.

Anhand der aufgenommenen Diffusionsmessungen waren keine Artefakte erkennbar. Aus den Bildern der Diffusionsmessungen wurde dann im Inneren der Fläche ein kleines ROI ausgewählt, für das pixelweise die Signalkurven E berechnet wurden und anschließend mit den Parametersets P_2 und P_7 gefittet. Die Ergebnisse des Fits mit dem Parameterset P_2 sind in Abbildung 5.12 gezeigt.

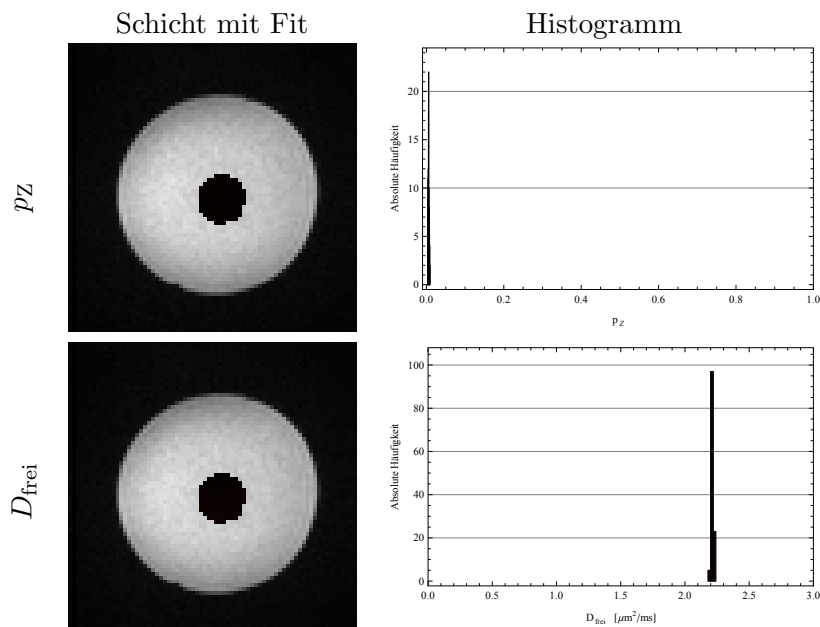


Abbildung 5.12: Gezeigt sind die p_z - und D_{frei} -Karten und Histogramme von einer Schicht des Wasserphantoms, welche mit dem einfachen Gewebemodell und dem Parameterset P_2 bestimmt wurden.

In den oberen Bildern aus Abbildung 5.12 sind die von der Fitprozedur gefundenen Volumenanteile der Zylinder gezeigt, die für alle betrachteten Pixel deutlich unter 1% liegen. Die unteren Bilder in Abbildung 5.12 zeigen den isotropen Diffusionskoeffizient der unbeschränkten Wasserdifusion, der für alle Pixel des ROI den Wert $D = 2,2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ annimmt und damit identisch ist mit dem Wert der DTI-Messung.

In Abbildung 5.13 sind die Fitergebnisse für den Parametersatz P_7 gezeigt.

In der ersten Zeile in Abbildung 5.13 ist der vom Fit gefundene Volumenanteil des Zylinders gezeigt, der wiederum deutlich unter 1% liegt. Wie aus der zweiten Zeile jedoch zu entnehmen ist, liegt der Volumenanteil der Kugeln bei einem Wert von 5–6%. Ebenso zeigt sich, dass der freie Diffusionskoeffizient (in der untersten Zeile in Abbildung 5.13) eine deutlich breitere Verteilung über die Pixel einnimmt, wobei der häufigste gefundene Wert bei $D = 2,6 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ liegt, was ein deutlicher Unterschied zu dem Wert der DTI-Messung ist.

Da in der Wasserflasche jedoch zweifellos keine Kugeln vorhanden sind, besteht somit scheinbar für die Fitprozedur wieder ein Problem damit, die isotropen Signalanteile der Kugeln vom isotropen Signal des freien Wasser trennen zu können. Es ist darum naheliegend, Messungen mit mehreren b -Werten durchzuführen, um die Signalanteile besser auflösen zu können.

In Abbildung 5.14 sind die entsprechenden Ergebnisse des Fits für das Parameterset P_7 gezeigt, wobei die Messung hierbei mit zwei b -Werten und den Gradientenstärken

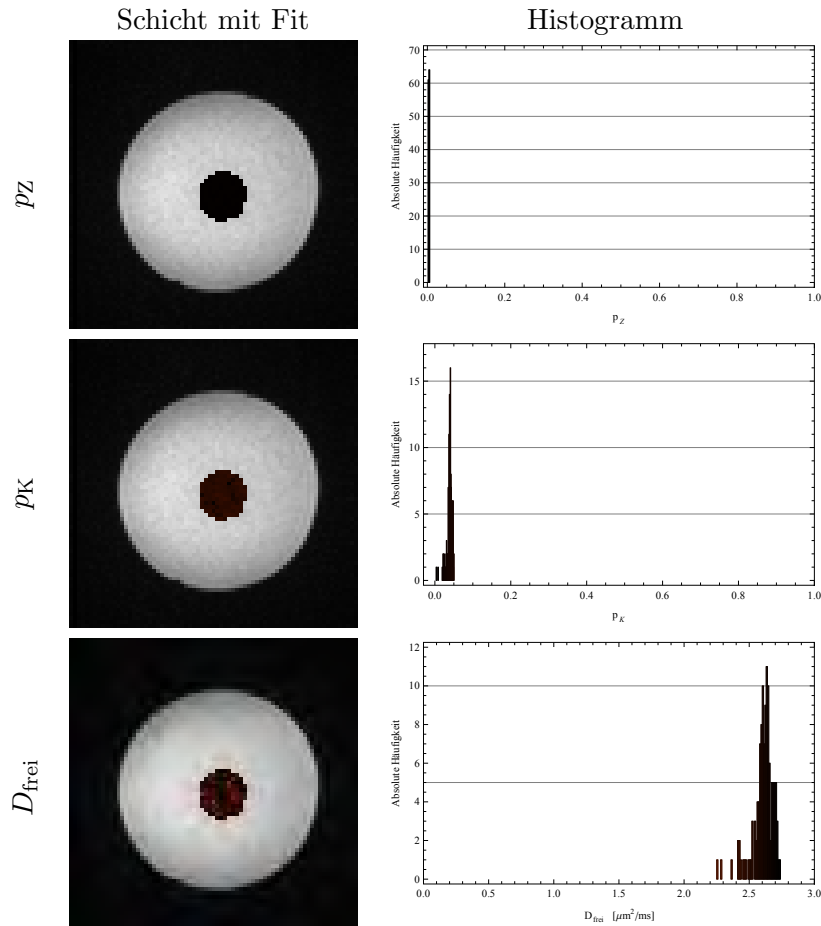


Abbildung 5.13: Gezeigt sind die p_Z -, p_K - und D_{frei} -Karten und Histogramme von einer Schicht des Wasserphantoms, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.

$G_1 = 20,9 \text{ mT/m}$ und $G_2 = 29,55 \text{ mT/m}$ erfolgte.

Es ist hier aus Abbildung 5.14 zu entnehmen, dass nun auch der Signalanteil der Kugeln deutlich unter 1% liegt und dass der Diffusionskoeffizienten für alle Pixel einen Wert von $D = 2,2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ annimmt, was ebenfalls identisch ist mit dem Wert der DTI-Messung.

Die Ergebnisse der Simulationen bestätigen sich somit insofern an der Wasserflasche, dass mit dem einfachen Gewebemodell die richtigen Parameterwerte auch mit einem einzigen b -Wert gefunden werden können. Allerdings sollte bei der Verwendung des erweiterten Gewebemodells mit kugelförmigen Kompartiment die Messung mit zwei b -Werten erfolgen, um die Unterscheidbarkeit der Kompartimente zu erhöhen.

5.2.2 Probandenmessungen

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Messungen an den Geweben von gesunden Freiwilligen vorgestellt. Zuvor folgen jedoch noch zwei Abschnitte mit Vorbetrachtungen. Der erste Unterabschnitt befasst sich dazu mit dem Wert des Diffusionskoeffizienten im Axon bei Körpertemperatur, der für den Fit vorgegeben werden kann. Im darauffolgenden Abschnitt werden Referenzwerte für die Gewebeparameter aus histologischen Daten bereitgestellt. Anschließend werden dann die Probandenmessungen diskutiert.

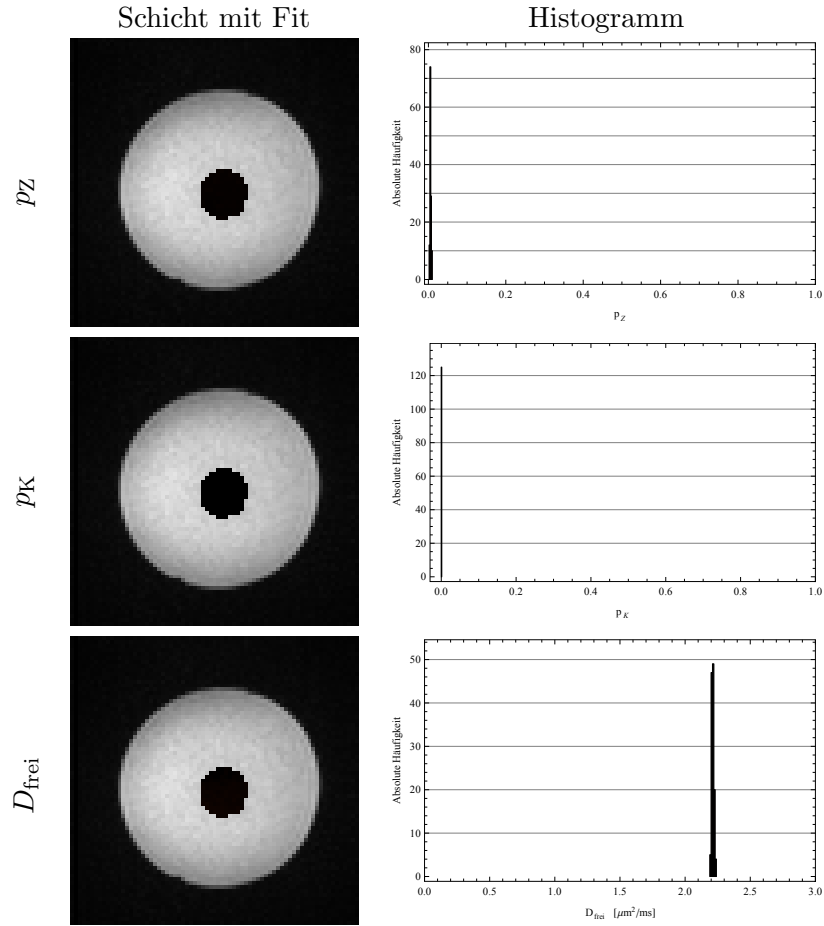


Abbildung 5.14: Gezeigt sind die p_z -, p_K - und D_{frei} -Karten und Histogramme von einer Schicht des Wasserphantoms, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden. Im Unterschied zu den Ergebnissen aus Abbildung 5.13 wurden für diese Messungen zwei b -Werte verwendet.

5.2.2.1 Abschätzung der Diffusionskoeffizienten im Axonplasma

In diesem Abschnitt wird eine Abschätzung über die Größe des Diffusionskoeffizienten im Axonplasma bei Körpertemperatur getroffen. Da dessen Messung im lebenden Probanden praktisch nicht möglich ist, werden Messwerte aus dem Riesenaxon eines Tintenfisches verwendet und auf Körpertemperatur extrapoliert. Dies geschieht unter der Annahme einer näherungsweise Gültigkeit eines Arrhenius-Zusammenhanges zwischen dem Diffusionskoeffizienten D und der Temperatur T :

In der Chemie beschreibt die 1889 von Svante Arrhenius veröffentlichte Gleichung die Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k :

$$k = Ae^{\frac{-E_A}{RT}}. \quad (5.6)$$

Interessanterweise folgt die Temperaturabhängigkeit der Diffusionskoeffizienten einiger Stoffe ebenfalls der Arrhenius-Gleichung in der Form

$$D = D_0 e^{\frac{-E_A}{RT}}. \quad (5.7)$$

Die Gleichung wird dazu in der Regel linearisiert an die Daten gefittet, d.h. man nutzt

$$\ln D = \ln(D_0) + \frac{-E_A}{RT} = b + ax \quad (5.8)$$

mit $x = 1/T$, $a = \frac{-E_A}{R}$ und $b = \ln(D_0)$. Beispiele für Stoffe, deren Selbst-Diffusionskoeffizienten der Arrhenius-Gleichung folgen sind Cyclohexane, Dioxane, Dodecane, DMSO, Tetradecane und Pentanol [69]. Die Diffusion von Wasser lässt sich jedoch in guter Näherung ebenfalls durch die Arrhenius-Gleichung beschreiben, wie man aus Abbildung 5.15 sehen kann, wo eine Arrhenius-Kurve an die gemessenen Selbstdiffusionskoeffizienten von Wasser aus [68–70] gefittet wurde.

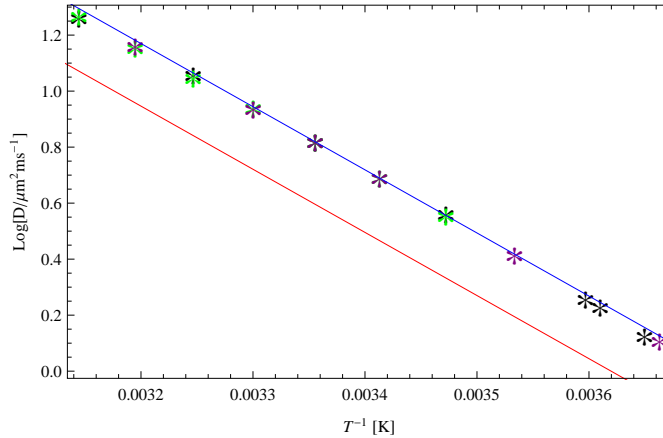


Abbildung 5.15: Temperaturabhängigkeit des Selbst-Diffusionskoeffizienten von freiem Wasser (Blau) mit Messwerten aus [68] (schwarz), [69] (grün), [70] (violett) und der angenommenen Arrhenius-Kurve für das Axonplasma (rot).

Der Fit ergab eine Aktivierungsenergie von $E_A \approx 18,7 \text{ kJ/mol}$ und ein D_0 von $4380 \mu\text{m}^2\text{ms}^{-1}$ (was einem hypothetischen Diffusionskoeffizienten für $T \rightarrow \infty$ entspricht). Die in [67] gegebenen Werte der Diffusionskoeffizienten im Axonplasma von $1,6 \mu\text{m}^2\text{ms}^{-1}$ in Axon-Richtung und $1,3 \mu\text{m}^2\text{ms}^{-1}$ senkrecht dazu (bei $T = 20^\circ\text{C}$) entsprechen ca. 80% der Werte von reinem Wasser. Die angenommene Arrhenius-Kurve im Axonplasma wurde darum gegenüber der Kurve von reinem Wasser um 20% nach unten versetzt, sodass sich $D_0 = 3500 \mu\text{m}^2\text{ms}^{-1}$ ergibt. Man erhält bei Körpertemperatur daraus einen Diffusionskoeffizienten von $D(T = 36^\circ\text{C}) \approx 2,4 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$.

5.2.2.2 Histologische Vergleichswerte der Gewebeparameter

Um einen Anhaltspunkt zu haben in wie weit die ermittelten Gewebeparameter der Realität entsprechen, sind histologische Vergleichswerte notwendig. Diese sind jedoch nur für ausgewählte Areale des Gehirns verfügbar und weisen eine gewisse Variabilität in den Aussagen auf, was unter anderem auch auf anatomische Individualität des untersuchten Gewebes zurückzuführen ist.

In diesem Abschnitt werden die histologischen Ergebnisse der Quellen [9, 10] und [11] für die Pyramidenbahnen und den Corpus Callosum gemäß den Betrachtungen aus Abschnitt 5.1.4 ausgewertet. Der Corpus Callosum (auch Balken genannt) liegt im Zentrum des Gehirns und verbindet beide Gehirnhälften miteinander. Er besteht somit aus einer sehr großen Anzahl in der Transversalebene verlaufender paralleler Axonfasern und wird grob unterteilt in die Bereiche Genu („Knie“), Midbody und Splenium („Hinterende“),

wie es in Abbildung 1.1(b) aus Abschnitt 1.1.2 zu sehen ist. Die Pyramidenbahnen verbinden den sogenannten Motorcortex mit den peripheren Gliedmaßen und gehören somit zum pyramidalen System, welches alle willkürlichen und einen Teil der unwillkürlich ablaufenden Bewegungen steuert. Die Pyramidenbahnen verlaufen daher nahezu vertikal im Körper und stehen somit eher orthogonal auf der Transversalebene, wie in Abbildung 1.1(a) schematisch gezeigt wurde.

Für die Berechnung des mittleren Axonradius gemäß Formel 5.5 ist die Angabe der relativen Häufigkeiten des Auftretens der Axone der jeweiligen Größen notwendig. [9] gibt dazu die histologischen Ergebnisse von zwei Gehirnen an und [11] die mittleren Werte von zehn Gehirnen. In [10] wurden Histogramme darüber allerdings nur für ein einziges der zehn untersuchten Gehirne gegeben, so dass die daraus erschließbaren Erkenntnisse nicht repräsentativ sind.

Es ist zudem zu beachten, dass für die Berechnung des mittleren Axonradius Korrekturfaktoren berücksichtigt werden müssen.

Zum einen ist ein Korrekturfaktor notwendig, um die Schrumpfung des Extrazellarraumes oder der Zellkörper und Axone durch die Fixierung zu kompensieren [10, 71]. Es wird darum, wie von den Autoren aus [10] empfohlen, jeder Axondurchmesser mit dem Wert 1,5 multipliziert. Da zudem alle drei Quellen eine sehr ähnliche Art der Fixierung verwenden (basierend auf Formalin), ist es naheliegend die Korrektur auch für alle Quellen anzuwenden.

Zum anderen kann ein weiterer Korrekturfaktor berücksichtigt werden, der die Abweichung des Axon-Querschnitts von einem Kreis beschreibt. Dies ist jedoch problematischer, da die Quellen diesbezüglich einen sehr unterschiedlichen Informationsgehalt aufweisen.

In [9] wird beschrieben, dass der Durchmesser der Axone immer in der Richtung vermessen wurde, die senkrecht auf dem größten Durchmesser im Axon steht. Ist der Querschnitt des Axons näherungsweise elliptisch, so wurde von [9] jeweils die kleine Halbachse vermessen. Es wird in [9] jedoch keine Aussage darüber getroffen, ob auch die große Halbachse vermessen wurde und welches Verhältnis diese im Mittel aufweisen. Um dafür einen Anhaltspunkt zu bekommen, wurden sowohl die großen als auch die kleinen Halbachsen der Axone aus Abbildung 4 aus [9] vermessen. Das gefundene Verhältnis der Halbachsen ist in Abbildung 5.16 gezeigt und liefert einen Mittelwert von $a/b \approx 1,6$.

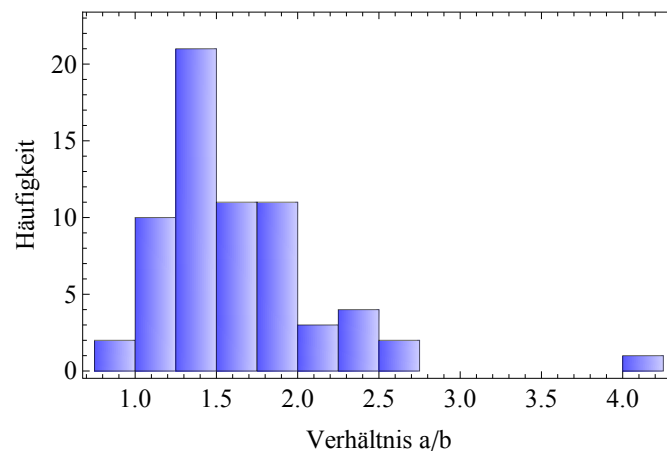


Abbildung 5.16: Gezeigt sind die Häufigkeiten der Verhältnisse der größten und kleinsten Durchmesser aus Abbildung 4 aus [9]. Die Gesamtzahl der ausgewerteten Axone war dabei $N = 65$.

Dies ist selbstverständlich keine repräsentative Größe und kann somit höchstens zur groben Einschätzung der Achsenverhältnisse dienen, zeigt jedoch, dass der Querschnitt eher ellipsenförmig als kreisförmig ist. Da das MRT-Signal jedoch direkt von dem Volumen der Axone abhängt, ist diese Einschätzung notwendig. Denn würden die in [9] bestimmten Axondurchmesser zur Berechnung des Mittelwertes verwendet werden, so würde ein systematischer Fehler entstehen, da das Volumen der Axone aus den histologischen Daten systematisch unterschätzt werden würde. In den Quellen [10, 11] wird über die Art der Vermessung oder die Form des Axon-Querschnittes jedoch keine Aussage getroffen, sodass davon ausgegangen werden muss, dass das Quadrat der Durchmesser das Volumen der Querschnittsfläche beschreibt.

In Tabelle 5.7 sind die aus den Quellen [9, 10] und [11] berechneten mittleren Axonradien gegeben. \bar{R}_1 bezeichnet dabei den arithmetisch gemittelten Radius und \bar{R}_2 denselben mit dem Korrekturfaktor von 1,5, um den Effekt des Schrumpfens zu kompensieren ($\bar{R}_2 = 1,5 \bar{R}_1$). \bar{R}_3 ist der mit Gleichung (5.5) gemittelte Radius und \bar{R}_4 bezeichnet wiederum denselben mit dem Korrekturfaktor von 1,5. \bar{R}_5 beinhaltet zusätzlich noch den Korrekturfaktor von 1,6, um den systematischen Fehler durch das Vermessen des kleinsten Axondurchmessers in [9] zu kompensieren und berechnet sich entsprechend durch

$$\bar{R}_5 = \sqrt{1,6 \sum_i \tilde{p}_i (1,5 R_{Z,i})^2}. \quad (5.9)$$

Tabelle 5.7: Abschätzungen der mittleren Radien von Axonen aus den Pyramidenbahnen und den Corpus Callosum, unter Berücksichtigung verschiedener Korrekturfaktoren.

			\bar{R}_1	\bar{R}_2	\bar{R}_3	\bar{R}_4	\bar{R}_5
Pyramidenbahn [11]			1,99	2,98	2,50	3,74	4,73
CC [10]	Genu		0,43	0,64	0,52	0,77	0,98
	Midbody		0,64	0,97	0,95	1,42	1,80
	Postbody		0,69	1,03	0,87	1,30	1,65
	Splenum		0,54	0,81	0,65	0,98	1,24
CC [9]	Genu	Brain 1	0,36	0,54	0,42	0,63	0,80
		Brain 2	0,38	0,58	0,45	0,67	0,85
	Midbody	Brain 1	0,36	0,55	0,43	0,65	0,82
		Brain 2	0,34	0,51	0,40	0,60	0,76
	Splenum	Brain 1	0,40	0,60	0,46	0,70	0,88
		Brain 2	0,37	0,56	0,45	0,68	0,86

Man entnimmt den Werten aus Tabelle 5.7, dass die mittleren Axonradien aus der Studie [9] gegenüber [10] kleiner sind und insbesondere keine Größenunterschiede zwischen den einzelnen Bereichen des Corpus Callosum zeigen. Es gilt jedoch als gesichert, dass Größenunterschiede in diesen Bereichen auftreten. Daher führen die Autoren von [9] die Tatsache, dass sie solche nicht gefunden haben, darauf zurück, dass nicht ausreichend viele (repräsentative) Segmentbilder aus den Bereichen ausgewertet wurden. Als verlässlichste Quelle für die mittleren Axondurchmesser im Corpus Callosum dient somit [10] mit dem Mittelwert \bar{R}_4 .

Es ist nun zu beachten, dass die Werte von \bar{R}_5 für [10] sowie \bar{R}_4 und \bar{R}_5 für [9, 11]

der Vollständigkeit halber zwar in Tabelle 5.7 aufgelistet sind, aber nur bedingt zur Auswertung genutzt werden können, da nicht bekannt ist, ob die entsprechenden Korrekturfaktoren für die Studien zutreffend sind.

Insbesondere für die Studie aus [11] erscheint der Korrekturfaktor von 1,5 unwahrscheinlich, denn berechnet man den Volumenanteil der Axone aus den Histologiedaten, so erhält man $p_Z \approx 0,54$ ohne und $p_Z \approx 1,21$ mit dem Korrekturfaktor, was natürlich unmöglich ist. Eine mögliche Erklärung besteht jedoch darin, dass auch der Extrazellulärraum durch den Prozess der Fixierung geschrumpft ist, wie es in [71] beschrieben wird. Es liegen jedoch keine belastbaren Daten darüber vor, ob und in welchem Maße dieser Schrumpfungsprozess stattgefunden haben könnte. Der Wert des Volumenanteils der Axone kann somit nur als grober Richtwert dienen.

In [10] sind die Daten nicht detailliert genug vorhanden, um auf den Volumenanteil aller Axone im Corpus Callosum schließen zu können. Aus [9] ist eine Berechnung möglich, liefert jedoch je nach Berücksichtigung der Korrekturfaktoren einen Wertebereich von

$$\begin{aligned} p_Z^{\text{Genu}} &= [0, 18, \dots, 0, 57] \\ p_Z^{\text{Midbody}} &= [0, 20, \dots, 0, 69] \\ p_Z^{\text{Splenium}} &= [0, 20, \dots, 0, 45]. \end{aligned}$$

Es lassen sich aus den histologischen Daten somit folgende Schlussfolgerungen treffen: Die Rekonstruktion der mittleren Axondurchmesser aus dem Corpus Callosum dürfte sich aufgrund deren Größe als schwierig erweisen. Aufgrund der Analysen aus Abschnitt 5.1.3 ist zu erwarten, dass für den Corpus Callosum Axon-Größen gefunden werden, die kleiner als $R_Z \leq 3 \mu\text{m}$ sind, wobei der konkrete Wert der Größe dann nicht mehr zwangsweise mit dem tatsächlichen Wert übereinstimmt. Zudem sind die histologischen Referenzwerte für den Corpus Callosum mit zahlreichen Unsicherheiten verknüpft und können somit nur als grobe Schätzwerte dienen.

Vielversprechender als der Corpus Callosum sind die Pyramidenbahnen, da der mittlere zu erwartende Radius gerade noch in dem Bereich liegen könnte, der aufgelöst werden kann. Als zuverlässigste Referenzdaten dienen dabei $\bar{R}_3 = 2,50 \mu\text{m}$ und $p_Z \approx 0,54$, wobei aufgrund des Größenverteilung-Effektes eher ein Axonradius von $\bar{R}_Z \approx 3 \mu\text{m}$ zu erwarten ist. Dies sind jedoch auch nur grobe Richtwerte, die der Orientierung dienen und in jedem Individuum abweichen können.

Nichtsdestotrotz lässt sich aufgrund der histologischen Daten sagen, dass sich die Pyramidenbahnen am ehesten zur Erprobung der Methoden eignen, weshalb in den Experimenten das Augenmerk vornehmlich auf diese gelegt wird.

5.2.2.3 Planare Gradientenschemata und Diffusionssequenzen

In diesem Abschnitt werden Messungen zu den (in Abschnitt 3.2.2.2) vorgestellten DW-Sequenzen und den (in Abschnitt 3.2.2.3.1) vorgestellten planaren Gradientenschemata sowie deren Ergebnisse und Auswertungen besprochen.

Wie im vorherigen Abschnitt diskutiert wurde, sind die zur Untersuchung wohl geeignetsten anatomischen Regionen die Pyramidenbahnen. Die Gradientenebene wurde darum in die Transversalebene gelegt und es wurden transversale Schichtbilder der Probanden erzeugt, wie sie beispielhaft in Abbildung 5.17 zu sehen sind.

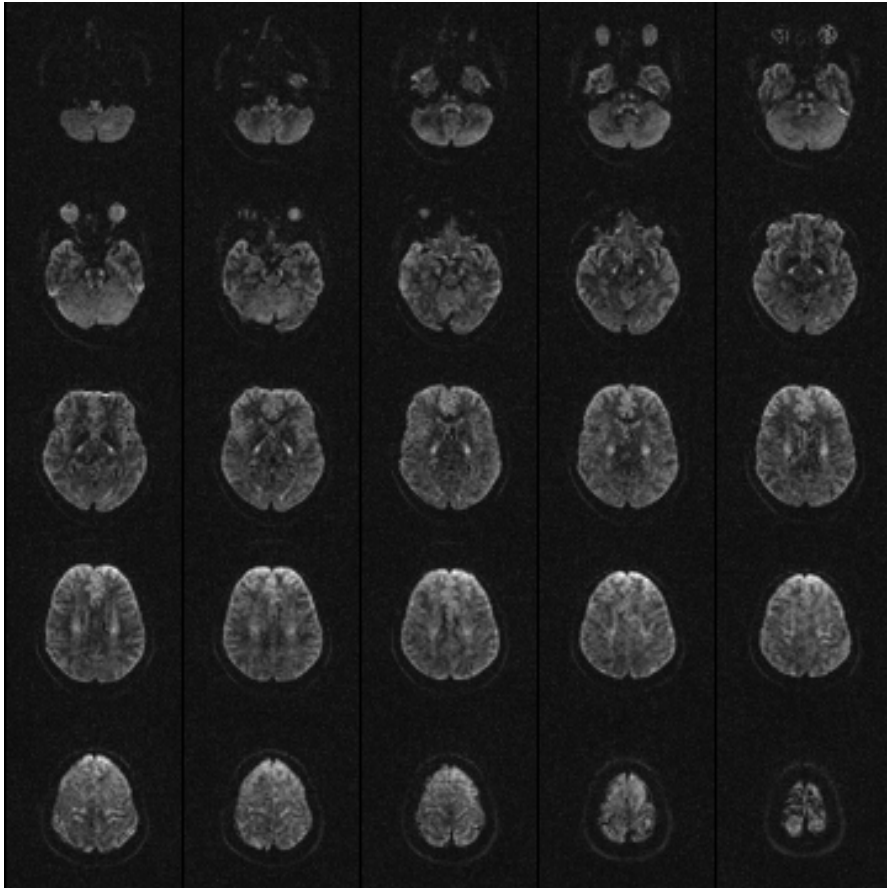


Abbildung 5.17: Gezeigt sind exemplarisch diffusionsgewichtete Schichtbilder einer gesunden Probandin.

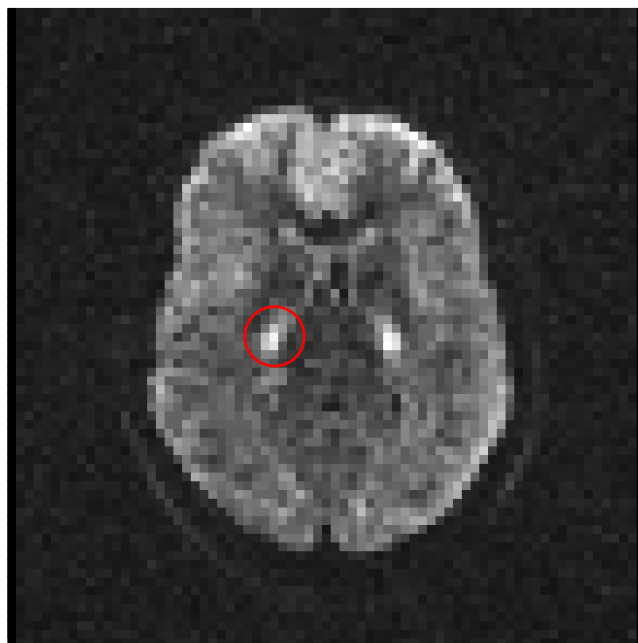


Abbildung 5.18: Gezeigt ist eine der zentralen Schichten der diffusionsgewichteten Bilder aus Abbildung 5.17. Der rote Kreis markiert dabei die Region der (linken) Pyramidenbahn.

Abbildung 5.18 zeigt eines dieser Schichtbilder in der Vergrößerung. Auffällig sind die hellen, zur sagittalen Ebene symmetrischen Regionen von denen die linke in Abbildung 5.18 rot markiert ist. Es handelt sich bei diesen Regionen um Querschnitte der Pyramidenbahnen. Da die Diffusionsrichtung für die Schichtbilder aus Abbildung 5.17 innerhalb der Bildebene erfolgte, erscheinen die meisten Bereiche des Gehirns dunkel, da die Diffusion entlang dieser Richtung in der betrachteten Diffusionszeit nicht stark beschränkt ist. Innerhalb der Axone der Pyramidenbahnen ist die Diffusion senkrecht zur Faserrichtung jedoch stark beschränkt, weshalb die Signaldämpfung aufgrund der Diffusion klein ist, sodass die Bereiche daher hell erscheinen. Es zeigt sich somit, dass die Pyramidenbahnen sich leicht und eindeutig auf den diffusionsgewichteten MRT-Bildern definieren lassen (zumindest auf den Bildern des Gradientenschemas, auf denen eine Diffusionsrichtung senkrecht zur Faserrichtung stattfand, wobei jedoch vorausgesetzt ist, dass alle betrachteten Gradientenschemata solche Bilder enthalten).

Im Folgenden wird nun das planare Gradientenschema verwendet und im Zusammenhang mit den Sequenzen und dem einfachen Gewebemodell diskutiert. Dabei wurden zur Auswertung die linken und rechten Pyramidenbahnen aus fünf aufeinanderfolgenden Schichten verwendet (die Bilder der mittleren Zeile aus Abbildung 5.17). Zur Darstellung der Ergebnisse wird jedoch nur exemplarisch ein einzelnes ROI einer einzelnen Schicht gezeigt (das linke ROI des zentralen Bildes aus Abbildung 5.17 welches auch in Abbildung 5.18 gezeigt ist).

Zunächst wurde der Stand der Literatur [57] reproduziert und das in Abschnitt 3.2.2.3.1 beschriebene planare 4×4 -Gradientenschema verwendet. Es zeigte sich jedoch schnell, dass die Signalkurve mit diesem Schema unter-abgetastet wird und der Kurvenverlauf somit nicht eindeutig ist. Bei bekannter Faserorientierung lässt sich das Schema jedoch dazu verwenden, um eine Aussage über den DWV-Effekt treffen zu können und die DWV- und QDW-Sequenzen hinsichtlich des Signalhubs zu vergleichen. Dazu wurden mit dem planaren 4×4 -Gradientenschema und sowohl der DWV- als auch der QDW-Sequenz Messungen mit den folgenden Sequenzparametern durchgeführt: QDW: $\delta = 13$ ms, $\Delta - \delta = 15$ ms, $\tau_m = \delta$ und $g = 29,55$ mT/m (was einem b -Wert von $b = 250$ s/mm² pro Diffusionsrichtung entspricht) sowie der Echozeit $T_E = 215$ ms und der Repetitionszeit $T_R = 6000$ ms. DWV: $\delta = 11$ ms, $\Delta - \delta = 55$ ms, $\tau_m = \delta$ und $g = 30,44$ mT/m (was einem b -Wert von $b = 500$ s/mm² pro Diffusionsrichtung entspricht) sowie der Echozeit $T_E = 200$ ms und der Repetitionszeit $T_R = 6000$ ms. Es wurden dabei für alle Richtungen der Gradientenschemata 25 Schichten gemessen, mit einer Schichtdicke von 3 mm und einem Schichtabstand von 4,5 mm. Die Bildauflösung betrug $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$.

In Abbildung 5.19 sind die kollabierten (d.h. über scheinbar äquivalente Diffusionsrichtungen gemittelten) Signalwerte beider Sequenzen für denselben Voxel gezeigt. Als Voxel wurde hier exemplarisch das signalstärkste der Pyramidenbahnen gewählt, sodass anzunehmen ist, dass der Winkel zwischen dem Faserverlauf der Pyramidenbahnen und der Normalen der Gradientenebene kleiner ist als 20° . Es zeigt sich, dass das Signal der orthogonalen Richtungen in Abbildung 5.19 gegenüber dem der parallelen und antiparallelen Richtungen herabgesetzt ist. Dies spricht eindeutig für einen (kleinen aber endlichen) Neigungswinkel $\tilde{\theta} \neq 0$ des Faserbündels gegenüber der Gradientenebene, wie es aufgrund der Signalverläufe aus den Abbildungen 3.6 und 3.8 zu erwarten war. Es zeigt sich jedoch zusätzlich, dass die Signaldämpfung für das QDW-Signal insgesamt

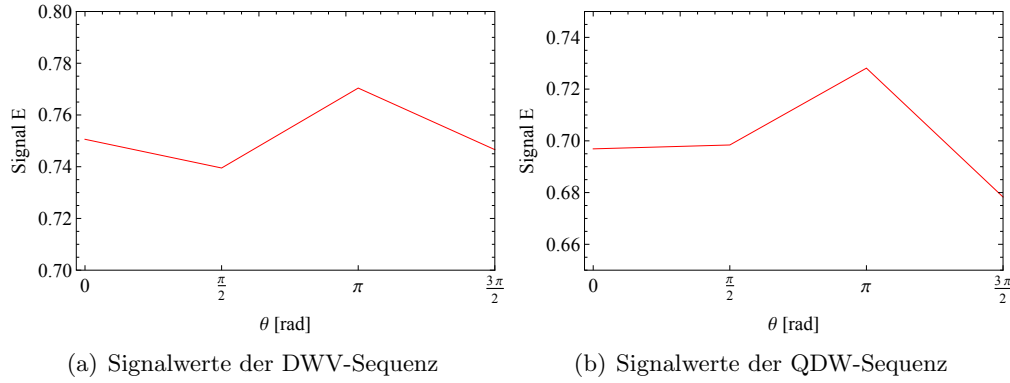


Abbildung 5.19: Gezeigt sind exemplarisch die Signalwerte der DWV- und QDW-Sequenz für ein Voxel der Pyramidenbahnen.

stärker ist und dass ein Signalunterschied von $\Delta E_{\text{DWV}} = E_{\text{DWV}}(\vec{q}_1 = \vec{q}_2) - E_{\text{DWV}}(\vec{q}_1 = -\vec{q}_2) \approx 0,02$ für das DWV-Signal, sowie $\Delta E_{\text{QDW}} \approx 0,03$ für das QDW Signal zwischen den parallelen und antiparallelen Gradientenorientierungen besteht. Dies entspricht exakt dem erwarteten Signalverhalten, welches auch in Abbildung 3.5 gezeigt ist.

