

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich-Mathematischen
Gesamtfakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Dipl.-Phys. Christian Olaf Dietrich
aus Düsseldorf

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Februar 2001

**Ortsaufgelöste Messung von Zellgrößen
in biologischem Gewebe
mit Methoden der diffusionsgewichteten
Magnetresonanztomographie**

Gutachter: Prof. Dr. Klaus Sartor
Prof. Dr. Josef Bille

Ortsaufgelöste Messung von Zellgrößen in biologischem Gewebe mit Methoden der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht die ortsaufgelöste Messung der Selbstdiffusion, also der Brownschen Molekularbewegung, beispielsweise von Wasser im untersuchten Objekt. In biologischem Gewebe oder porösen Medien beeinflussen die Zell- oder Porenwände die freie Diffusion der Moleküle: Abhängig vom Abstand und der Permeabilität dieser Barrieren verringert sich die Wahrscheinlichkeit für große Diffusionsstrecken gegenüber der freien Diffusion. Aus diesem Grund mißt man in derartigen Objekten für längere Diffusionszeiten τ erniedrigte effektive Diffusionskoeffizienten D_{eff} und kann aus dem funktionellen Zusammenhang $D_{\text{eff}}(\tau)$ auf die Zellgröße und die Membranpermeabilität zurückschließen.

Diese Arbeit beschreibt ein Verfahren, mit dem auf dieser Grundlage die Zellgrößen in biologischem Gewebe ortsaufgelöst gemessen werden können. Ein eindimensionales mathematisches Modell der Diffusion in einem unendlichen System permeabler Membranen wurde in Simulationsrechnungen analysiert, und eine Methode wurde entwickelt, um aus Meßwerten $D_{\text{eff}}(\tau)$ mit vergleichsweise wenig Rechenaufwand die Zellgröße und die Permeabilität zu berechnen. Dieses Verfahren wurde an Karotten erprobt. Es wurden erstmals Parameterbilder der Zellgröße berechnet, und die Resultate wurden mit lichtmikroskopisch gemessenen Zellgrößen verglichen; dabei ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung der Ergebnisse aus beiden Verfahren.

Außerdem wurde der Einfluß des Rauschens auf die Signalintensität in MRT-Bildern und auf die daraus berechneten Diffusionskoeffizienten untersucht. Zwei Korrekturverfahren, die den Einfluß des Rauschens beseitigen, wurden vorgeschlagen.

Measurement of cell size maps of biological tissue using diffusion-weighted magnetic resonance imaging

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is a method to measure the self-diffusion of water or other molecules within the examined object. In biological tissue or porous media, the walls of cells or pores restrict the free diffusion of molecules. Compared to free diffusion, the probability for long diffusion distances is reduced depending on the spacing and the permeability of those barriers. Hence, decreased apparent diffusion coefficients D_{app} are measured for long diffusion times τ and the dependence $D_{\text{app}}(\tau)$ contains information about the cell size and membrane permeability.

Based on this effect, a method for the calculation of cell size maps of biological tissue is described in this thesis. A one-dimensional mathematical model of diffusion in an infinite system of permeable membranes was analyzed in computer simulations and a method was developed to derive cell size and permeability from measurements of $D_{\text{app}}(\tau)$ with comparably little computational cost. This method was tested in measurements on carrots and cell size maps were calculated. The results were compared with microscopically determined cell sizes and were found to agree very well.

