Julius-Maximilians-
UNIVERSITÄT
WÜRZBURG
FAKULTÄT FÜR PHYSIK UND ASTRONOMIE

Diffusionstensor-Magnetresonanz-Tomographie des menschlichen Gehirns zur Rekonstruktion von Nervenfaserbahnen: Einfluss der nicht diffusionsgewichteten Bilder

Bachelor-Thesis

zur Erlangung des Grades Bachelor of Science

vorgelegt von

JAN-PHILIP GEHRCKE

angefertigt bei der

BIOMEDIZINISCHEN NMR FORSCHUNGS GmbH

am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen

Datum der Abgabe: 21. Dezember 2007

Betreuer:	**Prof. Dr. Jens Frahm (MPI Göttingen),**
	Dr. Sabine Hofer (MPI Göttigen),
	Dr. Klaus-Dietmar Merboldt (MPI Göttigen)
Prüfer:	**Prof. Dr. Peter Jakob (Universität Würzburg)**

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung....1

2 Grundlagen....3

2.1 Magnetresonanz-Tomographie (MRT)....3

2.1.1 Kernspins im Magnetfeld....3

2.1.2 Anregung....5

2.1.3 Relaxation....7

2.1.4 Spinecho....9

2.1.5 Ortskodierung....10

2.2 MRT und Diffusion....12

2.2.1 Anisotrope Diffusion in weißer Substanz....12

2.2.2 Sensibilisierung einer Sequenz für Diffusion....14

2.2.3 Bestimmung und Interpretation des Diffusionstensors....17

2.3 Die tSTEAM-Sequenz....19

3 Material und Methode....22

3.1 Probanden und Messinstrumente....22

3.2 Messsequenzen....23

3.3 Auswertung und verwendete Software....24

3.4 DeffCoN....25

4 Resultate und Diskussion....28

4.1 Optimierung der Messkonfiguration....28

4.1.1 anatomischer Verlauf der Fibertracks: Vergleich tSTEAM - EPI....28

4.1.2 Optimierung der Faserverfolgung am Corpus Callosum....30

4.2 Einfluss der nicht diffusionsgewichteten Bilder....35

4.2.1 Einfluss der Anzahl der B0-Bilder auf die Tracking-Ergebnisse....36

4.2.2 Quantifizierung der Tracking-Ergebnisse....38

4.2.3 Quantifizierung anhand der FA-Karten....40

4.2.4 Einfluss der Anzahl der B0-Bilder auf die FA-Karten....42

4.2.5 Andere Einflüsse....45

4.2.6 Fazit....52

5 Zusammenfassung und Ausblick....54

6 Danksagung....56

7 Literaturverzeichnis....57

8 Eidesstattliche Erklärung....60

1 Einleitung

Mithilfe von diffusionssensibilisierenden Magnetfeldgradienten ist es in der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie möglich, die durch die BROWN'sche Molekularbewegung verursachte Diffusion angeregter Protonen ortsaufgelöst zu messen. Bei der Diffusionstensor-Magnetresonanz-Tomographie (DTI, Diffusion Tensor Imaging) wird für jeden Voxel ein Diffusionstensor bestimmt, der für die Richtungsabhängigkeit der Diffusivität der Protonen im betrachteten Voxel charakteristisch ist. Die von diesem Tensor implizit gelieferten Informationen sind zahlreich. DTI eröffnet mehrere Möglichkeiten, diese Informationen - vollständig oder Teile davon - zu visualisieren. In der klinischen Diagnostik brachte DTI bereits einen enormen Fortschritt, indem es zur frühzeitigen Erkennung und Überwachung von neurologischen Störungen, wie z.B. Schlaganfällen, genutzt werden kann. Aber auch die Nervenfaserverfolgung mithilfe der Diffusionstensor-Magnetresonanz-Tomographie soll in der Zukunft eine immer größere Rolle spielen.

Für Wassermoleküle und andere Teilchen ist die Diffusion in den faserartigen Erregungsleitungen (Axonen) der Nervenzellen im Gehirn senkrecht zur Faser im Vergleich zur parallelen Richtung stark eingeschränkt. Dies ist sowohl auf die semipermeable Zellmembran, als auch auf die Myelinisierung der Axone zurückzuführen, sodass es zu einer räumlich anisotrop verteilten thermischen Bewegung der Teilchen kommt. Gibt es in einem Voxel also eine klare Vorzugsrichtung der Diffusionsbewegung, liegt ein Nervenbündel vor, dessen Ausrichtung am Diffusionstensor ablesbar ist.

Im Unterschied zu z.B. T_1-gewichteten Anatomiemessungen stellt bei DTI die weiße Substanz im Gehirn, welche überwiegend aus Axonen besteht, somit keine homogene Masse mehr dar. Mithilfe eines Faserverfolgungsalgorithmus' lassen sich anhand eines Tensordatensatzes einzelne Faserbahnen

verfolgen und auflösen. Dieses Verfahren der Nervenfaserverfolgung bezeichnet man auch als “Fibertracking” oder “Traktographie”.

Mithilfe der sogenannten tSTEAM-Messsequenz, welche derzeit in der Arbeitsgruppe BIOMEDIZINISCHE NMR FORSCHUNGS GmbH am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen weiterentwickelt wird, ist die Nervenfaserverfolgung - im Gegensatz zu z.B. EPI (Echo Planar Imaging)-basierten Sequenzen - im gesamten Gehirn anatomisch korrekt möglich. Realitätsgetreue anatomische Rekonstruktion der Nervenfasern ist notwendige Bedingung für einen klinischen Einsatz dieser Technik. Das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) der tSTEAM-Sequenz ist allerdings gering. Es müssen daher Optimierungsmaßnahmen gefunden werden, die eine sichere Faserverfolgung trotz des schwachen Messsignals gewährleisten.

Inhalt dieser Arbeit ist es, den Einfluss der nicht diffusionsgewichteten Bilder (sog. $B0$-Bilder) der Messung, die als Referenz für die Tensorbestimmung dienen, auf die Nervenfaserverfolgung festzustellen und die Optimierungsmöglichkeiten durch eine Mittelung mehrerer aufgenommener $B0$-Bilder zu untersuchen. Motiviert wurden derartige Verbesserungsversuche durch der Optimierungsphase vorangestellte Experimente, in denen u.a. die anatomische Genauigkeit für auf der tSTEAM-Sequenz basierende Messungen festgestellt wurde.

Das menschliche visuelle System per Fibertracking zu reproduzieren ist ein bedeutsames Ziel bei der Optimierung des gesamten Verfahrens. Denn zu zeigen, dass die Faserverfolung mit tSTEAM im Gegensatz zu gradientenrefokussierenden Sequenzen auch in von Suszeptibilitätsinhmogenitäten belasteten Gebieten - und dazu zählen Teile des visuellen Systems - funktioniert, ist ein wichtiger Fortschritt bei der Etablierung von tSTEAM. Daher soll die Traktographie des visuellen Systems auch im Rahmen dieser Arbeit getestet werden.

2 Grundlagen

In diesem Kapitel sollen die für das Verständnis der Arbeit notwendigen Grundlagen geliefert werden. Dies umfasst die Physik der Magnetresonanz-Tomographie (ausführlich nachzulesen in [1]), die Theorie zur Diffusionstensorbildgebung in biologischem Gewebe mittels Kernspinresonanz (ausführlich in [2]) und die Beschreibung der Messsequenz tSTEAM.

2.1 Magnetresonanz-Tomographie (MRT)

2.1.1 Kernspins im Magnetfeld

Atomkerne mit nicht verschwindendem Eigendrehimpuls (Spin) $\vec{L}$ besitzen ein magnetisches Moment $\vec{\mu}$, welches in Richtung von $\vec{L}$ weist. Die beiden Größen sind über das gyromagnetische Verhältnis γ verknüpft:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{L}$$

Die Proportionalitätskonstante γ ist charakteristisch für jedes Isotop der verschiedenen Elemente.

Die Komponente L_z eines Kernspins $\vec{L}$ mit der Spinquantenzahl I $(I = n \cdot 1/2, \quad n \in \mathbb{N})$ nimmt ein halbzahliges Vielfaches von $\hbar$ an:

$$L_z = m\hbar$$

Dabei ist m die magnetische Quantenzahl, welche $2I+1$ Werte annehmen kann $(-I, \ldots, 0, \ldots + I)$. Die z-Richtung wird durch den Feldvektor eines statischen, homogenen Magnetfeldes $\vec{B}_0$ definiert, welches von außen angelegt wird:

$$\vec{B}_0 = B_0 \vec{e}_z$$

Die z-Komponente μ_z des magnetischen Moments $\vec{\mu}$ verhält sich also wie $\mu_z = \gamma L_z = \gamma m \hbar$. Der Betrag E der Energie eines magnetischen Moments $\vec{\mu}$ im Magnetfeld $\vec{B}$ ist durch $E = \vec{\mu} \cdot \vec{B}$ gegeben. Diese Energiegleichung lässt sich im Falle des Feldes $\vec{B}_0$ auf $E(m) = \mu_z B_0 = \gamma m \hbar B_0$ reduzieren.

Für Wasserstoffatomkerne ^{1}H (Protonen), welche sich aufgrund der großen Häufigkeit im menschlichen Körper und aufgrund des hohen gyromagnetischen Verhältnisses zur Magnetresonanz-Tomographie (MRT) am besten eignen, gilt $I = 1/2$. Im Folgenden werden nur Wasserstoffatome betrachtet. Hieraus ergeben sich zwei mögliche magnetische Quantenzahlen m:

$$m_1 = -\frac{1}{2}; \quad m_2 = \frac{1}{2}$$

Somit kann μ_z sowohl positiv als auch negativ werden. Man spricht von paralleler bzw. antiparalleler Ausrichtung relativ zum äußeren Magnetfeld. Zu jeder Einstellung gehört ein eigenes Energieniveau (ZEEMAN-Aufspaltung im externen Feld). Die Differenz zwischen den beiden Energieniveaus, welche proportional zur Flussdichte des äußeren Feldes ist, ist bestimmt zu

$$\Delta E = |E(m_1) - E(m_2)| = \gamma \hbar B_0 .$$

Der Zustand der parallelen Ausrichtung des Kernspins zu $\vec{B}_0$ ist der energetisch günstigere. Wird nun eine Vielzahl von Wasserstoffkernen (wie sie in den später betrachteten Messobjekten vorhanden ist) betrachtet, also ein thermodynamisches Ensemble, lässt sich die Zustandswahrscheinlichkeit durch den Boltzmannfaktor beschreiben. Bei gegebener Temperatur T ist das Verhältnis der Anzahl N_1 der Kerne im höherenergetischen Zustand zur Anzahl N_2 der Kerne im unteren Energieniveau durch die Boltzmannverteilung gegeben [3], also:

$$\frac{N_1}{N_2} = \mathrm{e}^{-\frac{\Delta E}{k_B T}}$$

Da ΔE bei Raum- bzw. Körpertemperatur sehr klein gegenüber der vorhandenen Wärmeenergie ist, existiert ein extrem geringer Besetzungsüberschuss auf Seiten des günstigeren Niveaus, also der parallelen Ausrichtung. Somit entsteht eine Gesamtmagnetisierung $\vec{M}_0$ des Spinensembles. Diese makroskopische Magnetisierung ist die Messgröße in der Kernspintomographie.

Die Resonanzfrequenz ω_R für den Energieübergang eines Spins vom unteren ins höhere Niveau ist gegeben durch

$$\omega_R = \frac{\Delta E}{\hbar} = \gamma B_0$$

Die Kernspins führen nach dem klassischen Modell im externen Magnetfeld eine Präzessionsbewegung mit der Larmorfrequenz ω_L um die Richtung desselbigen aus. Die Larmorfrequenz entspricht der Resonanzfrequenz ω_R:

$$\omega_L = \gamma B_0$$

Für Wasserstoffkerne (Protonen) gilt bei einer Feldstärke von 2,9 T, wie sie in den Messungen verwendet wurde,

$$\omega_R = \omega_L = 123{,}47\ MHz\ .$$

2.1.2 Anregung

Im Gleichgewichtszustand des Spinensembles innerhalb einer Probe (z.B. biologisches Gewebe) verschwindet die Transversalkomponente der Magnetisierung $\vec{M}_0$, welche als Mittelung über alle magnetischen Momente des Ensembles zu verstehen ist:

$$\vec{M}_0 = M_0 \vec{e}_z$$

Mit einem sogenannten Anregungspuls oder RF-Puls (RF: radiofrequency) kann die Gesamtmagnetisierung aus ihrer zum $\vec{B}_0$-Feld parallelen Gleichgewichtslage ausgelenkt werden. Ein solcher Puls besteht in der Regel aus einem zirkular polarisierten Wechselfeld $\vec{B}_1(t)$ mit der Resonanzfrequenz ω_R als Trägerfrequenz. Die Polarisationsebene ist dann die Transversalebene (senkrecht zu $\vec{B}_0$). In herkömmlichen NMR-Aufbauten wird die zeitliche Änderung der transversalen Komponente von $\vec{M}_0$ nach Anregung als Messsignal verwendet. Die Änderung von $\vec{M}_0$, hervorgerufen durch ein Magnetfeld $\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_1$, wird in der klassischen Elektrodynamik durch folgende Differentialgleichung beschrieben [3]:

$$\frac{d\vec{M}_0}{dt} = \gamma \vec{M}_0 \times \vec{B}$$

Im mit der Larmorfrequenz um die z-Achse rotierenden Bezugssystem (x', y', z') verbleibt nur noch eine Komponente des $\vec{B}_1(t)$-Feldes, welche in z.B. x' - Richtung weist. Dann gilt:

$$\frac{d\vec{M}'_0}{dt} = \gamma B_1 \vec{M}'_0 \times \vec{e}'_x$$

Die Magnetisierung rotiert nun nach Lösen obiger Gleichung mit der Frequenz $\omega_M(t)$ um die x' - Achse:

$$\omega_m(t) = \gamma B_1(t)$$

Die Drehung von $\vec{M}_0$ um den sogenannten Kippwinkel α aus der longitudinalen Richtung (z -Richtung) durch einen amplitudenmodulierten Puls $B_1(t)$ der Dauer τ ist also gegeben durch

$$\alpha = \gamma \int_0^\tau B_1(t)\, dt\,.$$

Den Anregungspuls, welcher die Auslenkung der Magnetisierung um den Kippwinkel α verursacht, nennt man auch α -Puls.

Durch die Kippung erhält die Gesamtmagnetisierung eine transversale Komponente. Im rotierenden Koordinatensystem ist $\vec{M}_0$ konstant; im Laborsystem jedoch rotiert $\vec{M}_0$ mit der Larmorfrequenz ω_L um die z-Achse. Die transversale Komponente der Magnetisierung erzeugt dann ein in der Transversalebene schwingendes magnetisches Wechselfeld, welches durch Induktion mit Empfangsspulen aufgefangen und auf diesem Weg gemessen werden kann.

2.1.3 Relaxation

Nach einem anregenden α-Puls kehrt die ausgelenkte Magnetisierung durch Relaxationsprozesse wieder in ihren Gleichgewichtszustand, der longitudinalen Magnetisierung, zurück. Für die drei Komponenten M_x, M_y, M_z bedeutet das eine Abnahme der transversalen Komponenten M_x und M_y auf 0 und eine Zunahme der longitudinalen Komponente M_z auf M_0.

Die T_1-Relaxation ist der exponentielle Anstieg von M_z auf M_0 mit der Zeitkonstanten T_1, hervorgerufen durch eine Spin-Gitter-Wechselwirkung. Hier liegen durch Brown'sche Molekularbewegung verursachte Dipol-Wechselwirkungen als Ursache für stimulierte Energieübergänge (stimulierte Emission) vor [1]. Diese Energie wird an das Gitter (die Umgebung) abgegeben; mit dem Resultat einer Relaxation des Systems in den Gleichgewichtszustand.

Das Verschwinden der transversalen Komponenten wird als T_2-Relaxation bezeichnet. Dieser exponentielle Abfall findet mit der Zeitkonstanten T_2 statt und ist auf Dephasierung der zur Gesamtmagnetisierung beitragenden Spins durch Spin-Spin-Wechselwirkung zurückzuführen [1].

Da das externe Feld $\vec{B}_0$ in der Realität niemals perfekt homogen ist, kommen zu den für die T_2-Relaxation verantwortlichen Effekten noch die Inhomogenitäten des äußeren Feldes hinzu. Intrinsische Suszeptibilitätsschwankungen in der Probe führen außerdem zu weiteren Inhomogenitäten des Feldes. Zusammen führt dies auf eine gegenüber der $T2$-Relaxation noch schnellere T_2^*-Relaxation mit der Zeitkonstanten T_2^*. Jede zusätzliche Inhomogenität des Feldes führt zu einer ausgeprägteren Ortsabhänigkeit der Larmorfrequenz und somit zu schnellerer Dephasierung der beitragenden Spins.

Während T_1 im menschlichen Hirngewebe in vivo (bei lebendigem Organismus) bei einer äußeren Feldstärke von 2-3 T in der Größenordnung von einer Sekunde liegt, ist T_2 im Bereich von 60-100 ms und T_2^* zwischen 30 ms und 40 ms.

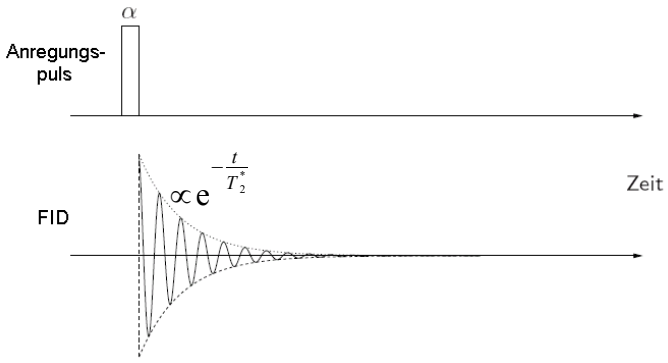


Abb. 2.1: Zeitlicher Verlauf des freien Induktionszerfalls (FID) nach Anregung. Anregungspuls schematisch dargestellt. Aus [8] (editiert).