Es wurde somit, wie auch von [57], in den Pyramidenbahnen ein mikroskopischer Diffusionseffekt gefunden, bei dem sich zeigte, dass die QDW-Sequenz gegenüber der DWV-Sequenz bezüglich des Signalhubs einen Vorteil bietet. Da die Signalkurve jedoch unterabgetastet ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Signalmodulation nicht durch Rauschen erzeugt wird. Dennoch würde selbst in diesem Fall die QDW-Sequenz einen theoretischen Vorteil bieten, der die Verwendung rechtfertigt.

Um nachfolgend eine belastbare Aussage über die Sequenzen mit unterschiedlicher Mischzeit zu ermöglichen, wurde das planare 4×4 -Gradientenschema auf 12×12 erweitert, sodass die Signalkurven in ausreichendem Maße abgetastet wurden. Es wurden dann QDW-Messungen durchgeführt, wobei die Sequenzparameter der Messungen mit $\tau_m = \delta$ dieselben waren wie zuvor und für die Messungen mit ($\tau_m = 0$) und ($\tau_m = 0$ und $\delta/2$) $\delta = 22$ ms gewählt wurde, bei ansonsten ebenfalls denselben Parametern wie zuvor.

Zur Beurteilung der Ergebnisse wurde mit dem einfachen Gewebemodell (ohne Signalanteil aus kugelförmigen Zellen) an die Signalkurven gefittet, wobei der Parametersatz P_2 mit \bar{P}_2^2 verwendet wurde. Es zeigte sich dabei, dass es für die Fitergebnisse keinen Unterschied macht, ob die vollen Messdaten verwendet werden oder ob die Antipoden miteinander gemittelt werden und somit nur die Hälfte der Messdaten für den Fit zur Verfügung steht. Ein Unterschied zeigte sich jedoch in der benötigten Rechenzeit für die Fits, die sich im Mittel um fast die Hälfte reduzierte.

Zusätzlich dazu wurden auch die kollabierten Signalkurven berechnet und versuchsweise gefittet, was jedoch aufgrund der in Abschnitt 3.2.2.3.1 beschriebenen Problematik zu keinem brauchbaren Ergebnis geführt hat und darum im Folgenden nicht weiter betrachtet wird.

Beispielhaft sind die aus den Fits erhaltenen Volumenanteile der Zylinder, zusammen mit einer gemessenen Signalkurve und der dazugehörigen Signalkurve des Fits, für alle drei Sequenzen in Abbildung 5.20 gezeigt. Die gezeigten Signalkurven entstammen dabei demselben zentralen Voxel der (linken) Pyramidenbahn.

Zum Vergleich der gefundenen Gewebeparameter mit den histologischen Referenzwerten

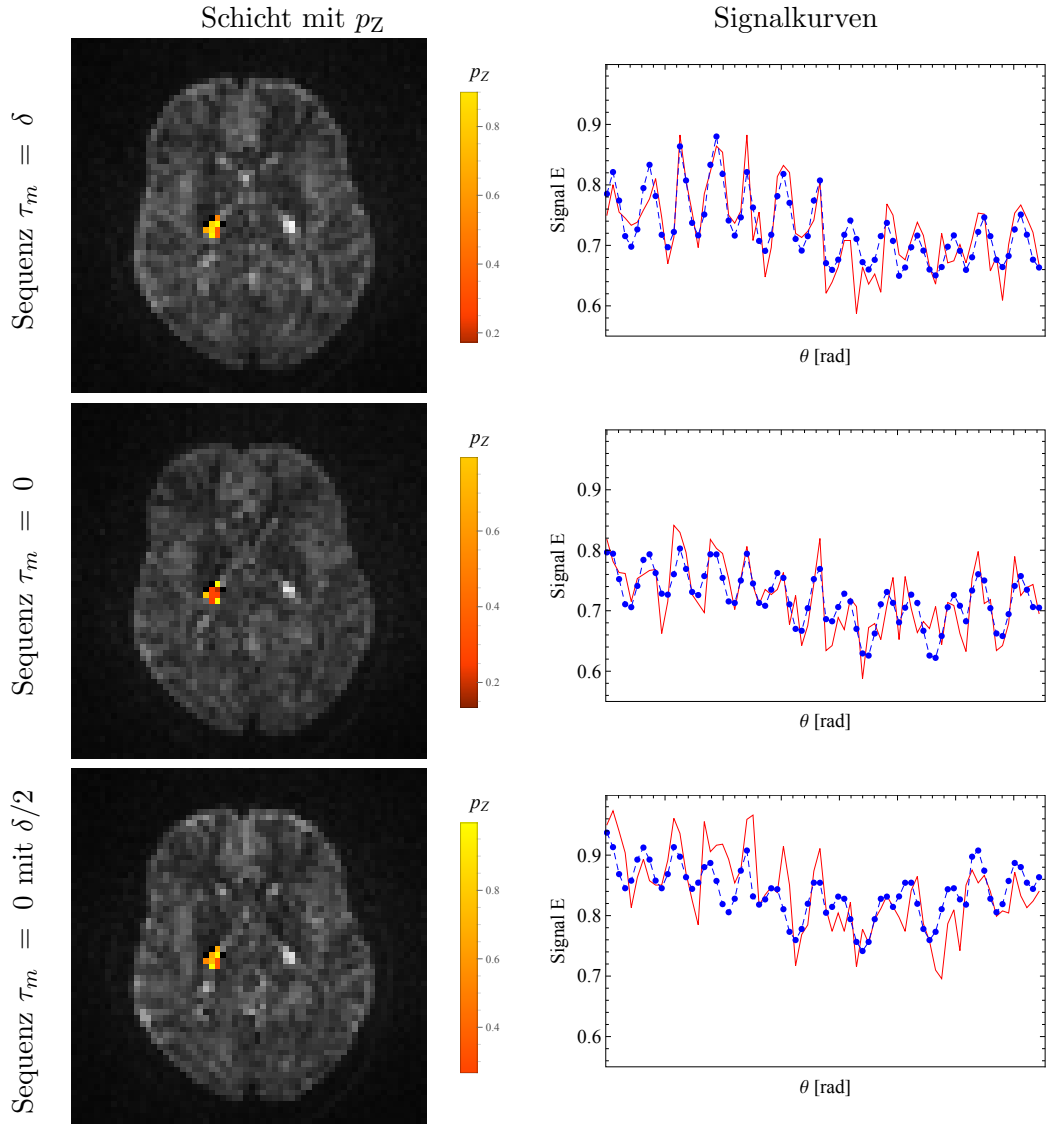


Abbildung 5.20: Gezeigt sind in den Abbildungen links jeweils die gleiche Schicht der QDW-Messungen mit dem planaren 12×12 Gradientenschema für die Sequenzen mit $\tau_m = \delta$, $\tau_m = 0$ und $\tau_m = 0$ mit $\delta/2$. Dabei sind exemplarisch die gefundenen Volumenanteile der Zylinder aus dem P_2 Parameterset als Farbwerte auf das ROI gelegt. In den Abbildungen rechts sind beispielhaft die gemessenen Signalkurven zusammen mit den berechneten gezeigt, für jeweils dasselbe Voxel. Die roten Kurven beschreiben dabei wie zuvor die (gemessenen) Referenzwerte, während die blauen Punkte die aus dem Modell berechneten Signalwerte darstellen. Zu beachten ist hier auch die makroskopische Signalmodulation, die in Abschnitt 3.2.2.3.1 beschrieben wird und in Abbildung 3.9 gezeigt ist.

wurden die Mittelwerte der gefundenen Gewebeparameter über alle Voxel der Pyramidenbahn gebildet und sind in Tabelle 5.8 gezeigt.

Es zeigt sich, dass die gefundenen Gewebeparameter (der Zylindergröße und des Volumenanteils) alle in der Größenordnung der erwarteten Werte liegen, sodass aufgrund dessen keine Beurteilung der Sequenzen erfolgen kann (da die wahren Werte natürlich nicht bekannt sind). Auch kann aufgrund der Qualität der Fits (d.h. aufgrund der Abweichungen zwischen der gemessenen und und berechneten Signalkurve) keine Beurteilung

Tabelle 5.8: Mittlere Zylinderradien und Volumenanteile der untersuchten Diffusionswichtungssequenzen.

QDW-Sequenz	$\bar{R}_Z = 4,07 \mu\text{m}$	$\bar{p}_Z = 0,56$
QDW-Sequenz mit $\tau_m = 0$	$\bar{R}_Z = 3,75 \mu\text{m}$	$\bar{p}_Z = 0,32$
QDW-Sequenz mit $\tau_m = 0$ und $\delta/2$	$\bar{R}_Z = 2,18 \mu\text{m}$	$\bar{p}_Z = 0,60$

vorgenommen werden, da der *RMS* für alle drei Sequenzen näherungsweise gleich ist, wie aus Abbildung 5.20 zu sehen ist (und in der Größenordnung von $RMS \approx 0,003$ liegt).

Man könnte nun versuchen, eine Beurteilung der Sequenzen aufgrund der bestimmten Faserorientierungen vorzunehmen. In Abbildung 5.21 sind die rekonstruierten Faserorientierungen der Sequenz mit $\tau_m = \delta$ veranschaulicht. Es zeigt sich, dass die Faserorientierungen einiger Voxel der äußeren Bereiche des ROI einen Neigungswinkel $\tilde{\theta} > 30^\circ$ aufweisen. Dass die Orientierungen der Fasern dieser Voxel einen großen Neigungswinkel zeigen, ist sicherlich zutreffend, doch ist die konkret gefundene Faserorientierung dieser Voxel aufgrund des planaren Gradientenschemas nicht zuverlässig (was ein bekannter und dokumentierter Effekt ist [58]) und unterscheidet sich auch für die einzelnen Sequenzen (siehe Abbildung 5.22). Schließt man die Voxel mit einem Neigungswinkel $\tilde{\theta} > 30^\circ$ jedoch aus und berechnet aus den Orientierungen der übrigen Voxel die gemittelte Faserorientierung, so zeigt diese bei der Sequenz mit endlicher Mischzeit ($\tau_m = \delta$) gegenüber der Flächennormalen einen Winkel von ca. 8° , was ein plausibler Wert ist (wovon man sich leicht überzeugt, wenn man den Faserverlauf in Abbildung 1.1(a) betrachtet). In Abbildung 5.22 ist zum Vergleich beispielhaft die Rekonstruktion der Faserorientierungen für die Sequenz mit verschwindender Mischzeit gezeigt, wobei hier ein Neigungswinkel von $\tilde{\theta} \approx 8,8^\circ$ gefunden wurde. Es zeigt sich somit, dass die aus den Fits bestimmten Orientierungen sich ebenfalls nicht zur Beurteilung der Sequenzen eignen, da sich die gefundenen Orientierungen bei kleinen Neigungswinkeln nur minimal unterscheiden⁴.

Von den Gewebeparametern bleiben somit nur die Diffusionskoeffizienten übrig, die sich tatsächlich auch zwischen den Sequenzen, aber auch innerhalb der Sequenzen (stark) voneinander unterscheiden können (die gefundenen Werte liegen in einem Bereich von $D = 0,1 - 2,6 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ mit einem wahrscheinlichsten Wert von $D \approx 0,6 \mu\text{m}^2/\text{ms}$). Aus Abschnitt 5.1.2 ist jedoch bekannt, dass der Wert der Diffusionskoeffizienten am unzuverlässigsten ist, da die Signalkurven am schwächsten von diesem Parameter abhängen und dass der Parameter im besten Fall den Mittelwert der Diffusionskoeffizienten der beitragenden Kompartimente und Richtungen widerspiegelt, dessen wahrer Wert jedoch auch unbekannt ist.

Die Beurteilung muss somit aufgrund der theoretischen Erkenntnisse aus Abschnitt 3.2.2.2 erfolgen. Es ist in Abschnitt 3.2.2.2 gezeigt, dass die Signalstärke bei verschwindender Mischzeit τ_m ebenfalls abhängig wird vom Winkel zwischen den Wellenvektoren und dass dieser Effekt dem DWV-Effekt entgegengerichtet ist. Der Nutzen der Sequenzen hängt also vom Signalanteil der Zylinder ab. Und da zumindest in den Pyramidenbahnen ein Signalanteil von $p_Z \approx 0,5$ zu erwarten ist (und auch gefunden wurde), ist davon auszugehen, dass die Sequenzen mit verschwindender Mischzeit keinen Vorteil bezüglich des Signalhubs bringen und darum im Folgenden nicht weiter betrachtet werden müssen.

⁴Es wurde zudem keine DTI-Vergleichsmessung gemacht, die Referenzwerte liefern kann, sodass die Faserorientierungen nur untereinander verglichen und auf Plausibilität geprüft werden können.

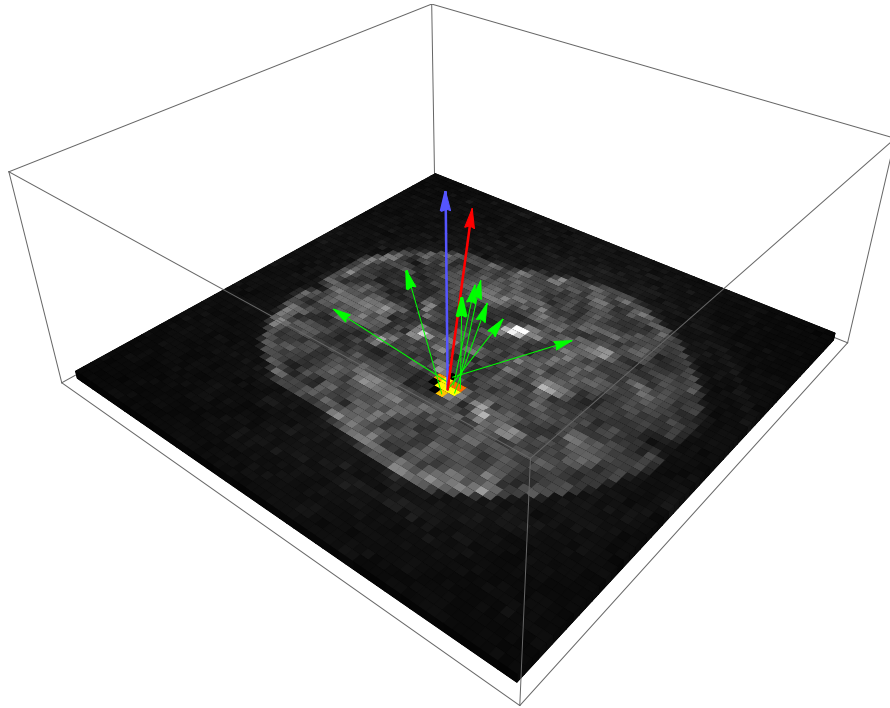


Abbildung 5.21: Gezeigt sind die mit der Sequenz mit $\tau_m = \delta$ erhaltenen Orientierungsvektoren (grün) der einzelnen Pixel des ROIs zusammen mit dem daraus gemittelten Richtungsvektor (rot) und dem Flächen-Normalen-Vektor (blau). Der gemittelte Richtungsvektor weist gegenüber dem Flächen-Normalen-Vektor einen Winkel von 8° auf.

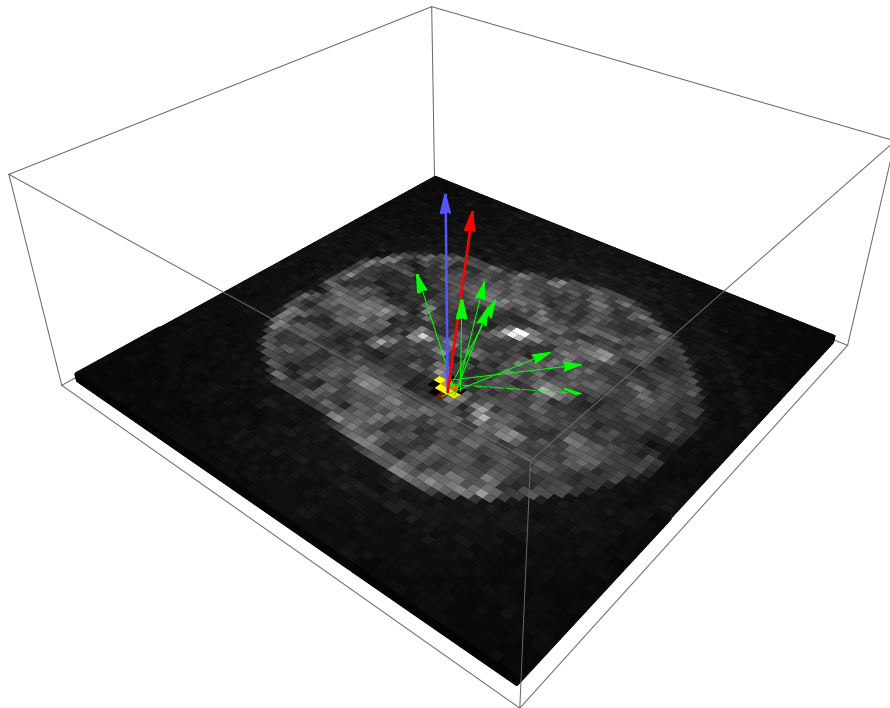


Abbildung 5.22: Gezeigt sind die mit der Sequenz mit $\tau_m = 0$ erhaltenen Orientierungsvektoren (grün) der einzelnen Pixel des ROIs zusammen mit dem daraus gemittelten Richtungsvektor (rot) und dem Flächen-Normalen-Vektor (blau). Der gemittelte Richtungsvektor weist gegenüber dem Flächennormalenvektor einen Winkel von $8,8^\circ$ auf.

Schließlich wurden zum planaren Gradientenschema noch Messungen mit 8×8 -Gradientenrichtungen betrachtet. Diese wurden durchgeführt, um die Analysen zur Abtastung der Signalkurve aus Abschnitt 3.2.2.3.1 zu bestätigen. Alle Sequenzparameter waren dabei identisch mit denen der 12×12 -Messung mit $\tau_m = \delta$. Es zeigte sich, dass die aus den Signalkurven bestimmten Gewebeparameter sich in beachtlicher Übereinstimmung mit den Werten des 12×12 -Schemas befinden. Konkret ergab sich für die mittleren Werte des Zylinderradius und Volumenanteils $\bar{R}_Z = 4,49 \mu\text{m}$ und $\bar{p}_Z = 0,52$, wiederum für das zuvor betrachtete linke ROI der Pyramidenbahnen, dessen Schicht und beispielhafte Signalkurve in Abbildung 5.23 zu sehen ist. Es zeigt sich somit, dass auch mit dem 8×8 -Gradientenschema die gleichen plausiblen Gewebeparameter gefunden werden können, was die Analysen aus Abschnitt 3.2.2.3.1 im Rahmen des Modells bestätigt und die Verwendung der Abtastpunkte rechtfertigt.

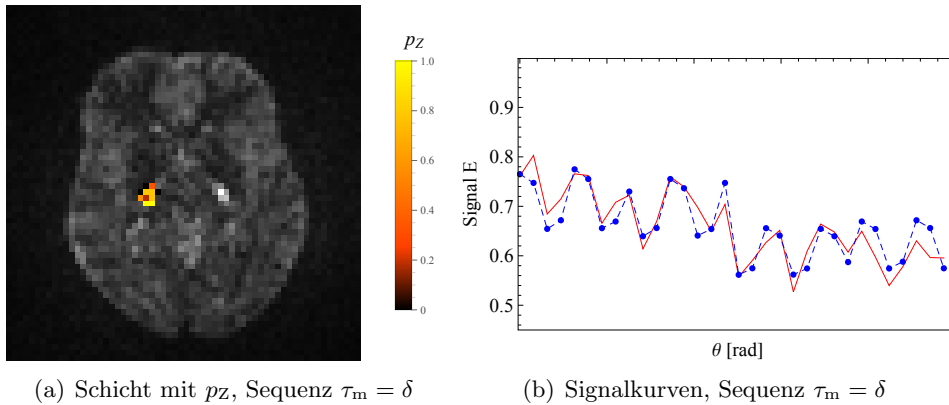


Abbildung 5.23: Gezeigt sind die zu der Sequenz mit $\tau_m = \delta$ aus Abbildung 5.20 analogen Auswertungen für Messungen mit einem 8×8 Gradientenschema.

5.2.2.4 Räumliche Gradientenschemata

Wie aus der Literatur bekannt ist [58] und sich auch in den Auswertungen des vorherigen Abschnitts zeigte, ist mit zweidimensionalen Gradientenschemata keine zuverlässige Rekonstruktion der Faserorientierungen möglich, sodass die Verwendung von dreidimensionalen Gradientenschemata notwendig wird. In diesem Abschnitt werden Messungen der räumlichen Gradientenschemata (siehe Abschnitte 3.2.2.3.2 und 3.2.2.3.3) ausgewertet. Dabei wird jedoch nicht mehr ausschließlich das ROI in den Pyramidenbahnen gewählt, sondern die komplette weiße Substanz betrachtet. Definiert wird die weiße Substanz dabei über den Wert der FA (siehe Abschnitt 1.3.2.1 und 2.3) und zwar derart, dass nur Voxel betrachtet werden die eine Anisotropie von $FA \geq 0,3$ zeigen. Es wurde darum zu jeder Messung ebenfalls eine DTI-Messung durchgeführt. Aus dieser konnten neben den Werten der FA außerdem die Diffusionskoeffizienten und die Orientierungen der Axonfasern genutzt werden. Die Faserorientierung und der Diffusionskoeffizient in Faserrichtung eignen sich dabei als Referenzwerte für die Messungen, aus denen Fehlerwerte für jedes Voxel errechnet werden können, die im nachfolgenden Abschnitt beschrieben werden.

5.2.2.4.1 Fehlerwerte

Wie in Abschnitt 1.3.2.1 beschrieben wurde, zeigt der Eigenvektor zum größten Eigenwert des Diffusionstensors in die Richtung der Faserorientierung und die Eigenwerte des Diffusionstensors geben die scheinbaren Diffusionskoeffizienten entlang und senkrecht zur Faserrichtung an. Wie in Abschnitt 2.3 beschrieben wurde, lassen sich die DTI-Daten mit den Fitwerten nach einer Co-Registrierung pixelweise vergleichen, sodass sich der direkte Vergleich der Faserorientierungen durch den Winkel

$$\alpha = \angle(\vec{n}_{\text{Fit}}, \vec{n}_{\text{DTI}}) \quad (5.10)$$

zwischen den Orientierungsvektoren für jedes Voxel des Schichtbildes anbietet. Der Vergleich der Diffusionskoeffizienten ist etwas komplizierter, da die Werte aus der DTI-Messung scheinbare Diffusionskoeffizienten darstellen, die Diffusionskoeffizienten des Gewebemodells jedoch mikroskopischer Natur sind und die diffusionsbeschränkenden Barrieren nicht beinhalten. Im Rahmen des Gewebemodells lassen sich jedoch aus den Diffusionskoeffizienten und Volumenanteilen die scheinbaren Diffusionskoeffizienten berechnen. Dies geschieht entlang der Faserrichtung, indem verlangt wird, dass sich der Signalabfall im Gewebe durch eine scheinbar freie Diffusion der Form (1.47) erklären lässt:

$$e^{-ADC_{\text{Fit}}b} \stackrel{!}{=} pe^{-Dzb} + (1-p)e^{-D_{\text{frei}}b}, \quad (5.11)$$

bzw. unter Berücksichtigung der kugelförmigen Poren

$$e^{-ADC_{\text{Fit}}b} \stackrel{!}{=} pze^{-Dzb} + p_KE_{\text{MCF}}(R_K, D_Z) + (1-p_K-p_Z)e^{-D_{\text{frei}}b}. \quad (5.12)$$

Die somit bestimmten ADC_{Fit} -Werte aus dem Gewebemodell lassen sich direkt mit den ADC_{DTI} -Werten vergleichen und stellen neben dem Winkel α aus Gleichung (5.10) eine zweite Größe zur Fehlereinschätzung des Modells dar. Es wird im Folgenden darum zur Beurteilung der Fitergebnisse für jede Schicht eine Karte erstellt, welche die Größen der Fehlerwerte für jeden Voxel mittels einer Farbskala zeigt.

5.2.2.4.2 Auswertung mit dem Parameterset P_2

Die räumlichen Gradientenschemata wurden ebenfalls in transversalen Schichten mit einer Auflösung von $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ und einem Schichtabstand von $1,5 \text{ mm}$ gemessen. Die Diffusionswichtung erfolgte dabei bei beiden Schemata mit der QDW-Sequenz mit $\delta = 13 \text{ ms}$, $\Delta = \delta + 15 \text{ ms}$ und $\tau_m = \delta$, wobei die Echozeit $T_E = 215 \text{ ms}$ war und die Repetitionszeit $T_R = 6006 \text{ ms}$. Für das Gradientenschema 2 wurde dieselbe Messung zum Zweck der Mittelung zwei Mal wiederholt und beim Gradientenschema 3 acht Mal, sodass für beide Schemata jeweils eine Messzeit von ca. 30 Minuten verwendet wurde. Die Auswertungen wurden zunächst mit dem einfachen Gewebemodell und dem Parameterset P_2 (und \bar{P}_2^2) für sechs aufeinander folgende Schichten ausgeführt. Die Schichten wurden dabei so gewählt, dass in vier Schichten die Pyramidenbahnen zu erkennen sind, zwei Schichten aber auch zur Auswertung des Corpus Callosums dienen können. In Abbildung 5.24 sind die Farbkarten der gefundenen Parameterwerte R_Z und p_Z der ersten Schicht sowie die dazugehörigen Histogramme gezeigt, die auch die Farbkodierung entschlüsseln. Die Abbildung 5.25 zeigt die Farbkarten der Fehlerwerte, den Volumenanteil des freien Wassers p_{frei} (der in diesem Fall des einfachen Gewebemodells jedoch

nur das Negativbild von p_Z ist, da $p_{\text{frei}} = 1 - p_Z$ gilt) sowie den isotropen Diffusionskoeffizienten $D_{\text{frei}} = D_{\text{frei}}^\perp = D_{\text{frei}}^\parallel$ zusammen mit den dazugehörigen Histogrammen.

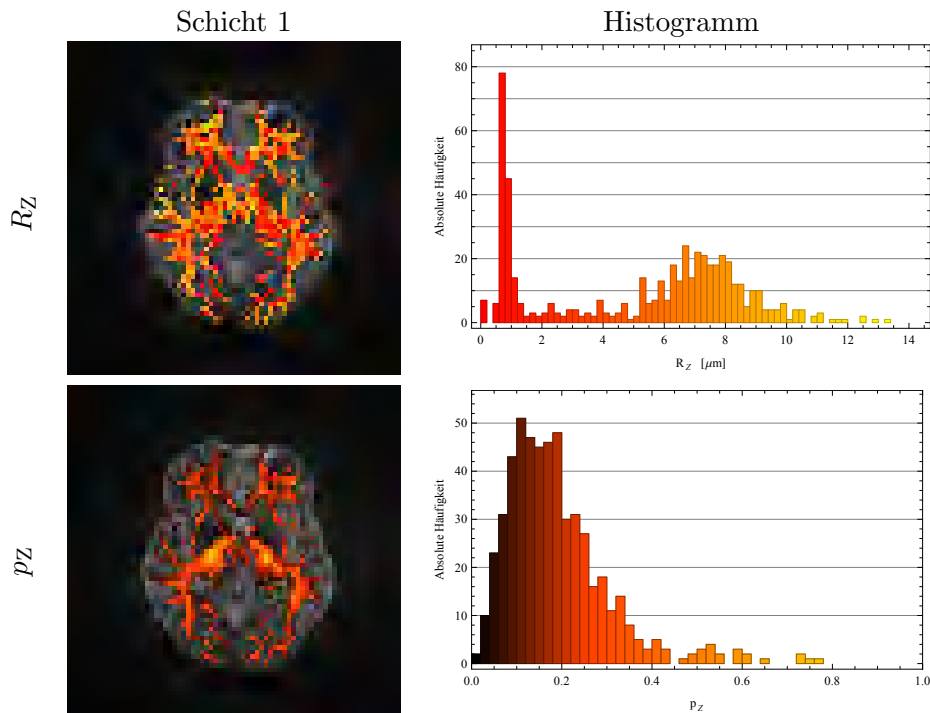


Abbildung 5.24: Gezeigt sind die R_Z - und p_Z -Karten der ersten Schicht vom Gradientenschema 2, welche mit dem einfachen Gewebemodell und dem Parameterset P_2 bestimmt wurden.

Die Karte des Zylinderradius in Abbildung 5.24 zeigt einen recht diskontinuierlichen Farbverlauf, was sich aus dem dazugehörigen Histogramm dadurch erklären lässt, dass in sehr vielen Voxeln Zylindergrößen mit $R_Z \approx 1 \mu\text{m}$ gefunden wurden und in nahezu allen weiteren die Zylindergrößen zwischen $R_Z \approx 6 - 8 \mu\text{m}$ liegen. Dieses Ergebnis erscheint suspekt, da, wie aus Abschnitt 5.1.3 bekannt ist, Zylindergrößen von $R_Z \approx 1 \mu\text{m}$ unterhalb der Auflösungsgrenze liegen. Im selben Abschnitt 5.1.3 wurde auch gezeigt, dass trotz etwaiger Uneindeutigkeiten beim Zylinderradius der dazugehörige Volumenanteil relativ präzise bestimmt werden kann. So überrascht es nicht, dass die Karte des Volumenanteils einen glatten Farbverlauf zeigt, wobei die Bereiche der Pyramidenbahnen klar erhellt sind und Werte um $p_Z \approx 0,6$ zeigen. Auf der anderen Seite zeigen die Werte der äußeren Hirnareale zunehmend kleinere Volumenanteile, was aufgrund der anatomischen Tatsache, dass die weiße Substanz in diesen Regionen in die graue Substanz übergeht, wenig verwunderlich ist. Dem Histogramm des Zylinders ist des weiteren zu entnehmen, dass der Volumenanteil der Zylinder in den meisten Voxeln im Bereich $p_Z \approx 0,1 - 0,2$ liegt, was aufgrund der histologischen Erkenntnisse aus Abschnitt 5.2.2.2 ein plausibler Wert ist, der sich jedoch nicht weiter überprüfen lässt.

Wählt man wiederum alle Voxel der Pyramidenbahnen aus und mittelt die Werte, so erhält man $\bar{R}_Z = 4,68 \mu\text{m}$ und $\bar{p}_Z = 0,60$, was am oberen Rand der plausiblen Werte liegt.

Den in Abbildung 5.25 gezeigten Karten und Histogrammen der Fehlerwerte entnimmt man, dass die Rekonstruktion der Faserorientierung in den meisten Voxeln mit der Faserorientierung der DTI-Messung übereinstimmt. Konkret weisen 34% aller Voxel eine

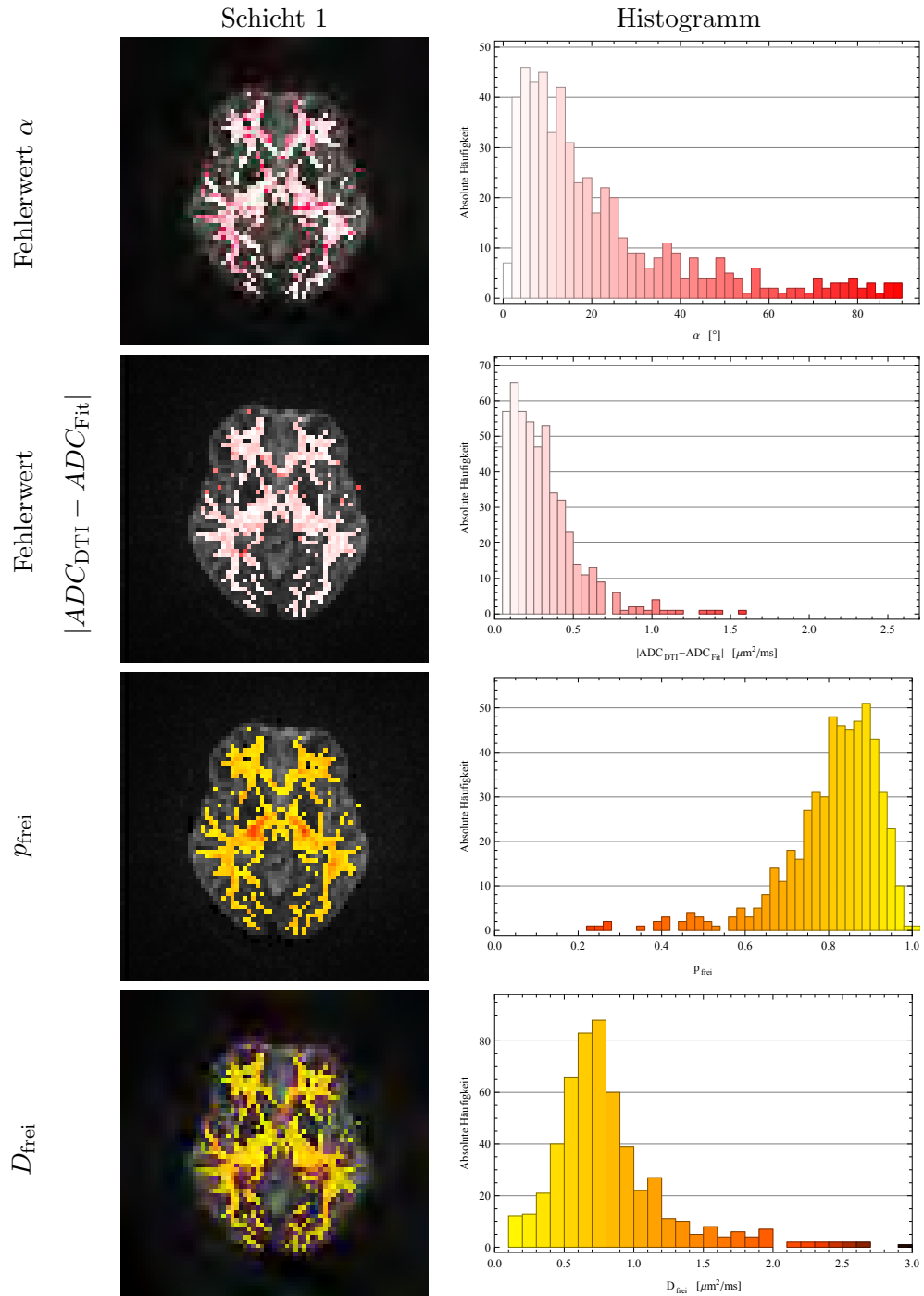


Abbildung 5.25: Gezeigt sind die Fehlerwertkarten sowie die D_{frei} -Karte der ersten Schicht vom Gradientenschema 2, welche mit dem einfachen Gewebemodell und dem Parameterset P_2 bestimmt wurden.

Abweichung von $\alpha \leq 10^\circ$ auf und 62% eine Abweichung von $\alpha \leq 20^\circ$. Beim scheinbaren Diffusionskoeffizienten verhält es sich besser. Es weisen hier 52% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,25 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ auf und 87% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$.

Die Karte des Volumenanteils des unbeschränkt diffundierenden Wassers des Extrazel-

lularraumes aus Abbildung 5.25 ist im Fall des hier verwendeten einfachen Gewebemodells das Negativ der Karte des Volumenanteils der Zylinder und wird somit nur der Vollständigkeit und Einheitlichkeit halber mit gezeigt, da sie wenig neue Erkenntnisse ermöglicht.

Anders verhält es sich mit der Karte des freien Diffusionskoeffizienten. Es zeigt sich hier ein ebenfalls recht kontinuierlicher Farbverlauf, wobei das Histogramm einen klaren Peak zeigt, der bei $D_{\text{frei}} = 0,7 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ liegt. Dies ist insofern überraschend, da bekannt ist, dass die Signalkurve von dem Parameter relativ schwach abhängig ist und bei den planaren Gradientenschemata Diffusionskoeffizienten benachbarter Voxel gefunden wurden, die sich bedeutend stärker von einander unterscheiden.