The influence of statistical noise on signal intensities in magnetic resonance images and on calculated diffusion coefficients was analyzed. Two methods to correct for this influence were proposed.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	5
2.1	Kernspinresonanz	5
2.1.1	Spin und magnetisches Moment der Kerne	5
2.1.2	Kernspins im Magnetfeld	7
2.1.3	Makroskopische Magnetisierung	10
2.1.4	Blochsche Gleichungen	12
2.1.5	Spinechos	14
2.1.6	Stimulierte Echos	17
2.1.7	Gradientenechos	19
2.1.8	Inversionspulse	20
2.2	Methoden der MR-Bildgebung	22
2.2.1	Grundlagen	22
2.2.2	Schichtauswahl	25
2.2.3	MRT mit Spinechos	26
2.2.4	MRT mit stimulierten Echos	28
2.2.5	MRT mit Echo-Planar-Imaging-Auslese	28
2.3	Diffusionsgewichtete MR-Tomographie	31
2.3.1	Grundlagen	31
2.3.2	Meßprinzip	32
2.3.3	Berechnung der Signalabschwächung	34
2.3.4	Mikroskopische Erklärung der Signalabschwächung	35
2.3.5	Berechnung des effektiven Diffusionskoeffizienten	36
2.3.6	Eingeschränkte Diffusion in biologischem Gewebe	37
3	Einfluß des Rauschens auf Diffusionsmessungen	43
3.1	Einleitung	43
3.1.1	Problemstellung und Vorarbeiten	43
3.1.2	Rauschen in der diffusionsgewichteten MRT	45
3.2	Theorie	47
3.2.1	Allgemeines Korrekturverfahren	47
3.2.2	Normalverteiltes Rauschen	47
3.2.3	Nicht-normalverteiltes Rauschen	48
3.3	Material und Methoden	51
3.4	Ergebnisse	53
3.5	Diskussion	57
3.5.1	Normalverteiltes Rauschen	57
3.5.2	Nicht-normalverteiltes Rauschen	58

4 Ortsaufgelöste Zellgrößenmessung	61
4.1 Einleitung	62
4.1.1 Spektroskopische Messungen	62
4.1.2 Bildgebende Verfahren	63
4.1.3 Alternative Methoden	64
4.2 Methoden, Simulationsrechnungen und theoretische Ergebnisse	65
4.2.1 Simulationsschema	65
4.2.2 Simulationsergebnisse	68
4.2.3 Effektive Diffusion bei sehr kurzen Diffusionszeiten	71
4.2.4 Bestimmung der Modellparameter aus $D_{\text{eff}}(\tau)$	72
4.2.5 Entwicklung einer vereinfachten Modellfunktion	73
4.2.6 Berechnung der Modellparameter L und P	76
4.3 Experimentelle Anwendung und Ergebnisse	79
4.3.1 Material und Methoden	79
4.3.2 Lichtmikroskopische Messungen	82
4.3.3 Übersichtsaufnahmen und Relaxationsmessungen	84
4.3.4 Präzisionstests am Wasserphantom	84
4.3.5 Diffusionsmessungen an biologischem Gewebe	86
4.3.6 Auswertung in Bildregionen	87
4.3.7 Ortsaufgelöste Bestimmung der Zellgröße	92
4.4 Diskussion	96
4.4.1 Mathematisches Modell	96
4.4.2 Experimentelle Methode	97
4.4.3 Anwendbarkeit auf biologische Systeme	99
5 Zusammenfassung	103
A Eingesetzte Geräte	107
A.1 Allgemeiner Aufbau eines MRT-Systems	107
A.2 Eingesetzte MRT-Systeme	109
A.2.1 Ganzkörper-MRT-System	109
A.2.2 Experimental-MRT-System	109
A.3 Computersysteme	110
A.3.1 Sun-Workstation	110
A.3.2 Computerver-Cluster des Universitätsrechenzentrums	110
Literaturverzeichnis	111
Danksagung	121