Da nach einer Auslenkung der Magnetisierung $\vec{M}_0$ durch einen α-Puls der Betrag der transversalen Magnetisierung $\vec{M}_{xy}$ für die Größe der Induktionsspannung in der Empfangseinheit verantwortlich ist, fällt das gemessene Signal exponentiell mit der Zeitkonstanten T_2^* ab. Dieser Abfall wird auch FID (Free Induction Decay, siehe Abb. 2.1) genannt.

Es war BLOCHs Leistung [4], die oben aufgeführten Relaxationsprozesse mathematisch zu formulieren und somit die Bewegungsgleichung der Magnetisierung um phänomenologische Terme zur BLOCH-Gleichung zu erweitern:

$$\frac{d\vec{M}_0}{dt} = \gamma \vec{M}_0 \times \vec{B} - \frac{(M_z - M_0)\vec{e}_z}{T_1} - \frac{\vec{M}_{xy}}{T_2}$$

2.1.4 Spinecho

Kippt man, z.B. mit einem 90°-Puls, die Magnetisierung in die Transversalebene, erhält man zunächst den beschriebenen FID. Durch einen 180°-Puls, der nach der Zeit TE/2 eingestrahlt wird, werden im anschaulichen Modell alle zur Magnetisierung beitragenden Vektoren an einer in der Transversalebene liegenden Achse gespiegelt. Im weiteren zeitlichen Verlauf wirken sämtliche Magnetfeldinhomogenitäten durch diese Spiegelung genau entgegengesetzt auf die einzelnen Vektoren, sodass es nach der Zeit TE zu einer Rephasierung und somit zu Signalanstieg, dem sogenannten Spinecho (SE), kommt [1] (siehe Abb. 2.2). Der 180°-Puls wird aus diesem Grund auch Refokussierungspuls genannt. Die Amplitude dieses Spinechos ist im Vergleich zur Amplitude des FIDs mit der Zeitkonstanten T_2 gefallen, da die Dephasierung durch Spin-Spin-Wechselwirkung nicht umgekehrt wurde.

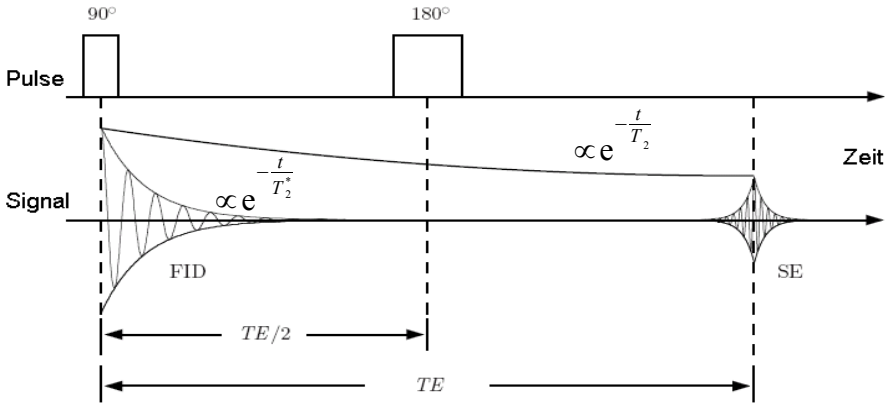


Abb. 2.2: Zeitlicher Signalverlauf beim Spinecho SE. Anregungspulse schematisch dargestellt. Aus [8] (editiert).

2.1.5 Ortskodierung

In bildgebenden MR (Magnetresonanz)-Verfahren ist es essentiell, nur bestimmte Teilvolumina einer Probe anzuregen bzw. möglichst exakte Kenntnis darüber zu haben, aus welchem - möglichst kleinen - Teilvolumen der Probe das gemessene Signal stammt.

In bildgebenden Verfahren werden zur Ortskodierung Magnetfeldgradienten $\vec{G}$ verwendet, welche dem statischen Magnetfeld $\vec{B}_0$ überlagert werden. Dadurch wird je nach Zeitpunkt, an dem ein solcher Bildgebungs-Gradient geschaltet wird, die Ortsabhängigkeit der Resonanzbedingung zur Anregung erreicht (selektive Schichtanregung), die Frequenz des ausgelesenen Signals ortsabhängig moduliert (Frequenzkodierung), bzw. den Spins eine bestimmte Phase aufgeprägt (Phasenkodierung).

Die Verschiebung $\Delta\omega_R$ der Resonanzfrequenz ω_R bei geschaltetem Gradienten $\vec{G}$ in Abhängigkeit des Ortes $\vec{r}$ berechnet sich zu

$$\Delta\omega_R = \gamma\,\vec{G}\cdot\vec{r}\ .$$

Bei der selektiven Schichtanregung ist während des Anregungspulses $\vec{B}_1(t)$ ein Gradient in einer bestimmten Richtung geschaltet. Die Resonanzfrequenz in Abhängigkeit des Ortes lautet nun

$$\omega_R(\vec{r}) = \gamma\,\vec{B}_0 + \gamma\,\vec{G}\cdot\vec{r}\ .$$

In allen Punkten in einer Ebene senkrecht zu der Gradientenrichtung ist die Resonanzfrequenz konstant. Die anzuregende Schicht wird nun bei bekannter Gradientenstärke durch die mittlere Frequenz ω_{anr} des α-Pulses ausgewählt. Die Dicke dieser Schicht hängt von der Frequenzbandbreite $\Delta\omega_{anr}$ des Pulses und der Gradientenstärke ab. Damit das Signal von allen Orten innerhalb der angeregten Schicht gleichermaßen beeinflusst wird, sollte das angeregte Schichtprofil möglichst rechteckig sein. Für den α-Puls bedeutet dies eine Amplitudenmodulation mit einer sinc-Funktion, da sich die

beiden Größen Ort und Frequenz per Fouriertransformation ineinander umwandeln.

Wird die Anregung auf eine bestimmte Schicht beschränkt, müssen innerhalb dieser noch weitere zwei Dimensionen kodiert werden, um das Messsignal eindeutig einem bestimmten Voxel zuordnen zu können. Dazu wird pro Schicht ein zweidimensionaler k-Raum aufgenommen, welcher durch zweidimensionale Fouriertransformation in das reale Bild der Schicht umgerechnet werden kann. In dem k-Raum "bewegt" man sich mithilfe von Magnetfeldgradienten [1].

Schaltet man während der Datenakquisition einen sogenannten Frequenzkodier- bzw. Auslesegradienten (i.d.R. orthogonal zum Schichtselektionsgradienten), wird die Präzessionsfrequenz der Spins entlang der Gradientenrichtung, also entlang einer weiteren Dimension, z.B. der k_x-Richtung, variiert. Das Signal baut sich dann aus den ortsabhängigen Frequenzkomponenten auf und ist entlang einer "k-Raum-Zeile" kodiert.

Um die zweite k-Raum-Dimension - k_y - zu kodieren, wird ein weiterer Gradient, der Phasenkodiergradient, verwendet. Dieser steht i.d.R. orthogonal zu beiden bisherigen Bildgebungsgradienten und wird zwischen Anregung und Akquisition geschaltet. Seine Stärke gibt die während des Auslesegradienten aufzunehmende k-Raum-Zeile vor, also die k_y-Koordinate. Um also N k-Raum-Zeilen aufzunehmen, muss der frequenzkodierte Auslesevorgang N mal für verschiedene Phasenkodiergradientenstärken wiederholt werden.

2.2 MRT und Diffusion

2.2.1 Anisotrope Diffusion in weißer Substanz

Das Gehirn ist in zwei übergeordnete Arten von Materie einzuteilen: die graue und die weiße Substanz. Die graue Substanz besteht vorwiegend aus Zellkörpern der im Gehirn angesiedelten Nervenzellen (Neuronen). Da diese Zellkörper (Soma) in der Oberflächenschicht (Rinde) des Gehirns liegen, ist die Hirnrinde graue Substanz. Die weiße Substanz hingegen bildet sich aus Axonen - den langen, faserartigen Fortsätzen der Neuronen, über die elektrische Impulse zur Erregung von z.B. Muskeln weitergeleitet werden. Das Axon eines Neurons ist, wie der Rest der Zelle, durch eine Zellmembran nach außen abgegrenzt. Durch biochemische Prozesse pflanzt sich entlang dieser Membran im Falle eines Reizes der elektrische Impuls fort. Um diesen eigentlich langsamen Prozess zu beschleunigen, sind um das Axon Myelinhüllen angeordnet, die die Übertragungsgeschwindigkeit des Reizes deutlich erhöhen (Abb. 2.3).

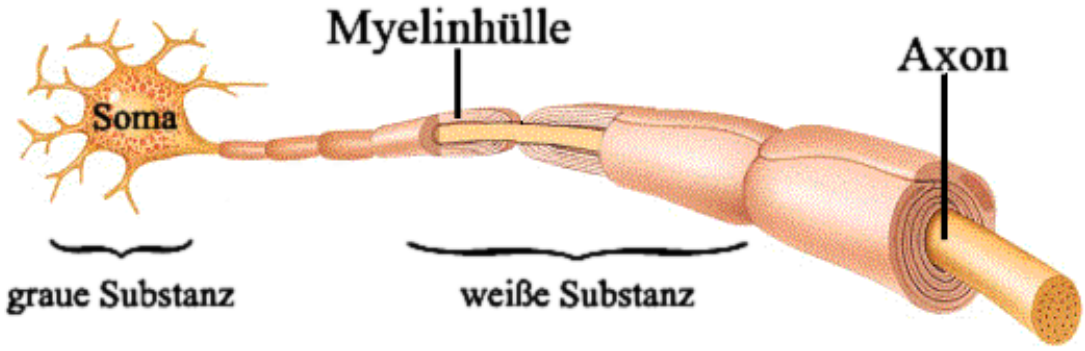


Abb. 2.3: Neuron mit Axon und isolierender Myelinhülle. Aus [22] (editiert).

Die Nervenzellen enthalten eine intrazelluläre Flüssigkeit, also auch Wasser und andere komplexe Moleküle und somit anregbare Protonen, welche sich - aufgrund der BROWN'schen Molekularbewegung - innerhalb der Zelle bewegen. Jedoch ist die Diffusion senkrecht zur Ausrichtung des Axons

durch die Zellmembran und die Myelinschicht behindert. Dies wird eingeschränkte Diffusion genannt. Moleküle werden teilweise an der Membran reflektiert oder passieren sie unter Umständen. Betrachtet man eine ausreichend große Diffusionszeit, werden Teilchen statistisch betrachtet parallel zur Faser längere Pfade zurücklegen als in senkrechter Richtung. Es liegt also eine räumliche Ansiotropie der Diffusion vor. Man erhält entlang der Faserrichtung eine höhere Diffusivität als senkrecht dazu (Abb. 2.4).

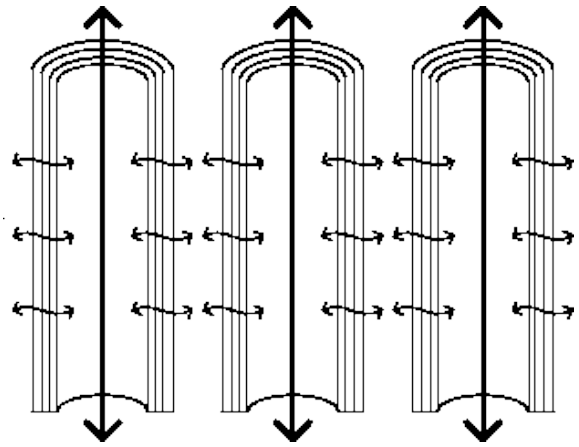


Abb. 2.4: Schematische Darstellung von drei Axonen im Querschnitt. Behinderung der Diffusion durch Zellmembran und Myelinschicht. Diffusivität parallel zu Fasern größer als senkrecht dazu (entsprechend der Pfeillänge). Aus [21] (editiert).

Dieser Zusammenhang wird ausgenutzt, um von der Anisotropie der Diffusion auf die Ausrichtung von Nervenfasern zu schließen und schließlich den Faserverlauf zu reproduzieren. Die graue Substanz weist keine bis nur geringfügig anisotrop diffusive Strukturen auf. So lässt hohe Diffusionsanisotropie im Gehirn im Idealfall immer auf Nervenfasern schließen.

Um Fibertracking (Nervenfaserverfolgung) durchzuführen, ist es also nötig, die Diffusivität der Protonen innerhalb eines Voxels für alle Richtungen zu beschreiben. Im mathematischen Modell wird dafür der klassische Diffusionskoeffizient D, der die Diffusion in einem isotropen Medium beschreibt, durch einen Diffusionstensor $\underline{\boldsymbol{D}}$ ersetzt. Das Diffusionsprozesse beschreibende

erste FICK'sche Gesetz würde dann lauten [2]:

$$\vec{j}(\vec{r},t) = -\underline{\boldsymbol{D}}\nabla\rho(\vec{r},t)$$

Es verbindet den Teilchenstrom $\vec{j}$ über den Diffusionstensor mit dem Konzentrationsgradienten $\nabla\rho$. Der Teilchenstrom muss also in dieser Beschreibung nicht zwangsläufig in Richtung der stärksten Änderung der Konzentration verlaufen.

2.2.2 Sensibilisierung einer Sequenz für Diffusion

Möchte man eine NMR-Sequenz für die Diffusion der für das Signal verantwortlichen Teilchen sensibilisieren (was bedeutet, dass das Messsignal von der Diffusion abhängen soll), kann man dies mit gepulsten Magnetfeldgradienten $\vec{G}(t)$ erreichen. In der von STEIJSKAL und TANNER [5] zu diesem Zweck entwickelten Spinecho-Sequenz (Abb. 2.5) wird vor und nach dem Refokussierungspuls ein Magnetfeldgradientenpuls der Dauer δ geschaltet. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Pulsen ist Δ.

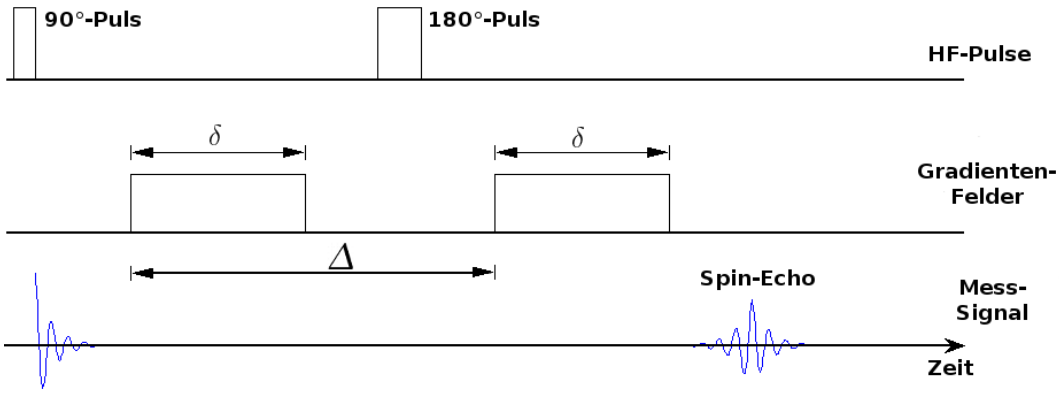


Abb. 2.5: Schema der Steijskal-Tanner-Sequenz, deren Messignal (das Spinecho) von der Bewegung der Teilchen abhängt. Aus [20] (editiert).

Der erste Puls markiert die angeregten Spins räumlich in der Gradientenrichtung. Dieser Vorgang wird als “Spin-Labeling” bezeichnet. Nach der diffusionsabhängigen Translation eines Spins innerhalb der Zeit Δ erhält dieser eine von der Translationslänge in Gradientenrichtung abhängige Phasenverschiebung durch den zweiten Gradientenpuls. Diese zum Anfangszustand relative Phasenverschiebung Φ eines Spins ist dann:

$$\Phi = \gamma \left[\int_0^{\delta} dt\, \vec{G}(t) \cdot \vec{r}(t) - \int_{\Delta}^{\Delta+\delta} dt\, \vec{G}(t) \cdot \vec{r}(t) \right]$$

Innerhalb eines Spinensembles, in dem die Spins unterschiedlichen Diffusionstrajektorien $\vec{r}(t)$ ausgesetzt sind, entsteht somit ein Phasenspektrum P_G. Dieses Spektrum ist charakteristisch für die Diffusionsprozesse in der Probe während der Messung.

Das gemessene Spinecho-Signal S_G ist aufgrund der Verteilung der Phasen gegenüber des Signals S_0 ohne Diffusionsgradienten abgeschwächt. Der relative Signalabfall bei gegebenem Gradienten zur Echozeit TE sei $A(\vec{G})$.

Der mathematische Zusammenhang zwischen P_G und A liegt nahe: Der relative Abfall ist durch das Integral über die mit dem Phasenspektrum gewichtete Exponentialfunktion im Komplexen gegeben:

$$A(\vec{G}) = \frac{S_0(TE)}{S_G(TE)} = \int_{-\infty}^{\infty} d\Phi\, P_G(\Phi, TE)\, \mathrm{e}^{i\Phi}$$

Diese einfache mathematische Betrachtung des Problems liefert die Begründung, warum in der STEIJSKAL-TANNER-Sequenz die Messgröße $A(\vec{G})$ entscheidend ist für die quantitative Bestimmung der Diffusivität in Richtung von $\vec{G}$.