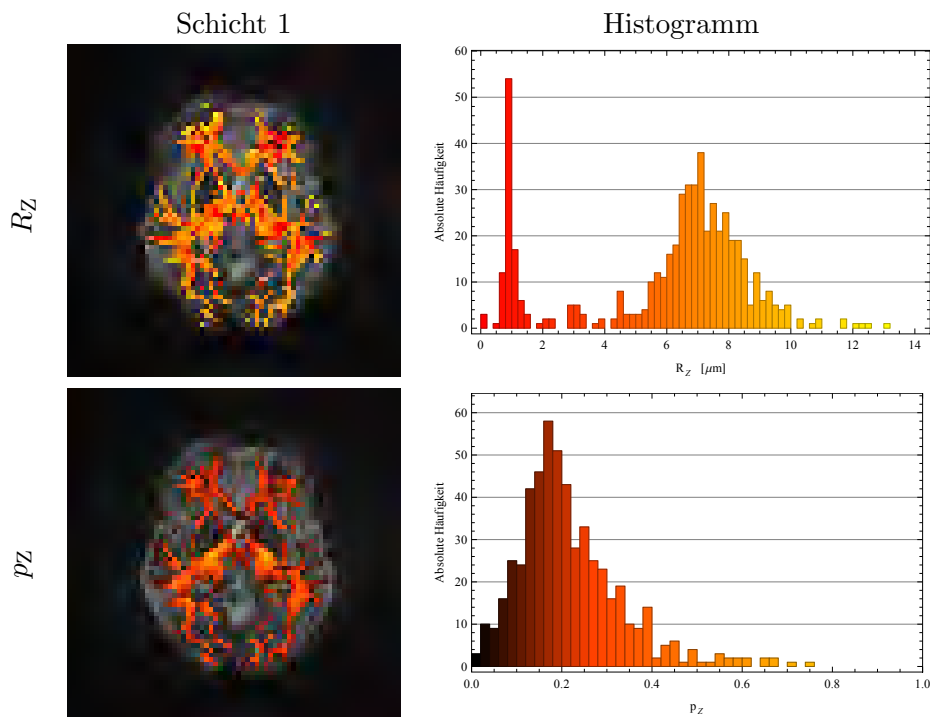


Abbildung 5.26: Gezeigt sind die R_Z - und p_Z -Karten der ersten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem einfachen Gewebemodell und dem Parameterset P_2 bestimmt wurden.

In den Abbildungen 5.26 und 5.27 sind die analogen Werte zu denen in den Abbildungen 5.24 und 5.25 für das Gradientenschema 3 zu sehen. Es zeigt sich hier bei allen Karten prinzipiell dasselbe Verhalten. Wie jedoch aus der Karte und dem Histogramm des Zylinders zu entnehmen ist, ist die Anzahl der Voxel mit Zylinderradien von $R_Z \approx 1 \mu\text{m}$ deutlich geringer, während deutlich mehr Zylinder mit Größen von $R_Z \approx 6 - 8 \mu\text{m}$ gefunden wurden. Zudem sind die Volumenanteile der Zylinder im Mittel über die Schicht auch leicht erhöht, zeigen aber ansonsten dieselbe Information. Es überrascht somit nicht, dass die mittleren Werte der Zylindergröße und des Volumenanteils der Pyramidenbahnen nahezu dieselben Größen liefern mit $\bar{R}_Z = 4,47 \mu\text{m}$ und $\bar{p}_Z = 0,62$.

Ein klarer Unterschied zwischen den Gradientenschemata zeigt sich jedoch beim Vergleich der Fehlerwerte. Aus Abbildung 5.27 ist zu entnehmen, dass die mit dem Gradientenschema 3 bestimmten Faserorientierungen besser mit den Orientierungen der

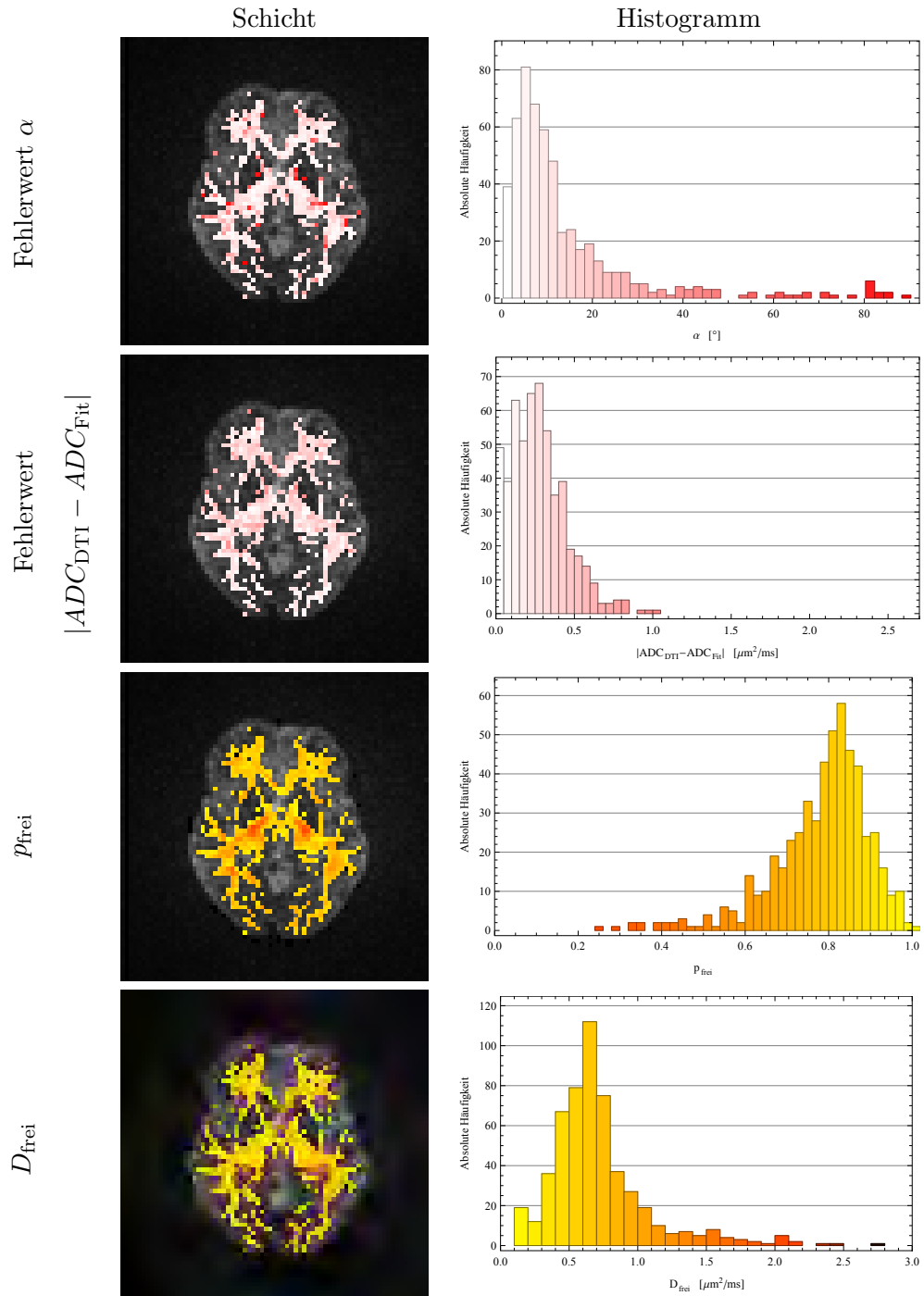


Abbildung 5.27: Gezeigt sind die Fehlerwertkarten sowie die D_{frei} -Karte der ersten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem einfachen Gewebemodell und dem Parameterset P_2 bestimmt wurden.

DTI-Messungen übereinstimmen als die aus dem Gradientenschema 2. Das Histogramm zeigt dabei, dass 55% aller Voxel eine Abweichung von $\alpha \leq 10^\circ$ aufweisen und 81% eine Abweichung von $\alpha \leq 20^\circ$. Beim Diffusionskoeffizienten verhalten sich die Ergebnisse der Gradientenschemata jedoch recht ähnlich. Beim Gradientenschema 3 weisen 50% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,25 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ auf und 89% aller Voxel eine Abwei-

chung von $\Delta D \leq 0,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$.

In Anhang D sind die gleichen Ergebnisse für die Gradientenschemata 2 und 3 für eine weitere Schicht desselben Probanden gezeigt. Diese Schicht wurde dabei so gewählt, dass sie den Corpus Callosum schneidet (dieser ist in den Abbildungen in Anhang D als Region zu sehen, welche die Gehirnhälften verbindet). Es zeigt sich in den Abbildungen der Schicht (wie auch in allen anderen Schichten) dasselbe hier beschriebene Verhalten. Interessant sind jedoch die anatomischen Ergebnisse. Es zeigt sich in den Karten der Zylindergrößen, dass die Radien und Volumenanteile in den unterschiedlichen Arealen des Corpus Callosums meistens in den Größenordnungen liegen, die aus den Referenzdaten zu erwarten waren, wobei die Ergebnisse des Gradientenschemas 3 die Werte wiederum deutlich besser treffen. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 5.9 gezeigt. Es ist

Tabelle 5.9: Durchschnittliche Zylinderradien und Volumenanteile aus dem Corpus Callosum, ausgewertet mit dem Parameterset P_2 . Die dazugehörigen Karten und Histogramme sind in Anhang D gezeigt.

	Ref.	Grad. 2	Grad. 3
$\bar{R}_Z^{\text{Genu}} [\mu\text{m}]$	[0, 52, ..., 0, 98]	4,6	0,89
$\bar{R}_Z^{\text{Midbody}} [\mu\text{m}]$	[0, 95, ..., 1, 8]	0,78	1,1
$\bar{R}_Z^{\text{Splenum}} [\mu\text{m}]$	[0, 65, ..., 1, 24]	0,67	0,89
\bar{p}_Z^{Genu}	[0, 18, ..., 0, 57]	0,22	0,32
$\bar{p}_Z^{\text{Midbody}}$	[0, 20, ..., 0, 69]	0,07	0,2
$\bar{p}_Z^{\text{Splenum}}$	[0, 20, ..., 0, 45]	0,45	0,56

dabei jedoch zu beachten, dass die Referenzwerte auch mit großen Unsicherheiten belegt sind und die Werte der Zylindergrößen eigentlich deutlich unter der zu erwartenden Auflösungsgrenze liegen. Umso erstaunlicher ist es, dass die Referenzwerte noch derartig gut getroffen werden. Nichtsdestotrotz können die Ergebnisse aufgrund der Unsicherheiten nur als grobe Orientierung dienen.

5.2.2.4.3 Auswertung mit dem Parameterset P_3

Bevor nun der Fragestellung weiter nachgegangen wird, wie sich die Auswertung der Messdaten zu dem erweiterten Gewebemodell verhält, kann zunächst kurz der Fit des Gewebemodells mit dem Parametersatz P_3 betrachtet werden. Aus Abschnitt 5.1.2 ist bekannt, dass mit dem Parameterset mehr Variablen zur Verfügung stehen als aus den Messungen heraus bestimmt werden können, so dass die Ergebnisse des Fits weniger zuverlässig sind. Und tatsächlich zeigt sich auch, dass die Ergebnisse willkürlicher erscheinen, wie beispielhaft anhand des Volumenanteils der Zylinder und der Diffusionskoeffizienten im Extrazellarraum in Abbildung 5.28 gezeigt ist. Es ist zu sehen, dass die Karte mit den Volumenanteilen der Zylinder im Gegensatz zu den entsprechenden Karten der Abbildungen 5.26 und 5.24 einen sehr diskontinuierlichen Farbverlauf aufweist. Dies ist ebenfalls an den p_Z -Werten im Histogramm zu sehen, die keine klare Verteilung mehr zeigen.

Ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn über die Diffusionskoeffizienten ist aus dem Fit ebenfalls nicht möglich, da der Diffusionskoeffizient $D_{\text{frei}}^{\parallel}$, wie sich aus dem entsprechenden Histogramm aus Abbildung 5.28 zeigt, nahezu dieselben Werte widerspiegelt wie zuvor der isotrope Diffusionskoeffizient und D_{frei}^{\perp} nahezu nur Werte nahe Null zeigt. Dies ist

somit wenig glaubwürdig, da es bedeuten würde, dass die Axone nahezu in der gesamten weißen Substanz parallel verlaufen und derartig dicht gepackt sind, dass senkrecht zur Faserrichtung kaum Diffusion stattfinden kann. Es ist somit bestätigt, dass mit der Verwendung eines Diffusionstensors im Extrazellarraum kein Erkenntnisgewinn erreicht werden kann.

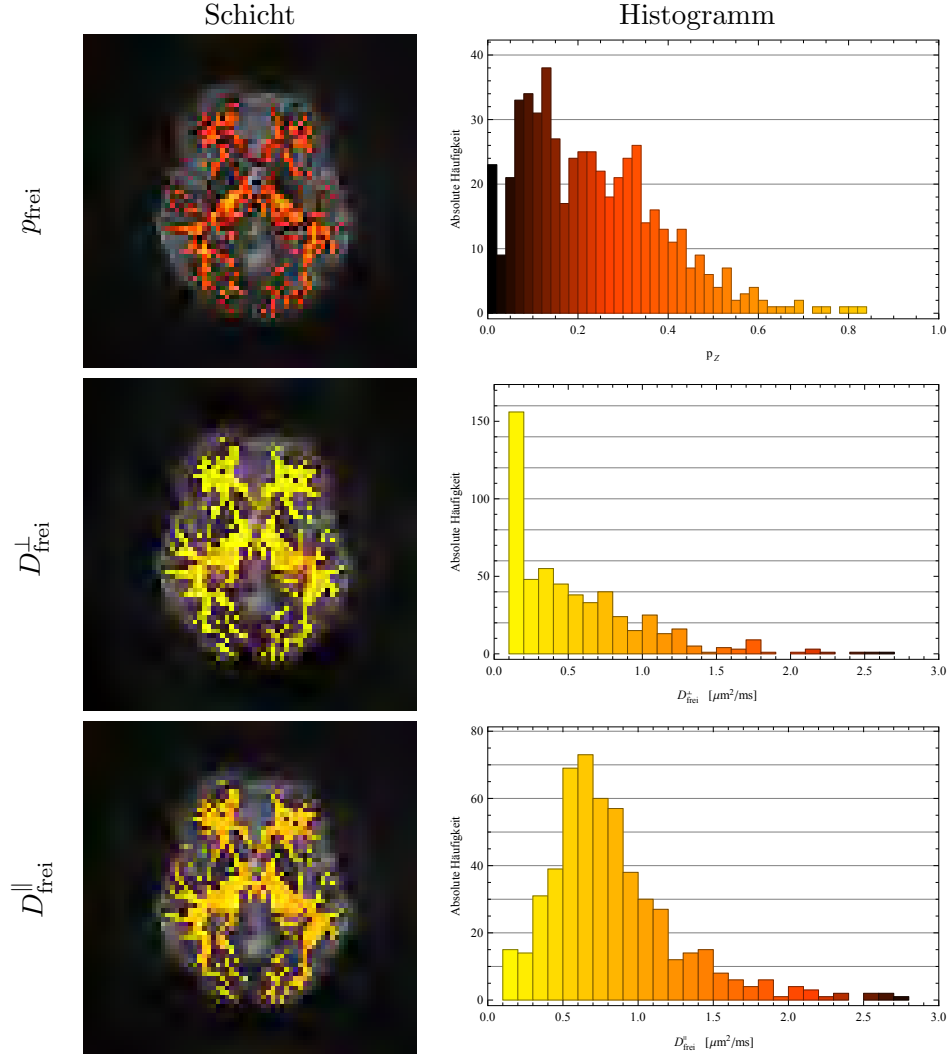


Abbildung 5.28: Gezeigt sind die p_{frei} -, D_{frei}^{\perp} - und $D_{\text{frei}}^{\parallel}$ -Karte der ersten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_8 bestimmt wurden.

5.2.2.4.4 Auswertung mit dem Parameterset P_7

Als nächsten Schritt ist es naheliegend, das erweiterte Gewebemodell mit dem Kompartiment einer kugelförmigen Zelle zur Auswertung zu verwenden und die Gradientenschemata anhand der damit bestimmten Parameter zu vergleichen.

In den Abbildungen 5.29 und 5.30 sind wiederum die Fitergebnisse der ersten Schicht des Gradientenschemas 2 mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parametersatz P_7 gezeigt. Die Größe und der Volumenanteil des Zylinders weisen dabei keine wesentlichen Unterschiede zu den Ergebnissen des einfachen Gewebemodells auf. Dennoch zeigen die

mittleren Gewebeparameter der Pyramidenbahnen im Vergleich zu den Referenzwerten plausiblere Werte von $\bar{R}_Z = 2,82 \mu\text{m}$ und $\bar{p}_Z = 0,56$.

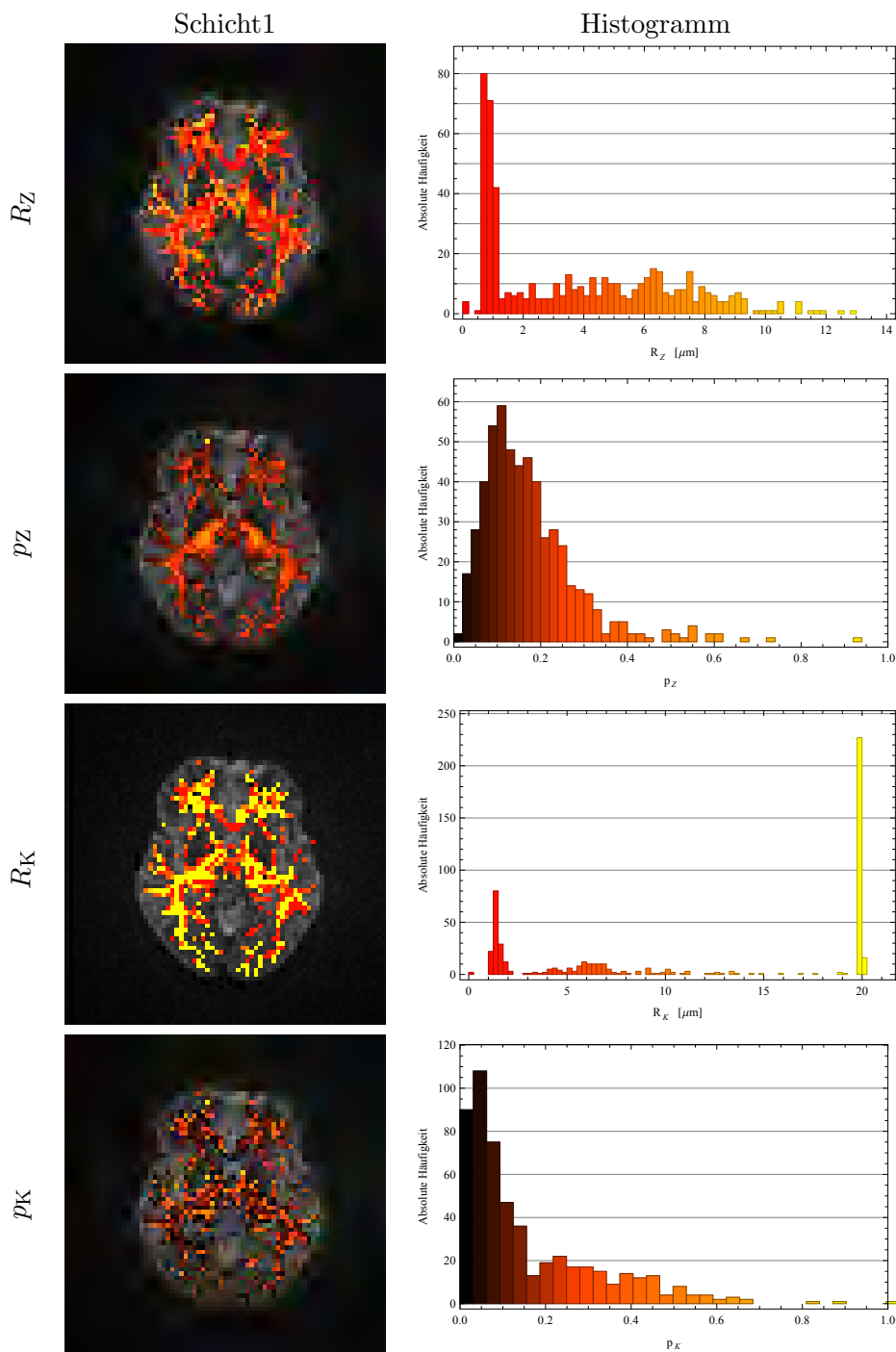


Abbildung 5.29: Gezeigt sind die R_Z - und p_Z - sowie R_K - und p_K -Karten der ersten Schicht vom Gradientenschema 2, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.

Aus den Karten und Histogrammen der kugelförmigen Zellen aus Abbildung 5.29 ist zu sehen, dass die Kugelgrößen hauptsächlich entweder bei sehr kleinen oder sehr

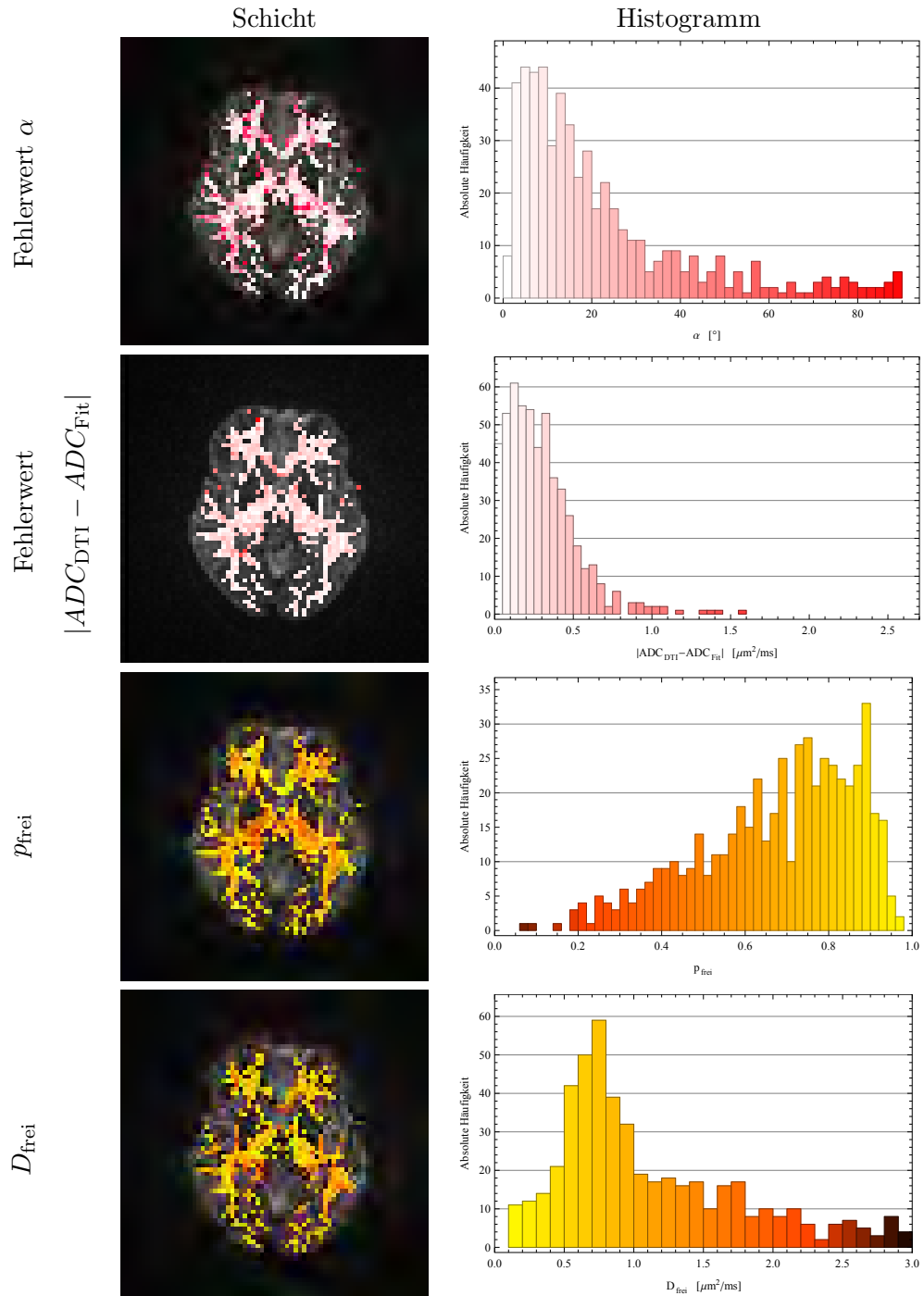


Abbildung 5.30: Gezeigt sind die Fehlerwertkarten sowie die p_{frei} - und D_{frei} -Karte der ersten Schicht vom Gradientenschema 2, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.

großen Werten gefunden werden, wobei gleichzeitig der Volumenanteil der Kugeln in den meisten Voxeln $p_K \leq 0,1$ ist und somit die Werte der Kugelradien nicht ernst zu nehmen sind.

Die Fehlerwerte zeigen wiederum das gleiche Verhalten wie zuvor, wobei hier 33% aller Voxel eine Abweichung der Orientierung von $\alpha \leq 10^\circ$ aufweisen und 62% eine Abwei-

chung von $\alpha \leq 20^\circ$. Die entsprechenden Fehlerwerte der Diffusionskoeffizienten zeigen, dass 50% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,25 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ aufweisen und 86% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$.

Der Volumenanteil des freien Wassers unterscheidet sich wiederum nicht sehr stark von dem entsprechendem des einfachen Gewebemodells, ebenso wie der Diffusionskoeffizient, wobei sich hier jedoch eine deutlich breitere Grundverteilung zeigt.

In den Abbildungen 5.31 und 5.32 sind die gleichen Werte für das Gradientenschema 3 gezeigt. Schon bei der Betrachtung der Karte und des Histogramm des Zylinders fällt dabei auf, dass zwar immer noch ein großer Anteil der Zylinderradien bei $R_Z \approx 1 \mu\text{m}$ gefunden wird, jetzt jedoch ein kontinuierlicher Übergang besteht und auch Radien im Bereich von $R_Z \approx 2 - 4 \mu\text{m}$ gefunden werden. Der Volumenanteil der Zylinder zeigt gegenüber dem Fit mit dem einfachen Gewebemodell kaum eine Änderung. Die mittleren Werte der Gewebeparameter in den Pyramidenbahnen zeigen dabei ebenfalls eine Tendenz hin zu plausibleren Werten und sind nahezu identisch mit den Werten des Gradientenschemas 2 ($\bar{R}_Z = 2,80 \mu\text{m}$ und $\bar{p}_Z = 0,58$).

Ein bedeutender Unterschied zum Gradientenschema 2 zeigt sich jedoch bei den Parametern der kugelförmigen Zellen, deren Anteil hier nicht auf nahezu Null gesetzt wird. Aus Abbildung 5.31 ist zu entnehmen, dass die kugelförmigen Zellkompartimente hauptsächlich in zwei Größen gefunden werden. Zum einen mit einem Radius von $R_K \approx 2 \mu\text{m}$ und zum anderen mit einem Radius in dem Bereich von $R_K \approx 6 \mu\text{m}$. Den dazugehörigen Volumenanteilen entnimmt man, dass die mittlere Häufigkeit der kugelförmigen Zellkompartimente im Bereich von $p_K \approx 0,4$ liegt. Betrachtet man zur Bewertung dieser Ergebnisse die Aussagen aus Abschnitt 1.1.3 für die Gliazellen, welche ca. 90 % aller Zellen des ZNS ausmachen, so sieht man, dass der zu erwartende Zellradius durch die fibrillären Astrozyten im Bereich von $R_K \approx 5 - 6 \mu\text{m}$ liegt und der Radius der Oligodendrozyten und Neurone in der Größenordnung von $R_K \approx 2 - 4 \mu\text{m}$. Die gefundenen Werte der Zellgrößen können somit plausibel durch die Referenzwerte der Literatur erklärt werden.

Für die Volumenanteile der jeweiligen Zelltypen liegen hingegen keine verlässlichen Angaben vor, sodass deren Plausibilität nicht durch histologische Referenzdaten abgeschätzt werden kann, wie es in Abschnitt 1.1.3 auch bereits beschrieben wurde.

Bei der Betrachtung der Fehlerwerte zeigt sich auch wiederum kein neues Verhalten. Dem Histogramm des Fehlerwertes α aus Abbildung 5.32 ist zu entnehmen, dass 53% aller Voxel eine Abweichung der Orientierung von $\alpha \leq 10^\circ$ aufweisen und 80% eine Abweichung von $\alpha \leq 20^\circ$. Die entsprechenden Fehlerwerte der Diffusionskoeffizienten zeigen, dass 41% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,25 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ aufweisen und 86% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$.

Bedeutend interessanter sind die Parameter des freien Diffusionsanteils. Die entsprechende Karte aus Abbildung 5.32 zeigt, dass die Bereiche der Pyramidenbahnen einen sehr niedrigen Wasseranteil aufweisen, der in den darunterliegenden benachbarten Bereichen jedoch bedeutend höher ist. Diese Voxel mit dem hohen freien Diffusionsanteil liegen in direkter Nachbarschaft zu den Ventrikeln und höchstwahrscheinlich zu einem Teil auch bereits in den Ventrikeln, was somit den hohen Wert der freien Diffusion erklärt. Für diese Voxel wäre es somit (analog zur ActiceAx-Methode) sinnvoll, ein Kompartiment im Gewebemodell zu berücksichtigen, welches die freie Diffusion des CSF beschreibt. Ebenfalls sehr interessant ist der Wert des freien Diffusionskoeffizienten, der nun nahezu in allen Voxeln der weißen Substanz den gleichen Wert von $D_{\text{frei}} \approx 1,85 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ annimmt. Dies liefert somit ein harmonisches Gesamtbild, da die Fitergebnisse nun so er-

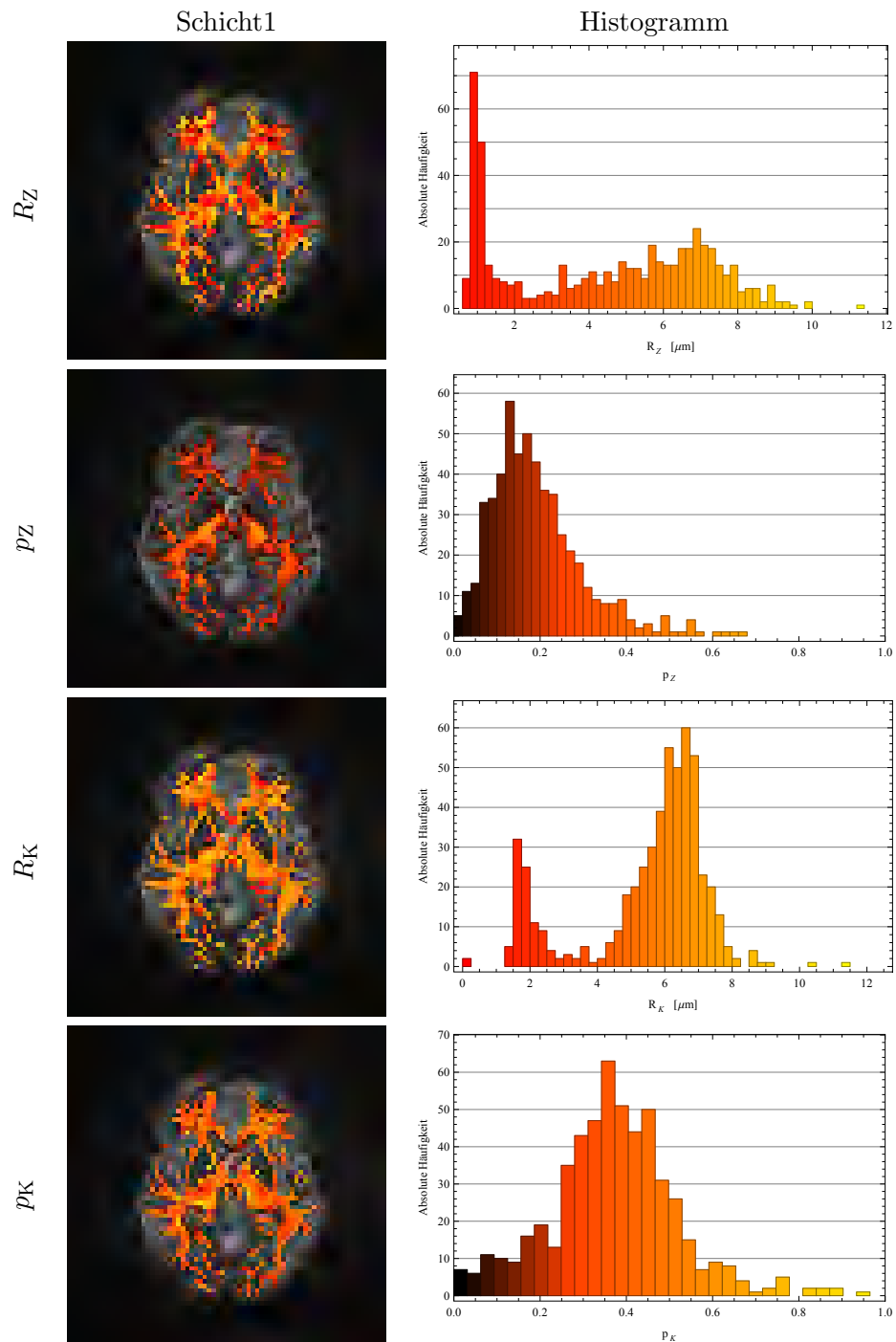


Abbildung 5.31: Gezeigt sind die R_Z - und p_Z - sowie R_K - und p_K -Karten der ersten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.

klärt werden können, dass mit dem einfachen Gewebemodell die Signale der Zellen nicht direkt berücksichtigt werden konnten und deren beschränkte Diffusion somit durch einen reduzierten freien Diffusionskoeffizienten erklärt werden musste. Unter Hinzunahme von kugelförmigen Zellkompartimenten kann jetzt jedoch der beschränkte Diffusionsanteil Berücksichtigung finden, sodass der freie Diffusionsanteil im Idealfall nur noch unbe-

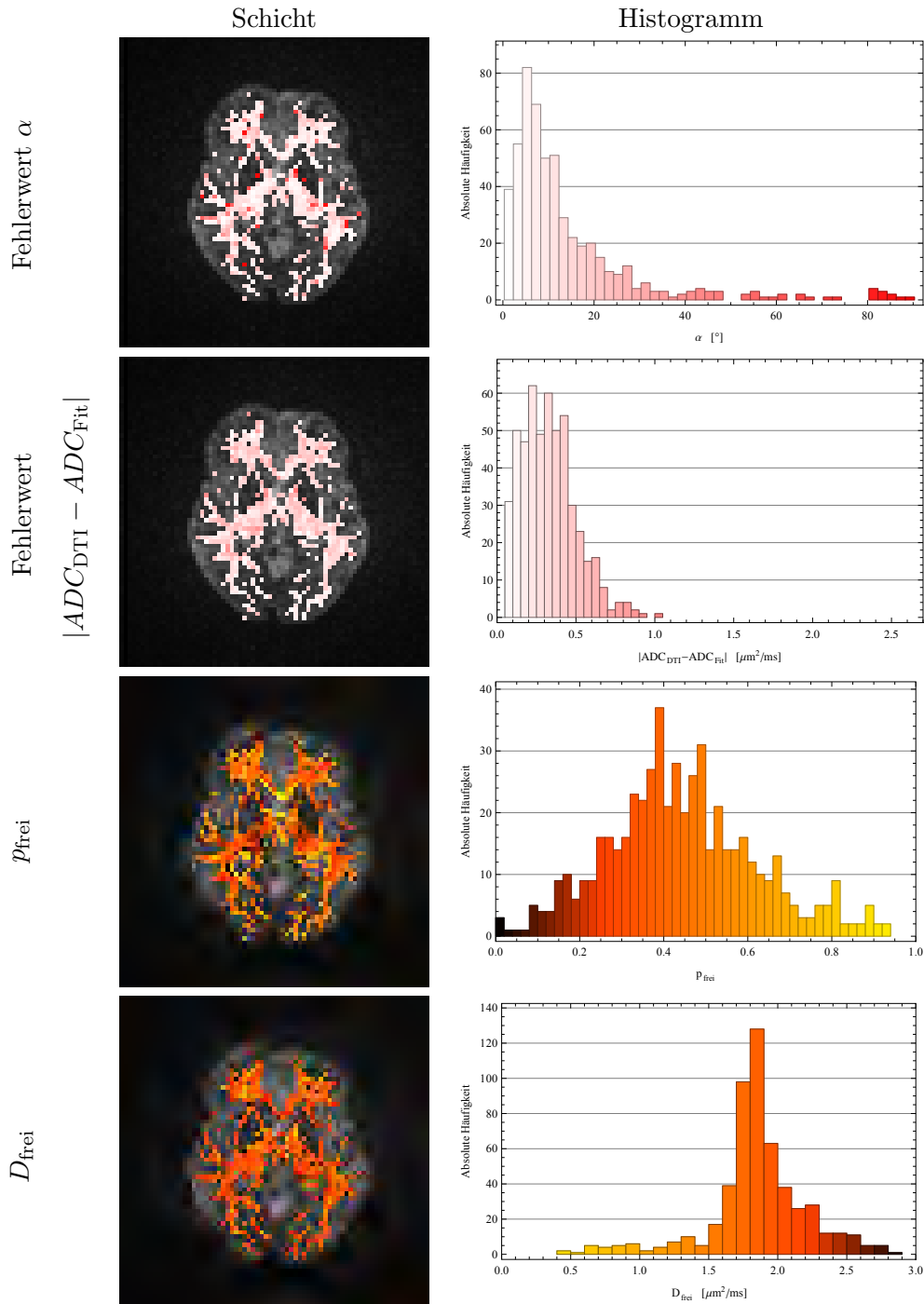


Abbildung 5.32: Gezeigt sind die Fehlerwertkarten sowie die p_{frei} - und D_{frei} -Karte der ersten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.

schränkte Diffusion der extrazellulären Flüssigkeit beschreibt. Dies entspricht den Erwartungen wie sie in Abschnitt 3.2.2.1 formuliert wurden.