Abbildungsverzeichnis

2.1	Spinpräzession im äußeren Magnetfeld	9
2.2	Bahnkurve des magnetischen Dipolmoments während des RF-Pulses . . .	10
2.3	Transversale und longitudinale Relaxation	13
2.4	Schematische Darstellung des Spinechos	16
2.5	Schematische Darstellung multipler Spinechos	17
2.6	Schematische Darstellung des stimulierten Echos	18
2.7	Schematische Darstellung des Gradientenechos	20
2.8	Schematische Darstellung der Wirkung des Inversionspulses	21
2.9	Rohdaten einer axialen Schädelaufnahme	24
2.10	Wirkungsweise des Schichtauswahlgradienten	25
2.11	Schematische Darstellung einer Spinecho-Sequenz	26
2.12	k -Raum-Abtastung bei der Spinecho-Sequenz	27
2.13	Schematische Darstellung einer MRT-Sequenz mit stimulierten Echos . . .	28
2.14	Schematische Darstellung einer EPI-Sequenz	29
2.15	k -Raum-Abtastung bei der EPI-Sequenz	29
2.16	Schematische Darstellung diffusionswichtender MR-Sequenzen	33
2.17	Schematische Darstellung der eingeschränkten Diffusion	37
2.18	Abhängigkeit des eff. Diffusionskoeffizienten von der Diffusionszeit	38
2.19	Wahrscheinlichkeitsverteilung an permeablen Membranen	41
3.1	Einfluß der Betragsbildung auf das Hintergrundrauschen	44
3.2	Einfluß der Betragsbildung auf das Signal mit Rauschen	45
3.3	Numerische Simulation: Rauschen und Korrekturverfahren	53
3.4	Anwendung des Korrekturverfahrens für normalverteiltes Rauschen	55
3.5	Anwendung des Korrekturverfahrens für nicht-normalverteiltes Rauschen	55
4.1	Zellgrößenbestimmung, schematisch	61
4.2	Simulationsschema zur Berechnung von D_{eff}	66
4.3	Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeitsdichte $p(x, \tau)$ vom Startort x_0	66
4.4	Beispiele für die Verschiebungswahrscheinlichkeit \tilde{p}	67
4.5	Abhängigkeit der Signalintensität von der Diffusionswichtung	67
4.6	Simulationsergebnisse: Abhängigkeit von der freien Diffusivität D_0	69
4.7	Simulationsergebnisse: Abhängigkeit vom Membranabstand L	70
4.8	Simulationsergebnisse: Abhängigkeit von der Permeabilität P	70
4.9	Simulationsergebnisse: Grenzwerte D_∞ für verschiedene L und P	71
4.10	Simulationsergebnisse: Skalierung der Diffusionszeitachse	72
4.11	Lage der Parameter D_0 , D_∞ und S_D	74
4.12	Zellgrößenbestimmung mit einfacher Modellfunktion f , schematisch	75

4.13	Relative Fehler bei der Rekonstruktion der Modellparameter	78
4.14	Position der mikroskopischen Ausschnitte	83
4.15	Beispiele für die lichtmikroskopischen Aufnahmen	83
4.16	Übersichtsaufnahmen für die Karottenmessung	84
4.17	Parameterbild der longitudinalen Relaxation	85
4.18	Parameterbild der transversalen Relaxation	85
4.19	Präzision der Diffusionsmessungen bei verschiedenen Diffusionszeiten . . .	86
4.20	Beispiel für diffusionsgewichtete Messungen	87
4.21	Linearität der Diffusionsdaten	88
4.22	Bildregion für die Zellgrößenmessung	89
4.23	Effektive Diffusivität in horizontaler Richtung (Region 1 bis 4)	90
4.24	Effektive Diffusivität in horizontaler Richtung (Region 4 bis 7)	90
4.25	Effektive Diffusivität in vertikaler Richtung (Region 1 bis 4)	91
4.26	Effektive Diffusivität in vertikaler Richtung (Region 4 bis 7)	91
4.27	Parameterbilder von D_{eff}	93
4.28	Parameterbilder von D_0 , L und P	94
4.29	Absolute und relative Differenzbilder für D_0 , L und P	95
A.1	Schematischer Aufbau eines MRT-Systems	108

Tabellenverzeichnis

2.1	Magnetische Eigenschaften einiger Atomkerne	6
2.2	Relaxationszeiten verschiedener Gewebearten	14
3.1	Ergebnisse der Intensitätskorrektur	54
3.2	Vergleich verschiedener Intensitätskorrekturverfahren	56
4.1	Parameterbereiche für die Simulationsrechnungen	68
4.2	Sequenzparameter für die Relaxationsmessungen	80
4.3	Sequenzparameter für die Diffusionsmessungen	80
4.4	Sequenzparameter bei verschiedenen Diffusionszeiten	81
4.5	Lichtmikroskopisch gemessene Zellgrößen in der Karotte	82
4.6	Ergebnisse der Zellgrößenbestimmung in Regionen	89