Um aber aus dieser Größe den Diffusionskoeffizienten D oder gar den Tensor $\underline{\boldsymbol{D}}$ zu bestimmen, ist eine komplexere mathematische Beschreibung notwendig. TORREY [6] erweiterte dazu die beschriebene BLOCH-Gleichung um einen Diffusionsterm zur BLOCH-TORREY-Gleichung:

$$\frac{d\vec{M}_0}{dt} = \gamma \vec{M}_0 \times \vec{B} - \frac{(M_z - M_0)\vec{e}_z}{T_1} - \frac{\vec{M}_{xy}}{T_2} + \nabla \cdot (\underline{\boldsymbol{D}} \nabla \vec{M}) .$$

Wird diese Differentialgleichung für isotropes Medium (Koeffizient D statt Tensor $\underline{\boldsymbol{D}}$) gelöst, erhält man für den relativen Signalabfall:

$$A(\vec{G}) = \mathrm{e}^{-bD}$$

Dabei entspricht der hier verwendete (und bei diffusionssensitiven NMR-Messungen für gewöhnlich angegebene) b-Wert $b(TE)$. Er ist nur von der Stärke und Schaltungsdauer der Magnetfeldgradienten abhängig und berechnet sich auf der Basis folgender Definitionen:

$$b(t) := Tr(\underline{\boldsymbol{b}}(t)) = \gamma^2 \int_0^T dt\, G(t)^2 \; ; \quad \underline{\boldsymbol{b}}(t) := \int_0^T dt\, \vec{k}(t)\vec{k}(t)^T \; ; \quad \vec{k}(t) := \gamma \int_0^T dt\, \vec{G}(t)$$

Je länger die Gradienten geschaltet werden, bzw. je stärker sie sind, umso höher ist auch der b-Wert. Stärkere/längere Gradienten erhöhen die Diffusionswichtung der Messung und die durch Diffusion verursachte Phasenverschiebung. Somit ist mit einer Erhöhung des b-Wertes auch immer eine Verringerung der Signalintensität verbunden.

Im immer noch isotropen Modell ist der in der verwendeten Gradientenrichtung scheinbare Diffusionskoeffizient D durch grafische Auftragung von $\ln(S_G)$ über b bestimmbar. Es werden mindestens zwei Messpunkte benötigt: für gewöhnlich einer für $b = 0$, also ohne diffusionswichtende Gradienten (die sogenannte $B0$-Messung) und eine Messung mit Diffusionswichtung. Wird an diese Punkte eine Ausgleichsgerade gelegt, so entspricht deren negative Steigung dem scheinbaren Diffusionskoeffizienten.

Eine genügend große Diffusionszeit Δ sensibilisiert diese Messmethode für eine Anisotropie der Diffusion. Dann lässt sich im einfachsten Modell (zwei Bestimmungen der Koeffizienten: senkrechte bzw. parallele Gradientenrichtungen zum Faserverlauf) ein Unterschied der scheinbaren Koeffizienten in paralleler/senkrechter Richtung feststellen. Je länger Δ gewählt wird, umso deutlicher sollte der Unterschied werden, wie einfach geometrisch zu veranschaulichen ist.

2.2.3 Bestimmung und Interpretation des Diffusionstensors

Der Diffusionstensor $\underline{\boldsymbol{D}}$, eine $3\text{x}3$ - Matrix, ist aus thermodynamischen Gründen symmetrisch. Um ihn zu erhalten, bleiben im anisotropen Medium also nur sechs voneinander unabhängige Komponenten zu bestimmen. Dafür muss das beschriebene Experiment (Messung mit mindestens zwei verschiedenen b-Werten) N mal mit mindestens sechs linear unabhängigen Diffusionsgradientenrichtungen G_i durchgeführt werden, um das Gleichungssystem

$$\ln\left(\frac{S_{G_i}}{S_0}\right) = b_i \vec{g}_i{}^T \underline{\boldsymbol{D}} \vec{g}_i \quad mit \quad i = 1, \ldots, N \quad und \quad \vec{g}_i = \frac{\vec{G}_i}{|\vec{G}_i|}$$

nach den Komponenten des Tensors aufzulösen [7]. Es folgt aus der Betrachtung der BLOCH-TORREY-DGL für den anisotropen Fall.

Aufgrund von schlechten Signalqualitäten werden in der Praxis mehr als sechs unabhängige Diffusionsrichtungen untersucht. Die Komponenten des Tensors werden dann durch ein Minimierungsverfahren (numerische Lösung des Gleichungssystems) geschätzt. Dies kann auf lineare beziehungsweise nichtlineare Weise erfolgen. Die lineare Variante überzeugt durch wesentlich

kürzere Berechnungsdauer [8]. Der geringe Genauigkeitsnachteil gegenüber der nichtlinearen Methode fällt derzeit - verglichen mit allen anderen Problemen und Fehlerquellen des gesamten Messverfahrens - nicht ins Gewicht.

Nach der Bestimmung eines Tensors kann dieser diagonalisiert werden, um ihn interpretieren und den maximalen Informationsgehalt ausnutzen zu können. Aus den berechneten Eigenwerten $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ können neue, universelle Größen gewonnen werden:

- ADC (Apparent Diffusion Coefficient):
  So wird der über alle Richtungen gemittelte scheinbare Diffusionskoeffizient bezeichnet. Er berechnet sich zu

$$ADC = \bar{\lambda} = \frac{1}{3}(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)$$

- FA (Fraktionelle Anisotropie):
  Nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Ist ein Maß für die Anisotropie. 0 bedeutet vollständig isotrop, 1 wäre maximale Anisotropie. So berechnet sich der FA -Wert:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Der größte Eigenwert entspricht dem Diffusionskoeffizienten in Richtung der Faser. Der kleinste entspricht dem Koeffizienten senkrecht dazu. Zur Darstellung des Tensors wird oftmals ein Ellipsoid verwendet. Die drei Hauptachsen werden dann durch die Eigenvektoren des Tensors gebildet. Der Eigenvektor zum größten Eigenwert beschreibt die sogenannte MDD (Main Diffusion Direction). Durch die Darstellung der Ellipsoide, farbkodierten MDD-

Karten oder der graustufenkodierten FA-Karten können die Diffusionsdaten visualisiert werden und man gelangt zum DTI (Diffusion Tensor Imaging).

2.3 Die tSTEAM-Sequenz

Im Folgenden soll die für die Diffusionsmessungen hauptsächlich verwendete Sequenz, die DW-SSSTEAM (Diffusion-Weighted Single-Shot Stimulated Echo Acquisition Mode)-Sequenz erläutert werden.

Sie ist auch als diffusionsgewichtete Turbo-STEAM bzw. tSTEAM bekannt und basiert auf den Publikationen von NOLTE et al. ([9], [10]) aus den Jahren 1999/2000. Sie wird derzeit in der Arbeitsgruppe BIOMEDIZINISCHE NMR FORSCHUNGS GmbH am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen - wo sie auch erstmalig entworfen wurde - weiter optimiert.

Für die Datenakquisition des angeregten Volumens (einer Schicht) wird hier nur eine einzige Anregung benutzt (Single-Shot). Die Sequenz basiert auf stimulierten Echos (STE). Hierbei wird die Magnetisierung nach Anregung temporär longitudinal zwischengespeichert und unterliegt dann nur der $T1$-Relaxation, sodass für biologisches Gewebe lange Speicherzeiten möglich sind. Diese Magnetisierung lässt sich zur gewünschten Zeit (auch sukzessive) in die Transversalebene zurückkippen, um dann ein oder mehrere STE zu erzeugen.

Durch theoretische Betrachtungen zeigt sich, dass bei Verwendung des stimulierten Echos jedoch effektiv nur die halbe Signalintesität der temporär gespeicherten Magnetisierung nutzbar ist. Dieser Umstand und die Verwendung der Single-Shot-Technik lassen erkennen, warum das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR, singal to noise ratio) bei dieser Sequenz

schlechter ist, als bei anderen.

Der große Vorteil der Verfahrenstechnik ist jedoch die Robustheit gegenüber Artefakten/Verzerrungen, welche durch Suszeptibilitätsschwankungen hervorgerufen werden. Der Grund ist, dass während der Sequenz tSTEAM nur RF-Pulse zur Refokussierung verwendet werden. Bei anderen Sequenzen, in denen mit Magnetfeldgradienten refokussiert wird, kann dies bei Suszeptibilitätssprüngen nicht exakt gelingen. Nachfolgend ist ein bereits vereinfachtes Pulsschema der verwendeten Sequenz abgebildet (Abb. 2.6). Es sollen nur die wichtigsten Elemente erläutert werden.

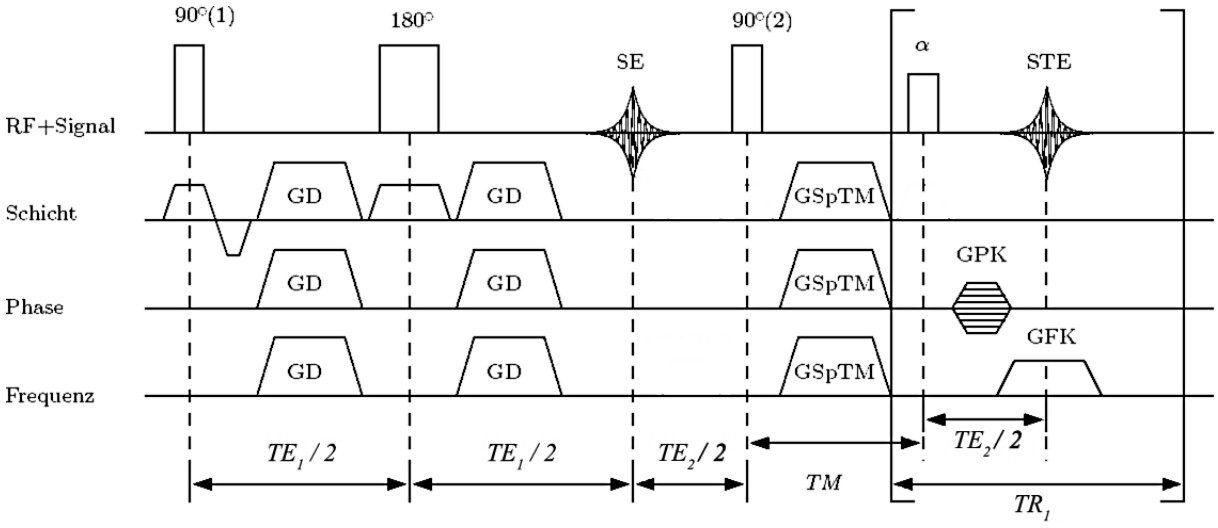


Abb. 2.6: vereinfachtes und nicht maßstabsgetreues Schema der tSTEAM-Sequenz: zeitlicher Verlauf der Pulse, Magnetfeldgradienten (in Schicht-, Frequenz- und Phasenkodierrichtung) sowie Echos. Bezeichnungen sind im Text erläutert. Aus [8] (editiert).

Nach schichtselektiver Anregung durch den ersten 90°-Puls sind um den 180°-Refokussierungspuls die diffusionswichtenden Gradienten GD nach Steijskal und Tanner angeordnet. Nach der Zeit TE_1 kommt es zum Spinecho SE. Der zweite 90°-Puls, der $TE_2/2$ nach SE eingestrahlt wird, dient der beschriebenen temporären Speicherung der Magnetisierung als Longitudinalkomponente. TE_2 ist somit die Echozeit des stimulierten Echos STE. Die Gradienten GSpTM sind sogenannte Spoilergradienten, welche jede noch bestehende transversale Magnetisierung vollständig dephasieren,

um ungewollten Echos vorzubeugen. Mit ihnen endet die Präparationsphase der Schichtakquisition. Nun findet im geklammerten Bereich die ortskodierte Aufnahme der Schicht statt. $TE_2/2$ nach einem α-Puls kommt es zum STE. Mit der Repetitionszeit TR_1 werden die α-Pulse wiederholt eingestrahlt, wobei der Kippwinkel α über die Zeit variiert wird, um die Amplituden der STE konstant zu halten. GPK und GFK sind Phasen- bzw. Schichtkodiergradienten. Ein aus mehreren Schichten bestehender Datensatz zu genau einer Gradientenrichtung wird per Definition in der Zeit TR_2 aufgenommen.

3 Material und Methode

In diesem Kapitel werden die experimentellen Konfigurationen (Scanner, Sequenzen, Probanden) und Auswertemöglichkeiten beschrieben, welche im Zuge der Arbeit genutzt wurden. Zu letzterem gehört die der Faserverfolgung dienende Software DeffCoN, mit der ein Großteil der Auswertungen durchgeführt wurde.

3.1 Probanden und Messinstrumente

Die Messungen wurden mit einem SIEMENS MAGNETOM TIM TRIO Kernspintomographen (Hauptmagnetfeld: $B_0 = 2{,}9\,T$, Abb. 3.1) an drei männlichen und zwei weiblichen gesunden Probanden im Alter zwischen 21 und 22 Jahren durchgeführt. Die Körperspule des Tomographen diente als Sendespule. Es standen eine 8-Kanal- und eine 12-Kanal-Kopfspule zum Signalempfang zur Verfügung.

Abb. 3.1: Siemens MAGNETOM Trio. Aus [19]

3.2 Messsequenzen

Für jeden Probanden wurde eine Anatomieaufnahme des gesamten Kopfes durchgeführt, welche als Referenz für erstellte Nervenfasermodelle dienen sollte. Diese Anatomiereferenz wurde mit folgenden Sequenzparametern aufgenommen:

- Sequenz: 3D FLASH (Fast Low Angle Shot)
- Zeiten: $TR = 10{,}55\,ms\,;\quad TE = 4{,}24\,ms$
- Kippwinkel: $\alpha = 17°$
- Auflösung: $1\,mm$ isotrop ($1\,mm \times 1\,mm \times 1\,mm = 1\,mm^3$)
- Partitions: 160-176; Field of View (FOV): $224\,x\,256\,mm^2$

Der überwiegende Teil der Diffusionsmessungen wurde mit der im Abschnitt 2.3 beschriebenen tSTEAM-Sequenz durchgeführt. Aufgrund der aktuellen Entwicklungsarbeit an der Sequenz war diese in der verwendeten Form gerade erst in das SIEMENS-System implementiert worden. Die verwendeten Standardparameter lauten:

- Sequenz: tSTEAM, 24 bidirektionale Gradientenrichtungen;
  Partial Fourier: 5/8;
  45 k-Raum-Linien pro Schicht
- Zeiten: $TE_1 = 50{,}94\,ms\,;\quad TE_2 = 9{,}2\,ms\,;$
  $TR_1 = 8{,}85\,ms\,;\quad TR_2 = 23{,}2\,s\,;$
  $464\,ms$ Akquisitionsdauer pro Schichtbild
- Kippwinkel: $\alpha_1 = 6{,}6° \,;\, \ldots \,;\, \alpha_{45} = 90°$
- Auflösung: $2\,mm$ isotrop
- Schichten: Anzahl: 50; Field of View (FOV): $144\,x\,192\,mm^2$
- Messzeit: Gesamtzeit $T = 9:40\,min$
  ($1 \times b = 0\,;\, 1 \times b \neq 0 \times 24\,Richtungen \rightarrow T = 25 \times TR_2$)

Die Parameter der in den Abschnitten 4.1.1 und 4.1.2 angesprochenden diffusionsgewichteten EPI-Sequenz lauten:

- Sequenz: EPI, diffusionsgewichtet
  Partial Fourier: 7/8
- Zeiten: $TE = 91\,ms;\ TR = 23\,s$ (bei 50 Schichten)
- Auflösung: $2\,mm$ isotrop
- Schichten: Anzahl: 50; Field of View (FOV): $192\,x\,192\,mm^2$

Eventuelle Abweichungen von dieser Konfiguration werden gesondert erwähnt. Die für die Diffusionsmessungen verwendeten Richtungsschemata der Magnetfeldgradienten werden noch diskutiert.

3.3 Auswertung und verwendete Software

Die Steuerung der Apparatur und die Aufnahme der Daten erfolgte über Siemens SYNGO - die Standard-Software für MR-Geräte von SIEMENS. Die Auswertung der Diffusionsdaten wurde mit DeffCoN (siehe Abschnitt 3.4) auf einem separaten Rechnersystem durchgeführt. Um Datensätze in eine für DeffCoN auswertbare Form zu bringen, waren teilweise Veränderungen der Datenstruktur nötig, welche ebenfalls mit SYNGO realisiert wurden. Dazu zählten vor allen Dingen das Aufteilen von Mosaikbildern in Einzelschichtbilder, das Bilden des arithmetischen Mittels aus mehreren Datensätzen und das Zusammensetzen von Einzelbildern zu neuen Datensätzen wurden ebenfalls mit SYNGO umgesetzt. Dabei wurde auf genaue Protokollierung geachtet, um alle Arbeitsschritte und die exakte Zusammensetzung von Datensätzen reproduzieren zu können.

3.4 DeffCoN

DeffCoN (effective Diffusion Coefficient Navigator) ist eine von Matthias KÜNTZEL entworfene Plattform zur Auswertung und Visualisierung von DTI-Daten [8].