Im Anhang D sind wiederum die Karten und Histogramme der Fitergebnisse der Gradientenschemata 2 und 3 mit P_7 für die Schicht mit dem Corpus Callosum gezeigt. Es zeigt sich (wie auch in allen anderen Schichten) kein neues Verhalten. Man entnimmt je-

doch den Ergebnissen die in Tabelle 5.10 gezeigten Werte. Man sieht auch hier, dass die

Tabelle 5.10: Durchschnittliche Zylinderradien und Volumenanteile aus dem Corpus Callosum, ausgewertet mit dem Parameterset P_7 . Die dazugehörigen Karten und Histogramme sind in Anhang D gezeigt.

	Ref.	Grad. 2	Grad. 3
$\bar{R}_Z^{\text{Genu}} [\mu\text{m}]$	[0, 52, ..., 0, 98]	1,5	0,94
$\bar{R}_Z^{\text{Midbody}} [\mu\text{m}]$	[0, 95, ..., 1, 8]	1,03	1,24
$\bar{R}_Z^{\text{Splenum}} [\mu\text{m}]$	[0, 65, ..., 1, 24]	0,92	1,39
\bar{p}_Z^{Genu}	[0, 18, ..., 0, 57]	0,25	0,32
$\bar{p}_Z^{\text{Midbody}}$	[0, 20, ..., 0, 69]	0,13	0,21
$\bar{p}_Z^{\text{Splenum}}$	[0, 20, ..., 0, 45]	0,52	0,56

Ergebnisse wiederum in derselben Größenordnung liegen wie die Referenzwerte, jedoch aufgrund der Unsicherheiten nicht zur Beurteilung der Gradientenschemata verwendet werden sollten.

Im Vergleich der Gradientenschemata 2 und 3 zeigt sich somit neben den minimalen Mess- und Rechenzeiten, die für das Gradientenschema 3 (gegenüber dem Gradientenschema 2) benötigt werden, zusätzlich der Vorteil, dass die Fehlerwerte der Faserorientierung mit dem Gradientenschema 3 deutlich besser sind und dass bei der Verwendung des erweiterten Gewebemodells deutlich plausible Gewebeparameter gefunden werden. Die Problematik beim Gradientenschema 2 ließe sich vermutlich dadurch beheben, dass mehrere b -Werte bei der Messung verwendet werden, da die Charakteristik der Problematik symptomatisch dafür ist, dass die Kompartimente der freien Diffusion und der Diffusion in der kugelförmigen Zelle vom Gewebemodell nicht unterschieden werden können. Da die Messzeit für dieses Gradientenschema jedoch sowieso schon um das Dreifache größer ist als für das Gradientenschema 3 und da das Gradientenschema 2 gegenüber diesem generell keine Vorteile zeigte, wurde das Gradientenschema 2 nicht weiter untersucht.

Weiterführende Untersuchungen werden deshalb im Folgenden nur am PA-Gradientenschema durchgeführt.

5.2.2.4.5 Auswertung mit dem Parameterset P_8

Eine Fragestellung bestand darin, zu klären, inwiefern sich die Ergebnisse ändern, wenn der Diffusionskoeffizient in der Zelle nicht vorgegeben, sondern aus den Messdaten bestimmt. Die entsprechenden Ergebnisse des Fits mit dem Parametersatz P_8 sind in den Abbildungen 5.33, 5.34 und 5.35 zu sehen.

Es zeigt sich auf den ersten Blick kein großer Unterschied zu den Ergebnissen in den Abbildungen 5.31 und 5.32. Die Größen und Volumenanteile der Zylinder sind bei beiden Fits nahezu identisch, sodass die mittleren Werte in den Pyramidenbahnen sich mit $\bar{R}_Z = 2,23 \mu\text{m}$ und $\bar{p}_Z = 0,58$ kaum von denen des Parametersets P_7 unterscheiden.

Die Größen der Kugeln weisen im Histogramm über die Schicht wiederum zwei Peaks auf von denen der kleinere jedoch leicht zu kleineren Größen hin verschoben ist. Ebenso ist der Volumenanteil der Kugeln leicht zu kleineren Größen hin verschoben.

Bei den Fehlerwerten ist ebenfalls ein nahezu identisches Verhalten zu beobachten. Es

zeigt sich, dass 55% aller Voxel eine Abweichung der Orientierung von $\alpha \leq 10^\circ$ aufweisen und 80% eine Abweichung von $\alpha \leq 20^\circ$. Die Fehlerwerte der Diffusionskoeffizienten zeigen, dass 41% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,25 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ aufweisen und 85% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$.

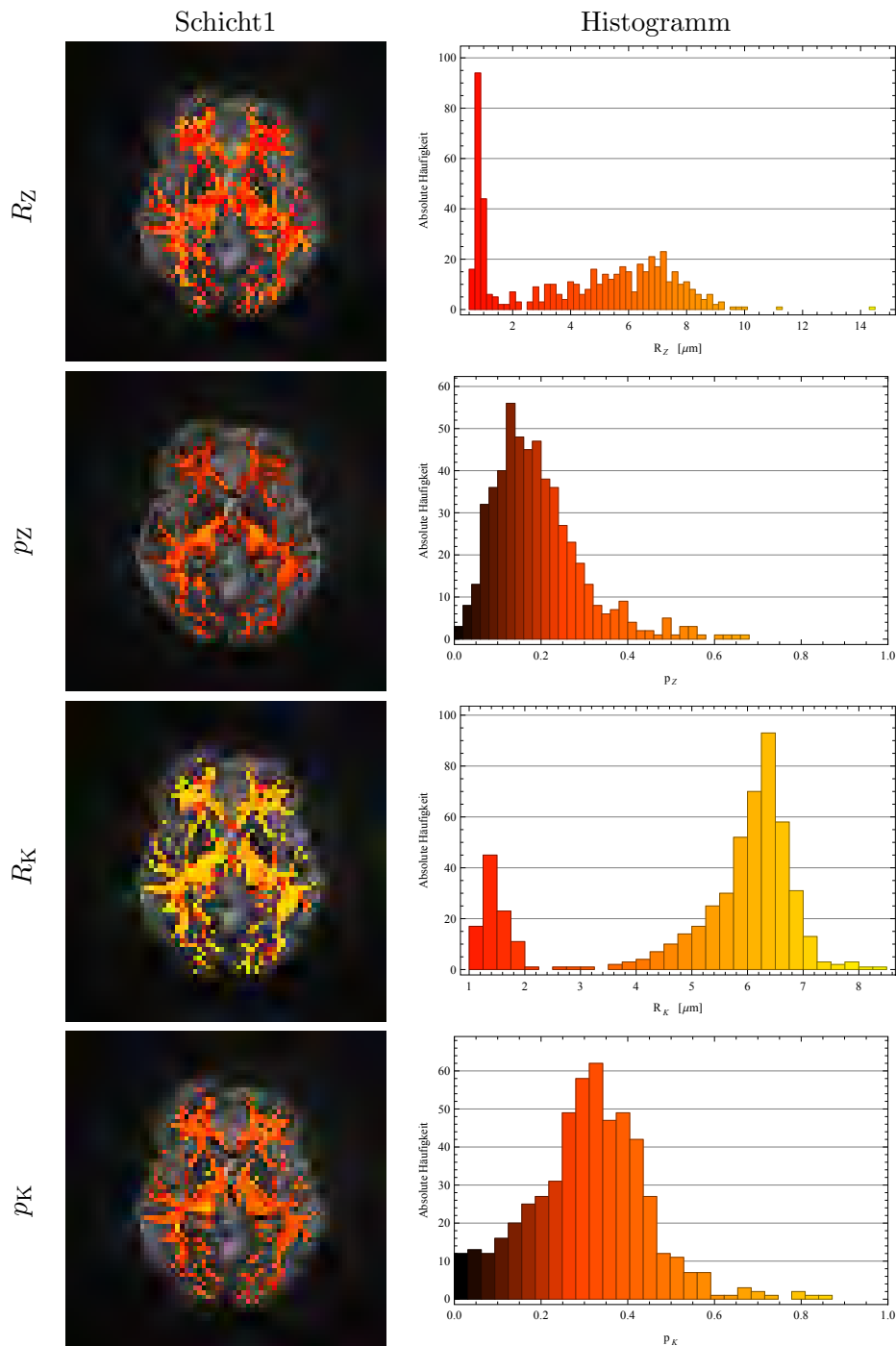


Abbildung 5.33: Gezeigt sind die R_Z - und p_Z - sowie R_K - und p_K -Karten der ersten Schicht vom Gradientschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_8 bestimmt wurden.

Auch der Volumenanteil des Extrazellularraumes scheint dem aus Abbildung 5.32 zu entsprechen, sodass sowohl die Regionen mit geringer extrazellulärer Flüssigkeit in den Bereichen der Pyramidenbahnen als auch die Regionen mit einem hohen Anteil freier Diffusion in der Umgebung der Ventrikel gefunden werden.

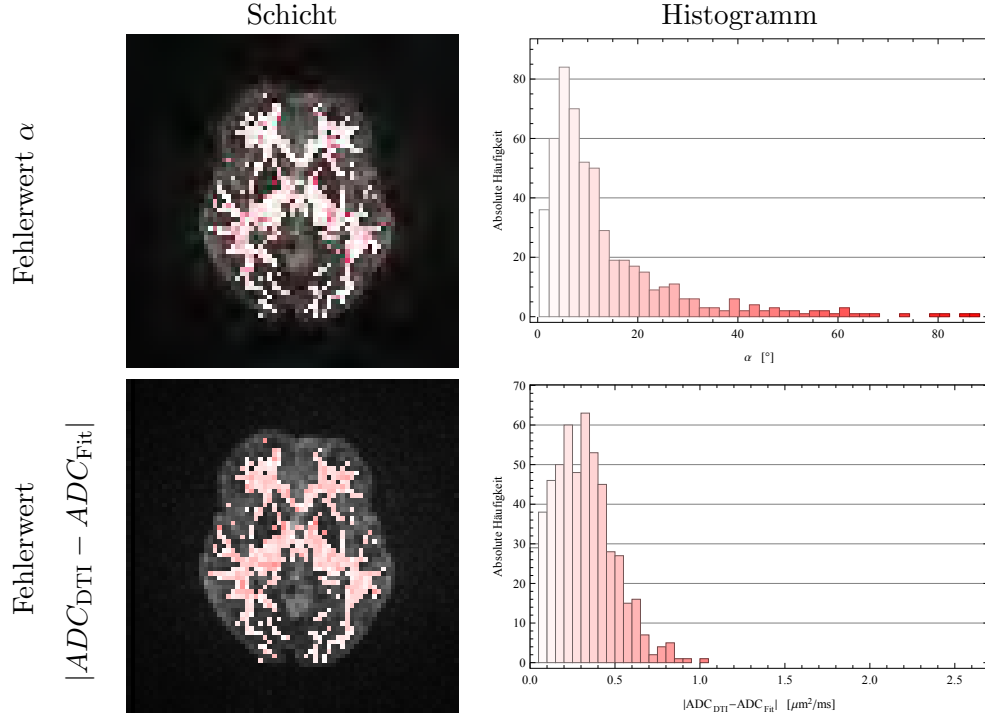


Abbildung 5.34: Gezeigt sind die Fehlerwertkarten der ersten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_8 bestimmt wurden.

Der bedeutendste Unterschied zwischen den Parametersets ist somit in den Diffusionskoeffizienten zu finden. Es zeigt sich, dass die Diffusionskoeffizienten im Extrazellularraum nun über einen breiteren Wertebereich, mit einem mittleren Wert von $D_{frei} \approx 1,4 \mu m^2/ms$, verteilt sind. Innerhalb der kugelförmigen Zelle hingegen ergeben sich Diffusionskoeffizienten, die um den Wert von $D_K \approx 2,0 \mu m^2/ms$ verteilt sind. Beachtenswert ist dabei, dass das Mittel dieser beiden Werte in guter Näherung den Wert der freien Diffusion aus dem Gewebemodell mit dem Parametersatz P_7 ergibt. Die Ergebnisse sind einzeln zudem auch durchaus plausibel. Der Wert der Diffusionskoeffizienten in der Zelle liegt in der Größenordnung des Wertes, der für die Axone berechnet wurde, wenn auch für die meisten Voxel der Schicht leicht reduziert. Dies wiederum ist ebenfalls plausibel, da die Zellen natürlich nicht mit einer homogenen Flüssigkeit gefüllt sind, sondern Organellen und das Cytoskelett enthalten.

Es zeigt sich somit insgesamt, dass man mit dem Parameterset P_8 zu nahezu den selben, plausiblen Ergebnissen gelangt wie mit dem Parameterset P_7 , wobei mit P_8 zusätzliche Informationen über die Diffusion in den kugelförmigen Zellkompartimenten zugänglich gemacht werden. Ob diese jedoch immer den wahren Werten entsprechen, ist in Anbetracht der Ergebnisse aus den Abschnitten 5.1.2 und 5.1.3 zu bezweifeln. Die zugrundeliegende Frage, welchem Parametersatz man für die Auswertung favorisieren soll, ist somit leicht zu beantworten. Da der Parametersatz P_8 gegenüber P_7 keine echten Vor-

teile zeigt, aber oftmals nahezu die doppelte Zeit für die Berechnungen benötigt, ist die Verwendung des Parametersatzes P_7 für die Fragestellungen dieser Arbeit ausreichend.

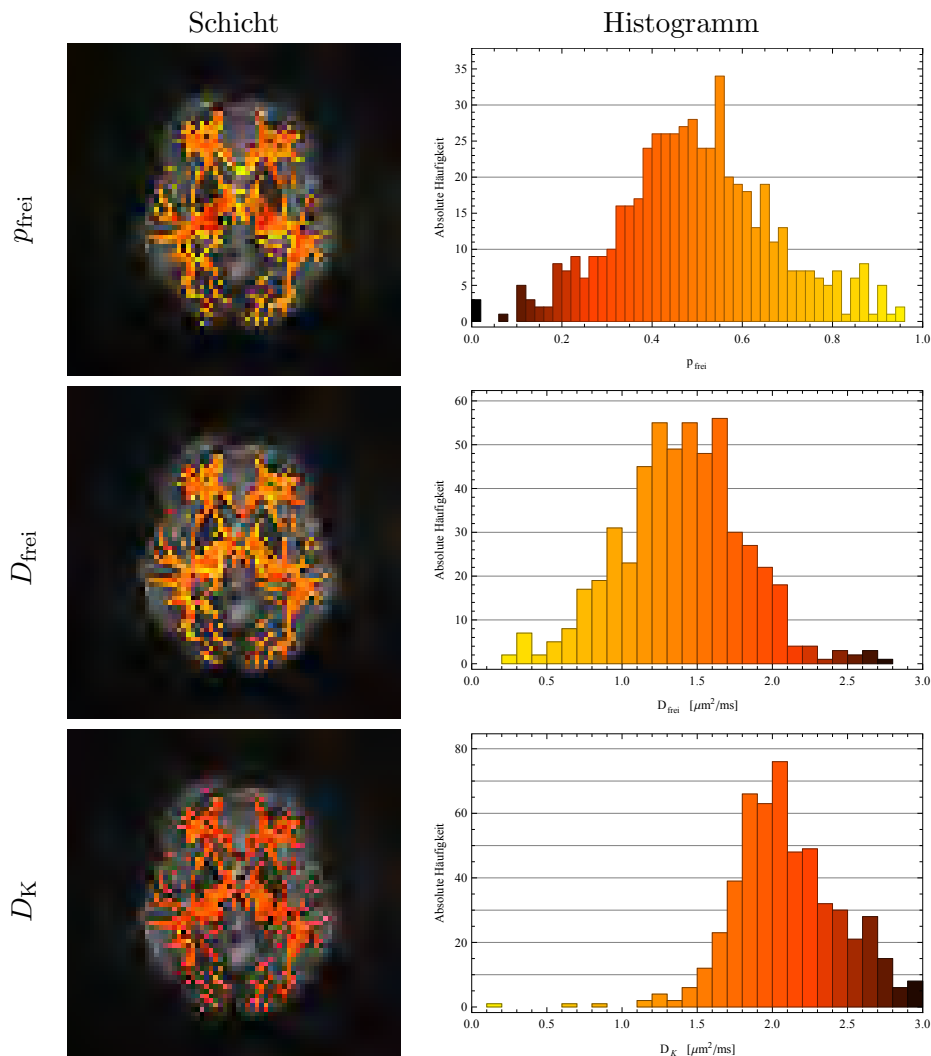


Abbildung 5.35: Gezeigt sind die p_{frei} -, D_{frei} - und D_K -Karte der ersten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_8 bestimmt wurden.

5.2.2.4.6 Vergleich zwischen Probanden und Messungen mit zwei b -Werten

Es bleibt somit noch die Frage zu klären, ob mit der Messung von zwei b -Werten zuverlässigere Ergebnisse erzielt werden können. Zur Beantwortung dieser Frage erfolgten Messungen mit denselben Sequenzparametern wie zuvor und den Gradientenstärken $G_1 = 20,9 \text{ mT/m}$ und $G_2 = 29,55 \text{ mT/m}$ (was b -Werten von $b_1 = 150 \text{ s/mm}^2$ und $b_2 = 250 \text{ s/mm}^2$ entspricht).

Die nachfolgend präsentierten Messungen erfolgten dabei an einem anderen Probanden, sodass kein direkter Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen stattfinden kann. Es wurde darum zusätzlich zur Messung mit zwei b -Werten eine Messung mit einem b -Wert ge-

macht. Die Parameter dieser Messung waren dieselben wie zuvor. Die Messung mit einem b -Wert erfolgte zum Zwecke der Mittelung wiederum acht Mal, während die Messung mit zwei b -Werten sieben Mal wiederholt wurde (bei einer Messzeit von $T_A = 4 : 18$ min von einem b -Wert und $T_A = 7 : 84$ min bei zwei b -Werten, ergaben sich somit insgesamt $34 : 24$ min bzw. $55 : 18$ min Messzeit).

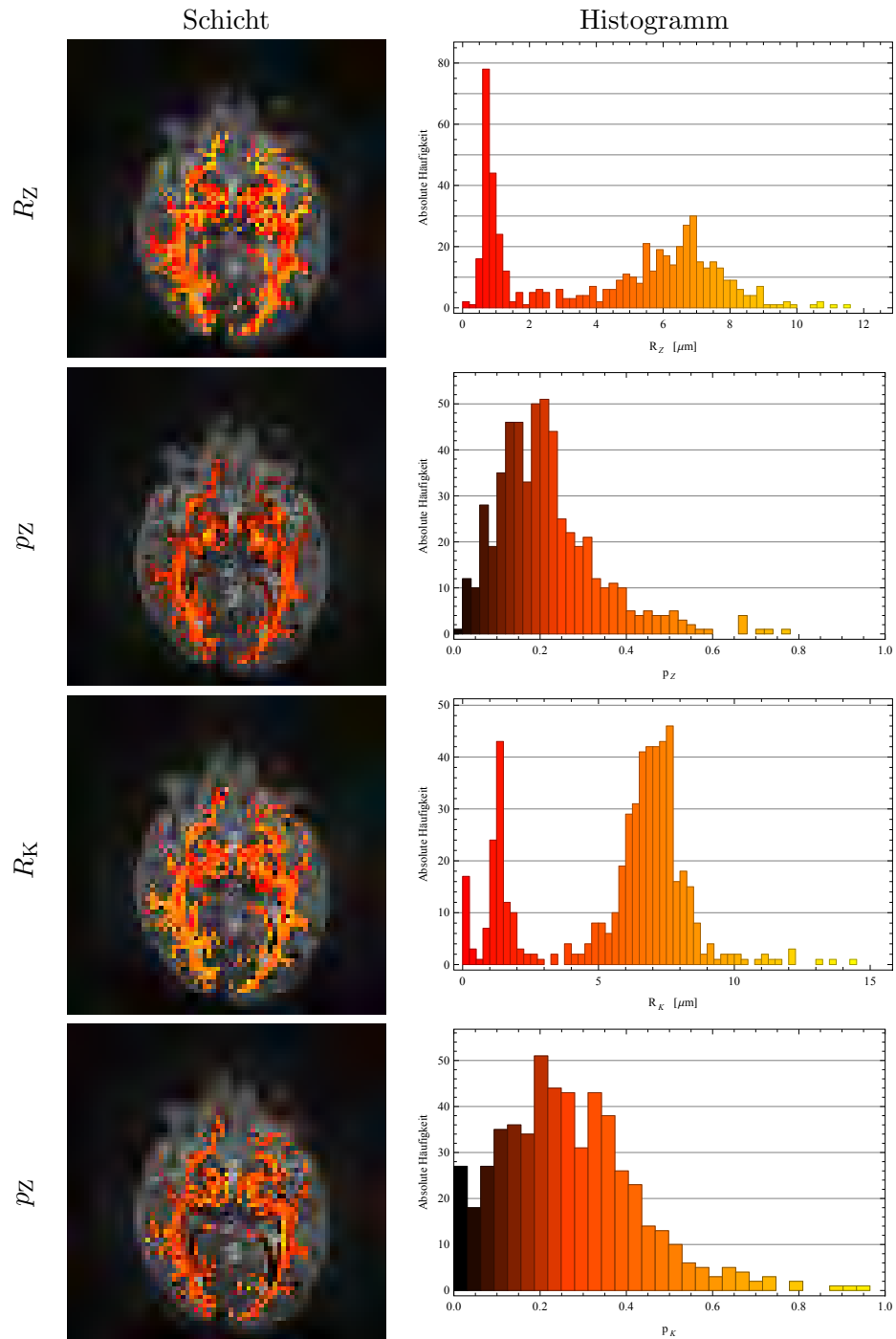


Abbildung 5.36: Gezeigt sind die R_Z - und p_Z - sowie R_K - und p_K -Karten der ersten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.

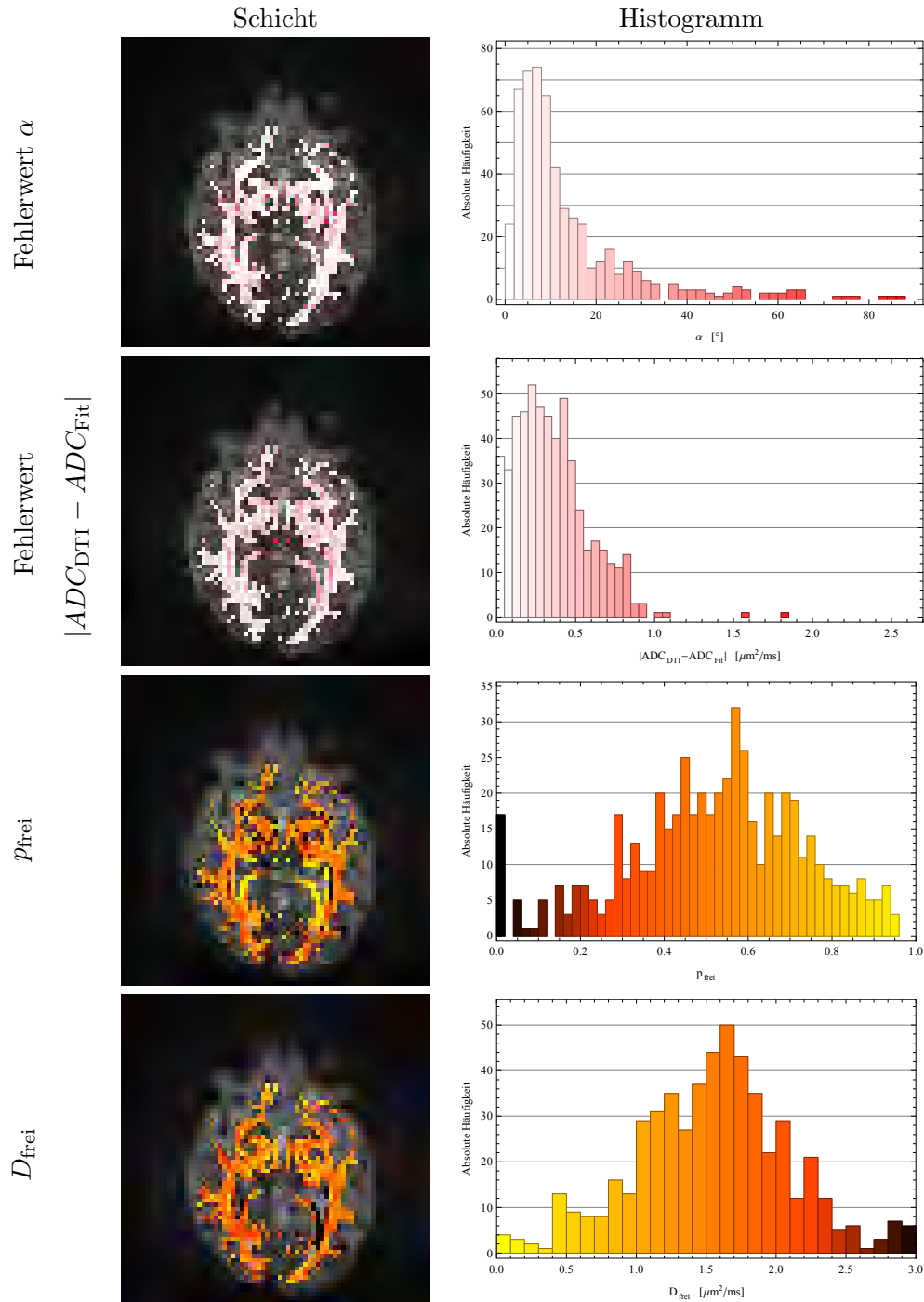


Abbildung 5.37: Gezeigt sind die Fehlerwertkarten sowie die p_{frei} - und D_{frei} -Karte der ersten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.

In den Abbildungen 5.36 und 5.37 sind zunächst die Ergebnisse der Fits für das erweiterte Gewebemodell für die Messungen mit einem b -Wert gezeigt, welche mit den Ergebnissen aus den Abbildungen 5.31 und 5.32 verglichen werden können. Es zeigt sich hierbei, dass die quantitativ vergleichbaren Werte der Ergebnisse in sehr guter Näherung übereinstimmen. Die Zylinder zeigen die gleichen Volumen- und Größen-

verteilungen in den Schichten, wobei die mittleren Werte, die in den Pyramidenbahnen gefunden wurden, in 5.36 bei $\bar{R}_Z = 2,59 \mu\text{m}$ und $\bar{p}_Z = 0,61$ lagen.

Ebenso zeigt sich in Abbildung 5.36, dass die kugelförmigen Zellen eine recht glatte Verteilung über die Schicht mit einem mittleren Radius, der wie zuvor bei $R_K \approx 6 - 7 \mu\text{m}$ liegt, aufweisen. Der Volumenanteil der Kugeln ist über die Schicht jedoch zu kleineren Werten hin verschoben und zeigt in der Karte einen weniger glatten Farbverlauf.

Die Fehlerwerte wiederum zeigen nahezu dasselbe Verhalten. So entnimmt man aus dem Histogramm des Orientierungsfehlers, dass 55% aller Voxel eine Abweichung der Orientierung von $\alpha \leq 10^\circ$ aufweisen und 79% eine Abweichung von $\alpha \leq 20^\circ$. Die Fehlerwerte der Diffusionskoeffizienten zeigen, dass 39% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,25 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ aufweisen und 78% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$. Interessant sind ebenfalls noch die Werte der freien Wasserdiffusion. Während der Volumenanteil des Wassers vergleichbar ist zu der vorherigen Messung, zeigt der Diffusionskoeffizient eine bedeutend breitere Verteilung der Werte über die Schicht sowie einen weniger homogenen Farbverlauf. Dies muss jedoch kein Anzeichen für eine schlechtere Messung oder einen schlechteren Fit sein, zumal bekannt ist, dass der Diffusionskoeffizient vom Wert her die unzuverlässigste Größe darstellt. Bei den Ergebnissen der Volumenanteile der Kugeln und der Diffusionskoeffizienten könnte es sich auch um eine individuelle anatomische Eigenschaft des Probanden handeln, sodass über deren Glaubwürdigkeit keine Aussage getroffen werden kann.

Es zeigt sich anhand der hier präsentierten Karten und Histogramme somit, dass die Ergebnisse der Fits auch für unterschiedliche Probanden und Schichten gut miteinander vergleichbar sind und nahezu die gleichen Werte liefern. Dies bestätigt sich ebenso anhand der übrigen Schichten, die ausgewertet wurden und anhand eines dritten Probanden, der vermessen wurde.

Es lässt sich nun mit den Ergebnissen aus den Abbildungen 5.36 und 5.37 ein direkter Vergleich zu den Ergebnissen mit zwei b -Werten ziehen, die in den Abbildungen 5.38 und 5.39 gezeigt sind.

Beim Vergleich der Zylinderradien fällt zunächst auf, dass ein größerer Anteil von Voxeln mit einem Radius $R_Z > 2 \mu\text{m}$ gefunden wurde, während jedoch die Volumenanteile der Zylinder nahezu gleich bleiben. Auf die vergleichbaren Größen in den Pyramidenbahnen hat dies jedoch kaum einen Einfluss, sodass hier Werte von $\bar{R}_Z = 2,65 \mu\text{m}$ und $\bar{p}_Z = 0,59$ gefunden wurden.

Die Karten der Kugelgrößen und Volumenanteile erscheinen vom Farbverlauf her beim Fit mit zwei b -Werten glatter und zeigen auch in den Histogrammen definiertere und glaubwürdigere Verteilungen. Es zeigt sich nunmehr, dass in einem höheren Anteil der Voxeln Kugeln mit Radien um die $R_K \approx 6 \mu\text{m}$ gefunden werden, wobei auffällig ist, dass die Voxel, wo deutlich kleinere Kugelradien auftreten, in denselben Arealen liegen wie zuvor, was für eine gewisse Reproduzierbarkeit und damit Glaubwürdigkeit der Ergebnisse spricht.

Bei den Volumenanteilen der Kugeln zeigt sich neben dem glatteren Farbverlauf auch noch, dass die Werte eine schmalere Verteilung über die Voxel der Schicht zeigen und damit deutlich mehr den Verteilungen aus den Abbildungen 5.31 oder auch 5.33 ähneln. Bei den Fehlerwerten zeigt sich eine minimale Verbesserung, die jedoch im Rahmen der üblichen Schwankungen liegt. Man entnimmt den Histogrammen, dass 53% aller Voxel eine Abweichung der Orientierung von $\alpha \leq 10^\circ$ aufweisen und 82% eine Abweichung von $\alpha \leq 20^\circ$. Die entsprechenden Fehlerwerte der Diffusionskoeffizienten zeigen, dass 41%

aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,25 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ aufweisen und 82% aller Voxel eine Abweichung von $\Delta D \leq 0,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$.

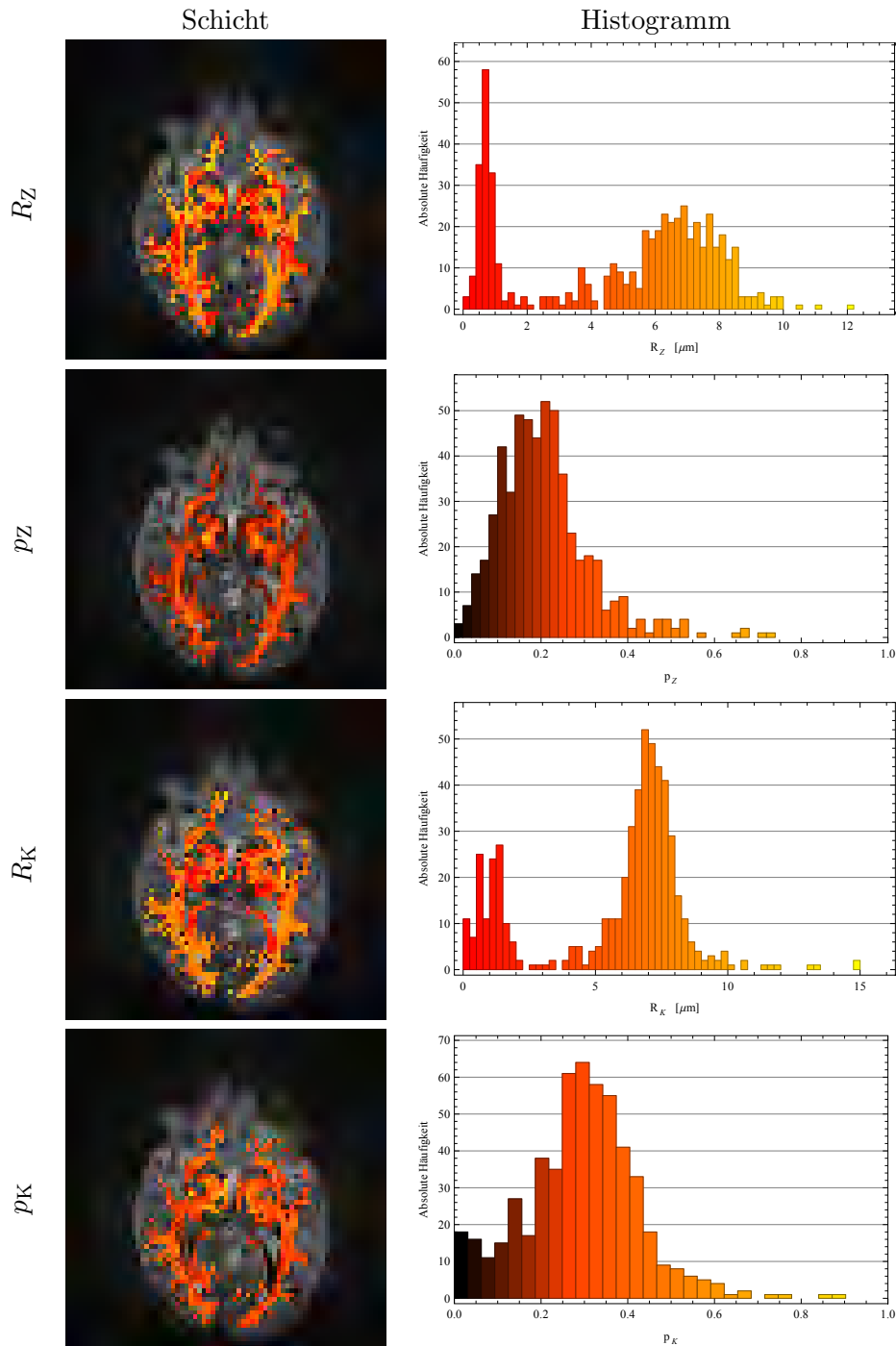


Abbildung 5.38: Gezeigt sind die R_z - und p_z - sowie R_K - und p_K -Karten der ersten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.

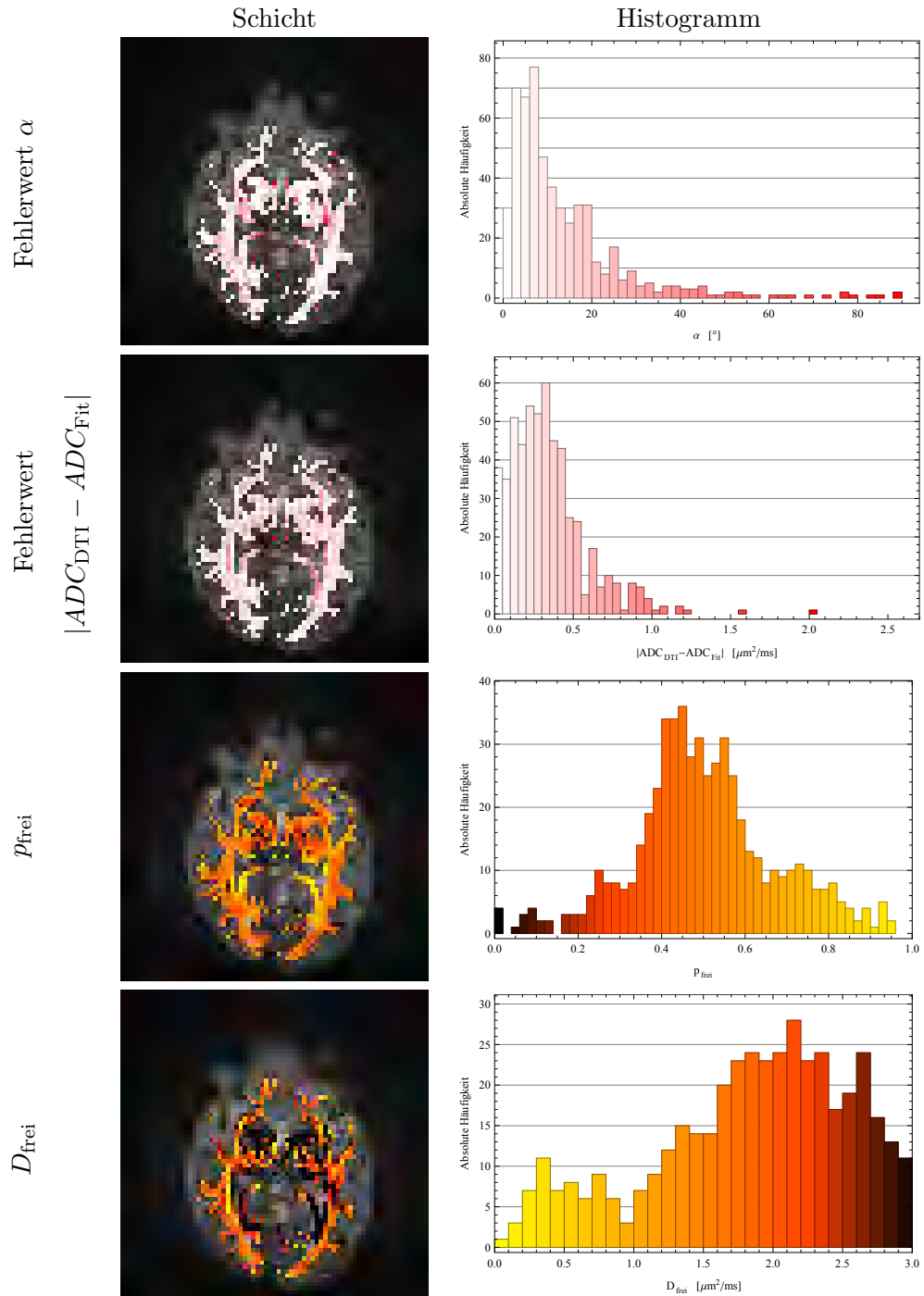


Abbildung 5.39: Gezeigt sind die Fehlerwertkarten sowie die p_{frei} - und D_{frei} -Karte der ersten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.