1 Einleitung

Magnetresonanzspektroskopie und Magnetresonanztomographie bieten in der Medizin und in den Naturwissenschaften ein breites Spektrum unterschiedlichster Anwendungen. Grundlage dafür ist vor allem die Möglichkeit, mit Magnetresonanzexperimenten sehr verschiedenartige Material- oder Gewebeeigenschaften zu messen und so, je nach Anforderung, physiologische, chemische oder physikalische Parameter des untersuchten Objekts bestimmen zu können. Dies ist möglich, weil die Intensität des gemessenen Signals nicht nur von der Dichte der Kernspins abhängt, sondern auch von deren chemischer Umgebung und von physikalischen Eigenschaften wie der Temperatur oder der Mikrostruktur des untersuchten Objekts. Durch die Wahl eines geeigneten Meßverfahrens lassen sich die jeweils interessierenden Eigenschaften darstellen.

Im Jahr 1946 gelang es den Arbeitsgruppen um Bloch und Purcell unabhängig voneinander, die magnetische Resonanz von Protonenspins in Flüssigkeiten und Festkörpern nachzuweisen (Bloch 1946; Bloch u. a. 1946a, b; Purcell u. a. 1946). 1950 stellte Hahn das Spinechoverfahren vor, das wenig später von Das und Saha (1954) genauer analysiert und von Carr und Purcell (1954) erweitert wurde. Diese Arbeiten waren die Grundlage für die breit gefächerten Anwendungen der nuklearen Magnetresonanz (MR) in der Folgezeit. Haupteinsatzgebiete waren zunächst MR-spektroskopische Untersuchungen – beispielsweise von Molekülstrukturen – in der Physik und Chemie.

Ein wichtiger physikalischer Parameter, der sich mit MR-Methoden messen läßt, ist die Diffusion der Kernspins aufgrund der Brownschen Molekularbewegung. Schon 1950 beschrieb Hahn den Einfluß, den ein linear ortsabhängiges Magnetfeld infolge der Brownschen Molekularbewegung auf die Signalintensität hat. Die Selbstdiffusion der Spins bewirkt eine Abschwächung des Signals, aus welcher sich der Diffusionskoeffizient bestimmen läßt. Weiterentwickelt wurden die Verfahren zur Diffusionsmessung von Carr und Purcell (1954) und von Woessner (1961); die Methode, welche im allgemeinen heute noch zur Messung von Diffusionskoeffizienten eingesetzt wird, wurde von Stejskal und Tanner (1965) vorgestellt.

In zellulär strukturiertem Gewebe oder porösen Medien wird die Diffusion von Flüssigkeiten durch die Zellmembranen oder Porenwände eingeschränkt; diesen Effekt beobachtete zuerst Woessner (1963). Je länger der Zeitraum gewählt wird, in welchem man die Diffusionsbewegung mißt, desto größer wird auch der Unterschied zwischen der freien Selbstdiffusion reiner Flüssigkeiten und der eingeschränkten Selbstdiffusion von Molekülen im Zellgewebe. Deshalb mißt man mit zunehmender Diffusionszeit in derartigen porösen Medien immer weiter reduzierte effektive Diffusionskoeffizienten; der genaue Zusammenhang zwischen dem effektiven Diffusionskoeffizienten und der Diffusionszeit hängt unter anderem von der Porengröße in der Probe ab. Analysiert wurde dieser Zusammenhang in den 60er und 70er Jahren vor allem von Tanner, der auch erstmals aus den gemess-

1 Einleitung

senen Diffusionskoeffizienten in biologischem Gewebe auf die zugrundeliegende Zellgröße zurückschloß.