Die Software wertet einen diffusionsgewichteten Datensatz (im DICOM-Format) anhand der ihr gelieferten Parameter aus. In diesen muss das Diffusionsschema definiert sein. Dazu zählen die verschiedenen Diffusionsgradientenrichtungen (in Form von Vektoren) und die verschiedenen bei der Messung verwendeten b-Werte (die Diffusionswichtungen). Mit relativen Wichtungskoeffizienten wiederum kann man die Bestandteile eines Datensatzes für die Tensorschätzung unterschiedlich wichten. Besteht das eingebrachte $B0$-Bild z.B. aus fünf gemittelten Einzelbildern, der Rest des Datensatzes jedoch aus einer Einzelmessung, bekommt $b=0$ den Wichtungskoeffizienten 5, während die diffusionsgewichteten Teile den Koeffizienten 1 erhalten. Es besteht die Möglichkeit, die Schichtbilder vor der Bestimmung des Diffusionstensors mit einem dreidimensionalen Gaußfilter zu glätten. Dabei werden Voxel mit ihrer Umgebung (Radius $1\,mm$) interpoliert [8]. Die Bestimmung bzw. Schätzung des Diffusionstensors in einem Voxel kann entweder durch lineare Regression oder durch einen nichtlinearen Fit erfolgen (siehe Abschnitt $2.2.3$).

Das Programm bestimmt, basierend auf der Diagonalisierung der Diffusionstensoren, auch den FA-Wert und die Hauptdiffusionsrichtung MDD für jeden Voxel (siehe Abschnitt $2.2.3$). Diese Daten können auf FA-Karten (kodiert nach Graustufen) und MDD-Karten (nach Farbkodierung) visualisiert werden. Es ist möglich Schwellwerte zu definieren, sodass z.B. in einer MDD-Karte nur Voxel ab einem bestimmten FA-Wert gezeichnet werden. Weiterhin lässt sich zusätzlich ein Referenz-Anatomiedatensatz einladen, der als Hintergrund hinter jede Art von Darstellung zu legen ist, um die Ergebnisse

mit der Anatomie korellieren zu können.

Mithilfe von Zeichenwerkzeugen lassen sich auf den gezeigten Karten ROIs (Region Of Interest) definieren. Das bedeutet, dass man eine Menge von Voxeln aus einer oder mehreren Schichten markieren und einem ROI hinzufügen kann. Für ein ROI lassen sich Statistiken anzeigen, beispielsweise der Mittelwert und die Standardabweichung der FA-Werte in den Voxeln des ROI. Diese Statistiken wurden in jedem einzelnen Fall, in dem ein ROI für eine Auswertung definiert wurde, aufgenommen.

Für das Fibertracking steht der FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking)-Algorithmus zur Verfügung. Nähere Informationen in [11]. Hier wird von einem Startgebiet ausgegangen (als ROI definiert) und unter ständiger Überprüfung der Abbruchbedingungen der Faserverlauf verfolgt. Zu den Abbruchbedingungen zählt das Unterschreiten eines minimalen FA-Wertes in einem Voxel und das Überschreiten der maximalen Abweichung der MDD, die von einem Voxel zum nächsten erfolgen darf. Die auf diese Weise erzeugten Tracts (Faserverläufe) werden in einem 3D-Modell angezeigt und farblich nach ihrer Orientierung kodiert. Blau steht für inferior-superior; rot für links-rechts; grün für anterior-posterior.

Es lassen sich bestimmte Faserverläufe selektieren, indem neben einem Startgebiet ein Zielgebiet als ROI definiert wird, sodass nur Faserverläufe angezeigt werden, die beide ROIs passieren (AND-Verknüpfung). Genauso lassen sich zwei ROIs auch durch NAND verknüpfen, sodass unerwünschte Fasern ausgeschlossen werden können.

Entstehende Bilder, Karten und 3D-Modelle können durch einen eingebauten Bildexport gespeichert werden. Die Arbeitsoberfläche ist beispielhaft in Abb. 3.2 dargestellt, die für gewöhnlich angewandte Auswertemethodik in Abb. 3.3 bebildert.

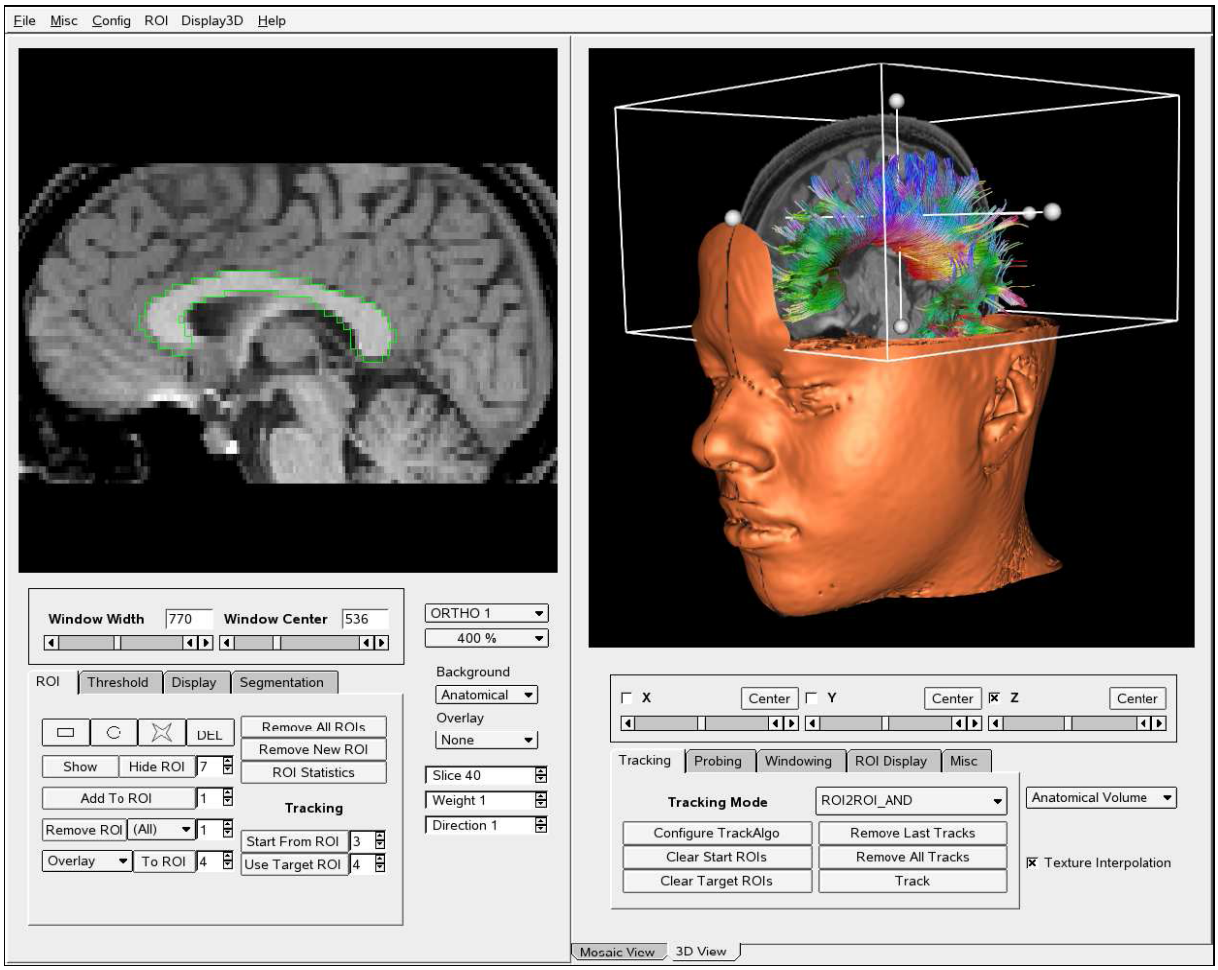


Abb. 3.2: Arbeitsoberfläche von DeffCoN. Linker Teil: 2D (Schichtansichten/ROI-Definition); hier: sagittale Ansicht, Hintergrund: Anatomiedatensatz, darüber grün markiertes ROI. Rechter Teil: 3D-Modellierung/Tracking-Ergebnisse. Hier: farbkodierte Faserverfolgung ausgehend vom beschriebenen ROI. Aus [8].

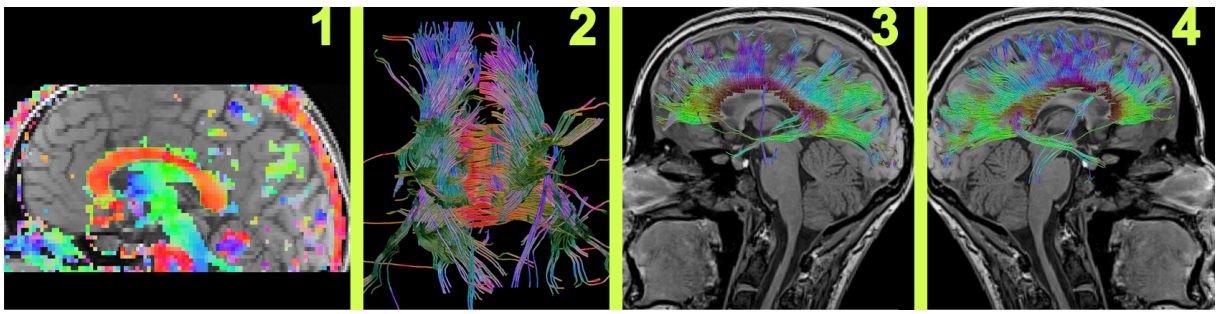


Abb. 3.3: 1) Mittsagittale Schicht mit Anatomiehintergrund. Farbkodierte MDD-Karte darübergelegt (nur Voxel mit FA > 0.15). Gut sichtbar: rot eingefärbtes Corpus Callosum (MDD rechts-links, hohe FA-Werte). CC als ROI markiert. 2) Frontale Ansicht des Fibertracks ohne Hintergrund mit Start-ROI aus dem ersten Bild. 3) Gleicher Fibertrack, jedoch von links betrachtet; mit Anatomie-hintergrund. 4) Fibertrack von rechts betrachtet; mit Anatomiehintergrund.

4 Resultate und Diskussion

4.1 Optimierung der Messkonfiguration

In diesem Teil sollen wichtige Optimierungen und Anpassungen der Messbedingungen erläutert werden, welche in der ersten Phase der Arbeit durchgeführt wurden. Dazu zählt der Vergleich der Anatomie der Tracking-Ergebnisse zwischen tSTEAM und EPI, sowie eine Untersuchung der Auswirkung des Diffusionsgradientenschemas. Die Ergebnisse dieses Arbeitsabschnitts motivieren die Verwendung und weitere Verbesserung der auf dem Scannersystem neu implementierten tSTEAM-Sequenz und sind grundlegende Erkenntnisse, die als Basis für die folgenden Arbeitsphasen dienten. Sämtliche Diffusionsmessungen, die in diesem Teil beschrieben werden, wurden mit den b-Werten $b_{1,2}=0,\ 1000\ s/mm^2$ durchgeführt.

4.1.1 anatomischer Verlauf der Fibertracks: Vergleich tSTEAM - EPI

Eine Möglichkeit, diffusionsgewichtete Daten aufzunehmen, ist eine diffusionsgewichtete Echo Planar Imaging (EPI)-Sequenz. Dieser Sequenztyp liefert ein besseres SNR als tSTEAM. Jedoch entstehen hier starke Verzerrungen der Bilder an Stellen nicht konstanter Suszeptibilität. Diese sind auf die verwendeten Gradientenechos in der EPI-Sequenz zurückzuführen. (siehe Abschnitt 2.3). Der Vergleich der anatomischen Wiedergabe durch beide Sequenzen wurde durch Messungen angestellt und wird im Folgenden für eine ausgewählte Schicht kurz dargestellt (Abb. 4.1).

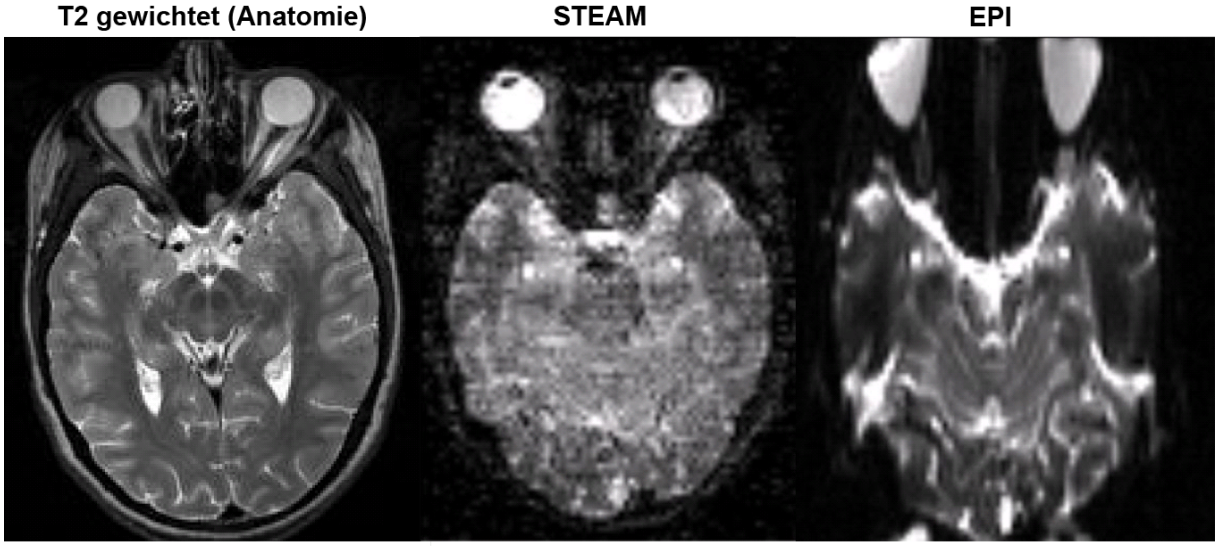


Abb. 4.1: Anatomische Aufnahmen des Gehirns eines gesunden Probanden. Gezeigt ist jeweils eine transversale Schicht auf der Höhe des optischen Nerves. Schichtaufnahme mit verschiedenen Methoden (links: Anatomie-Sequenz mit T2-Wichtung als Referenz; Mitte: STEAM; rechts: EPI)

Der Vorteil von tSTEAM gegenüber EPI bezüglich der korrekten Darstellung der Anatomie ist eindeutig. An Rändern von Hohlräumen (z.B. Nasennebenhöhlen) ist die Anatomie im EPI-Bild deutlich (hier besonders in anterior-posterior Richtung / Phasenkodierrichtung) verzerrt. Der optische Nerv, ausgehend von den Augen, ist aufgrunddessen nicht zu erkennen; im Gegensatz zum tSTEAM-Bild.

Dass die tSTEAM-Sequenz anatomisch korrekte Daten liefert, motiviert Lösungen zu suchen, mit denen trotz schlechtem SNR der Rohdaten eine zuverlässige Faserverfolgung durchführbar ist. Das gilt insbesondere bei Aufgabenstellungen, die eine Verfolgung von Nervenfasern in von Suszeptibilitätsinhomogenitäten belasteten Gebieten, wie z.B. die Verfolgung des optischen Nervs, beinhalten. Es folgte also eine Phase, in der die Messbedingungen unter diesem Gesichtspunkt optimiert wurden.

4.1.2 Optimierung der Faserverfolgung am Corpus Callosum

Das Corpus Callosum (CC) ist ein großes Nervenbündel, welches die beiden Hirnhälften (Hemisphären) verbindet (Abb. 4.2). Es besitzt in der mittsagittalen Schicht eine klare Vorzugsrichtung (rechts-links) und ist damit ein Teil des Gehirns, der sich zu Fibertracking-Testzwecken sehr gut eignet: es liegt über einen großen Bereich ein hoher FA -Wert vor und aufgrund der anatomischen Struktur lässt sich das CC in DeffCoN gut durch ein ROI markieren (auch im Rückblick auf Abb. 3.3 gut zu erkennen).

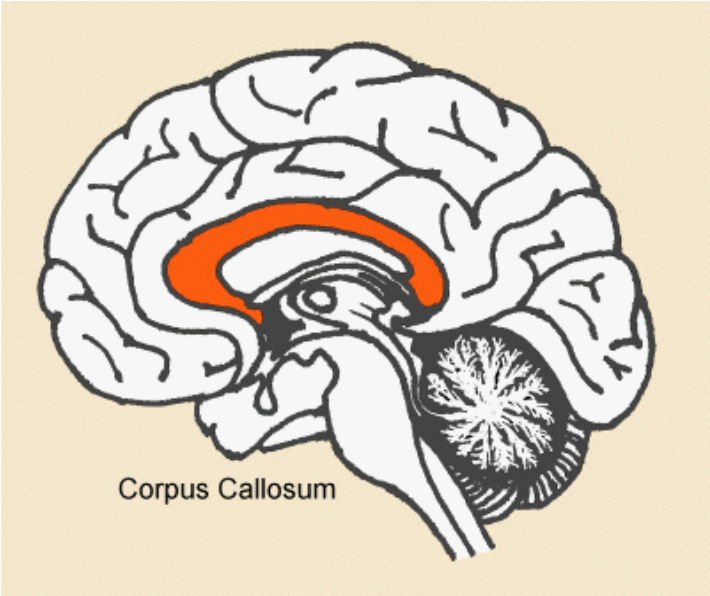


Abb. 4.2: sagittaler Schnitt durch die Mitte des Gehirns. Corpus Callosum orange markiert. Aus [23].

Zunächst sollte der Einfluss der verwendeten Kopfspule auf die Faserverfolgung an einem Probanden untersucht werden. Wegen der oben genannten Vorteile ist das Fibertracking am Corpus Callosum gut für schnell durchführbare Vergleiche geeignet. Daher wurde der folgende Kopfspulenvergleich und auch die folgenden Vergleichsmessungen anhand von CC-Tracks durchgeführt.

Einfluss der Kopfspule:

Das Start-ROI für die Tracks war das CC. Es wurden für die 8- und 12-Kanal-Kopfspulen jeweils zwei gleiche Messungen gemacht und das arithmetische Mittel gebildet. Die Resultate sind in Abb. 4.3 gezeigt.