Besonders beachtenswert sind jetzt wiederum die Werte der freien Wasserdiffusion. Es lässt sich zunächst feststellen, dass die Karte des Volumenanteils wiederum einen glatteren Farbverlauf aufweist, was jedoch eine direkte Konsequenz aus den Gegebenheiten bei Zylinder und Kugel ist. Dabei zeigt sich auch eine weniger willkürlich anmutende Verteilung der Werte über die Voxel der Schicht. Besonders gut sind auf der Karte

zunehmend die Areale auszumachen, die sich in direkter Nachbarschaft zu den Ventrikeln befinden und daher einen hohen Wasseranteil besitzen. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Karte der Diffusionskoeffizienten, die in den Bereichen mit sehr hohem Signalanteil der freien Wasserdiffusion auch Diffusionskoeffizienten von unbehindert diffundierendem Wasser liefert (reines Wasser bei Körpertemperatur hat einen Diffusionskoeffizienten von $D \approx 3 \mu\text{m}^2/\text{ms}$). Dies erscheint prinzipiell plausibel, auch wenn der sehr inhomogene Farbverlauf auf der Diffusionskarte und die sehr breite Verteilung der Werte des Diffusionskoeffizienten über die Voxel der Schicht wiederum suspekt ist.

Nach den theoretischen und praktischen Ergebnissen der vorhergehenden Abschnitte müsste das PA-Gradientenschema mit zwei b -Werten zuverlässigere Werte der Kugelradien und Volumenanteile liefern. Tatsächlich zeigt sich auch, dass sich diese von der Vergleichsmessung mit einem b -Wert leicht unterscheiden und mehr den Verteilungen und Werten der vorherigen Messungen ähneln. Ob dieser Effekt wirklich von den zwei b -Werten herrührt, ist unklar, da die Messungen mit einem b -Wert sich in diesem Punkt aus unbekanntem Grund unterscheiden. Es zeigt sich somit insgesamt, dass die quantitativ überprüfbareren Ergebnisse mit zwei b -Werten unverändert gute Werte liefern und dass die Farbkarten einen qualitativ besseren Eindruck machen. Da sich der Vorteil aber somit nicht quantifizieren lässt und die Ergebnisse mit einem b -Wert sich nur gering von denen mit zwei b -Werten unterscheiden und zudem ebenfalls plausibel und reproduzierbar sind, kann daraus insbesondere in Anbetracht der höheren Mess- und Rechenzeit nicht geschlossen werden, dass die Verwendung von zwei b -Werten zwangsweise notwendig ist.

5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden im Verlauf dieser Arbeit mehrere Gradientenschemata, DW-Sequenzen und Parametersets für das Gewebemodell sowohl anhand von Simulationsdaten als auch im Experiment an Probanden und Phantomen untersucht. Dabei hat sich herausgestellt, dass mit dem Gradientenschema 3 und der QDW-Sequenz mit $\tau_m = \delta$ zusammen mit dem einfachen Gewebemodell mit dem Parametersatz P_2 oder dem erweiterten Gewebemodell mit den Parametersätzen P_7 oder P_8 die plausibelsten Ergebnisse erzielt werden können, die zudem die gemessenen Signalkurven mit großer Präzision beschreiben (repräsentative Beispiele dafür sind in Anhang E gezeigt). Qualitativ zeigten die Ergebnisse dabei ein plausibles und harmonisches Gesamtbild, das in guter Übereinstimmung zu anatomischen und physiologischen Kenntnissen steht. Quantitativ zeigten die Fitergebnisse der Faserorientierung und des scheinbaren Diffusionskoeffizienten meist auch große Übereinstimmung mit Vergleichswerten von DTI-Messungen. Ebenso zeigten die Werte der Zylindergrößen und Häufigkeiten große Übereinstimmungen mit den Referenzwerten aus histologischen Untersuchungen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Werte nur mit Vorsicht verglichen werden können, da zum einen nicht bekannt ist, wie die mittlere Zylindergröße, die sich aus dem Fit ergibt, mit der zugrundeliegenden Größenverteilung zusammenhängt und da weiterhin die histologischen Referenzwerte mit großen Unsicherheiten belegt sind und ggf. im Individuum von der Norm abweichen können.

Bezüglich der qualitativ und quantitativ überprüfbareren Ergebnisse zeigten die Parametersets P_2 , P_7 und P_8 gleichwertige Resultate, die sich jedoch durch zunehmenden Informationsgehalt unterscheiden und mit zunehmender Rechenzeit erkaufte werden müssen. Welches Parameterset für eine Untersuchung verwendet werden sollte, hängt darum von der jeweiligen Fragestellung sowie der zur Verfügung stehenden Rechenzeit ab.

Eine Erweiterung des Gradientenschemas auf mehrere Kugelschalen (mehrere b -Werte) zeigte bei den Simulationen und am Experiment mit einem Wasser-Phantom leichte Vorteile für das erweiterte Gewebemodell mit kugelförmigen Zellkompartimenten. Im Versuch mit Probanden zeigte sich jedoch keine zwingende Notwendigkeit, zwei b -Werte zur Messung zu verwenden. Dies könnte daran liegen, dass die Fehler durch das Modell schlichtweg größer sind als die Präzision, die man durch zwei b -Werte gewinnt. Daraus folgt, dass insbesondere wenn die Fragestellung sich nur auf die Eigenschaften der Axonfasern bezieht, die Verwendung von zwei b -Werten unnötig erscheint.

Kapitel 6

Diskussion

6.1 Diskussion der modellfreien Verfahren zur Geometrierekonstruktion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei Verfahren zur modellfreien Geometrierekonstruktion mit Wasser gefüllter abgeschlossener mikroskopischer Poren mittels diffusionsgewichteter MRT-Bildgebung untersucht. Es zeigte sich dabei, dass sich von den untersuchten Methoden keine unmittelbar für praktische Anwendungen im menschlichen Gewebe eignet. Dies liegt zum einen an den technischen Beschränkungen der Gradientenamplituden, die zur q -Raum-Abtastung eine hohe Gradientendauer erfordern, die wiederum die Rekonstruierbarkeit beschränkt, und zum anderen an den physikalischen Eigenschaften der Methoden.

Mittels fortgeschrittener Technik werden sich in Zukunft wohl auch auf Ganzkörper-MR-Tomographen Gradientenstärken realisieren lassen, die eine kurze Applikationsdauer bei hohen q -Werten ermöglichen und somit prinzipiell die technischen Voraussetzungen für die abbildungstreue Rekonstruierbarkeit mikroskopischer Geometrien schaffen. Im Gegensatz dazu sind die physikalischen Grenzen der Methoden nur schwer zu überwinden. Die Methoden 1 und 3 sind prinzipiell auf Ganzkörper-MR-Tomographen anwendbar, versagen jedoch bei Form-, Größen- und Orientierungsverteilungen, weshalb sie für die Anwendung an Geweben wenig interessant sind. Die Methode 2 ist diesbezüglich vielversprechender, erfordert jedoch Diffusionszeiten, die weit oberhalb der T_2^* -Relaxationszeiten im Gewebe liegen.

Möchte man nun Methode 2 für praktische Anwendungen nutzbar machen, so gibt es physikalisch gesehen nur zwei Möglichkeiten. Die Problematik bei Methode 2 besteht darin, dass die diffundierenden Teilchen üblicherweise für die mehrfache Durchquerung einer Pore mehr Zeit brauchen als durch die Relaxation des Signals zur Verfügung steht. Es kann somit entweder versucht werden, die Zeitspanne zu erhöhen, in der ein diffusionsgewichtetes Signal aufgenommen werden kann, oder „schneller“ diffundierende Teilchen zu verwenden¹.

Letzteres wurde von den Autoren der Methode 2 in einer neueren Arbeit untersucht [47]. Sie kommen zu dem Schluss, dass sich die Methode beispielsweise mit hyperpolarisiertem Xenongas anwenden lässt, da dieses einen Diffusionskoeffizienten von $D = 5710 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ aufweist (im Gegensatz zu $D = 3 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ von reinem Wasser bei Körpertemperatur),

¹Es besteht natürlich auch die hypothetische Möglichkeit, die Wassermoleküle „schneller“ diffundieren zu lassen, indem man die Temperatur und damit den Diffusionskoeffizienten erhöht, doch ist das im lebenden Menschen natürlich keine echte Alternative.

was sie in einer darauf folgenden Arbeit auch an einem Modellsystem zeigten [46]. Bei menschlichem Gewebe sind derartige Verfahren jedoch höchstens in Hohlräumen wie z.B. bei der Lungenbildgebung möglich und bieten somit keine Alternative um Informationen über die Mikrostruktur von Gewebe zu erhalten.

Die effektiv nutzbare Diffusionszeit zu verlängern ist ebenfalls nur sehr schwer möglich. Durch 180° -Pulse lässt sich der Signalabfall der T_2^* -Relaxation auf die T_2 -Relaxation erweitern, wie es in Kapitel 4 auch effektiv benutzt wurde. Für eine experimentell nutzbare Sequenz lässt sich der Gradient mit der langen Applikationsdauer und der kleinen Amplitude beispielsweise in viele kurze aufeinanderfolgende Gradienten aufspalten, zwischen denen jeweils 180° -Pulse geschaltet werden. Dies beeinflusst nicht die effektive Phase, welche die Teilchen bei der Diffusion erlangen, sodass der Trajektorien-schwerpunkt im Signal, bei hinreichend langer Diffusionszeit, weiterhin mit dem Schwerpunkt der Pore übereinstimmt.

Dieses Verfahren wurde in [45] auch bereits erfolgreich an einem Kapillar-Phantom angewendet. Es wurde dabei ein Tier-MRT mit einer Gradientenstärke von $G_{\max} = 1450 \text{ mT/m}$ verwendet und das Wasser wurde auf 40° C erhitzt.

Für die Anwendung am menschlichen Gewebe wird dieses Verfahren jedoch nicht ausreichend und umsetzbar sein.

Ein naheliegender Ansatz wäre es darum, die T_1 -Relaxation für die Diffusion nutzbar zu machen, da diese bedeutend langsamer ist als die T_2 -Relaxation (siehe Tabelle 1.1). Eine Möglichkeit dieses zu tun bestünde darin mit einer Reihe von 90° -Pulsen die Magnetisierungen der Teilchen während der Diffusionszeit δ_1 zwischen der transversalen Ebene und der longitudinalen Achse hin und her zu drehen. Befinden sich die Magnetisierungsvektoren in der transversalen Ebene, so unterliegen sie der T_2 -Relaxation und können durch einen DW-Gradienten die Verschiebungen der Teilchen erfassen. Werden die Magnetisierungsvektoren jedoch durch einen 90° -Puls aus der Transversalebene heraus gedreht, so besitzen sie Komponenten entlang der longitudinal-Richtung, die lediglich der T_1 -Relaxation unterliegen. Es erscheint somit sinnvoll, wiederholt nur für kurze Zeiten die Magnetisierung in die Transversalebene zu lenken und dabei die Trajektorien der Teilchen „abzutasten“ um anschließend wieder die Magnetisierung in die longitudinal-Richtung zu drehen und die T_1 -Relaxation zu nutzen. Auf diese Art würde der Schwerpunkt der Teilchentrajektorien nur für den jeweiligen (kurzen) Zeitabschnitt erfasst werden in dem die Magnetisierung sich in der transversalen Ebene befindet. Wiederholt man dieses Verfahren jedoch häufig genug, so wird sich die Summe aller Trajektorien-schwerpunkte zum Schwerpunkt der Pore mitteln, wodurch das Signal dieselbe Information tragen wird wie das der ursprünglichen Sequenz (und entsprechend mit einer q -Raum-Abtastung auch die gleiche Porenrekonstruktion ermöglicht).

Als problematisch dürfte sich bei einer solchen Sequenz jedoch die Tatsache erweisen, dass die Amplitude des entstehenden Signals sich mit jedem Zyklus halbiert. Der Grund dafür liegt darin, dass mit jedem 90° -Puls die Magnetisierungsvektoren effektiv weiter aufgefächert werden und das Signal somit nicht mehr von einem Spin-Echo herrührt, sondern von sogenannten Stimulierten-Echos (SE, siehe z.B. [14]).

Es ist somit zweifelhaft ob derartige Sequenzen eine Anwendung mit Wasserdiffusion im Gewebe ermöglichen können, doch kann dies zweifelsfrei nur im Rahmen zukünftiger Studien geklärt werden.

Eine weitere prüfenswerte Fragestellung ist die, ob die Methode bei einer Nutzung der T_1 -Relaxation eine Anwendbarkeit mit anderen Kernen ermöglicht. Beispielsweise lassen sich Phosphor-Atome ebenso wie H-Atome im Gewebe zur MR-Messung nutzen und weisen zwar eine sehr kurze T_2 -Relaxationszeit auf, aber dafür eine sehr lange T_1 -

Relaxationszeit.

Eine andere Einsatzmöglichkeit besteht hypothetisch bei anderen Materialien. Beispielsweise wird für Akkumulatoren derzeit die Nutzung von porösen Werkstoffen untersucht, deren typische Porengrößen im Nanometerbereich liegt [78]. Füllt man derartige Poren mit frei diffundierenden Teilchen die sich zur MR-Untersuchung nutzen lassen, so ließen sich prinzipiell mit entsprechend starken MR-Systemen beispielsweise Qualitätsuntersuchungen am Material durchführen.

6.2 Diskussion des modellbasierten Verfahrens

Bei den Untersuchungen der Gewebemodelle, Sequenzen und Gradientenschemata hat sich ein Verfahren herauskristallisiert, welches einen guten Kompromiss aus Mess- und Rechenzeit sowie der Güte und Plausibilität der Ergebnisse liefert. Dies ist das Gradientenschema 3 mit der QDW-Sequenz mit $\tau_m = \delta$ und dem einfachen Gewebemodell mit dem Parameterset P_2 oder alternativ dem erweiterten Gewebemodell mit dem Parameterset P_7 .

Die Parameter die mit dem einfachen Gewebemodell (Parameterset P_2) dabei aus der Messung bestimmt werden können sind der mittlere Radius zylinderförmiger Axone, die räumliche Orientierung des Axonfaserbündels und dessen Volumenanteil sowie der isotrope Diffusionskoeffizient und Volumenanteil des frei diffundierenden Wassers des Extrazellularraumes. Das erweiterte Gewebemodell (Parameterset P_7) ermöglicht zusätzlich die Bestimmung des mittleren Radius kugelförmiger Zellkörper sowie deren Volumenanteile. Alle weiteren Diffusionskoeffizienten können im lebenden Gewebe mit $D = 2,4 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ für den Fit vorgegeben werden.

6.2.1 Fehlergrößen und Fehlerquellen

Bei der Auswertung von Messdaten mittels eines Gewebemodells können vielfältige Fehler entstehen. Das sind zum einen statistische und systematische Fehler bei der Messung und zum anderen Fehler, die durch eine „Fehlinterpretation“ der Signale durch das Modell entstehen. Letzteres passiert, wenn der Messung Systeme zugrundeliegen, die durch das Modell nicht beschrieben werden können. Zur korrekten Einordnung der Ergebnisse ist darum eine Einschätzung aller Fehler wichtig, die nachfolgend getroffen wird.

Es zeigte sich bei den Messungen im Probanden, dass die diffusionsgewichteten Bilder Signal-zu-Rausch-Verhältnisse von $SNR \approx 10$ aufwiesen, weshalb es notwendig war, jede Messung mehrfach auszuführen und zu mitteln. Wurden nicht ausreichend Mittelungen ausgeführt so zeigte sich, dass die Signalkurve teilweise durch das Rauschen derartig verzerrt wurde, dass kein Fit möglich war oder nur unglaubliche Werte lieferte.

Gute Ergebnisse konnten hingegen mit acht Mittelungen erhalten werden, wobei die Signale der meisten Voxel sich dabei hervorragend durch das Modell beschreiben ließen, wie es beispielhaft für einige Voxel in Anhang E gezeigt ist.

Neben den statistischen Fehlern in den Messdaten, die beispielsweise durch Rauschen oder Bewegung von Probanden entstehen, können ebenfalls systematische Fehler in den Messdaten enthalten sein, beispielsweise durch Hintergrundgradienten (Kreuzterme) oder Wirbelströme. Diese Fehler zu kompensieren ist ausgesprochen schwierig, da im Allgemeinen über deren Art, Auftreten und Ursprung nichts bekannt ist. Es zeigt

ten sich in den Messungen jedoch auch keine Effekte, die auf ein dominantes Auftreten derartiger Fehler hinweisen. Es mussten somit keine zusätzlichen Maßnahmen der Fehlerkompensation ergriffen werden.

Zur Einschätzung der Glaubwürdigkeit der Fitergebnisse wurden neben dem *RMS* die in Abschnitt 5.2.2.4.1 beschriebenen Fehlergrößen verwendet. Die Orientierung der Zylinder wurde dabei in den meisten Voxeln weitestgehend in Übereinstimmung mit der Orientierung der DTI-Messungen gefunden. Der Winkel zwischen den berechneten Faserorientierungen lag im Schnitt bei 80% aller Voxel einer Schicht unter 20° . Man kann sich nun jedoch zum einen fragen, warum es relativ viele Voxel gibt, in denen der Winkel zwischen den berechneten Faserorientierungen zwar klein, aber doch endlich ist und z.B. zwischen $10^\circ - 20^\circ$ liegt (was in dem Fall im Schnitt 26% der Voxel pro Schicht sind), und zum anderen warum es fast ebenso viele Voxel gibt, für die ein Winkel von $\alpha > 20^\circ$ errechnet wurde.

Der Grund dafür, dass es relativ viele Voxel mit kleinem, endlichem Winkel α gibt, ist vermutlich der, dass für das Gradientenschema der DTI-Messung 60 räumliche Orientierungen der Gradientenvektoren verwendet wurden und für das PA-Schema lediglich 18. Das Gradientenschema der DTI-Messungen verfügt somit über eine höhere Winkelauflösung und kann daher vermutlich die Faserorientierungen mit höherer Präzision errechnen. Zur Reduzierung des Unterschieds der berechneten Faserorientierungen wäre es darum naheliegend, das PA-Gradientenschema beispielsweise auf 64 Orientierungen zu erweitern, was im Rahmen weiterführender Studien geschehen könnte.

Dass es zudem eine Anzahl von Voxeln gibt, die keine Übereinstimmung in den Orientierungen aufweisen ($\alpha > 20^\circ$), ist nicht weiter überraschend oder beunruhigend, denn bei den meisten dieser Voxel handelt es sich höchstwahrscheinlich um Fälle, die im Rahmen des Modells nicht mehr beschrieben werden können, da sie beispielsweise mehrere Faserstränge enthalten, die sich kreuzen, oder Faserstränge, die sich aufteilen. Es ist somit nicht gesagt, dass die Faserorientierungen aus den DTI-Messungen von diesen Voxeln besser den Realitätswerten entsprechen.

Eine Lösungsmöglichkeit für diese Voxel wäre es, zusätzliche Messungen vorzunehmen, welche detailliertere Informationen über die Anisotropien in den Voxeln liefern, sodass diese Voxel z.B. im Vorfeld des Fits bereits ausgeschlossen werden können. Alternativ wäre die Idee naheliegend, das Gewebemodell zu erweitern und ähnlich wie bei CHARMED mehrere zylinderförmige Kompartimente zu erlauben. Diese Erweiterung erfordert jedoch höchstwahrscheinlich ein anderes Messschema und wird in Abschnitt 6.2.2 diskutiert.

In den Voxeln, in denen die Annahme, dass die enthaltenen Axonfasern sich durch einen einzelnen Zylinder beschreiben lassen, nicht zutrifft, kann entsprechend auch keine verlässliche Zylinderorientierung mehr gefunden werden. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsweise, dass die mittlere Größe der Zylinderradien dann auch gänzlich falsch eingeschätzt wird, wie es in Abschnitt 3.2.2.2 anhand einer nahezu isotropen Orientierungsverteilung der Zylinder gezeigt wurde.

Die Fehlerwerte des freien Diffusionskoeffizienten zeigen ein ähnliches Verhalten wie die der Faserorientierung. Da die Diffusionskoeffizienten (aufgrund der schwachen Abhängigkeit des Signals von diesen) jedoch die unzuverlässigsten Größen darstellen, wurde dieser Fehlerwert nur zur qualitativen Einschätzung der Glaubwürdigkeit der Fitergebnisse verwendet.

6.2.2 Erweiterungen des Gewebemodells

Es ist eine naheliegende Idee, das Gewebemodell (analog zu CHARMED) dahingehend zu erweitern, dass mehrere, von einander unabhängige Kompartimente gleicher Art betrachtet werden können (z.B. mehrere Zylinder unterschiedlicher Größe und Orientierung). Es stellt sich dabei dann jedoch die Frage, ob das entstehende Signal aus diesen Kompartimenten einen eindeutigen Rückschluss auf die einzelnen Signalanteile ermöglicht und welche Messschemata dafür ggf. verwendet werden müssen (was aus der Signaltheorie der DWV-Sequenzen nicht direkt hervorgeht). Zur Beantwortung dieser Frage betrachte man im Folgenden nun zunächst das Signal E aus mehreren Zylindern $E = \sum_i p_i E_i$ für ein beliebiges Messschema und fasse das Signal als Funktion der Parameter des Messschemas auf (z.B. als Funktion des Winkels zwischen den Gradientenvektoren).

Die Rekonstruktion wäre zweifelsfrei dann möglich, wenn die Menge aller Signale $E = \sum_i p_i E_i$ einen (Funktionen-) Vektorraum bilden würde (genauer gesagt, wenn die Signale einen Vektorraum über dem Körper der reellen Zahlen mit der Addition der Signalfunktionen als Verknüpfung bilden würden). Dann ließe sich die Menge aller Signalfunktionen E_i eines einzelnen Zylinders als Basis dieses Vektorraumes auffassen, und es würde eine Transformation existieren, die jede beliebige Signalfunktion eindeutig auf die Basisfunktionen abbildet (ähnlich einer Fouriertransformation). Betrachtet man jedoch die Signale einzelner Zylinder E_i , so zeigt sich, dass sich mit diesen kein Vektorraum aufspannen lässt, da zu den Signalfunktionen keine Inversen existieren (wovon man sich leicht überzeugt, wenn man bedenkt, dass die Signalwerte als $E \in [0, 1]$ definiert sind und ein Inverses bezüglich der Addition negative Signalwerte erfordern würde).

Es lässt sich aus dieser Sicht somit nicht garantieren, dass aus der Summe der Signale mehrerer Kompartimente die einzelnen Signale rekonstruiert werden können. Diese Feststellung sagt jedoch nichts darüber aus, ob anhand von speziellen Signalcharakteristiken nicht doch die eindeutige Unterscheidung einer endlichen Anzahl von Kompartimenten gleicher Art möglich ist.

Bei CHARMED wurde effektiv eine q -Raum-Abtastung verwendet, um die Signalcharakteristiken zu erfassen. Ähnlich könnte auch bei DWV-Sequenzen vorgegangen werden (wobei der q -Raum hier sechsdimensional ist). Es empfiehlt sich darum für die Suche nach einem geeigneten Messschema für ein konkretes Gewebemodell mehr die Signalkurvenanalyse der Kompartimente und deren Summen hinsichtlich eindeutiger Charakteristiken der Kompartimenteigenschaften, da andernfalls nicht gewährleistet ist, dass die Kompartimente aus dem Signal rekonstruiert werden können.

6.2.3 Vergleich mit anderen Verfahren

Der Vergleich des Verfahrens dieser Arbeit mit den in Abschnitt 3.2.1 vorgestellten Verfahren ist nur auf Grundlage der dort präsentierten Ergebnisse und theoretischer Aussagen möglich, da keine direkten Vergleichsmessungen erfolgten.

Der direkte Vergleich mit CHARMED (siehe Abschnitt 3.2.1.1) ist zudem nur bedingt sinnvoll, da dem CHARMED-Modell zwar ein ähnliches Gewebemodell zugrunde liegt, es aber primär nicht an den Axondurchmessern interessiert ist, sondern an deren Orientierungen. Dementsprechend liegen die Gradientenvektoren beim CHARMED-Modell verhältnismäßig dicht gepackt auf mehreren Kugelschalen, sodass eine hohe Winkelauflösung erreicht werden kann. Es ist deshalb zu erwarten, dass die Faserorientierungen mit dem CHARMED-Modell präziser beschrieben werden können als mit dem Gradientenvektormodell.

tenschema 3. Da das Gradientenschema 3 jedoch auch so konstruiert wurde, dass es mit einer minimalen Anzahl von Messungen noch gute Ergebnisse liefert, ist dieser scheinbare Nachteil zum einen nicht überraschend und zum anderen leicht dadurch zu beheben, dass mehr Messungen mit unterschiedlichen Gradientenorientierungen vorgenommen werden. Eine gleichzeitige Erweiterung des Gewebemodells auf mehrere gleichartige Kompartimente müsste gezielt untersucht werden und ist im vorherigen Abschnitt 6.2.2 diskutiert.

Interessanter als der Vergleich mit CHARMED ist der Vergleich mit dem AxCaliber-Verfahren, welches in Abschnitt 3.2.1.2 beschrieben wurde. Hierbei wäre insbesondere die Messung mit dem Verfahren dieser Arbeit und AxCaliber am selben Gewebe interessant, um zu errechnen, wie die Axon-Durchmesserverteilung, die von AxCaliber bestimmt wird mit dem mittleren Durchmesser zusammenhängt, der durch das Verfahren dieser Arbeit bestimmt werden kann. Eine Prognose über den Zusammenhang abzugeben ist schwierig, da der mathematische Zusammenhang zwischen dem mittleren Zylinderradius, welcher aus dem DWV-Signal bestimmt werden kann, und der zugrundeliegenden Größenverteilung der Axone nicht bekannt ist, genauso wenig wie die Präzision bekannt ist, mit der die γ -Funktion des AxCaliber-Verfahrens die Größenverteilung der Axone annähern kann oder mit welcher Präzision die Axongrößen mit dem Messschema der variablen Diffusionszeiten bestimmt werden können.

Ohne direkte Vergleichsmessungen können somit nur Aussagen über die technischen Parameter und die direkten Anwendungsmöglichkeiten getroffen werden. Aus praktischer Sicht ist es schwierig die AxCaliber-Messungen auf den lebenden Menschen anzuwenden, da sie die Kenntnis über die Faserorientierungen voraussetzen und somit nicht als alleinstehende Messungen in der gesamten weißen Substanz angewendet werden können. Dafür könnte die Information über die gesamte Größenverteilung jedoch klinisch interessanter sein als die Information über eine mittlere Zylindergröße. Die Voraussetzung dafür ist natürlich, dass die Größenverteilung auch bei abnormen Gewebeveränderungen möglichst präzise rekonstruiert werden kann (wobei dies mit der Funktion 3.11 im Allgemeinen sicher nicht erreichbar ist). In dem Fall ließen sich jedoch krankhafte Veränderungen in der Axon-Größenverteilung eindeutiger diagnostizieren als es mit dem mittleren Zylinderradius der Fall wäre. Beispielsweise ließe sich ein Absterben von kleinen Axonen (siehe Abschnitt 6.2.4) direkt an der Verteilung ablesen, während der mittlere Zylinderradius eine weniger sensible und spezifische Verschiebung hin zu größeren Werten erfahren würde, deren Interpretation nicht derartig eindeutig wäre.

Das ActiveAx-Verfahren (siehe Abschnitt 3.2.1.3) bietet im Vergleich zu den vorhergehenden Verfahren die besten Vergleichsmöglichkeiten, da es ebenfalls den mittleren Zylinderradius für ein ähnliches Gewebemodell bestimmt. Die aus dem Corpus Callosum lebender Probanden bestimmten Zylinderdurchmesser übertrafen (in [55]) dabei jedoch histologische Referenzwerte (aus [10]) um mehrere Mikrometer (was Faktoren von 2-3 entspricht). Die Autoren führen die Überschätzung der Axondurchmesser dabei darauf zurück, dass das Verfahren mit den ihnen zur Verfügung stehenden Gradientenstärken (von $G_{\max} = 60 \text{ mT/m}$) sensitiver auf große Axone reagiert, da die kleinen Axone einen vernachlässigbaren Beitrag zum Signal liefern. Von diesem Standpunkt aus gesehen wäre es besonders interessant, eine Vergleichsmessung mit dem Verfahren dieser Arbeit zu machen, denn die naheliegendste Erklärung, dafür dass in dieser Arbeit deutlich plausiblere Werte für die Axondurchmesser gefunden wurden, ist die, dass der DWV-Effekt eine generell bessere Größenbestimmung ermöglicht. Sollte sich im Rahmen zukünftiger Studien herausstellen, dass der DWV-Effekt tatsächlich die Größenbestimmung der Axone der-

artig positiv beeinflusst, so könnten sich DWV-Methoden zur Größenabschätzung von Axonen und Zellen klar etablieren.

Der beste Vergleich ist natürlich mit den Vorgängerarbeiten möglich. In [57] wurde bereits mit einem einfachen planaren (kollabierten) Gradientenschema und der Mitra-Formel (1.71) gezeigt, dass eine Größenabschätzung in den Pyramidenbahnen möglich ist. Die dabei erhaltene Größe für die Axonradien liegt im Mittel bei $2 \mu\text{m}$ und trifft somit ebenfalls gut die zu erwartende Größe. In [58] wurde stattdessen der Corpus Callosum untersucht, wobei Werte für die Axongrößen gefunden wurden, die die Referenzwerte deutlich übersteigen. Der dabei verwendete 3T-Ganzkörper-MR-Tomograph verfügt sogar über eine maximale Gradientenamplitude von $G_{\text{max}} = 50 \text{ mT/m}$, sodass prinzipiell eine bessere Unterscheidbarkeit kleiner Axonfasern mit diesem Gerät erreicht werden könnte (im Vergleich zum MRT welches für diese Arbeit verwendet wurde). Dass mit dem Modell dieser Arbeit trotzdem Werte im Corpus Callosum gefunden wurden, die besser mit den histologischen Referenzwerten übereinstimmen, muss jedoch nicht zwangsweise für das hier untersuchte Modell sprechen, da die Größen der Axone eigentlich unterhalb der zu erwartenden Auflösungsgrenze liegen. Interessanterweise liegen jedoch die Volumenanteile der Zylinder, die in [58] und in dieser Arbeit gefunden wurden, dicht beieinander. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 6.1 gezeigt. Dass die Werte der

Tabelle 6.1: Gezeigt sind die aus den Messungen errechneten Volumenanteile der Zylinder im Corpus Callosum aus [58] und aus dieser Arbeit (mit dem Gradientenschema 3). Für das Hinterende (Splenum) sind für [58] zwei Werte angegeben, da dort eine andere Einteilung der Areale erfolgte, die zusammen aber ungefähr der hier verwendeten Definition entsprechen müsste.

	Grad. 3	[58]
\bar{p}_Z^{Genu}	0,32	0,36
$\bar{p}_Z^{\text{Midbody}}$	0,21	0,30
$\bar{p}_Z^{\text{Splenum}}$	0,56	0,41 / 0,35

Volumenanteile der Zylinder dicht beieinander liegen und die gleichen Tendenzen zeigen, spricht deutlich für die Äquivalenz der Methoden, da aus Abschnitt 5.1.3 bekannt ist, dass die Volumenanteile generell präziser rekonstruiert werden können. Das Verfahren dieser Arbeit ist somit als Erweiterung der Arbeiten von [57] und [58] zu sehen, mit dem es nun möglich ist, die Axonfasergößen, Orientierungen und Volumenanteile sowie die Größen und Volumenanteile von Zellen (mit näherungsweise kugelförmigen Zellkörpern) für die gesamte weiße Substanz abzuschätzen.

6.2.4 Anwendungsmöglichkeiten und klinischer Nutzen

Das in dieser Arbeit präsentierte Gewebemodell mit dem zugehörigem Messschema wurde für die weiße Substanz des ZNS konstruiert, um Aussagen über die Gewebeeigenschaften in vivo zu ermöglichen. Die Anwendungsmöglichkeiten bestehen somit primär in der neurowissenschaftlichen und klinischen Forschung.

Es besteht dabei die Hoffnung, dass die mit diesem Verfahren zugänglich werdenden Gewebeparameter sich als nutzbringend erweisen, ebenso wie sich die FA und der ADC als wertvolle Marker für klinische Untersuchungen von beispielsweise Schlaganfällen (Hirninfarkte) [72] sowie bei neurowissenschaftlichen Untersuchungen von kognitiven Fähigkeiten [73], Entwicklung und Alterung [74, 75] erwiesen haben.

Naheliegender wäre es dabei, dass die zentralen Parameter des Verfahrens (d.h. die Zylindergrößen und Volumenanteile) Anwendung in der klinischen Diagnostik finden könnten. Es besteht beispielsweise die Vermutung, dass bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) die Axone mit großen Durchmessern (Typ A-Alpha) selektiv geschädigt werden [76], während beim Autismus eine Fehlentwicklung kleiner Axone auftritt [77]. In diesen Fällen wäre für klinische Zwecke die Information über die durchschnittliche Axongröße gewinnbringend.

Wie in Abschnitt 5.1.4 jedoch erläutert wurde, lassen sich mit diffusionsgewichteten Verfahren nicht die arithmetischen Mittelwerte der Axonradien in einem Faserbündel vermessen. Stattdessen kann lediglich ein volumengewichteter Mittelwert der Axonradien aus den Messungen bestimmt werden, der zusätzlich eine im allgemeinen unbekannt Abhängigkeit von den Sequenzparametern hat und nicht linear auf Änderungen der Größenverteilung der Axone im Faserbündel reagiert. Zur zuverlässigen quantitativen Diagnostik der mittleren Axondurchmesser in einem Faserbündel ist das hier vorgestellte Modell somit noch nicht geeignet.

Es müssen daher weiterführende Untersuchungen und ggf. Verbesserungen am Verfahren vorgenommen werden. Um zunächst eine bessere Einschätzung der Ergebnisse treffen zu können, insbesondere im Hinblick darauf wie groß die Diskrepanz bei den Axonradien tatsächlich ist, wäre eine naheliegende Untersuchungsmöglichkeit, das Verfahren an Tierexperimenten² zu studieren. Es sollten dann zunächst in vivo Messungen an gesunden Tieren erfolgen. Um anschließend insbesondere auch Effekte der Fixierung berücksichtigen zu können sollten dieselben Messungen ex vivo am selben, fixierten Gewebe wiederholt werden, bevor durch eine histologische Untersuchung Referenzwerte der Gewebeparameter bestimmt werden. Auf diese Art müssten sowohl die Effekte der Fixierung eingeschätzt werden können, als auch die Fähigkeit des Verfahrens die richtigen Größen der Gewebeparameter zu bestimmen.

Dieses Vorgehen würde eine bessere Beurteilung der Ergebnisse ermöglichen, was insbesondere auch für die Parameter der Volumenanteile von großer Bedeutung wäre, bietet jedoch keine Lösung für die Problematik der Zylinderradien. Lösungsmöglichkeiten dafür bestehen zum einen darin eine höher entwickelte mathematische Theorie zu finden, die einen analytischen Ausdruck für das MRT-Signal eines Zylinders mit beliebigen Sequenzparametern bietet und somit aufzeigt, wie der Mittelwert der Zylinderradien einer Größenverteilung für dieses Signal gebildet wird. Alternativ müssen zur Diffusionswichtung möglichst ideale Sequenzparameter verwendet werden, die jedoch erst mit technisch höher entwickelten MR-Tomographen (d.h. mit stärkeren Gradientenamplituden) brauchbare Ergebnisse liefern werden.

Letztendlich laufen beide Lösungsvorschläge jedoch darauf hinaus, dass lediglich die Art der Mittelung bekannt wird, nach der sich der mittlere Axonradius aus dem Faserbündel errechnet. Die Sensitivität auf Änderungen in der Größenverteilung bleibe von der Art her dabei weitestgehend unbeeinflusst. Möglicherweise sind jedoch gerade Verfahren mit

²Idealer wäre es hingegen, wenn sich ein Gewebephantom präparieren ließe, das eine Verteilung von parallel verlaufenden Zylindern aufweist, deren Durchmesser im Bereich von $0,1 - 10 \mu\text{m}$ liegen. Bisher existieren in dieser Größe ($\sim 10 \mu\text{m}$) lediglich Arrays gleich großer Kapillaren, die mit aufwändigen Techniken in Glas geätzt werden. Glas eignet sich jedoch nur bedingt für den Einsatz im MRT, da die typischen Suszeptibilitäten sich zu stark von Wasser unterscheiden und daher zu Suszeptibilitätssprüngen führen, was insbesondere in Abhängigkeit der Orientierung zum äußeren Magnetfeld zu Störeffekten und Artefakten führen kann. Es existieren daher bisher keine Möglichkeiten ein realitätsnahes, nicht biologisches Gewebephantom zu erzeugen, sodass ggf. auf biologische Phantome zurückgegriffen werden muss.

einer variablen Sensitivität für den mittleren Axonradius im Faserbündel interessant, da die Sensitivität dann den Fragestellungen angepasst werden kann (beispielsweise ist bei den im Experiment verwendeten Sequenzparametern die Sensitivität auf Änderungen der Häufigkeiten kleiner Axonradien höher als mit idealen Sequenzparametern, was prinzipiell für klinische Fragestellungen z.B. zum Autismus praktisch sein könnte). Die letztendliche Beurteilung des klinischen Nutzens des hier präsentierten Modells kann somit nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

Aus rein praktischer Sicht zeigt das präsentierte Modell das Potential einer klinischen Anwendbarkeit. Der dabei vornehmlich limitierende Faktor ist die Messzeit am Patienten, die für das PA-Gradientenschema mit acht Mittelungen bei 34 : 24 min liegt und somit durchaus zumutbar ist. Problematischer sind hingegen die Rechenzeiten der Fits, die abhängig vom verwendeten Gewebemodell zwischen 5 und 24 Stunden pro Schicht benötigen (bei einer Parallelberechnung auf acht Kernen). Diese Rechenzeit ließe sich jedoch auch mit fortschrittlicherer Computertechnik weiter minimieren.

Kapitel 7

Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden modellfreie MRT-Verfahren untersucht, die es ermöglichen sollten, direkte Informationen über die mikroskopischen Geometrien diffusionsbeschränkender Poren zu erhalten. Es zeigte sich dabei, dass diese Verfahren aus physikalischen und technischen Gründen keine direkte Anwendung im Gewebe finden können.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde ein Gewebemodell entwickelt, welches Annahmen über die mikroskopischen Kompartimente der weißen Substanz trifft. Um Eigenschaften dieser Kompartimente mittels der MRT gewinnen zu können, wurden Messverfahren entwickelt und erprobt. Dabei wurde eine Methode gefunden, die es ermöglicht, reproduzierbare, konsistente und plausible Informationen aus dem Gewebemodell zu erhalten. Diese Informationen sind in erster Linie der mittlere Radius, die räumliche Orientierung und der Volumenanteil der Axonfaserbündel der weißen Substanz sowie der Diffusionskoeffizient und Volumenanteil des Extrazellularraumes und wahlweise auch der mittlere Radius und Volumenanteil von (kugelförmigen) Zellen.

Die Limitierungen dieser Methode sind auch für alle vergleichbaren Verfahren (wie CHARMED, ActiveAx und AxCaliber) zutreffend und können teilweise durch fortschrittlichere Technik umgangen werden.

Der klinische Nutzen dieses oder auch ähnlicher Verfahren muss nunmehr anhand von klinischen Studien gezeigt werden, bei denen Erkrankungen gefunden werden müssten, die sich zuverlässig aus Gewebeeigenschaften diagnostizieren lassen, welche mit diesem Verfahren zugänglich gemacht werden können. Dabei muss insbesondere gezeigt werden, ob die entsprechende Gewebeeigenschaft immer zuverlässig mit der Methode bestimmt werden kann und zusätzlich ob eine Veränderung dieser Eigenschaft immer charakteristisch und eindeutig für das entsprechende Krankheitsbild ist.

Erweiterungsmöglichkeiten des Modells bestehen vornehmlich darin mehrere unabhängige Kompartimente gleicher Art zu betrachten, sodass beispielsweise sich kreuzende Axonfasern erfasst werden können. Dafür ist jedoch eine Überarbeitung des Messschemas notwendig, da ansonsten nicht garantiert ist, dass eine eindeutige Rekonstruktion der Kompartimente möglich ist.

Anhang A

Signalentwicklung nach Mitra

Im Folgenden wird die Signalentwicklung im Rahmen des statistischen Teilchenmodells nach Mitra [27] für verschiedene Geometrien, Gradientenebenen und Näherungen berechnet. Der Startpunkt ist die Integralschreibweise von Gleichung (1.70):

$$E(\vec{q}_1, \vec{q}_2) = \int \rho(\vec{r}_0) e^{-i\vec{q}_1 \cdot \vec{r}_0} d^3 r_0 \int \rho(\vec{r}_1) e^{i(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}_1} d^3 r_1 \int \rho(\vec{r}_2) e^{-i\vec{q}_2 \cdot \vec{r}_2} d^3 r_2. \quad (\text{A.1})$$

Jedes der drei hier auftretenden Integrale kann einzeln gelöst werden. Zur analytischen Lösung wird die Exponentialfunktion in q entwickelt, wobei die Terme mit ungeradem Exponenten aufgrund der Symmetrie verschwinden und die Exponentialfunktion sich somit effektiv auf eine Cosinusfunktion reduziert. Es werden Entwicklungen bis zur zweiten, vierten und sechsten Ordnung in q betrachtet, da für den relevanten Parameterraum die Entwicklungen in niedrigster Ordnung in q oftmals nicht ausreichend sind. Zur Beurteilung der Frage, in welchen Parameterbereichen die Berücksichtigung höherer Ordnungen von q notwendig wird, kann man die relative Abweichung A_n der Entwicklung $T_n \cos$ n-ter Ordnung um den Nullpunkt der Cosinusfunktion betrachten:

$$A_n = \left| \frac{T_n \cos(qr) - \cos(qr)}{\cos(qr)} \right|. \quad (\text{A.2})$$

Dieser Restgliedfehler A_n ist für $n = 2, 4, 6$ in Abbildung A.1 gezeigt.

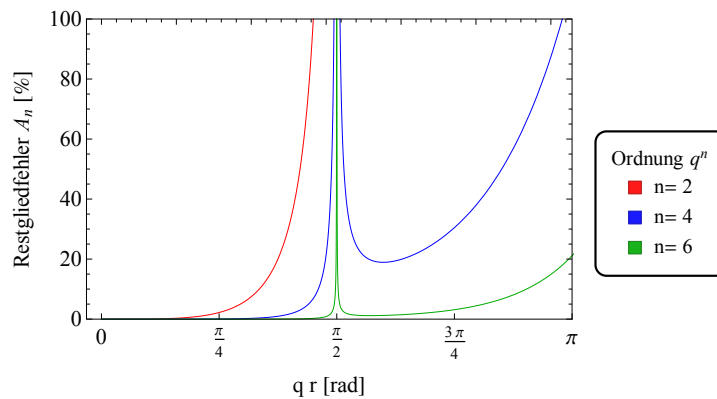


Abbildung A.1: Gezeigt sind die relativen Abweichungen der Taylorentwicklungen von der Cosinusfunktion für verschiedene Ordnungen.

Da hier primär die maximale zu erwartende relative Abweichung von Interesse ist, werden nur die Fälle betrachtet, bei denen $\vec{q} \cdot \vec{r} = qr$ und die Vektoren somit parallel

sind. Der Parameter r stellt dabei die Orte der diffundierenden Spins dar und kann dementsprechend maximal den Rand der Porengeometrie erreichen. In den nachfolgenden Abschnitten wird A_n als Orientierungsgröße für den maximal zu erwartenden Fehler dienen, der mit der Entwicklung gemacht wird.

Es wird im ersten nachfolgenden Abschnitt zunächst ein Rechenweg präsentiert¹, der die Formel (1.71) reproduziert, die Mitra 1995 veröffentlichte. Anschließend wird auf analoge Weise das Signal für zylinderförmige Porengeometrien in unterschiedlichen Gradientenebenen berechnet. In Abschnitt A.2.3 wird abschließend der Signalverlauf für die P- und A-Kurven aus Abschnitt 3.2.2.3.3 berechnet.

A.1 Kugelförmige Poren

Zur Herleitung der Formel (1.71) wird die Entwicklung der Exponentialfunktionen in q bis zur quadratischen Ordnung betrachtet:

$$\begin{aligned}
E(\vec{q}_1, \vec{q}_2) \approx & \int \rho(\vec{r}_0) \left(1 - \frac{1}{2}(\vec{q}_1 \cdot \vec{r}_0)^2 \right) d^3 r_0 \times \\
& \int \rho(\vec{r}_1) \left(1 - \frac{1}{2}((\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}_1)^2 \right) d^3 r_1 \times \\
& \int \rho(\vec{r}_2) \left(1 - \frac{1}{2}(\vec{q}_2 \cdot \vec{r}_2)^2 \right) d^3 r_2
\end{aligned} \tag{A.3}$$

Von den Vektoren \vec{q}_1 und \vec{q}_2 soll einer fixiert sein und der andere in einer gemeinsamen Ebene eine 360°-Drehung durchführen, wie bereits in Abschnitt 1.3.4 beschrieben wurde. Die dabei beschriebene Kreisbahn wird sinnvollerweise durch den Winkel zwischen den Vektoren parametrisiert und kann jede beliebige Orientierung haben. Führt man ein Kugelkoordinatensystem ein und betrachtet eine radialsymmetrische Spindichteverteilung $\rho(\vec{r}) = \rho(r)$, so sind alle Orientierungen der Drehebene äquivalent und die Vektoren \vec{q}_1 und \vec{q}_2 können ohne Beschränkung der Allgemeinheit derart gewählt werden, dass der Vektor \vec{q}_1 parallel zur positiven z -Achse liegt,

$$\vec{q}_1 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ q \end{pmatrix}, \tag{A.4}$$

und der Vektor \vec{q}_2 in der xz -Ebene

$$\vec{q}_2 = \begin{pmatrix} q \cos(\theta) \\ 0 \\ q \sin(\theta) \end{pmatrix}. \tag{A.5}$$

Dann ist $\vec{q}_1 \cdot \vec{r} = qr \cos(\tilde{\theta})$ und $\vec{q}_2 \cdot \vec{r} = qr(\sin(\tilde{\theta}) \cos(\phi) \sin(\theta) + \cos(\tilde{\theta}) \cos(\theta))$, wobei θ der Winkel zwischen \vec{q}_1 und \vec{q}_2 ist. Man gelangt damit zum Ausdruck

¹Der Rechenweg, den Mitra selbst verfolgte, ist nicht bekannt, unterscheidet sich aber möglicherweise von dem hier präsentierten, da in [27] von einer isotropen Porenverteilung die Rede ist und nicht von einer kugelsymmetrischen Pore. Infolge der hohen Symmetrie beider Ansätze ist das Ergebnis jedoch dasselbe.

$$\begin{aligned}
E(\vec{q}_1, \vec{q}_2) \approx & \left(4\pi \int \rho(r_0) r_0^2 dr_0 - \frac{1}{2} \int \rho(r_0) (\vec{q}_1 \cdot \vec{r}_0)^2 d^3 r_0 \right) \times \\
& \left(4\pi \int \rho(r_1) r_1^2 dr_1 - \frac{1}{2} \int \rho(r_1) ((\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}_1)^2 d^3 r_1 \right) \times \\
& \left(4\pi \int \rho(r_2) r_2^2 dr_2 - \frac{1}{2} \int \rho(r_2) (\vec{q}_2 \cdot \vec{r}_2)^2 d^3 r_2 \right),
\end{aligned} \tag{A.6}$$

wobei die hinteren Integrale sich auswerten lassen zu

$$\int (\vec{q}_1 \cdot \vec{r}_0)^2 d^3 r_0 = q^2 \int \rho(r) r^4 dr \underbrace{\int \cos(\tilde{\theta})^2 \sin(\tilde{\theta}) d\tilde{\theta} d\phi}_{=\frac{4\pi}{3}}, \tag{A.7}$$

$$\int \rho(r_1) ((\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}_1)^2 d^3 r_1 = q^2 \int \rho(r) r^4 dr \underbrace{\int \left(\frac{(\vec{q}_1 + \vec{q}_2) \cdot \vec{r}}{qr} \right)^2 \sin(\tilde{\theta}) d\tilde{\theta} d\phi}_{=\frac{8\pi}{3}(1+\cos(\theta))}, \tag{A.8}$$

$$\int \rho(r_2) (\vec{q}_2 \cdot \vec{r}_2)^2 d^3 r_2 = q^2 \int \rho(r) r^4 dr \underbrace{\int \left(\frac{\vec{q}_2 \cdot \vec{r}}{qr} \right)^2 \sin(\tilde{\theta}) d\tilde{\theta} d\phi}_{=\frac{4\pi}{3}}. \tag{A.9}$$

Klammert man als nächsten Schritt $V = 4\pi \int \rho(r) r^2 dr$ aus und definiert den Trägheitsradius $\langle R^2 \rangle = \frac{\int \rho(r) r^4 dr}{\int \rho(r) r^2 dr}$, dann erhält man für das Signal

$$\begin{aligned}
E(\vec{q}_1, \vec{q}_2) \approx & V^3 \left(1 - \frac{1}{6} q^2 \langle R^2 \rangle \right) \times \\
& \left(1 - \frac{1}{3} q^2 \langle R^2 \rangle (1 + \cos(\theta)) \right) \times \\
& \left(1 - \frac{1}{6} q^2 \langle R^2 \rangle \right).
\end{aligned} \tag{A.10}$$

Normiert man das Volumen der Pore abschließend auf 1, löst die Klammern auf und vernachlässigt Terme höherer Ordnung, so gelangt man schließlich zum Ergebnis (1.71)

$$E(\vec{q}_1, \vec{q}_2) \approx 1 - \frac{1}{3} q^2 \langle R^2 \rangle (2 + \cos(\theta)). \tag{A.11}$$

Aus einer äquivalenten Rechnung, die Terme bis zur sechsten Ordnung in q berücksichtigt, erhält man das Signal:

$$\begin{aligned}
E(\vec{q}_1, \vec{q}_2) \approx & 1 - \frac{1}{3} q^2 \langle R^2 \rangle (2 + \cos(\theta)) \\
& + \frac{1}{180} q^4 (25 \langle R^2 \rangle^2 + 12 \langle R^4 \rangle + 4 (5 \langle R^2 \rangle^2 + 3 \langle R^4 \rangle) \cos(\theta) + 3 \langle R^4 \rangle \cos(2\theta)) \\
& - \frac{1}{7560} q^6 (70 \langle R^2 \rangle^3 + 189 \langle R^2 \rangle \langle R^4 \rangle + 33 \langle R^6 \rangle + 5 (14 \langle R^2 \rangle^3 + 42 \langle R^2 \rangle \langle R^4 \rangle + \langle R^6 \rangle) \cos(\theta)) \\
& - \frac{1}{7560} q^6 (6 (7 \langle R^2 \rangle \langle R^4 \rangle + 3 \langle R^6 \rangle) \cos(2\theta) + 3 \langle R^6 \rangle \cos(3\theta)),
\end{aligned} \tag{A.12}$$

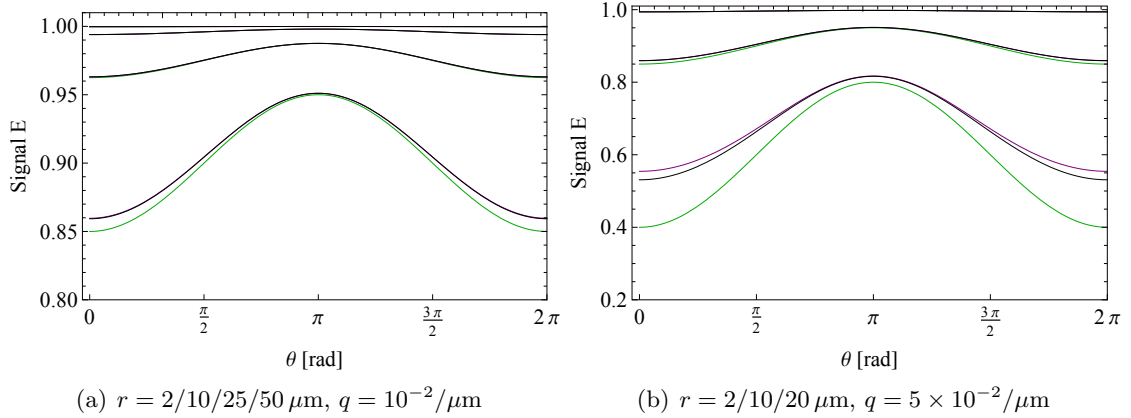


Abbildung A.2: Mitra-Signal für $\rho(r) = 1$ als Funktion des Winkels zwischen den Diffusionsgradienten für unterschiedliche Näherungen: Bis zur zweiten Ordnung: Grün, bis zur vierten Ordnung: Lila, bis zur sechsten Ordnung: Schwarz. Mit $\delta = 1$ ms, $L = 200$ μm und $\langle R^2 \rangle = 3/5 r^2$, $\langle R^4 \rangle = 3/7 r^4$, $\langle R^6 \rangle = 1/3 r^6$. Der q -Wert aus (a) entspricht dabei einer Gradientenstärke von $G \approx 40$ mT/m, und der Wert aus (b) $G \approx 186$ mT/m.

$$\text{wiederum mit } \langle R^n \rangle = \frac{\int \rho(r) r^{n+2} dr}{\int \rho(r) r^2 dr}.$$

In Abb. A.2 ist der Signalverlauf für $\rho(r) = 1$ und unterschiedliche Gradientenstärken, Kugelradien und eine unterschiedliche Anzahl von betrachteten Termen in der Entwicklung von (A.1) gezeigt. Aus Abbildung A.2(a) ist zu entnehmen, dass die Terme höherer Ordnung für die vorherrschenden Gradientenstärken ($G \approx 40$ mT/m) erst bei sehr großen Kugeln relevante Beiträge liefern. Für die Pore mit $r = 50$ μm ist die relative Abweichung maximal $A_2 = 0,3\%$, für alle anderen Fälle unter $0,02\%$. Anders verhält es sich bei deutlich stärkeren Gradienten, wie aus Abbildung A.2(b) zu entnehmen ist. Hier ist bereits bei einem Kugelradius von $r = 20$ μm ein deutlicher Unterschied in den Signalverläufen zu sehen, der sich durch Abweichungen von $A_2 = 7,46\%$, $A_4 = 0,25\%$ und $A_6 = 0,005\%$ begründet.

A.2 Zylinderförmige Poren

Im Folgenden wird die Entwicklung nach Gleichung (A.3) in Zylinderkoordinaten mit einer zur Zylinderachse radialsymmetrischen Spindichtevertelung betrachtet, $\rho(r, \phi, z) = \rho(r)$, die hier o.B.d.A. als z -Achse gewählt wird. Die Wahl der Gradientenvektoren ist dann für das Signal nicht mehr beliebig, sondern hängt, wie in Abschnitt 3.2.2.3.1 beschrieben wurde, von der relativen Orientierung zum Zylinder ab. Es werden darum nachfolgend zwei Fälle für die Wahl der Gradientenebenen betrachtet:

Zum einen wird die Gradientenebene in der Zylinderebene gewählt (die Ebene, in der der Querschnitt des Zylinders kreisförmig ist). In dem Fall ist die Diffusion für alle Gradientenrichtungen isotrop, ebenso wie im Fall der Kugel, weshalb ein identisches Signalverhalten zu erwarten ist. Zum anderen wird die Gradientenebene senkrecht zur Zylinderebene gewählt. In Zylinderichtung wird dann eine weitestgehend unbeschränkte Diffusion stattfinden können, während sie senkrecht dazu maximal beschränkt ist.

A.2.1 Gradientenebene in der Zylinderebene

Man wählt der Einfachheit halber das Zylinder-Koordinatensystem derart, dass der Vektor \vec{q}_1 in die positive x -Richtung zeigt,

$$\vec{q}_1 = \begin{pmatrix} q \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (\text{A.13})$$

und der Vektor \vec{q}_2 in der xy -Ebene liegt

$$\vec{q}_2 = \begin{pmatrix} q \cos(\theta) \\ q \sin(\theta) \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (\text{A.14})$$

wiederum mit $\theta = \angle(\vec{q}_1, \vec{q}_2)$. Die Signalberechnung ist nunmehr analog zur Rechnung des vorhergehenden Abschnitts, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Integration über den Zylindermantel stattfindet. Dies bedingt insbesondere, dass die Integration entlang der z -Achse endlich sein muss, da der Integrand immer ganzrationale Funktionen gerader Ordnung in z darstellt und die Integration ansonsten divergieren würde. Mit $\vec{r} = (r \cos(\phi), r \sin(\phi), z)$ erhält man dann:

$$\begin{aligned} E(\vec{q}_1, \vec{q}_2) \approx & 1 - \frac{1}{2} q^2 \langle R^2 \rangle (2 + \cos(\theta)) \\ & + \frac{1}{32} q^4 (10 \langle R^2 \rangle^2 + 4 \langle R^4 \rangle + 4 (2 \langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle) \cos(\theta) + \langle R^4 \rangle \cos(2\theta)) \\ & - \frac{1}{1152} q^6 (36 \langle R^2 \rangle^3 + 81 \langle R^2 \rangle \langle R^4 \rangle + 11 \langle R^6 \rangle) \\ & - \frac{3}{1152} q^6 (12 \langle R^2 \rangle^3 + 30 \langle R^2 \rangle \langle R^4 \rangle + 5 \langle R^6 \rangle) \cos(\theta) \\ & - \frac{1}{1152} q^6 (6 (3 \langle R^2 \rangle \langle R^4 \rangle + \langle R^6 \rangle) \cos(2\theta) + \langle R^6 \rangle \cos(3\theta)), \end{aligned} \quad (\text{A.15})$$

wobei der Trägheitsradius nun abweichend vom Fall der Kugel definiert ist durch

$$\langle R^n \rangle = \frac{\int \rho(r) r^{n+1} dr}{\int \rho(r) r dr}. \quad (\text{A.16})$$

Es zeigt sich somit wie erwartet, dass das Signalverhalten des Zylinders in der Ebene identisch ist mit dem der Kugel und insbesondere unabhängig von der Länge L .

A.2.2 Gradientenebene senkrecht zur Zylinderebene

Für den Fall, dass die Gradientenebene senkrecht zur Zylinderebene steht, lässt sich o.B.d.A. die Gradientenebene als xz -Ebene wählen, was wiederum die Wahl des Vektors \vec{q}_1 in die positive x -Richtung nahelegt:

$$\vec{q}_1 = \begin{pmatrix} q \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (\text{A.17})$$

Daraus folgt, dass der zweite Wellenvektor \vec{q}_2 in der xz -Ebene liegt

$$\vec{q}_2 = \begin{pmatrix} q \cos(\theta) \\ 0 \\ q \sin(\theta) \end{pmatrix}. \quad (\text{A.18})$$

Die Rechnung erfolgt wiederum analog zu den vorhergehenden und liefert bis zur sechsten Ordnung das Signal aus Gleichung (A.20).

Die Signalmodulation spiegelt nunmehr auch den 'makroskopischen' Diffusionseffekt wider und ist daher abhängig von der Länge L des Zylinders. Die Länge L sollte, um realitätsnah zu sein, möglichst groß gewählt werden, da die Diffusion in der Regel in einem Voxel der weißen Substanz eines Tomogramms nicht entlang der Zylinderachse beschränkt ist, wie es in Abschnitt 3.2.2.1 beschrieben wurde. Die mittlere Strecke der diffundierenden Teilchen ist jedoch durch die Diffusionszeit und den Diffusionskoeffizienten limitiert und liegt für Diffusionszeiten von $\Delta - \delta = 10 \text{ ms} - 1 \text{ s}$ und Diffusionskoeffizienten von $D = 1 - 3 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ im Bereich $\sqrt{\langle R^2 \rangle} \approx 8 - 135 \mu\text{m}$. Aus physikalischer Sicht ist es somit ausreichend, dass die Zylinderlänge bedeutend größer ist als die mittlere Diffusionsstrecke der Teilchen, damit nur ein sehr geringer Anteil der Teilchen eine Diffusionsbeschränkung in Achsenrichtung erfährt (und somit auch nur einen möglichst kleinen mikroskopischen Diffusionseffekt erzeugt). Für kleine Diffusionszeiten sind darum Zylinderlängen in der Größenordnung von $200 \mu\text{m}$ ausreichend.

Aus praktischer Sicht der Signalentwicklung erfordern größer werdende Poren bei konstantem q die Berücksichtigung höherer Entwicklungsterme zur korrekten Signalbeschreibung. Diese wiederum korrelieren mit der im Signal enthaltenen maximalen Frequenz (im Fall der hier beschriebenen Gradientenebene sogar linear, was bedingt ist durch die Potenz der Entwicklung und die Zerlegung

$$\cos(x)^n = 1/2^n \sum_{k=0}^n \binom{n}{k} \cos((n - 2k)x) \quad (\text{A.19})$$

mit $n \in \mathbb{N}$). Es zeigt sich jedoch, dass die Terme höherer Frequenzen keinen dominierenden Beitrag zu den Termen höherer Ordnungen in q liefern. In Abbildung A.3 ist das Mitra-Signal eines Zylinders mit einer Länge von $L = 200 \mu\text{m}$ für $q = 1,07 \times 10^{-2}/\mu\text{m}$ (was einer Gradientenstärke von $G = 40 \text{ mT/m}$ entspricht bei $\delta = 1 \text{ ms}$) gezeigt, sodass die maximalen relativen Abweichungen in Zylinderrichtung $A_2 \approx 139\%$, $A_4 \approx 23\%$ und $A_6 \approx 2\%$ betragen und somit die Verwendung von Termen sechster Ordnung zur korrekten Signalbeschreibung notwendig machen. Wie anhand der rot gestrichelten Kurve jedoch zu sehen ist, liefern dabei die Terme mit Frequenzen größer als $f = 4/2\pi$ einen zu vernachlässigenden Signalbeitrag. Es lässt sich somit hier beispielhaft die in Abschnitt 3.2.2.3.1 diskutierte Frequenzanalyse bestätigen.

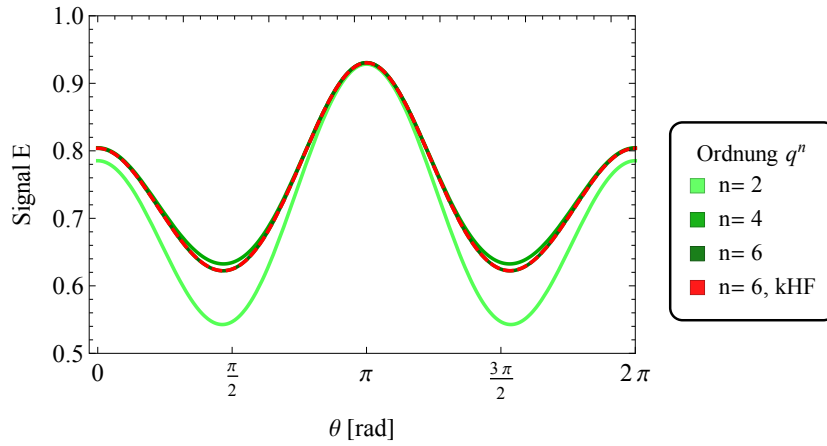


Abbildung A.3: Gezeigt sind die Mitra-Signalkurven als Funktion des Winkels zwischen den Wellenvektoren für einen Zylinder mit dem Radius $R_z = 50 \mu\text{m}$, einer Länge von $L = 200 \mu\text{m}$ und $q = 1,07 \times 10^{-2} / \mu\text{m}$. Die grünen Kurven beschreiben dabei das Signal für unterschiedliche Ordnungen der Entwicklung. Die rot gestrichelte Kurve entstammt ebenfalls der Signalentwicklung sechster Ordnung von Gleichung (A.20), hierbei wurden jedoch die Terme mit Frequenzen von $f = 5/2\pi$ und $f = 6/2\pi$ vernachlässigt. Abgesehen vom makroskopischen Diffusionseffekt wurde der Zylinder in Abbildung A.3 auch derartig groß gewählt, dass ein sehr prominenter mikroskopischer Diffusionseffekt zu sehen ist.

$$\begin{aligned}
E(\vec{q}_1, \vec{q}_2) \approx & 1 - \frac{1}{24}q^2 (L^2 + 6\langle R^2 \rangle(3 + 2\cos(\theta)) - (L^2 - 6\langle R^2 \rangle) \cos(2\theta)) \\
& + \frac{1}{11520}q^4 (12L^2 + 300L^2\langle R^2 \rangle + 2070\langle R^2 \rangle^2 + 1035\langle R^4 \rangle) \\
& + \frac{1}{11520}q^4 (60(2L^2\langle R^2 \rangle + 21(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle))) \cos(\theta) \\
& - \frac{1}{11520}q^4 (16(L^4 + 15L^2\langle R^2 \rangle - 45(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle))) \cos(2\theta) \\
& - \frac{1}{11520}q^4 (120L^2\langle R^2 \rangle + 360\langle R^2 \rangle^2 + 180\langle R^4 \rangle) \cos(3\theta) \\
& - \frac{1}{11520}q^4 (4L^4 - 60L^2\langle R^2 \rangle + 90\langle R^2 \rangle^2 + 45\langle R^4 \rangle) \cos(4\theta) \\
& - \frac{1}{5160960}q^6 (6429780 + 80L^6 + 3136L^4\langle R^2 \rangle + 25200L^2\langle R^2 \rangle^2) \\
& - \frac{1}{5160960}q^6 (70560\langle R^2 \rangle^3 + 12600L^2\langle R^4 \rangle + 211680\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle) \\
& - \frac{1}{5160960}q^6 (28(32L^4\langle R^2 \rangle + 360L^2(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle))) \cos(\theta) \\
& - \frac{1}{5160960}q^6 (135(2673 + 32\langle R^2 \rangle^3 + 84\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle))) \cos(\theta) \\
& + \frac{1}{5160960}q^6 (120L^6 + 3808L^4\langle R^2 \rangle + 6300L^2(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle)) \cos(2\theta) \\
& + \frac{1}{5160960}q^6 (-315(256\langle R^2 \rangle^3 + 636\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle + 20655)) \cos(2\theta) \\
& + \frac{1}{5160960}q^6 42(32L^4\langle R^2 \rangle + 200L^2(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle)) \cos(3\theta) \\
& + \frac{1}{5160960}q^6 42(-15(64\langle R^2 \rangle^3 + 124\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle + 4455)) \cos(3\theta) \\
& - \frac{1}{5160960}q^6 4(12L^6 + 112L^4\langle R^2 \rangle - 1470L^2(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle)) \cos(4\theta) \\
& - \frac{1}{5160960}q^6 4(315(8\langle R^2 \rangle^3 + 24\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle + 729)) \cos(4\theta) \\
& - \frac{1}{5160960}q^6 14(32L^4\langle R^2 \rangle - 120L^2(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle)) \cos(5\theta) \\
& - \frac{1}{5160960}q^6 14(135(4\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle + 81)) \cos(5\theta) \\
& + \frac{1}{5160960}q^6 (8L^6 - 224L^4\langle R^2 \rangle + 420L^2(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle)) \cos(6\theta) \\
& + \frac{1}{5160960}q^6 (-315(4\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle + 81)) \cos(6\theta)
\end{aligned} \tag{A.20}$$

$$\text{mit } \langle R^n \rangle = \frac{\int \rho(r)r^{n+1} dr}{\int \rho(r)r dr}.$$

A.2.3 Zylinderförmige Poren im ebenen PA-Schema

Für das in Abschnitt 3.2.2.3.3 beschriebene Schema mit parallelen oder antiparallelen Gradientenorientierungen wird die ebenfalls in Abschnitt 3.2.2.3.3 beschriebene Parametrisierung gewählt mit

$$\vec{q}_2 = \begin{pmatrix} q \cos(\alpha) \\ 0 \\ q \sin(\alpha) \end{pmatrix} \quad (\text{A.21})$$

und $\vec{q}_2 = \pm \vec{q}_1$, wobei α der Winkel der Gradientenlinie zur x -Achse ist. Mathematisch ist die Rechnung dann wiederum vollständig analog zu den vorhergehenden und liefert für den Fall paralleler Gradienten

$$\begin{aligned} E(\vec{q}_1 = \vec{q}_2) \approx & 1 + \frac{1}{3870720} (-1700L^6q^6 - 9072L^4q^6\langle R^2 \rangle + 36288L^4q^4 - 34020L^2q^6\langle R^2 \rangle^2) \\ & + \frac{1}{3870720} (-17010L^2q^6\langle R^4 \rangle + 181440L^2q^4\langle R^2 \rangle - 483840L^2q^2) \\ & + \frac{1}{3870720} (-75600q^6\langle R^2 \rangle^3 - 198450q^6\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle - 34650q^6\langle R^6 \rangle) \\ & + \frac{1}{3870720} (+816480q^4\langle R^2 \rangle^2 + 408240q^4\langle R^4 \rangle - 2903040q^2\langle R^2 \rangle) \\ & + \frac{3q^2}{3870720} (850L^6q^4 + 504L^4q^2(3q^2\langle R^2 \rangle - 32)) \cos(2\alpha) \\ & + \frac{3q^2}{3870720} (-315L^2(9q^4(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle) - 512)) \cos(2\alpha) \\ & + \frac{3q^2}{3870720} (-315(120q^4\langle R^2 \rangle^3 + \langle R^2 \rangle(315q^4\langle R^4 \rangle + 3072))) \cos(2\alpha) \\ & + \frac{3q^2}{3870720} (-315(55q^4\langle R^6 \rangle - 1152q^2\langle R^2 \rangle^2 - 576q^2\langle R^4 \rangle)) \cos(2\alpha) \\ & - \frac{6q^4}{3870720} (170L^6q^2 - 504L^4(3q^2\langle R^2 \rangle + 4)) \cos(4\alpha) \\ & - \frac{6q^4}{3870720} (-945L^2(6q^2\langle R^2 \rangle^2 + 3q^2\langle R^4 \rangle - 32\langle R^2 \rangle)) \cos(4\alpha) \\ & - \frac{6q^4}{3870720} (315(24q^2\langle R^2 \rangle^3 + 63q^2\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle)) \cos(4\alpha) \\ & - \frac{6q^4}{3870720} (11q^2\langle R^6 \rangle - 144\langle R^2 \rangle^2 - 72\langle R^4 \rangle) \cos(4\alpha) \\ & + \frac{1}{3870720} (170L^6q^6 - 4536L^4q^6\langle R^2 \rangle + 17010L^2q^6\langle R^2 \rangle^2) \cos(6\alpha) \\ & + \frac{1}{3870720} (8505L^2q^6\langle R^4 \rangle - 7560q^6\langle R^2 \rangle^3) \cos(6\alpha) \\ & + \frac{1}{3870720} (-19845q^6\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle - 3465q^6\langle R^6 \rangle) \cos(6\alpha) \end{aligned} \quad (\text{A.22})$$

und für den Fall $\vec{q}_2 = -\vec{q}_1$

$$\begin{aligned}
E(\vec{q}_1 = -\vec{q}_2) \approx & 1 - \frac{1}{24}q^2 (L^2 + 6\langle R^2 \rangle + (6\langle R^2 \rangle - L^2) \cos(2\alpha)) \\
& + \frac{q^4}{11520} (3(4L^4 + 20L^2\langle R^2 \rangle + 90\langle R^2 \rangle^2 + 45\langle R^4 \rangle)) \\
& - 4\frac{q^4}{11520} ((4L^4 - 45(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle)) \cos(2\alpha)) \\
& + \frac{q^4}{11520} ((4L^4 - 60L^2\langle R^2 \rangle + 90\langle R^2 \rangle^2 + 45\langle R^4 \rangle) \cos(4\alpha)) \\
& + \frac{q^6}{1290240} (-20L^6 - 3150\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle - 112L^4\langle R^2 \rangle) \\
& + \frac{q^6}{1290240} (-210L^2\langle R^4 \rangle - 350\langle R^6 \rangle - 420L^2\langle R^2 \rangle^2) \\
& + \frac{q^6}{1290240} (30L^6 + 56L^4\langle R^2 \rangle - 105L^2(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle)) \cos(2\alpha) \\
& + \frac{q^6}{1290240} (-525(9\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle + \langle R^6 \rangle)) \cos(2\alpha) \\
& + \frac{q^6}{1290240} (-2(6L^6 - 56L^4\langle R^2 \rangle - 105L^2(2\langle R^2 \rangle^2 + \langle R^4 \rangle))) \cos(4\alpha) \\
& + \frac{q^6}{1290240} ((105(9\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle + \langle R^6 \rangle))) \cos(4\alpha) \\
& + \frac{q^6}{1290240} (-56L^4\langle R^2 \rangle + 210L^2\langle R^2 \rangle^2 + 105L^2\langle R^4 \rangle) \cos(6\alpha) \\
& + \frac{q^6}{1290240} (-315\langle R^2 \rangle\langle R^4 \rangle + 2L^6 - 35\langle R^6 \rangle) \cos(6\alpha)
\end{aligned} \tag{A.23}$$

$$\text{mit } \langle R^n \rangle = \frac{\int \rho(r)r^{n+1} dr}{\int \rho(r)r dr}.$$

Anhang B

b-Werte der Sequenzen

Nachfolgend sind die *b*-Werte für die Sequenzen aus Abbildung 3.3 gezeigt, die gemäß Gleichung (1.48) berechnet wurden.