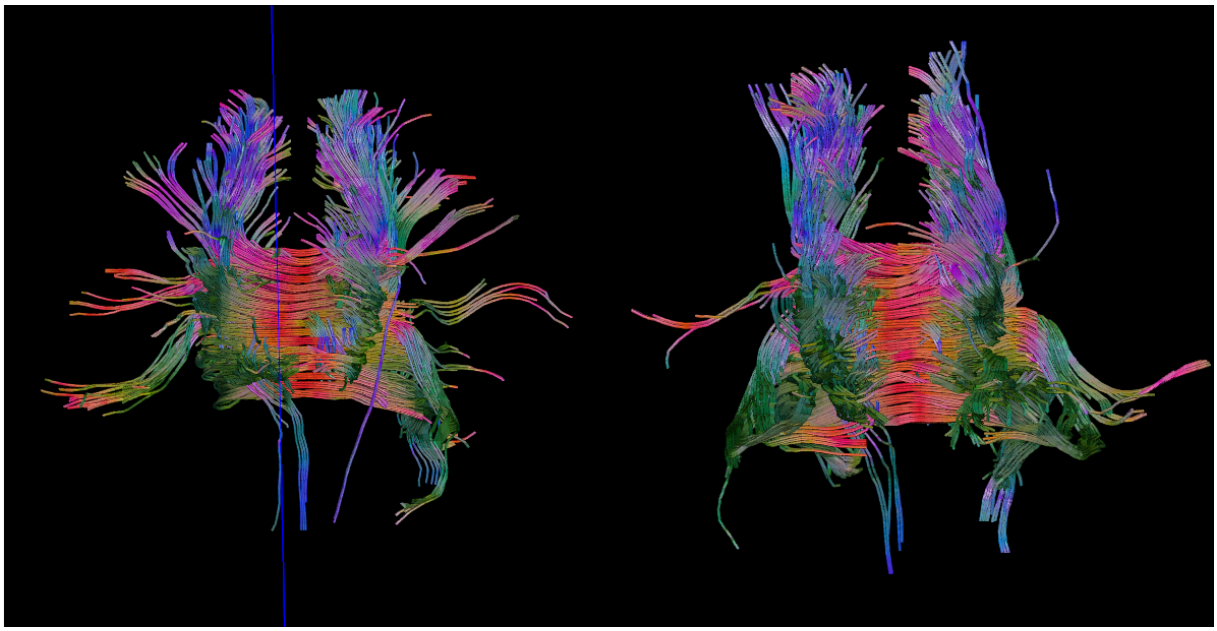


Abb. 4.3: frontale Ansicht der Nervenfaserverfolgung mit Startgebiet im CC beim selben Probanden. links: 12-Kanal-Spule; rechts: 8-Kanal-Spule.

Man erkennt deutlich, dass die Verbindung von rechts nach links (rot kodiert) effektiv und korrekt gefunden wurde. Man erkennt aber auch, dass im linken Bild mehr falsch positive Fasern (die nicht der realen Anatomie entsprechen) gezeichnet sind, als im rechten. Ebenso sind die Fasern in inferior-superior Richtung (blau kodiert) im rechten Bild stabiler, dichter gepackt und länger. Das gleiche Ergebnis lieferte ein Blick von der Seite. Die 8-Kanal-Kopfspule produzierte augenscheinlich bessere Ergebnisse, als die 12-Kanal-Kopfspule. Dies ist auf die kompaktere Bauform zurückzuführen: Bei der 8-Kanal-Spule sind die Empfängerspulen dichter am Kopf positioniert, sodass mehr Signal aufgefangen wird. In den Arbeiten von Petzschner [12] und Reiserer [13] wurde dieser Umstand mit einer SNR-Betrachtung quantifiziert

und bestätigt. Im Folgenden wurden die Messungen also mit der 8-Kanal-Spule durchgeführt.

Mit obiger Betrachtungsweise - dem CC-Tracking (Faserverfolgung am Corpus Callosum) - entstand der Eindruck, dass die Faserverfolgung besser gelingt, wenn der Proband mit dem Kopf bis zum hinteren Ende in der Spule liegt. Dies lässt sich wiederum mit dem Abstand Spule-Objekt und mit einem größeren Füllfaktor der konisch geformten Spule erklären.

Einfluss des Gradientenschemas:

Anhand einer diffusionsgewichteten EPI-Sequenz wurde der Einfluss des Diffusionsgradientenschemas mit 24 Richtungen gegenüber des standardmäßigen Siemens-Schemas mit 20 Richtungen untersucht. Das eigens implementierte Vektorschema besteht aus den Normalenvektoren der Flächen zweier Dodekaeder (je 12 Flächen). Die Dodekaeder sind so gegeneinander verdreht, dass sich eine symmetrische Verteilung der Gradientenrichtungen ergibt (Abb. 4.4).

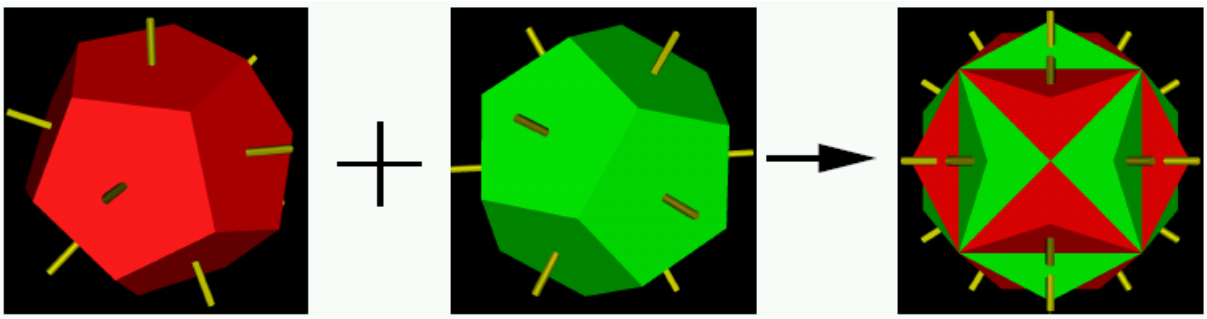


Abb. 4.4: Zusammensetzung des Gradientenschemas aus den Flächennormalenvektoren von zwei zueinander verdrehten Dodekaedern. Aus [8].

Weiterhin wird durch die Verdrehung erreicht, dass die Gradientenrichtungen nicht, wie bei dem 20er-Schema, linear unabhängig sind, sondern bidirektional: Jede Richtung wird zwei mal untersucht, jedoch mit verschiedenem

Vorzeichen. Von dieser impliziten Mittelung wird eine positive Auswirkung auf die Genauigkeit der Tensorschätzung erwartet.

An einem Probanden wurden zwei Messungen durchgeführt:

- Messung 1: diffusionsgewichtete EPI-Sequenz mit 20er Schema
- Messung 2: diffusionsgewichtete EPI-Sequenz mit 24er Schema

Im Ergebnis zeigen sich Unterschiede in den Tracks zu Gunsten des 24er-Schemas. Die Zahl der falsch positiven Fasern sinkt hier sehr deutlich im Vergleich mit dem 20er-Schema. Auch wirken die bestehenden Fasern stabiler.

Da zu jedem definierten ROI auch immer eine Statistik über die markierten Voxel betrachtet wurde, fiel auf, dass zwischen tSTEAM und EPI eine vom Richtungsschema unabhängige große Differenz im innerhalb des CC über alle Voxel gemittelten ADC-Wert existiert. Während bei der EPI-Aufnahme $1{,}2 * 10^{-9} m^2/s$ gemessen werden, sind es bei tSTEAM nur $0{,}8 * 10^{-9} m^2/s$. Diese Abweichung ist erheblich und konnte mehrfach reproduziert werden. Erwartet wird ein mittlerer Wert von etwa $0{,}7 - 1{,}0 * 10^{-9} m^2/s$ für Wassermoleküle in der weißen Substanz. Das Messergebnis ist also ein Argument für tSTEAM und das verwendete 24er Richtungsschema.

Einfluss der Anzahl der gemittelten Datensätze:

Da Messrauschen statistisch betrachtet mit der Wurzel aus der Zahl der verwendeten Messungen sinkt, sollte sich das SNR durch Mittelung über mehrere gleiche Messungen verbessern. Es wurde daher der Einfluss der Anzahl der gemittelten Datensätze N auf die Tracking-Ergebnisse untersucht. Aus vier exakt gleich aufgenommenen Datensätzen eines Probanden

konnte so $N = 1,2,3,4$ realisiert werden. Dabei wurden fast alle möglichen Paarungen realisiert. Die arithmetische Mittelung der Daten wurde mit der Siemens SYNGO-Software vorgenommen. Die qualitative Betrachtung der Faserverfolgungen des CC für diese vorbehandelten Datensätze ergibt, dass sich von $N = 1$ auf $N = 2$ die größten Veränderungen ergeben. Die Tracks zu den einzelnen Datensätzen ($N = 1$) weisen kleine Unterschiede und falsch positive Fasern an verschiedenen Stellen auf. Die Zahl der falsch positiven Fasern nimmt für $N = 2$ ab und die Dichte derjenigen Fasern, von denen angenommen wird, dass sie korrekt seien, nimmt zu. Von $N = 2$ auf $N = 3$ gibt es noch einige leichte Verbesserungen. Dies war unter der in diesem Fall erfüllten Voraussetzung, dass der Proband auch zwischen den einzelnen Messungen extrem ruhig liegt, zu erwarten. Jedoch ist das über die sich ergebende sehr lange Messzeit von einem Patienten nicht zu verlangen. Hier muss in den meisten Fällen eher mit Verschlechterung des Ergebnisses durch Bewegung des Patienten gerechnet werden. Bei $N = 4$ muss sehr genau hingesehen werden, um noch Abweichungen zu finden. Da es nicht gewährleistet und auch nicht zumutbar ist, dass ein Patient/Proband 3 oder mehr Messungen ohne Bewegung durchhält ($3 \times 9 : 40 \, min$), wurde $N = 2$ als Standard für zukünftige Messungen verwendet.

Optimierung des Skalierungsfaktors:

Die Messapparatur speichert die gemessene Signalintensität für jeden Voxel im DICOM-Standard ab. Hier stehen 4096 (12 bit) diskrete Graustufenwerte zur Verfügung, um die Intensität zu kodieren. Im Rahmen der Implementierung einer Messsequenz auf dem Gerät, hat man durch einen Skalierungsfaktor Einfluss darauf, wie stark der zur Verfügung stehende Wertebereich ausgenutzt wird. Um an dieser Stelle keinen Flaschenhals für die Genauigkeit der Messdaten über die Portierung ins DICOM-Format hin zur Auswertung in DeffCoN zu riskieren, machte es Sinn, diesen Faktor im

Programmcode der tSTEAM-Sequenz zu verfünffachen. Durch Testmessungen wurde bestätigt, dass dies eine breite und mittige Ausnutzung des verfügbaren Wertebereichs gewährleistet.

Einfluss der Diffusionswichtung:

Prinzipiell muss abgewägt werden zwischen möglichst kurzer Messzeit, eindeutigen Ergebnissen und möglichst hohem SNR: Durch hohe Diffusionszeit, starke Gradienten und somit hohe b-Werte wird die Diffusionswichtung der Messung erhöht. Damit sollte die Richtungsabhängigkeit (Anisotropie) der Diffusion am deutlichsten zu messen sein. Wie im Grundlagenteil beschrieben, bedeuten hohe b-Werte aber (gewollten) Signalverlust. Somit wird bei hoher Diffusionswichtung im Punkte SNR eingebüßt. Es ist ein Optimum zwischen SNR und Richtungsabhängigkeit der Diffusionsmessung zu finden. Mit diesem Problem beschäftigte sich LICHTNER [14].

4.2 Einfluss der nicht diffusionsgewichteten Bilder

Die sogenannten $B0$-Bilder sind die nicht diffusionsgewichteten Bilder einer Messung. In ihnen ist die Signalintensität für jeden Voxel ohne angelegten Diffusionsgradienten kodiert. Somit dient ein $B0$-Bild während der Diffusionstensor-Bestimmung als “Referenzbild”. Es ist einleuchtend, dass ein Bewertungsverfahren immer nur so gut sein kann, wie die entsprechende Referenz. Daher gab es zwei Ziele für die folgende Arbeitsphase: den Einfluss dieser Referenz bzw. das Optimierungspotential festzustellen und sie mit den vorhandenen Mitteln zu verbessern.

Über die DTI-Messung gesehen sind die $B0$-Bilder die Bilder des höchsten

SNR. Da aber auch sie mit der tSTEAM-Sequenz aufgenommen werden, ist dieses nicht besonders groß. Nimmt man äußere Einflüsse (Entwicklungsstand der Sequenz,Versuchsaufbau) als konstant an, lassen sich die nicht diffusionsgewichteten Daten - zumindest theoretisch - noch durch arithmetisches Mitteln mehrerer $B0$-Bilder aufbessern.

4.2.1 Einfluss der Anzahl der B0-Bilder auf die Tracking-Ergebnisse

Unter der Annahme, dass das SNR mit der Wurzel der Anzahl der einfließenden Messungen steigt, soll zunächst der Einfluss der Anzahl der $B0$-Bilder auf CC-Tracking-Ergebnisse untersucht werden. Die Zusammensetzung der zu diesem Zweck ausgewerteten Datensätze lautet folgendermaßen (b in Einheiten von $s\ mm^{-2}$):

- Fall I: $1\times b = 0;\ 1\times b = 500;\ 1\times b = 1000$
- Fall II: $3\times b = 0;\ 1\times b = 500;\ 1\times b = 1000$
- Fall III: $5\times b = 0;\ 1\times b = 500;\ 1\times b = 1000$
- Fall IV: $7\times b = 0;\ 1\times b = 500;\ 1\times b = 1000$
- Fall V: $9\times b = 0;\ 1\times b = 500;\ 1\times b = 1000$

Am selben Probanden wurden zu Beginn der Messung neun $B0$-Bilder aufgenommen. Je nach Fall wurden dann (1, 3, 5, 7, 9) dieser nicht diffusionsgewichteten Bilder zu einem neuen, einzelnen Bild arithmetisch gemittelt. Fügt man die sich ergebenden fünf $B0$-Bilder jeweils mit den diffusionsgewichteten Daten zu einem neuen Datensatz zusammen, ergeben sich fünf verschiedene Datensätze - einer für jeden genannten Fall. Diese wurden dann mit DeffCoN gleichartig ausgewertet. Lediglich die in Abschnitt 3.4 beschriebenen Wichtungskoeffizienten wurden entsprechend des obigen Fallschemas variiert (mit den an die Software übergebenen Parametern).

Die Frontansichten der Tracks sind nun für vier Fälle (I, II, IV, V) abgebildet:

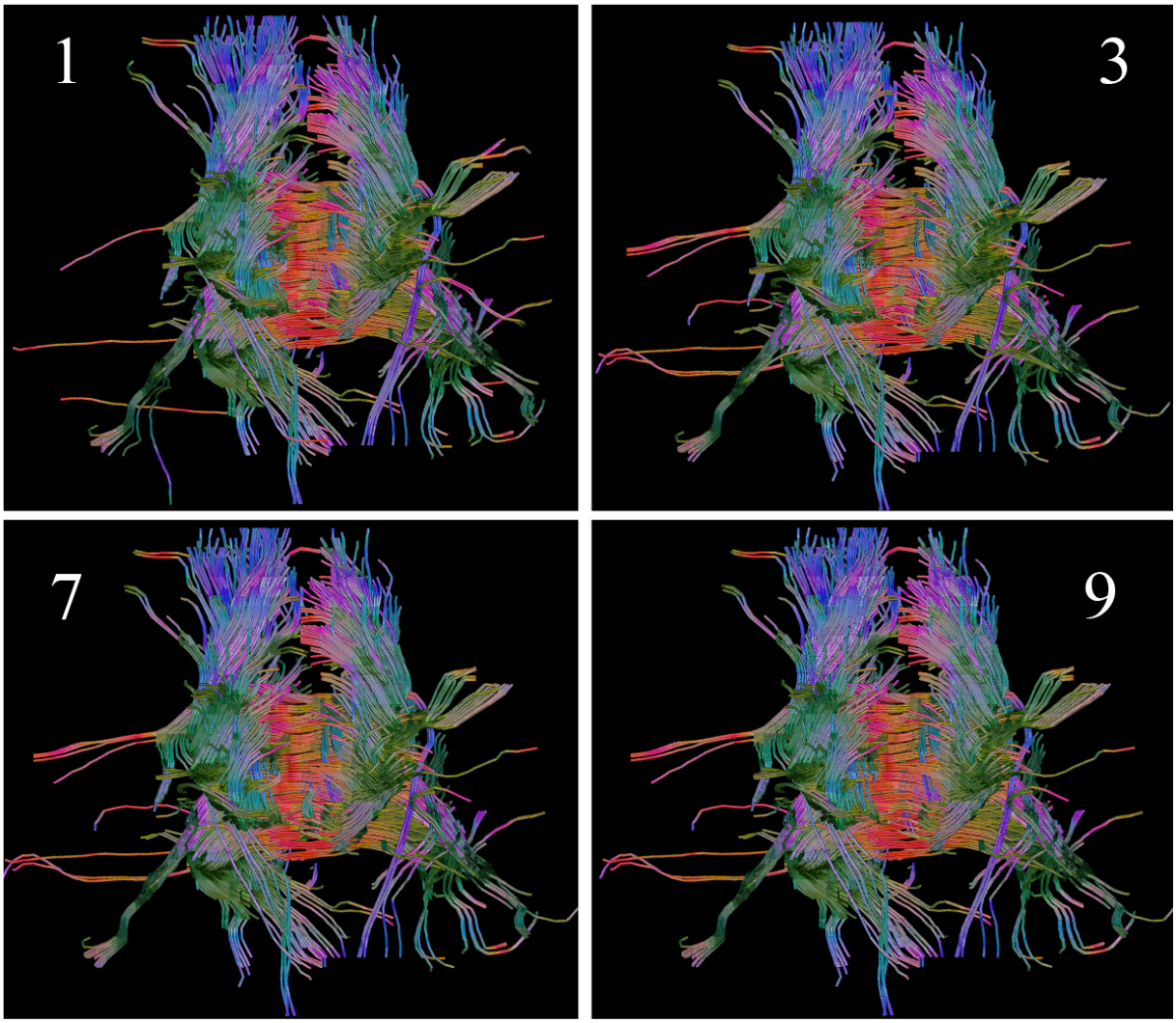


Abb. 4.5: Nervenfaserverfolgung des CC in Frontansicht. links oben: 1 B0-Bild; rechts oben: 3 B0-Bilder; links unten: 7 B0-Bilder; rechts unten: 9 B0-Bilder. Farbkodierung, wie in Abschnitt 3.4 beschrieben.

Während im Schritt von einem auf drei gemittelte $B0$-Bilder noch (nahezu vernachlässigbare) Veränderungen sichtbar sind, sucht man diese in den folgenden Schritten praktisch vergeblich. Der erste naheliegende Schluss aus dieser Messung ist, dass mehr als drei verwendete $B0$-Bilder unter den verwendeten Messbedingungen und Auswertemethoden keinen Sinn machen. Da die Einbeziehung von mehr als einem nicht diffusionsgewichteten Bild einen - wenn auch extrem kleinen - Einfluss zeigte, sollen im

Ergebnis, auch um der Statistik zu genügen, bei zukünftigen gleichartigen Messungen 2-3 $B0$-Bilder aufgenommen werden, zumal dadurch die Gesamtmesszeit nur unwesentlich verlängert wird. Nach dieser Messung verbleibt jedoch der Wunsch, die Auswirkung der Anzahl der $B0$-Bilder besser quantifizieren zu können. Dieses Problem wird im folgenden Abschnitt ($4.2.2$) diskutiert.

Wird für die Anzahl der diffusionsgewichteten Messungen N_{dg} das in allen ausgewerteten Fällen zweimal angewendete 24er Gradientenschema betrachtet ($2 \times b \neq 0$), ergibt sich $N_{dg} = 48$. Dem Ergebnis der Messung zufolge sei die Anzahl der nicht diffusionsgewichteten Messungen für das bestmögliche Resultat $N_{ndg} = 2$. Daraus ergibt sich ein Verhältnis $N_{dg} / N_{ndg} = 24$. JONES et al. fanden die optimale Schätzung des Diffusionstensors in weißer Substanz durch Messungen und theoretische Betrachtung für ein Verhältnis $N_{dg} / N_{ndg} \approx 9$ [15]. Allerdings wurde dort die EPI-Technik verwendet. Das genaue Ergebnis von JONES et al. ist laut eigener Aussage nicht allgemeingültig; dennoch überraschte hier, dass mehr gemittelte $B0$-Bilder scheinbar keinen Einfluss auf das Resultat haben; schließlich wurde die Existenz eines optimalen statistischen Verhältnisses zwischen nicht diffusionsgewichteten und diffusionsgewichteten Daten postuliert.

4.2.2 Quantifizierung der Tracking-Ergebnisse

Möchte man den Einfluss einer Größe oder eines freien Parameters auf die Faserverfolgung quantifizieren, wäre es wünschenswert, dieses direkt am Endergebnis - den visualisierten Traktographien - tun zu können. Leider ist aber gerade die Reproduzierung der Anatomie nicht direkt messbar: Eine Messgröße, wie z.B. das Verhältnis zwischen korrekten und falsch gefun-

denen Fasern kann nicht angegeben werden. Dafür müsste die Tracking-Software auf eine sicher korrekte Referenz zurückgreifen können. Diese liegt jedoch nicht vor. Aufgrund von anatomischen Differenzen zwischen verschiedenen Individuen kann es eine solche allgemeingültige Referenz auch gar nicht geben. Und eine andere Möglichkeit diese individuell und in vivo zu erstellen, als durch Fibertracking beruhend auf diffusionsgewichteten NMR-Messungen, ist nicht vorhanden.

In Visualisierungen, wie z.B. der Abb. 4.5 , sind Anhaltspunkte für die Qualität des Resultates vorhanden. Es sind jedoch Augenscheinlichkeiten und vermittelte Eindrücke eines von einer Software erstellten Bildes/Modells auf den Betrachter. Dieser muss die Frage beantworten, wieviele und welche der gefundenen Fasern richtig und falsch sind. Bekannt sind i.d.R. aber nur große Nervenbündel und markante Faserverläufe, die durch histochemische Färbemethoden im post-mortem Hirn gefunden wurden und in der Literatur über die Anatomie des menschlichen Nervensystems zu finden sind. Selbstverständlich wurden mit dieser Methodik auch detaillierte Strukturen aufgelöst. Doch niemand ist imstande einen echten Abgleich mit einer logischen falsch/richtig-Klassifikation für jedes einzelne Nevernbündel durchzuführen zwischen den Ergebnissen der klassischen Färbemethoden und den Fibertracking-Visualisierungen. Schließlich bleibt die Individualität jedes Organismus' immer ein freier Parameter. Außerdem erhofft man sich durch DTI-Messungen neue Erkenntnisse gegenüber denen, die auf alten Verfahren beruhen. Neues darf daher auch nicht als Falsches gelten. So gelang es Hofer und Frahm in vivo durch DTI die bisherig anerkannten Annahmen über den funktionellen Aufbau des Corpus Callosum, welche mittels histologischer Techniken getroffen wurden, teilweise zu widerlegen und ein neues Schema zu erstellen [16].

Dem Betrachter bleibt letztendlich nur die Möglichkeit einer Klassifikation nach mehr oder weniger wahrscheinlich korrekt gefundenen Fasern. Das ist

aber zu wenig für eine empirische Betrachtung des Einflusses einer Größe, bei der ein Bezug auf Messwerte Bedingung ist.

Den Tracking-Algorithmus außen vor zu lassen und lediglich die Tensordaten zu betrachten ist eine naheliegende Möglichkeit auf der Suche nach quantifizierbaren Ergebnissen. Schließlich sollte die Güte der Faserverfolgung direkt mit der Zuverlässigkeit der bestimmten Tensoren zusammenhängen. Da für den FACT-Algorithmus eine deutliche Hauptdiffusionsrichtung innerhalb der Voxel nötig ist, um überhaupt mögliche Wege zu finden, sollen nun die FA-Karten der Messungen genauer untersucht werden. Schließlich bedeutet eine hohe fraktionelle Anisotropie eine große Richtungsabhängigkeit der Diffusion im Voxel.

4.2.3 Quantifizierung anhand der FA-Karten

Um eine Vorstellung davon zu erhalten, wie gut die Tensordaten aus den verwendeten Diffusionsdatensätzen wirklich sind und wie die $B0$-Bilder sie beeinflussen, bietet es sich an, bei deaktiviertem Gaußfilter eine Betrachtung der FA-Karten vorzunehmen. Der Gaußfilter interpoliert - wie im Abschnitt 3.4 beschrieben - die Rohdaten, was natürlich auch die FA-Karten verändert, wie später diskutiert wird. Bei aktivem Filter wäre ein verfälschter Eindruck die Folge.

Es fiel auf, dass DeffCoN teilweise Voxel mit $FA > 1$ ausgibt. Per Definition sind aber nur Werte im Intervall $[0,1]$ sinnvoll und zugelassen (siehe $2.2.3$). Rücksprache mit dem Autor der Software ergab, dass Tensoren bei starkem Messrauschen physikalisch unsinnig bestimmt werden könnten. Dann sei der Tensor negativ definit (mindestens eine Unterdeterminante det der Matrix mit $det < 0$) und $FA > 1$. Diese Eigenschaft kann genutzt werden, um die

Gesamtzahl der Voxel N_{ges} mit der Anzahl der Voxel N_{err} einer unphysikalischen Lösung zu vergleichen. Je besser das SNR des Datensatzes ist, desto geringer sollte die Anzahl der unphysikalischen Voxel N_{err} im Vergleich zur korrekten Anzahl N_{korr} ausfallen.

DeffCoN bietet die Möglichkeit alle Voxel, die bestimmte Schwellwerte über-/unterschreiten, aus einem ROI zu entfernen (siehe Abb. 4.6). Außerdem ist die Anzahl der markierten Voxel ablesbar. Wird also eine äußere Umrandung für ein ROI gezeichnet, die Anzahl abgelesen, dann Voxel mit $FA>1$ ausgeschlossen und noch einmal abgelesen, ist der gewünschte Vergleich anstellbar. Da sich ROIs auch speichern lassen, funktioniert dieses Vorgehen auch bei mehreren Datensätzen mit genau demselben ROI. Handelt es sich weitergehend um strukturell dieselben Datensätze, wie z.B. die fünf Fälle aus 4.2.1 , markiert ein einmal gepeichertes ROI datensatzübergreifend anatomisch immer die exakt selben Voxel des zu untersuchenden Gebiets. Aufgenommene Statistiken werden dann auch über einen Datensatz hinaus vergleichbar.

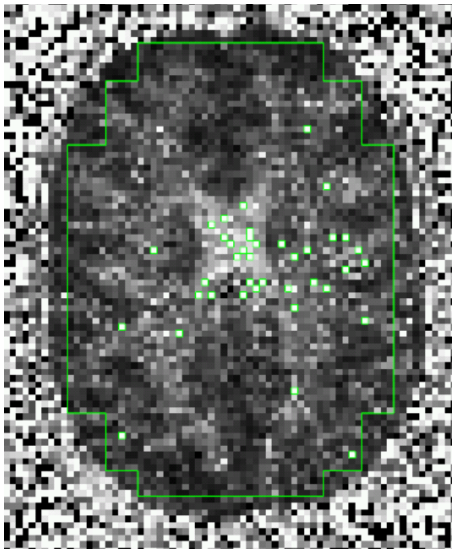


Abb. 4.6: FA-Karte einer ausgewählten transversalen Schicht. Dunkel: niedriger FA -Wert; Hell: hoher FA -Wert. Die grüne äußere Umrandung (ROI) des Gehirns ist für alle Datensätze der Untersuchung die selbe. Innerhalb dieser erkennt man die - wegen $FA>1$ - ausgenommenen Voxel als ebenfalls grün umrandet. Außerhalb des Gehirns sind die FA -Werte der Voxel vom Hintergrundrauschen geprägt.

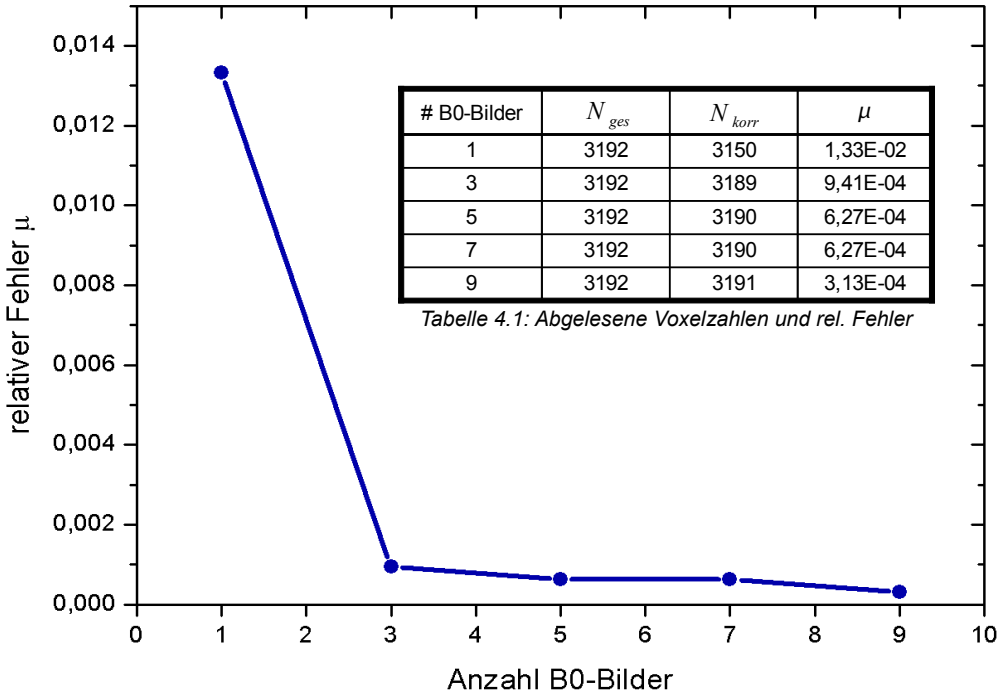
4.2.4 Einfluss der Anzahl der B0-Bilder auf die FA-Karten

Das Verhältnis der beiden Größen N_{korr} und N_{err} konnte mit dem beschriebenen Verfahren in Abhängigkeit der Anzahl der gemittelten $B0$-Bilder in einem Datensatz untersucht werden. Die qualitative Betrachtung aus $4.2.1$ sollte somit quantifiziert werden.

Verwendet wurden dieselben Datensätze, wie in $4.2.1$; also fünf Fälle. Für (1,3,5,7,9) $B0$-Bilder wurden N_{ges} und N_{korr} abgelesen und der relative Fehler μ bestimmt:

$$\mu = \frac{N_{err}}{N_{korr}} = \frac{N_{ges} - N_{korr}}{N_{korr}}$$

Die Ergebnisse sind im Folgenden tabellarisch und graphisch dargestellt.



# B0-Bilder	N_{ges}	N_{korr}	μ
1	3192	3150	1,33E-02
3	3192	3189	9,41E-04
5	3192	3190	6,27E-04
7	3192	3190	6,27E-04
9	3192	3191	3,13E-04

Tabelle 4.1: Abgelesene Voxelzahlen und rel. Fehler

Graph 4.1: relative Anzahl der fehlerbehafteten Voxel aufgetragen über der Anzahl der gemittelten B0-Bilder.

Nachfolgend sind vier FA-Karten der obigen fünf Fälle abgebildet.

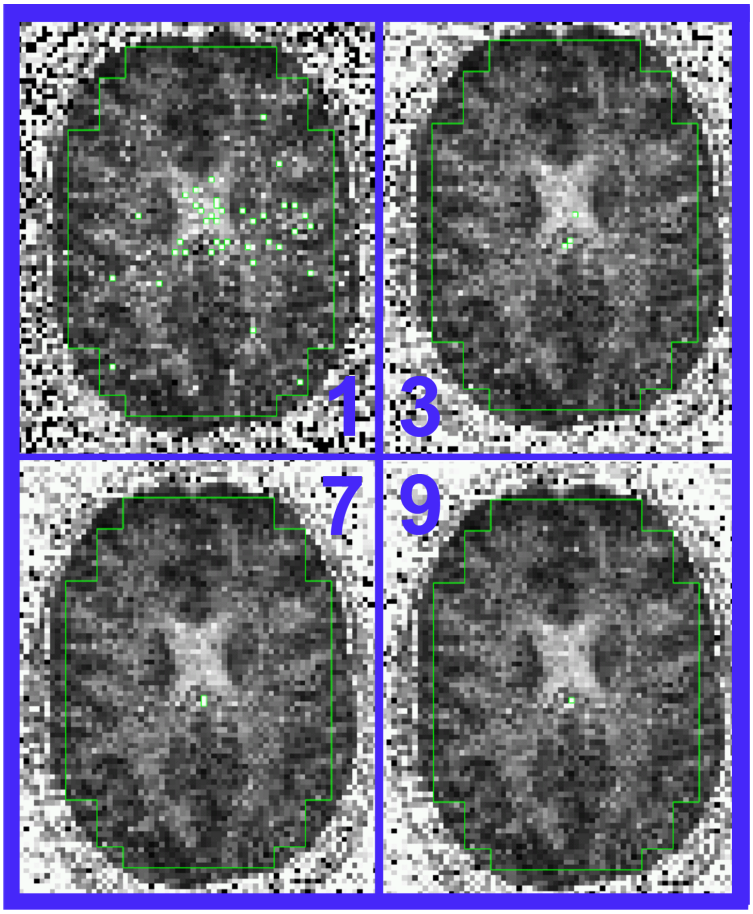


Abb. 4.7: Dargestellt sind vier FA-Karten der gleichen transversalen Schicht für 1, 3, 7 bzw. 9 gemittelte B0-Bilder, für die N_{korr} und N_{ges} abgelesen wurden. Grün eingezeichnet ist jeweils das ROI zur Bestimmung der Voxelzahlen.

Während der relative Fehler für ein einbezogenes $B0$-Bild noch knapp über einem Prozent liegt, ist er bei drei verwendeten nicht diffusionsgewichteten Bildern auf etwa ein Promille abgefallen und verändert sich danach nicht mehr signifikant.