DWV ($\tau_m \geq \delta$):

$$b = \gamma^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \left(\vec{G}_1^2 + \vec{G}_2^2 \right) \quad (\text{B.1})$$

DWV ($\tau_m = 0$):

$$b = \gamma^2 \delta^2 \left(\left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \left(\vec{G}_1^2 + \vec{G}_2^2 \right) - \frac{\delta}{3} G_1 G_2 \cos \theta \right) \quad (\text{B.2})$$

DWV ($\tau_m = 0$ und $\delta/2$):

$$b = \frac{\gamma^2 \delta^2}{4} \left(\left(\Delta - \frac{\delta}{2} \right) \vec{G}_2^2 + \vec{G}_1^2 \Delta - \frac{\delta}{3} G_1 G_2 \cos \theta \right) \quad (\text{B.3})$$

QDW ($\tau_m \geq \delta$):

$$b = 2\gamma^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \left(\vec{G}_1^2 + \vec{G}_2^2 \right) \quad (\text{B.4})$$

QDW ($\tau_m = 0$):

$$b = \gamma^2 \delta^2 \left(2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \left(\vec{G}_1^2 + \vec{G}_2^2 \right) - \delta G_1 G_2 \cos \theta \right) \quad (\text{B.5})$$

QDW ($\tau_m = 0$ und $\delta/2$):

$$b = \frac{\gamma^2 \delta^2}{2} \left(\vec{G}_2^2 \left(\Delta - \frac{5}{12} \delta \right) + \vec{G}_1^2 \left(\Delta - \frac{1}{12} \delta \right) - \frac{\delta}{2} G_1 G_2 \cos \theta \right) \quad (\text{B.6})$$

Anhang C

Lösungen der Eigenwertgleichung der MCF-Methode

In diesem Abschnitt wird die Eigenwertgleichung (1.74) mit der Randbedingung (1.76) für verschiedene undurchlässige ($K = 0$) Geometrien gelöst. Es wird damit begonnen, die Eigenwertgleichung im zweidimensionalen Fall für eine kreisförmige Pore zu lösen. Diese Lösung lässt sich dann für den dreidimensionalen Fall eines Zylinders nutzen. Anschließend wird die dreidimensionale Lösung für eine Kugel besprochen, die sich analog zum Kreis ergibt. Die Ausführungen dieses Abschnitts basieren auf [31, 32].

C.1 Kreisförmige Pore

Zur Lösung der Eigenwertgleichung (1.74) in einem kreisförmig beschränkten Gebiet bietet sich ein Separationsansatz in Polarkoordinaten an:

$$u(\vec{r}) = f(r) \cdot g(\phi), \quad (\text{C.1})$$

was eingesetzt

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} \right) f(r) \cdot g(\phi) = -\lambda f(r) \cdot g(\phi), \quad (\text{C.2})$$

bzw.

$$r^2 \frac{f''(r)}{f(r)} + r \frac{f'(r)}{f(r)} + \lambda r^2 = n^2 = -\frac{g''(\phi)}{g(\phi)} \quad (\text{C.3})$$

liefert, wobei die Separationskonstante $n \in \mathbb{R}$ eingeführt wurde, womit man dann die man die folgenden separierten Differentialgleichungen erhält:

1. die Gleichung des **harmonischen Oszillators**:

$$g''(\phi) = -n^2 g(\phi) \quad (\text{C.4})$$

und 2. die **Besselsche Differentialgleichung** (in der Form nach Bowmann [33])

$$r^2 f''(r) + r f'(r) + (\lambda r^2 - n^2) f(r) = 0. \quad (\text{C.5})$$

Die allgemeinen Lösungen für diese Differentialgleichungen sind

$$g_n(\phi) = C_1 e^{in\phi} \quad (\text{C.6})$$

und

$$f_n(r) = C_2 J_n\left(\frac{\alpha r}{L}\right) + C_3 Y_n\left(\frac{\alpha r}{L}\right) \quad (\text{C.7})$$

mit dem Eigenwert $\lambda_n \equiv \frac{\alpha_n^2}{L^2}$. Die Besselfunktion zweiter Art kann aufgrund der Singularität am Ursprung fallen gelassen werden.

Die allgemeine Lösung der Eigenwertgleichung ist daher

$$u_n(\vec{r}) = C J_n\left(\frac{\alpha r}{L}\right) e^{in\phi}. \quad (\text{C.8})$$

Es folgt die Anpassung an die Randbedingung. Die Richtungsableitung $\frac{\partial}{\partial \vec{n}}$ lässt sich für die radialsymmetrische Pore vereinfachen als $\frac{\partial}{\partial \vec{n}} \equiv \vec{n} \cdot \nabla = \vec{e}_r \cdot \left(\vec{e}_r \frac{\partial}{\partial r}\right) = \frac{\partial}{\partial r}$. Damit wird die Randbedingung zu

$$\left. \frac{\partial u_n(\vec{r})}{\partial r} = C e^{in\phi} \frac{\partial}{\partial r} J_n\left(\frac{\alpha r}{L}\right) \right|_{\vec{r} \in \partial\Omega} = 0. \quad (\text{C.9})$$

Da nur die nichttrivialen Lösungen von Interesse sind, bestimmt man daraus die Konstante α_n mit

$$J_n'(\alpha_n) = 0 \quad (\text{C.10})$$

(mit $r = L$). Da die Ableitung der Besselfunktion allerdings nicht nur eine Nullstelle hat, sondern unendlich viele, muss hier ein weiterer Index $k \in \mathbb{N}$ eingeführt werden, um die Nullstellen durchnummerieren. Man erhält

$$u_{nk}(\vec{r}) = C J_n\left(\frac{\alpha_{nk} r}{L}\right) e^{in\phi}, \quad (\text{C.11})$$

dessen Realteil mit der Lösung aus [31] identisch ist.

Für die Normierung benutzt man die Orthogonalitätsrelation

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} u_{nk}(\vec{r}) u_{n'k'}^*(\vec{r}) d^3r &= C^2 \int_0^L J_n\left(\frac{\alpha_{nk} r}{L}\right) J_{n'}\left(\frac{\alpha_{n'k'} r}{L}\right) r dr \underbrace{\int_0^{2\pi} e^{i(n-n')\phi} d\phi}_{=2\pi\delta_{nn'}} \\ &= 2\pi C^2 \int_0^L J_n\left(\frac{\alpha_{nk} r}{L}\right) J_n\left(\frac{\alpha_{n'k'} r}{L}\right) r dr \\ &= 2\pi C^2 \frac{L^2}{2} \left([J_n'(\alpha_{nk})]^2 + \left(1 - \frac{n^2}{\alpha_{nk}^2}\right) [J_n(\alpha_{nk})]^2 \right) \delta_{kk'} \\ &= 2\pi C^2 \frac{L^2}{2} \left(1 - \frac{n^2}{\alpha_{nk}^2}\right) [J_n(\alpha_{nk})]^2 \delta_{kk'} \end{aligned} \quad (\text{C.12})$$

mit der Orthogonalitätsrelation der Besselfunktionen erster Art (siehe [34] und [35]) und bestimmt daraus

$$C = \frac{1}{\sqrt{\pi} L} \sqrt{\frac{\lambda_{nk}}{\lambda_{nk} - n^2}} \frac{1}{J_n(\alpha_{nk})}. \quad (\text{C.13})$$

Anhand der somit bestimmten Eigenfunktionen und Eigenwerte können die in Gleichung (1.78) definierten MCF-Matrizen

$$\Lambda_{mm'} = L^2 \lambda_m \delta_{m,m'} \quad (\text{C.14})$$

und

$$\mathcal{B}_{mm'} = \int u_m^*(\vec{r}) B(\vec{r}) u_{m'}(\vec{r}) d^3r \quad (\text{C.15})$$

berechnet werden. Sie ergeben sich zu

$$\Lambda_{nk,n'k'} = \delta_{n,n'} \delta_{k,k'} \lambda_{nk} \quad (\text{C.16})$$

und

$$\mathcal{B}_{nk,n'k'} = \delta_{n,n'\pm 1} (1 + \delta_{n,0} + \delta_{n',0})^2 \beta_{nk} \beta_{n'k'} \frac{\lambda_{nk} + \lambda_{n'k'} - 2nn'}{(\lambda_{nk} - \lambda_{n'k'})^2}, \quad (\text{C.17})$$

mit $\beta_{00} = 1$ und $\beta_{nk} = \sqrt{\lambda_{nk} / (\lambda_{nk} - n^2)}$.

Es ist dabei beachtenswert, dass durch die Normierung der Eigenfunktionen u_{nk} und die Normierung $B(\vec{r}) = \frac{\vec{e} \cdot \vec{r}}{L}$ die Magnetfeld-Matrix $\mathcal{B}_{mm'}$ unabhängig ist von L . Selbiges gilt auch für die Eigenwertmatrix $\Lambda_{mm'}$, da die Eigenwerte selbst von der Porengröße L abhängen: $\lambda_{nk} \equiv \frac{\alpha_{nk}^2}{L^2}$. Es ist daher zur Signalberechnung nur einmalig notwendig, die Matrizen Λ und \mathcal{B} zu berechnen, da sich mit einer Variierung der Porengröße lediglich die Konstanten p und q ändern.

Für die Implementierung der Methode muss des weiteren besonderes auf die Indizierung geachtet werden. Die Indizes n, k dürfen dabei nicht mit einer matrixwertigen Größe verwechselt werden. Er nummeriert lediglich die Eigenwerte durch, sodass eine geeignete Methode gewählt werden muss, um diese in einer Matrix wie $\mathcal{B}_{nk,n'k'}$ anzuordnen. Ein Beispiel einer solchen Anordnungsmethode ist die in der Physik übliche Matrixdarstellung eines Operators $A_{\tilde{m},\tilde{m}'}$ bezüglich der Kugelflächenfunktionen. Sie wird so gewählt, dass man die Zeilen und Spalten mit ℓ bzw. m derart durchnummeriert, dass $\ell = 0, 1, 2, \dots$ aufsteigt und $m = \ell, \ell - 1, \dots, -\ell$ bei festgehaltenem ℓ fällt:

$$\begin{array}{l} (\tilde{m}) \quad 0 \quad 1 \quad 2 \quad 3 \quad 4 \quad 5 \quad \dots \\ (\ell m) \quad 00 \quad 11 \quad 10 \quad 1-1 \quad 22 \quad 21 \quad \dots \end{array}$$

Die Indizierung der kreisförmigen Pore wurde nach Grebenkovs Vorschlag in steigender Reihenfolge der Größe der Nullstellen der Besselfunktionen gewählt [31]:

$$\begin{array}{l} (\tilde{m}) \quad 0 \quad 1 \quad 2 \quad 3 \quad 4 \quad 5 \quad 6 \quad \dots \\ (\ell k) \quad 00 \quad 10 \quad 20 \quad 01 \quad 30 \quad 40 \quad 11 \quad \dots \end{array}$$

C.2 Zylinderförmige Pore

Für die Berechnung des MCF-Signals eines Zylinders sind mehrere Schritte der Erweiterung notwendig. Wie in Abschnitt 3.2.2.1 besprochen wurde, sollte der Zylinder möglichst lang sein, da die Axonfaserbündel makroskopische Längen haben und daher in der Diffusion entlang der Zylinderachsenrichtung nicht beschränkt sind. Die Problematik dabei ist, dass die in Abschnitt 1.3.5 besprochene Methode der Entwicklung der Lösungen der Bloch-Torrey-Gleichung nach Eigenfunktionen des Δ -Operators für einen unendlich langen Zylinder nicht mehr funktioniert. Der Grund dafür liegt darin, dass der

Δ -Operator auf einem unbeschränkten Gebiet ein kontinuierliches Eigenwertspektrum hat, sodass eine Matrixdarstellung wie Gleichung (1.79) nicht mehr möglich ist. Anstatt aber nunmehr zu versuchen, die Eigenwertgleichung für einen endlichen Zylinder zu lösen, was die in Abschnitt A.2.2 besprochenen Problematiken birgt, bedient man sich eines anderen Verfahrens: Man nutzt die im vorherigen Abschnitt gefundene Lösung für die Kreisscheibe und erweitert diese durch einen orthogonalen freien Diffusionsanteil gemäß Gleichung (1.47). Sei der Zylinder in z -Richtung orientiert (Zylinderkoordinatensystem), dann ergibt sich das Signal durch die entsprechenden Komponenten der Gradientenvektoren in die jeweiligen Richtungen:

$$E_{\text{Zyl.}}(\vec{G}_1, \vec{G}_2) = E_{\text{MCF}}^{\text{Kreis}}(G_{x,1}, G_{y,1}, G_{x,2}, G_{y,2}) e^{-b(G_{z,1}, G_{z,2})D}. \quad (\text{C.18})$$

Es ist dazu jedoch noch notwendig, die in Abschnitt C.1 beschriebene Rechnung zu erweitern. Die Lösung (C.17) geht von einem linearen Magnetfeld entlang der x -Richtung aus: $B(x) = x$. Für die Berücksichtigung eines beliebig in der Kreisebene orientierten Gradienten ist die Erweiterung der \mathcal{B} -Matrix auf einen Vektor von Matrizen notwendig,

$$\vec{\mathcal{B}} = \begin{pmatrix} \mathcal{B}_x \\ \mathcal{B}_y \end{pmatrix}, \quad (\text{C.19})$$

sodass sich Gleichung (1.84) mit den entsprechenden Komponenten des Gradienten erweitert zu

$$E = U e^{-(p\Lambda + \imath \vec{q} \cdot \vec{\mathcal{B}})t/T} \tilde{U}, \quad (\text{C.20})$$

wobei \mathcal{B}_x der in Gleichung (C.17) gefundene Ausdruck ist. \mathcal{B}_y ließe sich jetzt wiederum aus Gleichung (C.15) integrieren oder durch algebraische Überlegungen aus Gleichung (C.17) herleiten [32], mit der Lösung

$$\mathcal{B}_{nk, n'k'}^y = \imath (\delta_{n, n'+1} - \delta_{n, n'-1}) (1 + \delta_{n,0} + \delta_{n',0})^2 \beta_{nk} \beta_{n'k'} \frac{\lambda_{nk} + \lambda_{n'k'} - 2nn'}{(\lambda_{nk} - \lambda_{n'k'})^2}. \quad (\text{C.21})$$

C.3 Kugelförmige Pore

Die Lösung der Eigenwertgleichung für ein kugelförmig beschränktes Gebiet ist analog zu der Lösung aus Abschnitt C.1. Man beginnt mit einem Separationsansatz in Kugelkoordinaten,

$$u(\vec{r}) = f(r) \cdot g(\theta) \cdot h(\phi). \quad (\text{C.22})$$

Dies führt nach kurzer Rechnung auf die entkoppelten Differentialgleichungen

$$r^2 f''(r) + 2r f'(r) + (\lambda r^2 - \ell(\ell + 1)) f(r) = 0, \quad (\text{C.23})$$

$$g''(\theta) + \frac{\cos(\theta)}{\sin(\theta)} g'(\theta) + \left(\ell(\ell + 1) - \frac{m^2}{\sin^2(\theta)} \right) g(\theta) = 0 \quad (\text{C.24})$$

und

$$h''(\phi) = -m^2 h(\phi), \quad (\text{C.25})$$

mit den Separationskonstanten $\ell(\ell + 1)$ und m^2 .

Zur Lösung von Gleichung (C.23) gelangt man durch folgende Überlegung: Substituiert man $f(r) = \frac{1}{\sqrt{\alpha r}}v(r)$ (wiederum mit $\alpha^2 = \lambda$), so gelangt man zur Besselschen Differentialgleichung (C.5) mit $\ell = \ell' + 1/2$. Die Lösungen von (C.23) müssen also von der Form $f(r) = \frac{1}{\sqrt{\alpha r}}J_{\ell+1/2}(r)$ sein. Man definiert als Lösungen gewöhnlich die sphärischen Besselfunktionen $f(r) = j_\ell(\alpha r) = \sqrt{\frac{\pi}{2\alpha r}}J_{\ell+1/2}(\alpha r)$.

Gleichung (C.24) ergibt sich aus der allgemeinen Legendregleichung [36]:

$$(1 - x^2)y'' - 2xy' + \left(\ell(\ell + 1) - \frac{m^2}{1 - x^2} \right) y = 0, \quad (\text{C.26})$$

wenn man $x = \cos \theta$ substituiert. Die Lösungen sind somit die zugeordneten Legendreschen Funktionen $P_\ell^m(\cos \theta)$.

Gleichung (C.25) beschreibt wiederum den harmonischen Oszillator mit der bekannten Lösung $h(\phi) = e^{im\phi}$. Die Gesamtlösung ist somit

$$u(\vec{r}) = A j_\ell(\alpha r) P_\ell^m(\cos \theta) e^{im\phi}. \quad (\text{C.27})$$

Die Eigenwerte können wiederum numerisch aus der Randbedingung erhalten werden, denn analog zu (C.10) ergibt sich

$$j'_\ell(\alpha \ell_k) = 0, \quad (\text{C.28})$$

wobei k wiederum die Nullstellen durchnummeriert.

Die Normierungskonstante A ergibt sich ebenfalls analog aus der Orthogonalitätsrelation

$$\int_{\Omega} u_{\ell km}(\vec{r}) u_{\ell' k' m'}^*(\vec{r}) d^3 r = \delta_{\ell \ell'} \delta_{k k'} \delta_{m m'}. \quad (\text{C.29})$$

Die Lösungen von (C.24) und (C.25) fasst man zu den Kugelflächenfunktionen zusammen,

$$Y_{\ell m}(\theta, \phi) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \sqrt{\frac{2\ell + 1}{2} \frac{(\ell - m)!}{(\ell + m)!}} P_\ell^m(\cos(\theta)) e^{im\phi}, \quad (\text{C.30})$$

mit der Normierungskonstanten $\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \sqrt{\frac{2\ell + 1}{2} \frac{(\ell - m)!}{(\ell + m)!}}$. Die Normierung der sphärischen Besselfunktionen funktioniert analog zu (C.12). Durch Substitution erhält man

$$\int_0^L j_\ell\left(\frac{\alpha \ell_k r}{L}\right) j_\ell\left(\frac{\alpha \ell_{k'} r}{L}\right) r^2 dr = \frac{L^3}{2} \left(1 - \frac{\ell(\ell + 1)}{\alpha_{\ell_k}^2}\right) (j_\ell(\alpha \ell_k))^2 \delta_{k k'}. \quad (\text{C.31})$$

Damit erhält man die Normierung

$$A = \frac{1}{\sqrt{2\pi L^3}} \sqrt{\frac{\lambda_{\ell_k}(2\ell + 1)}{\lambda_{\ell_k} - \ell(\ell + 1)} \frac{(\ell - m)!}{(\ell + m)!}} \frac{1}{j_\ell(\alpha \ell_k)}. \quad (\text{C.32})$$

Anhand dieser Eigenwerte und Eigenfunktionen lassen sich wiederum die Matrixoperatoren (C.14) und (C.15) bestimmen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass analog

zum vorhergehenden Abschnitt die \mathcal{B} -Matrix nun auf einen dreidimensionalen Vektor von Matrizen erweitert werden muss, um die Wirkung von beliebig orientierten Gradientenfeldern zu berücksichtigen:

$$\vec{\mathcal{B}} = \begin{pmatrix} \mathcal{B}_x \\ \mathcal{B}_y \\ \mathcal{B}_z \end{pmatrix}. \quad (\text{C.33})$$

Grebenkov[31] hat ausgehend von einem linearen Magnetfeldgradienten in z -Richtung $B(\vec{r}) = r \cos(\theta)$ die Integration (C.15) ausgeführt und ein analytischen Ausdruck erhalten (die Wahl des Gradienten begründet die Unabhängigkeit der Lösungen von ϕ in [31]; da er den Spezialfall $m = 0$ betrachtet, erhält er z.B. für die Normierung $A = \frac{1}{\sqrt{2\pi L^3}} \sqrt{\frac{\lambda_{\ell k}(2\ell+1)}{\lambda_{\ell k} - \ell(\ell+1)}} \frac{1}{j_\ell(\alpha_{\ell k})}$). Özarslan et. al. [32] haben aus dieser Lösung unter Ausnutzung des Wigner-Eckart-Theorems alle Matrixelemente des Vektoroperators (C.33) berechnet, mit dem Ergebnis:

$$\begin{aligned} \mathcal{B}_{\ell k m, \ell' k' m'}^x &= \frac{1}{\sqrt{2}} \delta_{m(m-1)} \delta_{\ell'(\ell+1)} \sqrt{\frac{(\ell-m+1)(\ell-m+2)}{2(\ell+1)^2}} \bar{\mathcal{B}}_{\ell k, (\ell+1)k'} \\ &\quad - \frac{1}{\sqrt{2}} \delta_{m(m+1)} \delta_{\ell'(\ell+1)} \sqrt{\frac{(\ell+m+1)(\ell+m+2)}{2(\ell+1)^2}} \bar{\mathcal{B}}_{\ell k, (\ell+1)k'} \\ &\quad - \frac{1}{\sqrt{2}} \delta_{m(m-1)} \delta_{\ell'(\ell-1)} \sqrt{\frac{(\ell+m-1)(\ell+m)}{2\ell^2}} \bar{\mathcal{B}}_{\ell k, (\ell-1)k'} \\ &\quad + \frac{1}{\sqrt{2}} \delta_{m(m+1)} \delta_{\ell'(\ell-1)} \sqrt{\frac{(\ell-m-1)(\ell-m)}{2\ell^2}} \bar{\mathcal{B}}_{\ell k, (\ell-1)k'}, \end{aligned} \quad (\text{C.34})$$

$$\begin{aligned} \mathcal{B}_{\ell k m, \ell' k' m'}^y &= \frac{i}{\sqrt{2}} \delta_{m(m-1)} \delta_{\ell'(\ell+1)} \sqrt{\frac{(\ell-m+1)(\ell-m+2)}{2(\ell+1)^2}} \bar{\mathcal{B}}_{\ell k, (\ell+1)k'} \\ &\quad + \frac{i}{\sqrt{2}} \delta_{m(m+1)} \delta_{\ell'(\ell+1)} \sqrt{\frac{(\ell+m+1)(\ell+m+2)}{2(\ell+1)^2}} \bar{\mathcal{B}}_{\ell k, (\ell+1)k'} \\ &\quad - \frac{i}{\sqrt{2}} \delta_{m(m-1)} \delta_{\ell'(\ell-1)} \sqrt{\frac{(\ell+m-1)(\ell+m)}{2\ell^2}} \bar{\mathcal{B}}_{\ell k, (\ell-1)k'} \\ &\quad - \frac{i}{\sqrt{2}} \delta_{m(m+1)} \delta_{\ell'(\ell-1)} \sqrt{\frac{(\ell-m-1)(\ell-m)}{2\ell^2}} \bar{\mathcal{B}}_{\ell k, (\ell-1)k'}, \end{aligned} \quad (\text{C.35})$$

und

$$\begin{aligned} \mathcal{B}_{\ell k m, \ell' k' m'}^z &= \delta_{mm'} \delta_{\ell'(\ell+1)} \frac{\sqrt{(\ell+1)^2 - m^2}}{\ell+1} \bar{\mathcal{B}}_{\ell k, (\ell+1)k'} \\ &\quad + \delta_{mm'} \delta_{\ell'(\ell-1)} \frac{\sqrt{\ell^2 - m^2}}{\ell} \bar{\mathcal{B}}_{\ell k, (\ell-1)k'}. \end{aligned} \quad (\text{C.36})$$

Dabei ist $\bar{\mathcal{B}}$ die von Grebenkov gefundene Matrix

$$\bar{\mathcal{B}}_{\ell k, \ell' k} = \delta_{\ell(\ell \pm 1)} \frac{\ell + \ell' + 1}{(2\ell+1)(2\ell'+1)} \beta_{\ell k} \beta_{\ell' k'} \frac{\lambda_{\ell k} + \lambda_{\ell' k'} - \ell(\ell'+1) - \ell'(\ell+1) + 1}{(\lambda_{\ell k} - \lambda_{\ell' k'})^2}, \quad (\text{C.37})$$

mit $\beta_{00} = \sqrt{3/2}$ und $\beta_{\ell k} = \sqrt{(2\ell + 1)\lambda_{\ell k}/(\lambda_{\ell k} - \ell(\ell + 1))}$. Zusammen mit dem Λ -Operator,

$$\Lambda_{\ell km, \ell' k' m'} = \delta_{\ell \ell'} \delta_{kk'} \delta_{mm'} \lambda_{\ell k}, \quad (\text{C.38})$$

ermöglichen diese Matrizen gemäß Gleichung (C.20) somit die Berechnung des Diffusionssignals E für beliebige Gradientenorientierungen.

Zur Implementierung werden die beiden in Abschnitt C.1 beschriebenen Varianten der Indizierung nun derart vereint, dass die zu einem Eigenwert gehörenden Werte ℓk in der Matrix um die jeweils $(2\ell + 1)$ - m -Werte erweitert werden. Man erhält daraus folgende Indizierung:

$$\begin{array}{cccccccccccc} (\tilde{m}) & 0 & 1 & 2 & 3 & 4 & \dots & 8 & 9 & 10 & \dots \\ (\ell km) & 000 & 101 & 100 & 10-1 & 202 & \dots & 20-2 & 010 & 303 & \dots \end{array}$$

C.4 Beschränkung der Matrixdimension

Die in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Lösungen der Eigenwertgleichungen liefern die Grundlage für die Berechnung des Signals E für die beschriebenen Geometrien und Sequenzen. Die dabei auftretenden Operatoren \mathcal{B} und Λ sind jedoch unendlichdimensionale Matrizen, die ohne eine Beschränkung auf endliche Dimensionen $M = \dim(\Lambda) = \dim(\vec{\mathcal{B}})$ eine numerische Berechnung des Signals unmöglich machen.

Da die Eigenwerte aus den Quadraten der Nullstellen der Besselfunktionen berechnet werden ($\lambda_{\tilde{m}} = \alpha_{\tilde{m}}^2$), sind sie mit der beschriebenen Indizierung mit wachsendem \tilde{m} divergent. Dies wiederum bedeutet, dass die Beiträge der $\lambda_{\tilde{m}}$ zur Matrix Λ im Matrixexponenten mit zunehmenden \tilde{m} immer kleiner werden. Das ermöglicht die Beschränkung der Matrixdimension auf endliche Werte solange der reelle 'Dämpfungsterm' $p\Lambda$ aus Gleichung (C.20) den imaginären 'oszillierenden Term' $\vec{q} \cdot \vec{\mathcal{B}}$ dominiert, was grob gesagt immer der Fall ist für $p\lambda_M \gg q$ (siehe hierzu auch [31]). Die konkrete Wahl von M ist dabei ein Kompromiss aus der numerischen Präzision und der benötigten Rechenzeit. In [31] wird die Beschränkung der Matrixgröße in einiger Ausführlichkeit diskutiert, mit dem Ergebnis, dass die Beschränkung auf Dimensionen in der Größenordnung von $M = 10$ für viele Fälle eine ausreichende Präzision liefert, aber im Einzelfall genauer geprüft werden muss.

Es wurde darum das Signal für das PA-Gradientenschema für verschiedene Zylindergrößen, Orientierungen, Wasser- und Kugelanteile sowie unterschiedliche Sequenzparameter berechnet und mit den entsprechenden simulierten Signalen des IDL-Simulationsprogramms bei unterschiedlichen Matrixdimensionen verglichen. Als Maß für den Signalunterschied wurde die in Abschnitt 3.2.2.4 beschriebene quadratische Abweichung Q berechnet und auf den Wert der größten betrachteten Matrixdimension bezogen. Das Verhalten der numerischen Präzision gegenüber der Rechenzeit ist beispielhaft in Abbildung C.1 gezeigt.

Es zeigte sich für alle betrachteten Fälle, dass auch hier die Beschränkung der Matrixdimension auf $M = 10$ eine ausreichende Präzision liefert (bezogen auf das zu erwartende Rauschen in den Signalen bei realen Messungen) und, wie in Abbildung C.1 beispielhaft gezeigt wurde, auch einen erheblichen Gewinn an Rechenzeit. Dies bestätigt sich auch mit der in Abschnitt 1.3.5 vorgeschlagenen Methode, bei der das MCF-Signal nicht auf simulierte Signalwerte bezogen wird, sondern auf das entsprechende Mitra-Signal. Die MCF-Signalberechnungen in dieser Arbeit wurden darum mit einer Matrixgröße von 10×10 durchgeführt, was das MCF-Verfahren zu einer leistungsfähigen numerischen Methode macht.

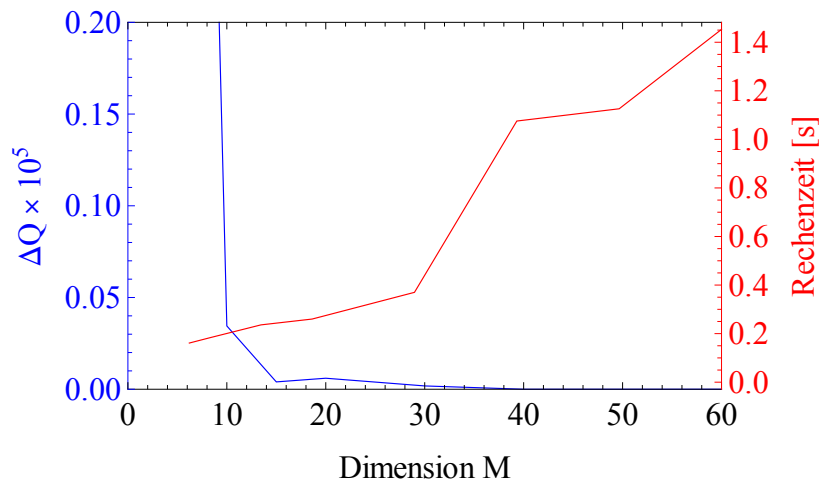


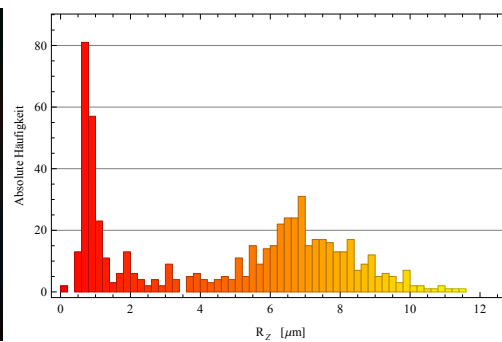
Abbildung C.1: Gezeigt ist die quadratische Abweichung (blaue Kurve) des MCF-Signals vom entsprechenden Simulationssignal des IDL Programms als Funktion der Matrixdimension M , bezogen auf die Abweichung mit der größten betrachteten Matrixdimension ($\Delta Q = Q_i - Q_{M=60}$), sowie die dazugehörige Rechenzeit (rote Kurve). Es wurde dabei ein Zylinder mit einem Radius von $R_z = 8 \mu\text{m}$ und einer Neigung von $\hat{\theta} = 45^\circ$, $\phi = 0^\circ$ mit dem PA-Gradientenschema und der DWV-Sequenz betrachtet. Die IDL-Simulation wurde mit 5×10^6 Teilchen durchgeführt.

Anhang D

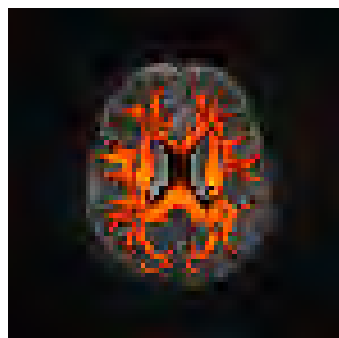
Karten der Gewebeparametererfits



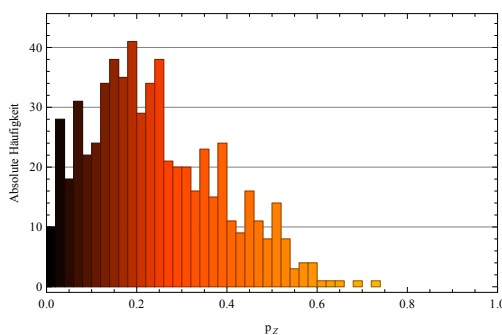
(a) Schicht 6 mit R_Z



(b) Histogramm R_Z

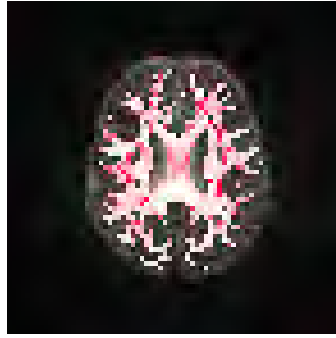


(c) Schicht 6 mit p_Z

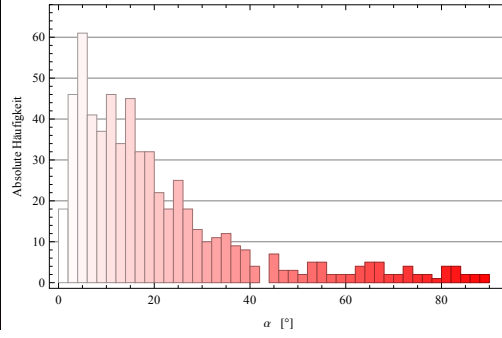


(d) Histogramm p_Z

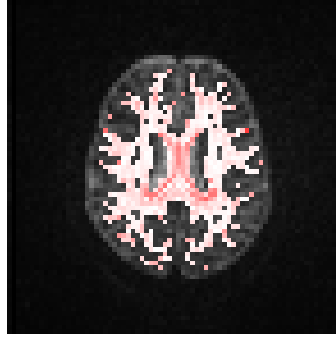
Abbildung D.1: Gezeigt sind die R_Z - und p_Z -Karten der ersten Schicht vom Gradientenschema 2, welche mit dem einfachen Gewebemodell und dem Parameterset P_2 bestimmt wurden.



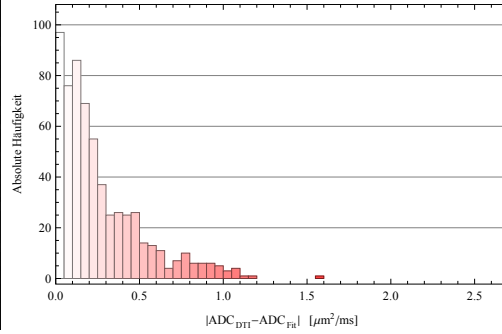
(a) Schicht mit Fehlerwert α



(b) Histogramm α



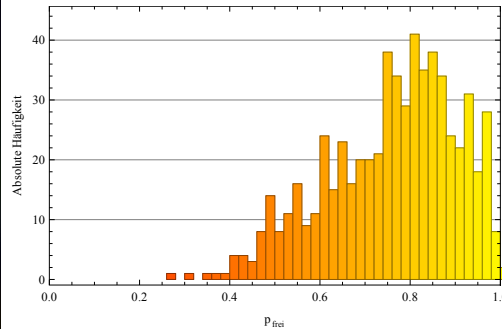
(c) Schicht mit Fehlerwert $|ADC_{DTI} - ADC_{Fit}|$



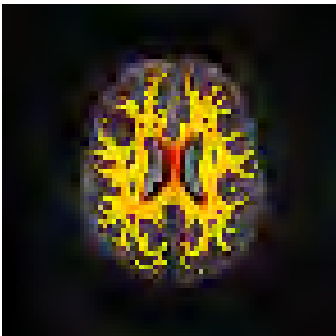
(d) Histogramm $|ADC_{DTI} - ADC_{Fit}|$



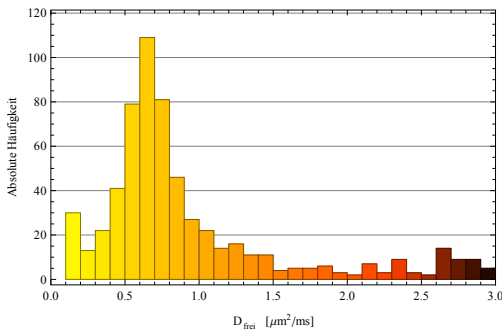
(e) Schicht mit p_{frei}



(f) Histogramm p_{frei}

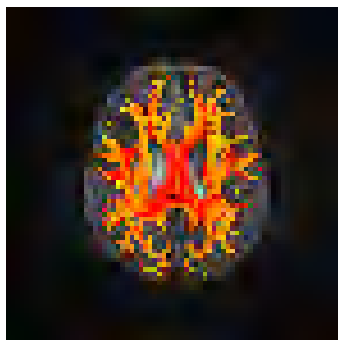


(g) Schicht mit D_{frei}

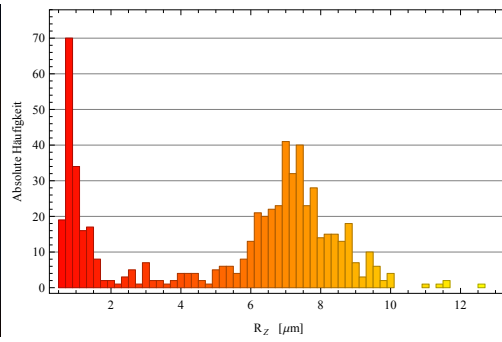


(h) Histogramm D_{frei}

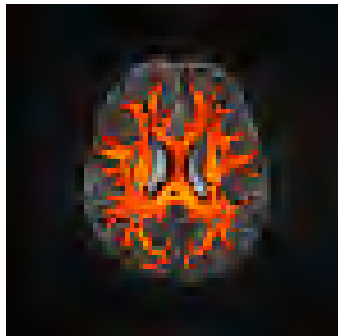
Abbildung D.2: Gezeigt sind die Fehlerwertkarten sowie die D_{frei} -Karte der ersten Schicht vom Gradientenschema 2, welche mit dem einfachen Gewebemodell und dem Parameterset P_2 bestimmt wurden.



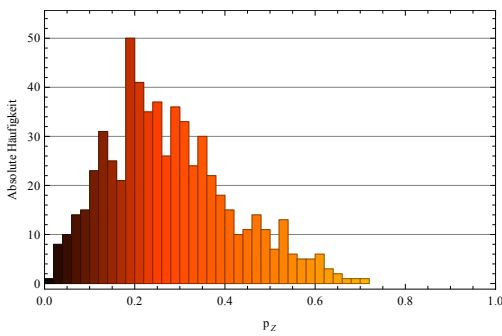
(a) Schicht 6 mit R_Z



(b) Histogramm R_Z

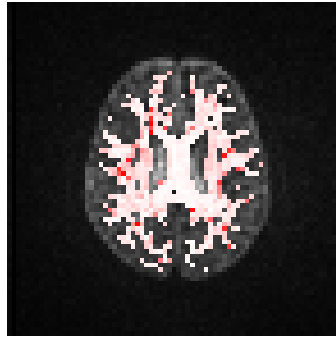


(c) Schicht 6 mit p_Z

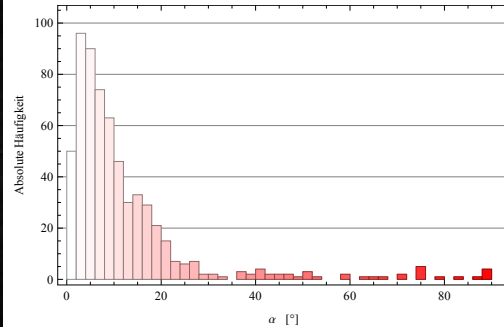


(d) Histogramm p_Z

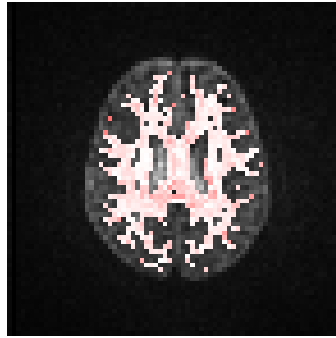
Abbildung D.3: Gezeigt sind die R_Z - und p_Z -Karten der sechsten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem einfachen Gewebemodell und dem Parameterset P_2 bestimmt wurden.



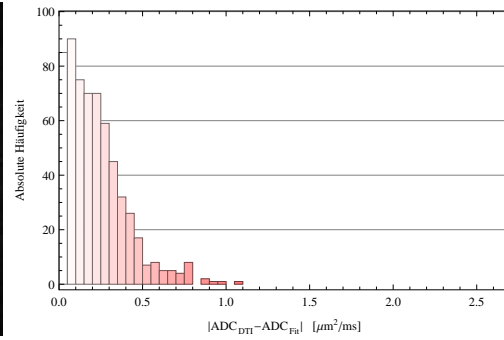
(a) Schicht mit Fehlerwert α



(b) Histogramm α



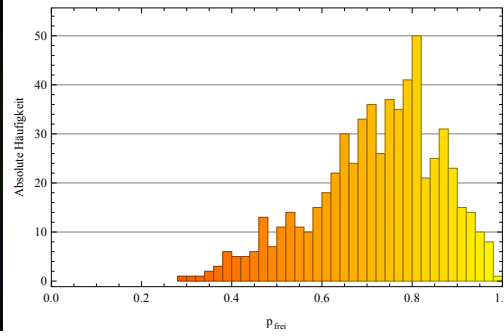
(c) Schicht mit Fehlerwert $|ADC_{DTI} - ADC_{Fit}|$



(d) Histogramm $|ADC_{DTI} - ADC_{Fit}|$



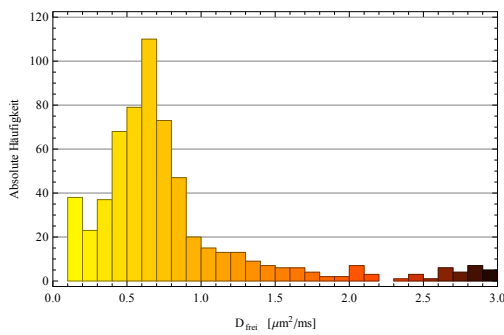
(e) Schicht mit p_{frei}



(f) Histogramm p_{frei}

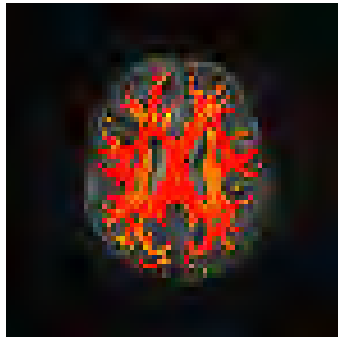


(g) Schicht mit D_{frei}

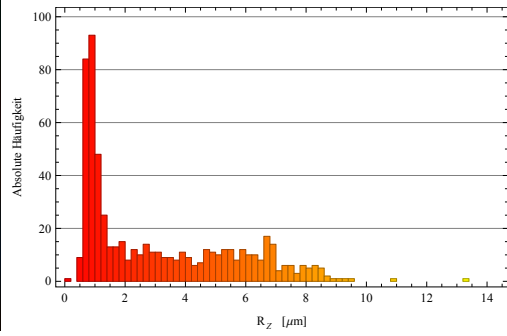


(h) Histogramm D_{frei}

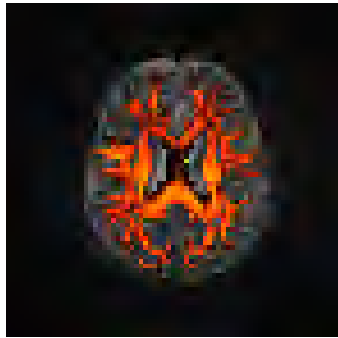
Abbildung D.4: Gezeigt sind die Fehlerwertkarten sowie die D_{frei} -Karte der sechsten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem einfachen Gewebemodell und dem Parameterset P_2 bestimmt wurden.



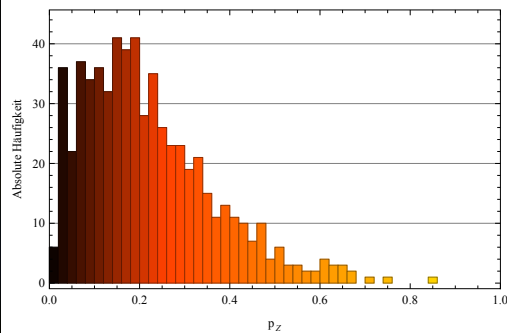
(a) Schicht 6 mit R_Z



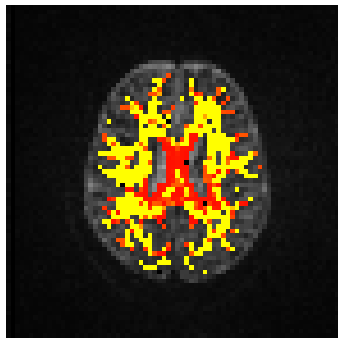
(b) Histogramm R_Z



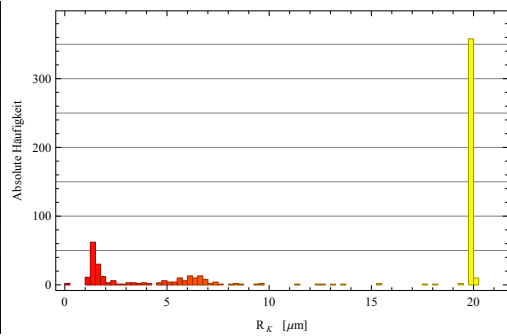
(c) Schicht 6 mit p_Z



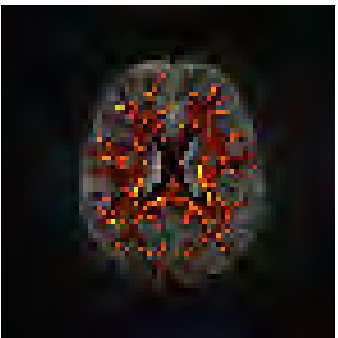
(d) Histogramm p_Z



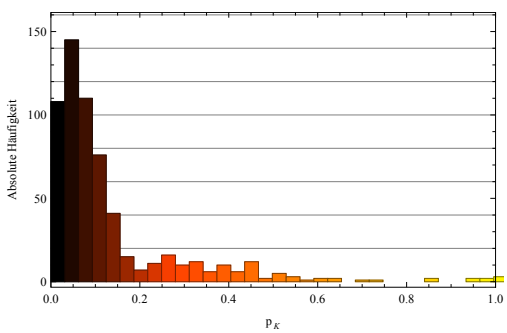
(e) Schicht 6 mit R_K



(f) Histogramm R_K

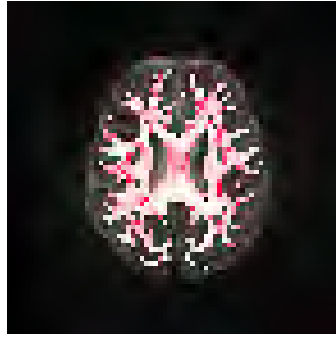


(g) Schicht 6 mit p_K

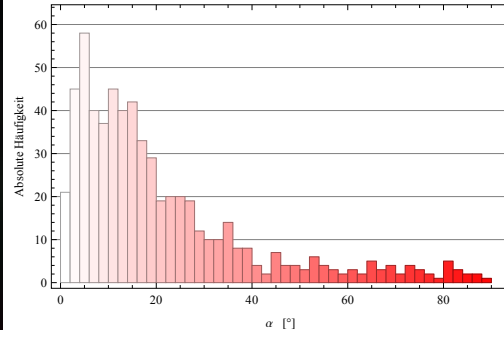


(h) Histogramm p_K

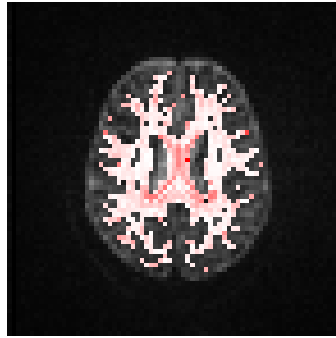
Abbildung D.5: Gezeigt sind die R_Z - und p_Z - sowie R_K - und p_K -Karten der sechsten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.



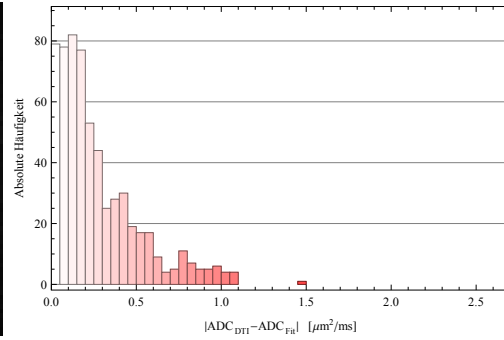
(a) Schicht mit Fehlerwert α



(b) Histogramm α



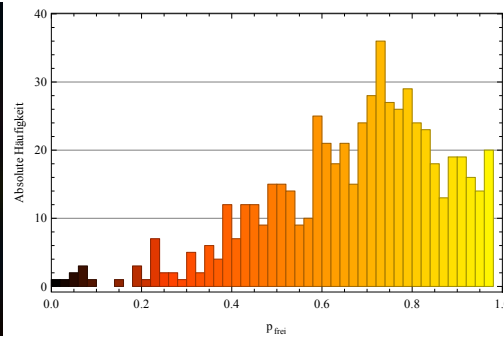
(c) Schicht mit Fehlerwert $|ADC_{DTI} - ADC_{Fit}|$



(d) Histogramm $|ADC_{DTI} - ADC_{Fit}|$



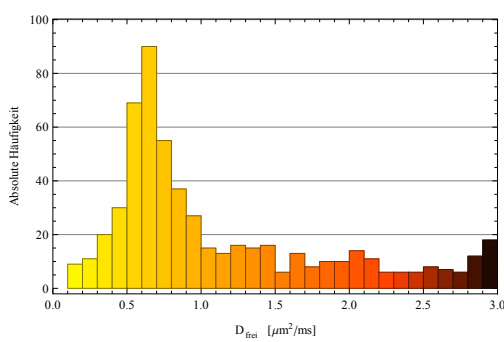
(e) Schicht mit p_{frei}



(f) Histogramm p_{frei}

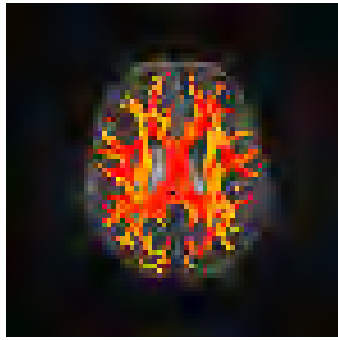


(g) Schicht mit D_{frei}

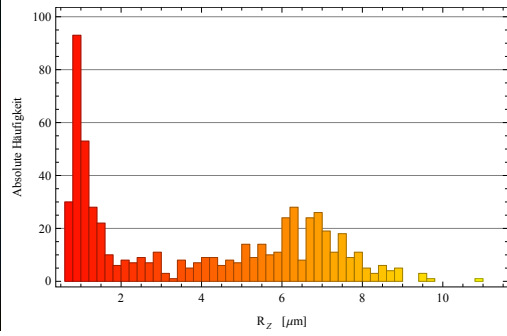


(h) Histogramm D_{frei}

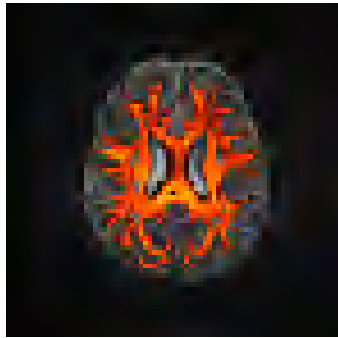
Abbildung D.6: Gezeigt sind die Fehlerwertkarten sowie die p_{frei} - und D_{frei} -Karte der sechsten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.



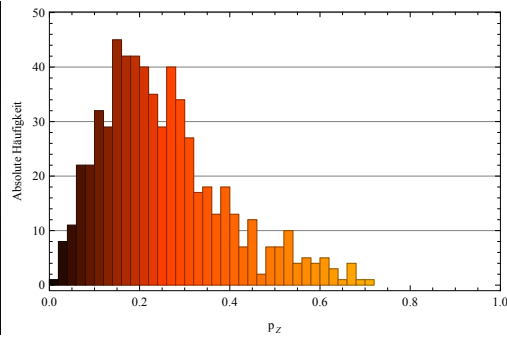
(a) Schicht 6 mit R_Z



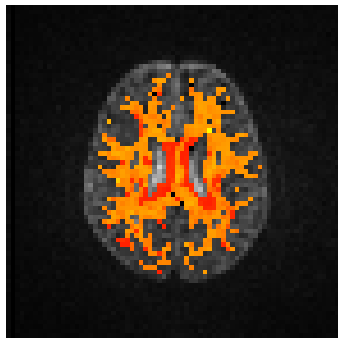
(b) Histogramm R_Z



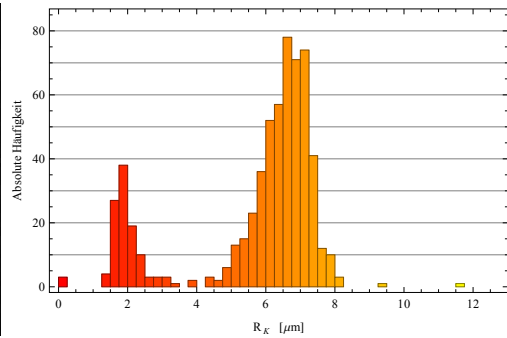
(c) Schicht 6 mit p_Z



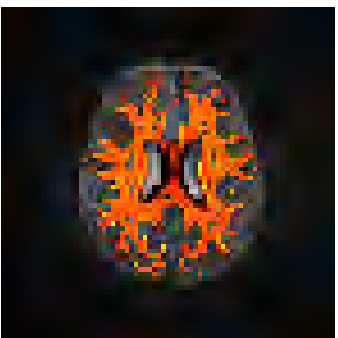
(d) Histogramm p_Z



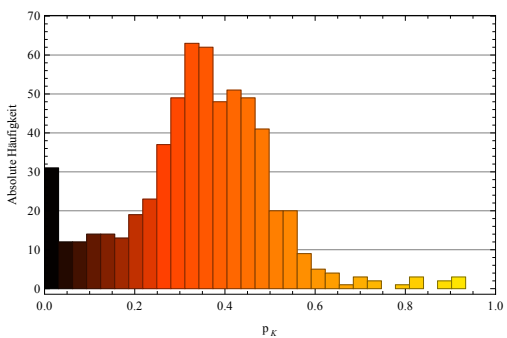
(e) Schicht 6 mit R_K



(f) Histogramm R_K

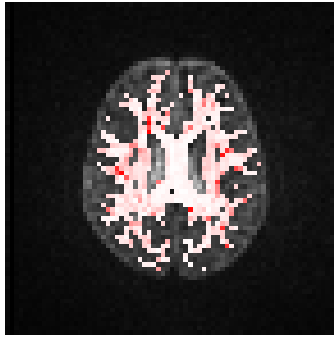


(g) Schicht 6 mit p_K

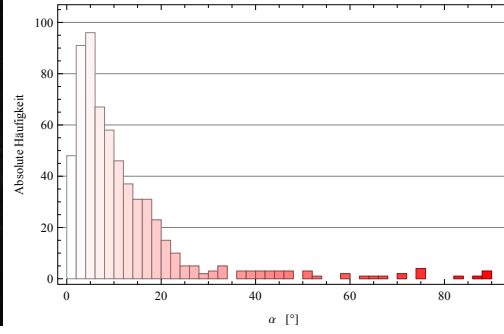


(h) Histogramm p_K

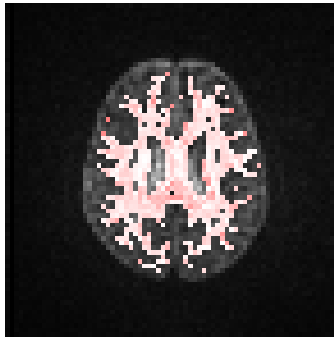
Abbildung D.7: Gezeigt sind die R_Z - und p_Z - sowie R_K - und p_K -Karten der sechsten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.



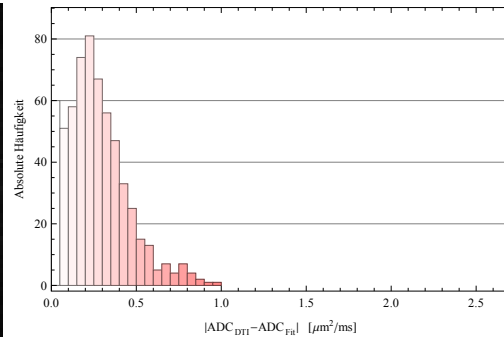
(a) Schicht mit Fehlerwert α



(b) Histogramm α



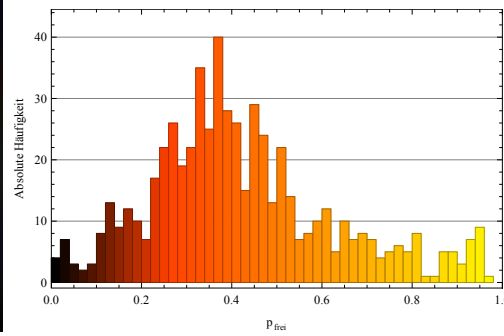
(c) Schicht mit Fehlerwert $|ADC_{DTI} - ADC_{Fit}|$



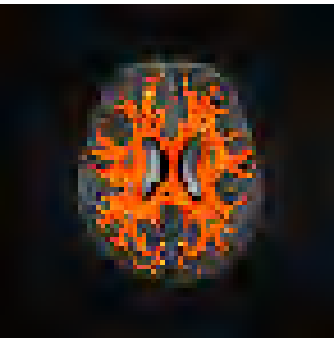
(d) Histogramm $|ADC_{DTI} - ADC_{Fit}|$



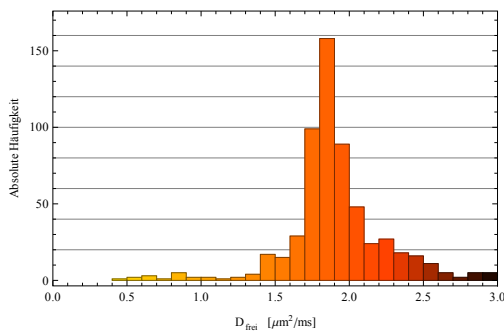
(e) Schicht mit p_{frei}



(f) Histogramm p_{frei}



(g) Schicht mit D_{frei}

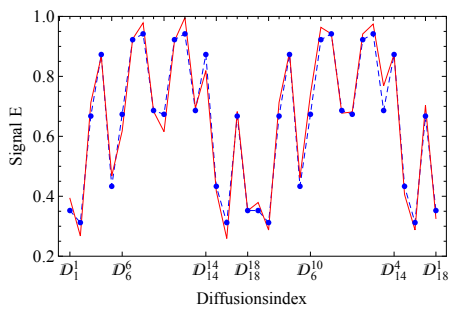


(h) Histogramm D_{frei}

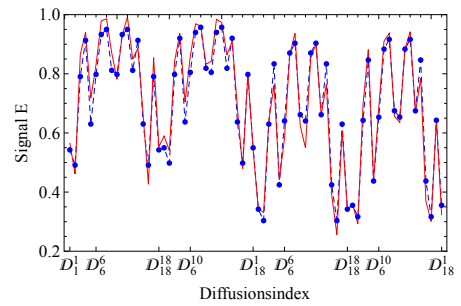
Abbildung D.8: Gezeigt sind die Fehlerwertkarten sowie die p_{frei} - und D_{frei} -Karte der sechsten Schicht vom Gradientenschema 3, welche mit dem erweiterten Gewebemodell und dem Parameterset P_7 bestimmt wurden.

Anhang E

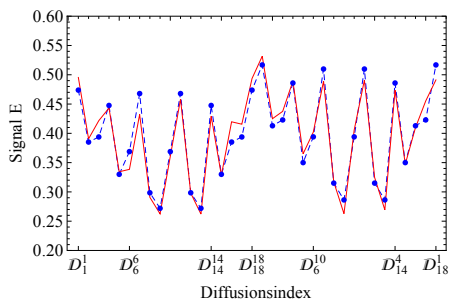
Signalkurven



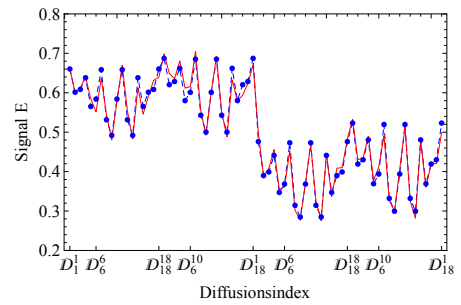
(a)



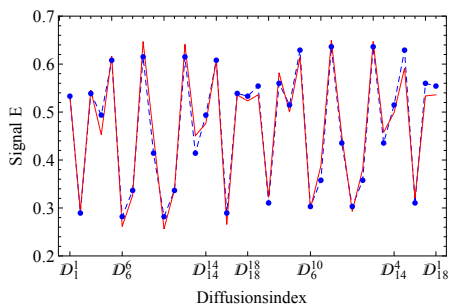
(b)



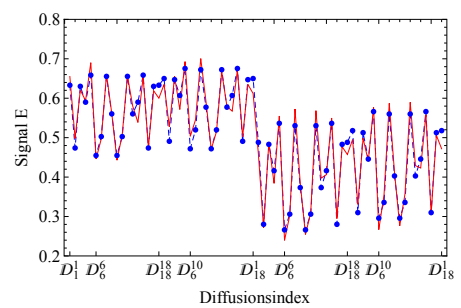
(c)



(d)



(e)



(f)

Abbildung E.1: Gezeigt sind beispielhaft Signalkurven der Messungen von einem b -Wert ((a), (c) und (e)) und zwei b -Werten ((b), (d) und (f)) aus den Abbildungen 5.36, 5.37 und 5.38, 5.39 zusammen mit den durch die Fits bestimmten MCF-Signalen.

Literaturverzeichnis

- [1] M. Trepel, *Neuroanatomie*, Urban, Fischer, 5. Auflage, **2012**, ISBN 978-3-437-41299-8.
- [2] J. M. Edgar, I. R. Griffiths, *White Matter Structure: A Microscopist's View*. In: Heidi Johansen-Berg, Timothy E. J. Behrens (Hrsg.): Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy., Academic Press, **2009**, S. 75–103 .
- [3] R. Lent, F. A. C. Azevedo, C. H. Andrade-Moraes, A. V. O. Pinto, *Eur. J. Neuro.*, **2012**, 35 1-9.
- [4] C. Kirschbaum, *Biopsychologie von A bis Z*, Springer-Lehrbuch, **2008**, ISBN: 978-3-540-39603-1.
- [5] I. Tasaki, K. Ishii, H. Ito, *J. Med. Sci. III Biophys.*, **1943**, 9 189-199.
- [6] S. G. Waxman, *Muscle Nerve*, **1980**, 3 141-150.
- [7] J. M. Ritchie, *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **1982**, 217 29-35.
- [8] H. Gray, *Anatomy of the Human Body*, Lea and Febiger, **1918**, <http://www.bartleby.com/107/>.
- [9] D. Liewald, R. Miller, N. Logothetis, H.J. Wagner, A. Schüz, *Biol. Cybern.*, **2014**, 108 541-557.
- [10] F. Aboitiz, A. B. Scheibel, R.S. Fisher, E. Zaidel, *Brain Research*, **1992**, 598 143-153.
- [11] S. Terao, G. Sobue, M. Li, Y. Hashizume, F. Tanaka, T. Mitsuma, *Acta Neuropathol.*, **1997**, 93 1-6.
- [12] A. Verkhratsky, A. M. Butt, *Glial Physiology and Pathophysiology*, Wiley, **2013**, S. 93-96.
- [13] J. Sabotta, F. Paulsen, J. Waschke, *Kopf, Hals und Neuroanatomie*, Elsevier, Urban und Fischer, München, **2010**, S. 214-289.
- [14] Zhi-Pei Liang, Paul C. Lauterbur, *Principles of Magnetic Resonance Imaging: A Signal Processing Perspective*, Wiley-IEEE Press, **1999**, ISBN-10: 0780347234, ISBN-13: 978-0780347236.
- [15] Paul T. Callaghan, *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*, Oxford Press, **2003**.
- [16] F. Bloch, *Nuclear Induction*, Phys. Rev., **1946**, 70 460.

- [17] M. Koch, Measurement of the Self-Diffusion Tensor of Water in the Human Brain, Universität Leipzig, **2000**.
- [18] M. A. Bernstein, K. F. King, X. J. Zhou, *Handbook of MRI Pulse Sequences*, Elsevier Academic Press, **2004**.
- [19] P. Mansfield, *J. Phys. C.* **1977**, *10*, 55-58.
- [20] J. Crank, *The Mathematics of Diffusion.*, Clarendon Press, 2nd edition, Oxford, **1975**.
- [21] A. Einstein, *Annalen d. Physik* **1905**, *17*, 549-560.
- [22] E.O. Stejskal, J.E. Tanner, *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288-292.
- [23] Stejskal, Tanner, *J. Chem. Phys.*, **1965**, *42* 288.
- [24] H. C. Torrey, *Phys. Rev.*, **1956**, *104* 3.
- [25] D. Güllmar, J. Haueisen, J. R. Reichenbach, *Con. Magn. Res. A*, **2005**, *25A* 53-66.
- [26] P. Bassler, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, A. Aldroubi, *Magn. Res. Med*, **2000**, *44* 625-632.
- [27] Partha P. Mitra, *Phys. Rev. B*, **1995**, *51* 21.
- [28] Bogdan Povh, Klaus Rith, Christoph Scholz, Frank Zetsche *Teilchen und Kerne*, Springer-Lehrbuch, ISBN: 978-3-540-68075-8, **2009**.
- [29] P.T. Callaghan *Mag. Res. Imaging* **1996**, *14*, 7/8 701-709.
- [30] J. Finsterbusch, *Multiple-Wave-Vector Diffusion-Weighted NMR*, In: G. A. Webb (Hrsg.): Annual Reports on NMR Spectroscopy, Vol. 72., Academic Press, **2011**, ISBN 978-0-12-385857-3, S. 225-299 .
- [31] Denis S. Grebenkov, *Concepts in Magn Reson* **2008**, *32A(4)* 277-301.
- [32] E. Özarslan, N. Shemesh, P. Bassler, *J. Chem. Phys.*, **2009**, *130*, 104702.
- [33] Frank Bowman, *Introduction to Bessel Functions*, Courier Dover Publications, **1958**.
- [34] George B. Arfken, *Mathematical methods for physicists*, Academic Press, **1985**, S. 592.
- [35] R. Murray, *Handbuch für Mathematik: Formeln und Tabellen, Theorie und Anwendung*, McGraw-Hill, **1979**.
- [36] N. Bronstein, I. and A. Semendjajew, *Taschenbuch der Mathematik*, BSB B. Teubner Verlagsgesellschaft, Nauka-Verlag, **1991**.
- [37] Atkins, Peter W. , Jones, Loretta *Chemie - einfach alles*, ISBN 978-3-527-31579-6 - Wiley-VCH, **2006**.
- [38] T. A. Kuder, F. B. Laun, *MRM*, **2012**, doi:10.1002/mrm.24515.

- [39] F. B. Laun, T. A. Kuder, W. Semmler, B. Stieltjes, *Phys. Rev. Lett.*, **2011**, *107*,048102.
- [40] N. Shemesh, C.F. Westin, Y. Cohen, *Phys. Rev. Lett.*, **2012**, *108*,058103.
- [41] J. Finsterbusch, *J. Magn. Res.*, **2010**, *207*, 274-282.
- [42] T. M. De Swiet, *J. Magn. Res. Ser. B*, **1995**, *109*, 12-18.
- [43] B. Putz, D. Barsky, K. Schulten, *J. Magn. Res.*, **1992**, *97*, 27-53.
- [44] P. T. Callaghan, A. Coy, L. C. Forde, C. J. Rofe, *J. Magn. Res. A*, **1993**, *101*, 347-350.
- [45] S. Hert, S.A. Hertela, el, M. Hunter, P. Galvosas, *Phys. Rev. E*, **2013**, *030802*.
- [46] T. A. Kuder, P. Bachert, J. Windschuh, F. B. Laun, *Phys. Rev. Lett.*, **2013**, *111*,028101.
- [47] F. B. Laun, T. A. Kuder, A. Wetscherek, B. Stieltjes, W. Semmler, *Phys. Rev. E*, **2012**, *86*,021906.
- [48] Y. Assaf, R. Z. Freidlin, G. K. Rohde, P. Basser, *Mag. Res. Med.* **2004**, *52* 945-978.
- [49] Y. Assaf, P. Basser, *Neuroimage* **2005**, *27* 48-58.
- [50] CH. Neumann, *J. Chem. Phys.* **1974**, *60* 4508-4511.
- [51] Y. Assaf, T. Blumenfeld-Katzir, Y. Yovel, P. Basser, *Mag. Res. Med.* **2008**, *59* 1347-1354.
- [52] D. Barazany, P. Basser, Y. Assaf, *Brain* **2009**, *132* 1210-1220.
- [53] D. Barazany, D. Jones, Y. Assaf, „AxCaliber 3D - Proc. ISMRM 19th Annual Meeting.“, zu finden unter <http://cds.ismrm.org/protected/11MProceedings/files/76.pdf>, **2011**.
- [54] D. C. Alexander, *Mag. Res. Med.* **2008**, *60* 439-448.
- [55] D. C. Alexander, P. L. Hubbard, M. G. Hall, E. A. Moore, M. Ptito, G. J. M. Parker, T. B. Dyrby, *NeuroImage* **2010**, *52* 1374-1389.
- [56] P. van Gelderen, D. DesPres, P. C. M. van Zijl, C. T. W. Moonen, *J. Mag. Res. B* **1994**, *103* 255-260.
- [57] M. Koch, J. Finsterbusch, *NMR Biomed.*, **2011**, *24* 1422-1432.
- [58] A.V. Avrem, E. Özarslan, J. E. Sarlls, P. J. Basser *NeuroImage*, **2013**, *64*, 229-239.
- [59] A. Szafer, J. Zhong, J. C. Gore *Magn. Res. Med.*, **1995**, *33*, 697-712.
- [60] J. Finsterbusch, *J. Magn. Reson.*, **2009**, *198* 174-182.
- [61] M. Neeman, J. P. Freyer, L. O. Sillerud, *Magn. Reson. Med.*, **1991**, *21* 138-143.
- [62] FIL methods group, „SPM“, zu finden unter www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm, **2014**.
- [63] J. Ashburner, Computational Neuroanatomy, Universität College London, **2000**.

- [64] The MathWorks, Inc., „Choosing a Solver“, zu finden unter <http://de.mathworks.com/help/optim/ug/choosing-a-solver.html>, **2015**.
- [65] The MathWorks, Inc., „Constrained Nonlinear Optimization Algorithms“, zu finden unter <http://de.mathworks.com/help/optim/ug/constrained-nonlinear-optimization-algorithms.html>, **2015**.
- [66] The MathWorks, Inc., „How GlobalSearch and MultiStart Work“, zu finden unter <http://de.mathworks.com/help/gads/how-globalsearch-and-multistart-work.html>, **2015**.
- [67] C. Beaulieu, *NMR Biomed.*, **2002**, *15* 435-455.
- [68] R.Mills, *Journal of Physical Chemistry*, **1973**, *Vol. 77, No. 5*.
- [69] M.Holz, S.Heil, A.Sacco, *J. Phys. Chem.*, **2000**, *2* 4740-4742.
- [70] A. J. Easteal, W. E. Price, L. A. Woolf, *J. Chem. Soc*, **1989**, *85* 1091-1097.
- [71] M. Hayat, *Fixation for Electron Microscopy*, Elsevier, **2012**, ISBN: 978-0-12-333920-1.
- [72] C. H. Sotak, *NMR Biomed.*, **2002**, *15* 561-569.
- [73] T. Klingberg, M. Hedehus, E. Temple, T. Salz, J. D. E. Gabrieli, M. E. Moseley, R. A. Poldrack, *Neuron*, **2000**, *25* 493-500.
- [74] R. C. McKinstry, A. Mathur, J. H. Miller, A. Ozcan, A. Z. Snyder, G. L. Schefft, C. R. Almli, S. I. Shiran, T. E. Conturo, J. J. Neil, *Cereb. Cortex*, **2002**, *12* 1237-1243.
- [75] A. Pfefferbaum, E. V. Sullivan, M. Hedehus, K. O. Lim, E. Adalsteinsson, M. Moseley, *Mag. Reson. Med.*, **2000**, *44* 259-268.
- [76] S. Cluskey, D. B. Ramsden, *Mol. Pathol.*, **2001**, *54* 386-392.
- [77] J. Piven, J. Bailey, B. J. Ranson, S. Arndt, *Am. J. Psychiatry*, **1997**, *154* 1051-1056.
- [78] C. Liu, E. I. Gillette, X. Chen, A. J. Pearse, A. C. Kozen, M. A. Schroeder, K. E. Gregorczyk, S. B. Lee, G. W. Rubloff, *NNano*, **2014**, *9* 1031-1039.

Danksagung

Ich möchte als erstes Herrn Dr. Jürgen Finsterbusch danken, der die Anfertigung dieser Arbeit ermöglicht hat und mir während der gesamten Zeit bei allen Problemen mit Rat und Tat zur Seite stand. Des weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. Dieter Horns danken für die Betreuung und Begutachtung meiner Studienarbeit, Diplomarbeit und schlussendlich dieser Dissertation. Ferner möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Caren Hagner, Herrn Prof. Dr. Alexander Lichtenstein und Herrn Prof. Dr. Florian Grüner bedanken für die Bereitschaft die Prüfungskommission meiner Disputation zu bilden.

Bei meinem Bürokollegen Dr. Marco Lawrenz möchte ich mich für die angenehme Arbeitsatmosphäre bedanken, sowie bei ihm und bei Dr. Siawoosh Mohammadi für die anregenden Diskussionen und die Hilfsbereitschaft. Ferner gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Christian Büchel, der die Anfertigung dieser Arbeit und die Nutzung aller Hilfsmittel im Institut für Systemische Neurowissenschaften ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank gilt auch Andrey, meiner Freundin Julia sowie ihrem Vater Rüdiger für die Durchsicht und Rechtschreibkorrektur dieser Arbeit.

Zudem möchte ich mich bei allen Freunden bedanken die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben und dabei besonders bei Eike und Andrey für die immerwährende Hilfsbereitschaft und moralische Unterstützung.

Schlussendlich gilt mein spezieller Dank meiner Familie und dabei insbesondere meiner Mutter, die mir das Studium der Physik ermöglicht hat, und meiner Freundin Julia, die beide immer für mich da waren und mich in jeder Situation und Lage unterstützt haben.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Hamburg, den _____

Yasar Goedecke