Dieses Resultat bestätigt die Beobachtungen aus Teil $4.2.1$. Es veranschaulicht darüberhinaus sehr gut, wie effektiv die arithmetische Mittelung verrauschter Daten grobe Fehler, die ihre Ursache in mangelndem SNR finden, ausgleichen kann. In der Praxis bewirkt jedoch anscheinend eine

immer weitere Erhöhung der Anzahl der zur Mittelung herangezogenen Datensätze nicht unbedingt eine weitere Verbesserung - wie von der Theorie vorhergesagt wird: Während zu Beginn noch 42 Voxel fehlerhaft sind, sind es bei drei einbezogenen $B0$-Bildern bereits nur noch 2. In einer weiteren, gleichartigen Auswertung einer anderen Messreihe verblieben 3 fehlerbehaftete Voxel. Weitergehende Mittelungen können also in dieser Hinsicht kaum mehr etwas bewirken. Bei Betrachtung der Abbildung 4.7 und unter Einbezug des Ergebnisses aus 4.2.1 ist sichtbar, dass sich aber auch an der Aussagekraft der Daten nichts weiter ändert. Das könnte ja passieren, obwohl irgendwann alle Voxel einen per Definition korrekten FA-Wert haben. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass 2-3 Mittelungen grobe Fehler beseitigen können. An der grundlegenden Qualität der Aufnahmen, welche durch die Aufnahmetechnik beschränkt ist, kann eine Verwendung vieler gemittelter nicht diffusionsgewichteter Bilder offenbar fast nichts ändern.

“Grundlegende Qualität” ist wiederum nicht spontan quantifizierbar. Gute Faserverfolgung ist aber sicherlich dann möglich, wenn schon anhand der FA-Karten eine deutliche Trennung zwischen weißer und grauer Substanz sichtbar ist. Scharfe Abgrenzungen, harter Kontrast und detailliert aufgelöste - immer noch helle - “Fingerchen” oder “U-Fibers” (Verzweigungen) von dem Fasergewebe hinein in die Hirnrinde wären optimal. Dann ist regelrecht vorstellbar, entlang welcher Wege FACT laufen könnte.

In Abbildung 4.7 ist der verzweigte Verlauf des anisotropen Gewebes (hell) bis nach außen hin in allen Karten zu erkennen. Zentral verlaufen die vom Corpus Callosum (auch als weißer Balken bekannt) ausgehenden, stark gerichteten Nervenbündel. Hier wurde die höchste Anisotropie festgestellt. Mit zunehmender $B0$-Bildanzahl wirken die Strukturen homogener. Vereinzelte dunkle Pixel inmitten eines hellen Bereiches, z.B. im weißen Balken, werden eliminiert. Die FA-Karten des Datensatzes für sieben bzw. neun

Mittelungen sind praktisch gleich. Von drei auf sieben Mittelungen offenbart sich eigentlich nur ein Unterschied in der Helligkeit um das Gehirn herum; hier mittelt sich aber lediglich das Messrauschen zu einem immer stabiler werdenden sinnlosen Ergebnis. Das ist auch beim Schritt von einer auf drei Mittelungen gut sichtbar. Der Kontrast zwischen anisotropen und isotropen Voxeln bzw. die Schärfe der Abgrenzungen verbessert sich nicht für mehr einfließende Mittelungen: Wachsende Homogenität der Flächen bringt hier verschwommene Kanten mit sich. Die Mittelung bewirkt offenbar auch, dass das Bild ingesamt heller wird, was für stellenweise - im Vergleich zur Realität - zu hohe FA-Werte sprechen könnte. Diese Beobachtungen erklären, warum durch viele Mittelungen zwar unphysikalische Voxel minimiert werden, sich aber nichts an der angesprochenen grundlegenden Qualität ändert.

4.2.5 Andere Einflüsse

Allgemein etabliert ist die Vorgehensweise, die Rohdaten mithilfe eines Gaußfilters vor der Tensorbestimmung zu interpolieren (s. 3.4). Die Anwendung dieses Filters auf einen Datensatz (der den obig betrachteten Daten gleichwertig ist) ergibt unter Einbezug nur eines $B0$-Bildes folgende FA-Karte:

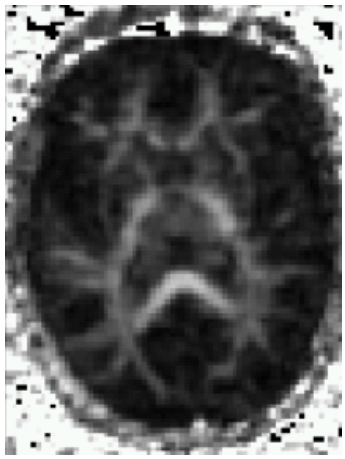


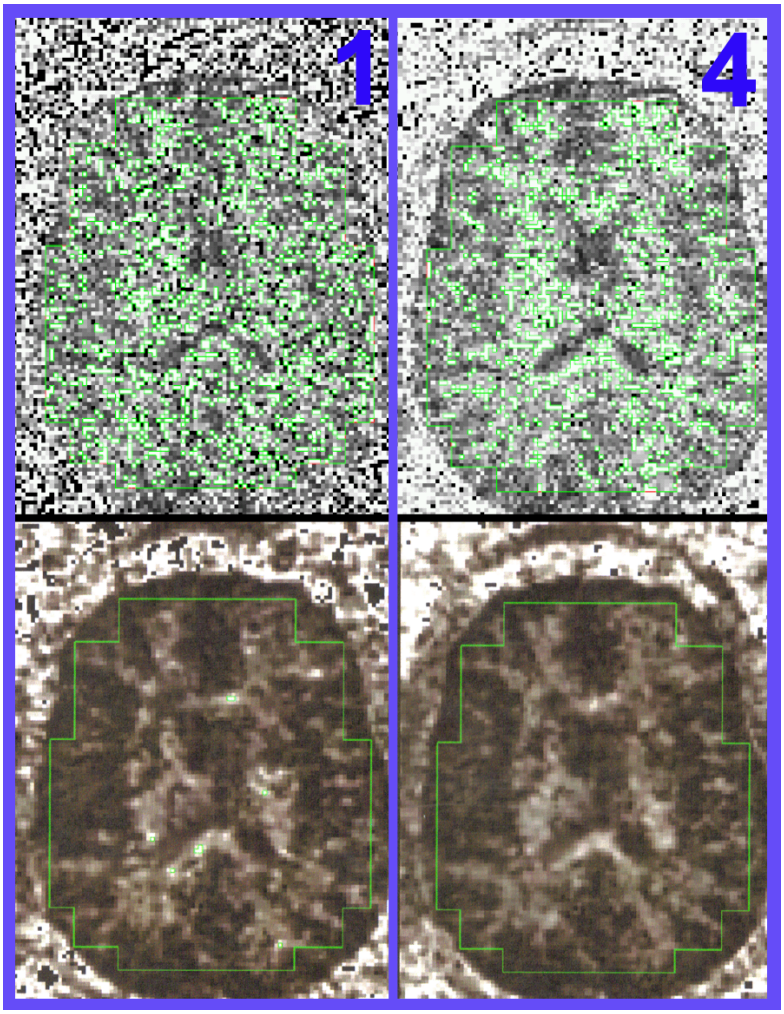
Abb. 4.8: FA-Karte einer transversalen Schicht bei nur einem verwendeten B0-Bild. Präparation der Rohdaten durch dreidimensionale Gaußfilterung.

Diese Karte ist von den genannten Kriterien her (besonders Kontrast) deutlich besser als jede der vorher betrachteten ohne Verwendung der Interpolation. Fließen hier mehrere $B0$-Bilder durch Mittelung in die Auswertung ein, ändert sich praktisch nichts mehr. Dass der FACT-Algorithmus anhand von Karten wie Abb. 4.8 sinnvoll Wege verfolgen kann, ist viel naheliegender als bei Karten, wie sie in Abb. 4.7 zu sehen sind. Die Verbesserung durch die Interpolation hat allerdings eine Verringerung der nominalen Auflösung zur Folge.

Der Gaußfilter holt auch aus sehr schlechten (verrauschten) Datensätzen noch “Verfolgbares” heraus. Dabei gehen durch den Filter im Ergebnis, der Visualisierung, wenigstens Details verloren. Bei ausgesprochen guten Datensätzen sind dies erwünschterweise genau die Fehler und Ungenauigkeiten, welche wegfallen. Bei extrem verrauschten Daten muss aber die Realitätsnähe des Resultats überprüft werden. Denn Informationen, die die Messung nicht hergibt, kann der Gaußfilter nicht fehlerfrei rekonstruieren. Diese gewisse “Unschärfe” ist im Endergebnis - den modellierten Faserverläuften - aber nicht mehr sichtbar. Allenfalls ist der Einsatz des Gaußfilters als Präparation der Faserverfolgung zur Zeit aber immer sinnvoll und daher auch üblich.

Mit der tSTEAM-Sequenz wurden auch Messungen bei einer isotropen Auflösung von $1{,}5\,mm$ durchgeführt. Gegenüber der $2{,}0\,mm$ isotropen Messung wird die Signalstärke pro Voxel somit nochmals um mehr als die Hälfte reduziert, was ein noch geringeres SNR zur Folge hat. In Abb. 4.9 sind die FA-Karten für ein bzw. vier einbezogene $B0$-Bilder, beruhend auf einer Auswertung ohne bzw. mit Gaußfilter, gezeigt. Hier wurden ebenfalls N_{ges} und N_{korr} abgelesen und die Anzahl N_{err} der fehlerhaften Voxel bestimmt:

$$N_{err} = N_{ges} - N_{korr}$$



Ohne Gaußfilter

# B0-Bilder	N_{err}
1	1106
4	980

Tabelle 4.2: Zahl fehlerhafter Voxel in Abhängigkeit der Anzahl der B0-Bilder.

Mit Gaußfilter

# B0-Bilder	N_{err}
1	9
4	0

Tabelle 4.3: Zahl fehlerhafter Voxel in Abhängigkeit der Anzahl der B0-Bilder.

Abb. 4.9: FA-Karten zweier gleicher transversaler Schichten einer DTI-Messung mit 1,5 mm isotroper Auflösung. Obere Zeile: ohne Gaußfilter; untere Zeile: mit Gaußfilter. Links: 1 B0-Bild; Rechts: 4 gemittelte B0-Bilder. Grün eingezeichnet ist jeweils das ROI zur Bestimmung von N_{err} .

Zuerst sollen die FA-Karten betrachtet werden, denen keine Gaußfilterung vorausging. Die Zahl fehlerhafter Voxel ($FA>1$, grün umrahmt) steigt maximal auf etwa 1100 (1 $B0$-Bild). Sie reduziert sich trotz einbezogener 4 $B0$-Bilder auf nur knapp unter 1000 (11% Verbesserung). Während der Unterschied zwischen äußerem Messrauschen und den Daten im Hirn für 1 $B0$-Bild klein ist, kristallisiert sich für 4 $B0$-Bilder die Schädelform “makroskopisch” wieder heraus. Vergleicht man aber die Zahlen der unphysikalischen Tensoren, verbessert sich die “mikroskopische Qualität” im Schritt von 1 zu 4 $B0$-Bildern nur unwesentlich. Bei den abgebildeten Karten ist nicht

vorstellbar, dass FACT (anatomisch sinnvolle) Fasern finden kann; auch nicht im 4 $B0$-Bilder-Fall.

Bei eingesetztem dreidimensionalen Gaußfilter ändern sich die Karten jedoch extrem. Bei nur einem eingesetztem $B0$-Bild beträgt die Verbesserung schon 99% (im Vergleich mit Gaußfilter/ohne Gaußfilter); von 1106 bleiben lediglich 9 fehlerhafte Voxel übrig. Die Abgrenzung zum gewebefreien Raum (Hintergrundrauschen) ist nun sehr viel deutlicher gegeben und es werden verfolgbare Strukturen sichtbar (Kontrast weiße Substanz - graue Substanz). Was die Mittelung mehrerer $B0$-Bilder kaum bewirkt, erreicht der Gaußfilter eindrucksvoll unter Einbezug nur eines $B0$-Bildes. Bei vorheriger Filterung ändert sich die FA-Karte von 1 zu 4 $B0$-Bildern kaum: Die letzten 9 fehlerhaften Voxel sind dann eliminiert; die Karte leicht homogener geworden; Änderungen, welche kaum ins Gewicht fallen.

4 $B0$-Bilder einzubeziehen offenbart sich in Anbetracht der geringen Veränderungen als übertrieben. 2-3 nicht diffusionsgewichtete Bilder zu mitteln stellt sich also an dieser Stelle wieder als wenig beeinflussend, aber nicht verkehrt heraus. Den maßgeblichen und den die Anzahl der eingebrachten $B0$-Bilder deutlich überflügelnden Einfluss jedoch zeigt der Gaußfilter.

Um die Auswirkung des Gaußfilters weiter zu untersuchen, wurde für die $1{,}5\,mm$-Messung versuchsweise Fibertracking auf das visuelle System des Menschen (s. Abb. 4.10) angewandt. Der Aufbau des visuellen Systems ist symmetrisch mit der Mittsagittalen als Spiegelebene. Die Sehnerv-Stränge, die der jeweiligen Retina der Augen entstammen, führen zum optischen Chiasma und kreuzen dort teilweise. Hinter dem Chiasma folgt ein kurzer nach außen gekrümmter Abschnitt der Nerven, welche dann in den LGN (Lateral Geniculate Nucleus) führen. Von hier aus fächern die Nerven auf und schwingen sich in Form der optischen Radiation um die Ventrikel herum bis in den visuellen Kortex, wo die “Bildprozessierung” stattfindet.

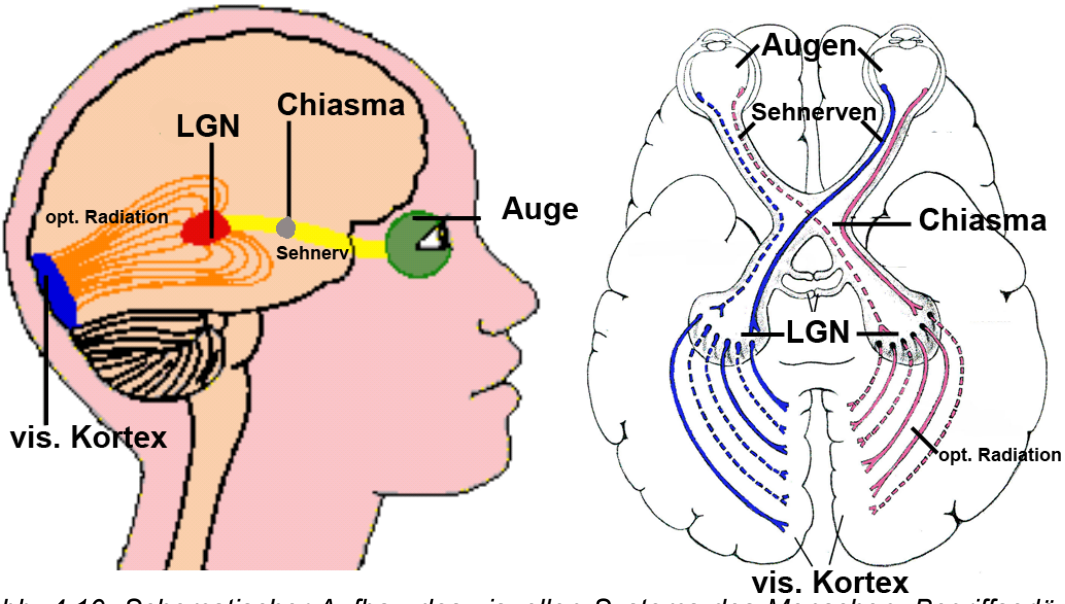


Abb. 4.10: Schematischer Aufbau des visuellen Systems des Menschen, Begriffserläuterungen im Text. links: sagittale Ansicht (aus [24], editiert); rechts: transversale Ansicht (aus [25], editiert).

Wie in Abschnitt 4.1.1 deutlich wurde, ist es aufgrund von Suszeptibilitätsschwankungen nicht möglich, das visuelle System - gerade im Bereich der Sehnerven und des Chiasmas - mit einer EPI-basierten Sequenz zu verfolgen. Es ist also ein wichtiger Entwicklungsschritt füt tSTEAM, wenn eine gute und vollständige Faserverfolgung des visuellen System gelingt.

Die Diffusivität in einer Faserkreuzung - wie es das Chiasma ist - erscheint nahezu isoptrop. Daher ist es schwer für den Algorithmus durch sie hindurchzufinden (FA -Schwellwert als Abbruchkriterium). Um den gesamten Verlauf des visuellen Systems zu verfolgen, muss bei der Verwendung von FACT also stückweise vorgegangen und das komplette Fasermodell aus Einzelteilen zusammengesetzt werden.

Unter Einbezug der Ergebnisse aus 4.2.1 , 4.2.4 und obiger Untersuchung wurden zwei $B0$ -Bilder für die nachfolgend diskutierte Faserverfolgung am $1{,}5\,mm$ -Datensatz verwendet. Natürlich war der Gaußfilter an dieser Stelle aktiviert. Das Tracking-Resultat ist in Abb. 4.11 visualisiert.

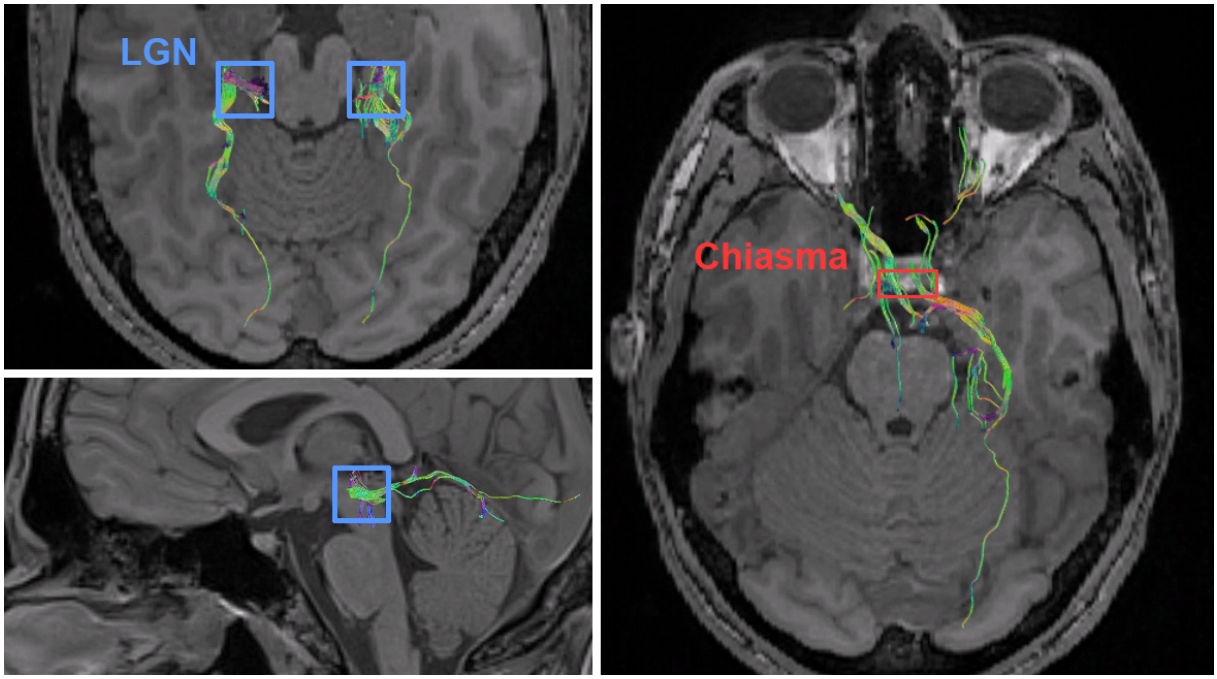


Abb. 4.11: Fibertracking des visuellen Systems. Anatomieaufnahme des Probanden als Hintergrund; links oben: transversale Ansicht. beidseitiger Track der opt. Radiation ausgehend vom LGN (hellblau markiert); links unten: sagittale Ansicht desselben; rechts: transversale Ansicht. Track ausgehend vom Chiasma (rot markiert) zusammengesetzt mit halbseitigem LGN-Track.

Teile des beschriebenen anatomischen Verlaufes konnten, wie erwartet, nicht reproduziert werden. Dazu gehört die Auffächerung der optischen Radiation, der Sehnerv direkt am Auge und eine durchgehende Verbindung von den Augen durch das Chiasma zum LGN. Bei Start-ROIs in der Region des LGN gelang es jedoch, auf beiden Seiten jeweils einen Strang optischen Radiation zu finden. Ansichten von oben und von der Seite lassen im Vergleich mit Anatomieliteratur diesen Schluss zu. Anhand der individuellen Anatomiereferenz (aufgenommener Anatomiedatensaz des Probanden) konnte das “Umfahren der Ventrikel” durch die opt. Radiation bestätigt werden. Um die Visualisierung auf diese Stränge zu reduzieren, wurde ein großes Ziel-ROI im visuellen Kortex gebildet (AND-Verknüpfung) und ein per NAND mit den Startgebieten verknüpftes Ausschluss-ROI (s. Abschnitt 3.4) definiert, welches verbliebene, unerwünschte Fasern herausfilterte. Ein weiterer Tracking-Versuch mit einem Start-ROI im optischen Chiasma brachte für eine Gehirnhälfte die beschriebene gekrümmte Verbindung vom Chiasma zum LGN hervor. Einzelne durch das zweite ROI gefundene Fasern deuten in

Richtung der Augen. Der einseitig verfolgte dicke Strang besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit aus Sehnerven. Am anderen Auge könnte FACT fälschlicherweise auf die Augenmuskelfasern übergesprungen sein. Muskelgewebe weist ebenfalls anisotrope Diffusion auf. Dass kaum Fasern gefunden wurden, die bis ganz zu den Augen hinreichen, steht mit unvermeidlicher Augenbewegung/-zuckung des Probanden während der Messung in Zusammenhang. Viele schnelle Bewegungen verhindern auch bei einer Sequenz wie tSTEAM - welche durch die Single-Shot-Technik gegen Bewegungen desensibilisiert ist - eine korrekte Aufnahme der Daten.

In Anbetracht der ungefiltert entstandenen FA-Karten der Abbildung 4.9 ist es erstaunlich, dass einige Teile des visuellen Systems überhaupt anatomisch korrekt verfolgt werden konnten. Dieses Beispiel ist extremal. Die Grenze des SNR, an der Fibertracking noch Sinn macht, wurde erreicht oder sogar unterschritten. Die FA-Karten des gefilterten Datensatzes (Abb. 4.9) und der Versuch der Faserverfolgung untermauern aber die These, dass der Gaußfilter auch aus vom Hintergrundrauschen dominierten Diffusionsdatensätzen noch verfolgbare Strukturen erzeugt.

4.2.6 Fazit

Durch die Betrachtung in Abschnitt 4.2.4 konnte aufgezeigt werden, dass eine Optimierung der zur Auswertung herangezogenen $B0$-Bilder in Form von Mittelung messbare Auswirkungen hat: Für die Messungen mit $2\,mm$ isotroper Auflösung konnte die Zahl der sicher fehlerhaft bestimmten Tensoren bei einem $B0$-Bild (42, s. Tabelle 4.1) schon für drei $B0$-Bilder auf ein Minimum reduziert werden (3 verbliebene Voxel mit unphysikalischem Tensor). Für die $1{,}5\,mm$ - Messung erhält man von einem auf vier gemittelte $B0$-Bilder eine makroskopische Verbesserung der FA-Karten (s. 4.2.5); Messrauschen wurde wieder von Gewebedaten unterscheidbar. Bei derart verrauschten Daten funktionierte aber die Reduzierung der unphysikalischen Voxel durch Mittelung mehrerer nicht diffusionsgewichteter Bilder wesentlich schlechter (nur 11% Verbesserung von 1 auf 4 $B0$-Bilder).

Ein optimales statistisches Gewicht der nicht diffusionsgewichteten Daten gegenüber denen mit Diffusionswichtung konnte insgesamt mit den verwendeten Auswertemethoden nicht festgestellt werden. Entgegen dieser in 4.2.1 diskutierten Annahme von JONES et al. [15] gab es in allen während der Experimentierphase durchgeführten Messungen und Auswertungen im Schritt von einem auf ca. 2-3 verwendete $B0$-Bilder die größten Veränderungen; danach gab es keine oder sie stellten sich als vernachlässigbar gegenüber den vorherigen heraus. Die von JONES et al. und auch einigen anderen Arbeitsgruppen (z.B. [17], [18]) auf theoretischem Wege berechneten b-Werte, statistischen Gewichte und andere Sequenzparameter zur Optimierung der DTI-Messungen bzw. des SNR liefern sicher unter bestimmten Vorraussetzungen messbare Verbesserungen. Da aber auch nach der Messung noch so viele Ansatzmöglichkeiten für eine Optimierung der Daten durch verschiedene Filter / Algorithmen möglich ist, sind diese Betrachtungen für die Faserverfolgung derzeit nicht unbedingt praxisrelevant.

Eine dieser nachträglichen Optimierungen ist der diskutierte Gaußfilter. Das Ergebnis aus Abschnitt 4.2.1 zeigt, dass bei angewandter Gaußfilterung mehrere gemittelte *B0*-Bilder nur sehr geringe Auswirkungen auf visualisierte Fibertrackingresultate haben. In 4.2.5 ist beschrieben, wie zuverlässig der Gaußfilter auch dann die Zahl der fehlerhaften Voxel dezimieren kann, wenn dies durch Mittelung mehrerer *B0*-Bilder nicht mehr gelingt (bei stark verrauschten Daten). Der Einfluss der Anzahl der *B0*-Bilder ist also gegenüber dem des Gaußfilters extrem gering. Da die Gesamtmesszeit nur unwesentlich steigt, ist es dennoch ratsam, 2-3 *B0*-Bilder aufzunehmen und später zu mitteln, um die aufgezeigten kleinen Veränderungen zu erhalten.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Zuge der laufenden Entwicklungsarbeit an der tSTEAM-Sequenz zur Aufnahme von Daten für die Diffusionstensorbildgebung bzw. Nervenfaserverfolgung (Fibertracking) bei der BIOMEDIZINISCHEN NMR FORSCHUNGS GmbH sollen die Messsequenz, Sequenzparameter und Auswertemethoden verbessert werden. Inhalt dieser Arbeit ist es, den Einfluss der nicht diffusionsgewichteten $B0$-Bilder auf die Faserverfolgung (mit dem FACT-Algorithmus) zu untersuchen und das Optimierungspotential in diesem Punkt zu bewerten. Zuvor erfolgten eine allgemeine Optimierung des experimentellen Aufbaus, bestimmter Auswerteschritte und Anatomievergleichsmessungen zwischen tSTEAM und EPI.

Die Anzahl der aufgenommenen und arithmetisch gemittelten $B0$-Bilder, auf deren Grundlage die Diffusionstensor-Auswertung der Daten geschehen soll, ist neben dem Einsatz einer Gaußinterpolation der Rohdaten die wichtigste veränderliche Größe in den durchgeführten Experimenten. Für Messungen mit $2{,}0\,mm$ isotroper Auflösung und ohne Gaußfiltereinsatz stellte sich heraus, dass die Mittelung von mehreren $B0$-Bildern die Anzahl der wegen schlechtem Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) als unphysikalisch bestimmten Diffusionstensoren stark reduzieren kann. Sie sorgt außerdem für geringfügig homogenere FA-Karten. Eine für die Faserverfolgung erwünschte Erhöhung von Kontrast und Kantenschärfe der Strukturen auf den FA-Karten bringt sie nicht mit sich. Ab mehr als 3 gemittelten $B0$-Bildern gibt es keine Veränderungen der FA-Karten mehr oder sie sind vernachlässigbar klein. Bei einer isotropen Voxelgröße von $1{,}5\,mm$ und somit noch verrauschteren Daten, konnte die Zahl fehlerhafter Voxel durch eine Mittelung der nicht diffusionsgewichteten Bilder nicht mehr maßgeblich reduziert werden.

Vor einer Nervenfaserverfolgung wird für gewöhnlich ein Gaußfilter zur dreidimensionalen Interpolation der Rohdaten verwendet. Es wurde festge-

stellt, dass sein Einfluss deutlich gegenüber dem der Mittelung der $B0$-Bilder überwiegt: Die Zahl der fehlerhaften Voxel des $1{,}5\,mm$-Datensatzes, basierend auf einem $B0$-Bild, verringerte sich durch die Interpolation um 99%. Die FA-Karten der interpolierten Datensätze brachten viel deutlicher für den Tracking-Algorithmus verfolgbare Charakteristiken wie Kontrast und Kantenschärfe zwischen isotrop und anisotrop diffusiven Voxeln hervor, als die FA-Karten, die lediglich auf einer Mittelung der $B0$-Bilder beruhen. Wird der Gaußfilter angewandt, hat eine Mittelung von $B0$-Bildern fast keinen Einfluss mehr auf die Faserverfolgung. Die Gaußfilterung führt zwar zu einer veringerten nominalen Auflösung; sie macht jedoch die Nervenfaserverfolgung bei stark verrauschten Daten erst möglich. Auf diese Weise gelang es, Teile des visuellen Systems des Menschen anatomisch korrekt zu verfolgen.

Neben den Versuchen, das SNR durch Veränderungen an Sequenz und Sequenzparametern zu erhöhen, spielen offenbar derzeit in der Praxis der Faserverfolgung auch Maßnahmen nach der Datenakquisition eine eine große Rolle. Sie können die Messdaten nachträglich und effektiv für das Fibertracking optimieren, wie es anhand des Gaußfilters aufgezeigt wurde. Verschiedene Nervenfaserverfolgungsalgorithmen wurden in dieser Arbeit nicht betrachtet und die FACT-Parameter (z.B. die Wahl der Abbruchbedingungen) konstant gelassen. An dieser Stelle des Gesamtprozesses sind viele Variationen möglich und somit auch Verbesserungen.

Die tSTEAM-Technik ist vielversprechend. Eine Optimierung der Prozessschritte nach der Datenakquisition, wie auch die Verbesserung der Sequenz (z.B. durch Segmentierung, d.h. Zusammensetzung eines Bildes aus mehreren Einzelbildern) und der Hardware (größere Magnetfeldstärken, mit einer Verlängerung der T_1-Relaxation für biologisches Gewebe) können im Zusammenspiel dazu führen, dass Nervenfaserverfolgung - basierend auf tSTEAM - klinisch anwendbar wird.

6 Danksagung

Die Organisation des Forschungsblocks “Biophysik” und die Betreuung der Bachelorarbeit in Würzburg übernimmt **Prof. Dr. PETER M. JAKOB** sehr hilfsbereit und unkompliziert. Vielen lieben Dank dafür!

Mein herzlichster Dank gilt **Prof. Dr. JENS FRAHM**, der es meinen Kommilitonen und mir spontan ermöglichte, bei der BIOMEDIZINISCHEN NMR FORSCHUNGS GmbH ein unvergessliches und ausgezeichnetes Bachelor-Praktikum zu erleben.

Der Spaß bei der Arbeit, das Engagement und die viele Geduld, die die gesamte Arbeitsgruppe jeden Tag in uns investierte, sind einmalig. Vielen herzlichen Dank an das ganze Team und besonders an:

Dr. DIRK VOIT, Dr. RENATE SCHWEIZER, ALEXANDER KARAUS,
SYLKE WALLBRECHT, KURT BÖHM

Es sind noch zwei fehlende Namen, die besonderen Personen angehören, die ich hiermit vor allem und besonders hervorheben möchte:

Dr. SABINE HOFER und Dr. KLAUS-DIETMAR MERBOLDT

Die Arbeit, die sie aufbrachten, die Mühe, die sie auf sich nahmen und die Geduld, die sie an den Tag legten, verdienen meinen größten Dank und Respekt.

DANKE!

7 Literaturverzeichnis

[1] STARK, BRADLEY: “Magnetic Resonance Imaging”, C.V. Mosby Company (1988).

[2] Le BIHAN: Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging, Raven Press (1995).

[3] SLITCHER: “Principles of Magnetic Resonance”, Harper & Row (1963).

[4] BLOCH.: Nuclear Induction. Phys. Rev., 70:460–474 (1946).

[5] STEJSKAL, TANNER: Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. J. Chem. Phys., 288-292 (1965).

[6] TORREY: Bloch Equation with Diffusion Terms. Phys. Rev.,104:563–565 (1956).

[7] BASSER, MATTIELLO, Le BIHAN: Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. J. Magn. Reson. B, 103:247–254 (1994).

[8] KÜNTZEL: Parallele Datenakquisition zur Beschleunigung Diffusionsgewichteter Kernspintomographie mit Stimulierten Echos. Dissertation, Universität Göttingen (2006).

[9] NOLTE: Diffusionskodierende NMR-Tomografie des Gehirns. Diplomarbeit, Universität Göttingen (1999).

[10] NOLTE, FINSTERBUSCH, FRAHM: Rapid Isotropic Diffusion Mapping Without Susceptibility Artifacts: Whole Brain Studies Using Diffusion-Weighted Single-Shot STEAM MR Imaging. Magn. Reson. Med., 44:731–736 (2000).

[11] MORI, CRAIN, CHACKO, van ZIJL: Three-Dimensional Tracking of Axonal Projections in the Brain by Magnetic Resonance Imaging.
Ann. Neurol., 45:265–269 (1999).

[12] PETZSCHNER: Höchstauflösende funktionelle Magnetresonanztomographie am primären visuellen Kortex des Menschen. Bachelorarbeit, Universität Würzburg (2007).

[13] REISERER: Höchstauflösende anatomische Magnetresonanztomographie am primären visuellen Kortex des Menschen. Bachelorarbeit, Universität Würzburg (2007).

[14] LICHTNER: Diffusionstensor-Magnetresonanz-Tomographie des menschlichen Gehirns zur Rekonstruktion von Nervenfaserbahnen: Optimierung der Diffusionswichtung.
Bachelorarbeit, Universität Würzburg (2007).

[15] JONES, HORSFIELD, SIMMONS: Optimal Strategies for Measuring Diffusion in Anisotropic Systems by Magnetic Resonance Imaging.
Magn. Reson. Med., 42:515–525 (1999).

[16] HOFER, FRAHM: Topography of the human corpus callosum revisited - Comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic reconance imaging.
NeuroImage 32 989-994 (2006).

[17] ARMITAGE, BASTIN: Utilizing the Diffusion-to-Noise Ratio to Optimize Magnetic Resonance Diffusion Tensor Acquisition Strategies for Improving Measurements of Diffusion Anisotropy.
Magn. Reson.Med., 45:1056-1065 (2001).

[18] JONES, BASSER: “Squashing Peanuts and Smashing Pumpkins”: How Noise Distorts Diffusion-Weighted MR Data.
Magn. Reson. Med., 52:979-993 (2004).

[19] Online im Internet: http://www.biomednmr.mpg.de/
(Abgerufen im Nov. 2007).

[20] Online im Internet: http://de.wikipedia.org/wiki/
Diffusions-Tensor-Bildgebung (Abgerufen im Nov. 2007).

[21] Online im Internet: http://www.rsierra.com/DA/node6.html
(Abgerufen im Sept. 2007).

[22] Online im Internet: http://trc.ucdavis.edu/
(Abgerufen im Nov. 2007).

[23] Online im Internet: http://www.mult-sclerosis.org/
(Abgerufen im Nov. 2007).

[24] Online im Internet: http://www.vis.uni-stuttgart.de/ger/teaching/
lecture/ws02/seminar_infovis/V1.html
(Abgerufen im Nov. 2007).

[25] Online im Internet: http://www.skidmore.edu/~hfoley
(Abgerufen im Dez. 2007).

8 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der im Literaturverzeichnis genannten Quellen und Hilfsmittel angefertigt wurde.

Ort, Datum Unterschrift