Die Entwicklung der MR-Tomographie, also von bildgebenden Verfahren, wurde besonders intensiv für den Einsatz in der medizinischen Diagnostik vorangetrieben. Einen wesentlichen Schritt in diese Richtung stellen die Arbeiten von Lauterbur (1973) und Mansfield und Granel (1973) dar: Beide zeigten, daß mit ortsabhängigen Magnetfeldern orts aufgelöste Messungen der Kernresonanzsignale durchgeführt werden können. Die ersten mit diesen Methoden erzeugten Schnittbilder des menschlichen Körpers wurden in den Jahren 1976 bis 1978 aufgenommen (Andrew u. a. 1977; Damadian u. a. 1977; Mansfield u. a. 1978). Bis heute wurde die Aufnahmetechnik immer weiter verfeinert und damit sowohl die Bildqualität verbessert als auch die Aufnahmezeit auf einen Bruchteil der ursprünglichen Dauer verkürzt. Ende der 80er Jahre gab es einen großen Sprung in der Entwicklung der MR-Tomographen; hierdurch wurde es möglich, innerhalb weniger Sekunden eine große Anzahl von Schnittbildern hoher Auflösung aufzunehmen. Seit dieser Zeit haben Kernspintomographen in Kliniken und Forschungszentren weite Verbreitung gefunden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Methode zu entwickeln und zu testen, mit der sich Zellgrößen in biologischem Gewebe messen lassen. Als Grundlage dafür dienen MR-Diffusionsmessung an Wassermolekülen im Gewebe, da die so gemessenen effektiven Diffusionskoeffizienten, wie oben beschrieben, unter anderem von der Zellgröße abhängen. Dieses Meßverfahren sollte mit MR-tomographischen Methoden kombiniert werden, so daß sich nicht nur, wie bisher, Schätzwerte für die mittlere Zellgröße in einer untersuchten Region berechnen lassen, sondern die Zellgröße L orts aufgelöst als Parameterbild $L(x, y)$ dargestellt werden kann. Zu diesem Zweck läßt sich ein mathematisches Modell der Diffusion von Wasser in zellulär strukturiertem Gewebe einsetzen, welches einerseits den Einfluß der Zellstruktur hinreichend genau beschreibt und andererseits mit nicht zu hohem Zeitaufwand ausgewertet werden kann, so daß sich die sehr großen Datensätze für die Berechnung der Parameterbilder handhaben lassen. Die Entwicklung eines solchermaßen geeigneten Verfahrens zur Berechnung der Zellgrößen und weiterer Modellparameter war neben der experimentellen Erprobung ein Hauptgegenstand dieser Arbeit.

Ein solches Meßverfahren ist zunächst einmal von prinzipiellem Interesse in Medizin und Biologie, da es die nicht-invasive Messung von Zellgrößen in intaktem Gewebe ermöglicht. Die Größenordnung der gemessenen Zelldurchmesser liegt dabei mit $5\ \mu\text{m}$ bis $100\ \mu\text{m}$ deutlich unterhalb der Auflösung von klinischen MR-tomographischen Bildern, welche typischerweise bei $500\ \mu\text{m}/\text{Pixel}$ bis $1000\ \mu\text{m}/\text{Pixel}$ liegt. Auch mit MR-mikroskopischen Verfahren ist die Messung von Zellgrößen allenfalls für sehr große Zellen möglich und bleibt auf kleine Bildausschnitte beschränkt. Eine von vielen möglichen Anwendungen dieses Verfahrens ergibt sich im Bereich der Neuroradiologie zum Beispiel bei der Untersuchung von fokalen zerebralen Ischämien (einer Form des Schlaganfalls): Als Folge der Unterversorgung von Hirnzellen mit oxygeniertem Blut bricht der Zellmetabolismus und damit die Na-K-Pumpe zusammen und die Zellen schwellen an (zytotoxisches Ödem); dieser Effekt ließe sich mit einem Verfahren zur Zellgrößenbestimmung auch quantitativ untersuchen. Weitere mögliche Anwendungen könnten im Bereich der Tumoruntersuchung liegen. Gedacht ist beispielsweise an die Diagnose von Tumorarten, deren Zellen sich in Größe oder Membranpermeabilität vom umliegenden gesunden Gewebe unterscheiden.

In Kapitel 2 dieser Arbeit werden zunächst die Grundlagen der Kernspinresonanz und der bildgebenden Verfahren beschrieben, soweit in den folgenden Kapiteln auf sie zurück-

gegriffen werden. Daran anschließend werden die diffusionsgewichtete MR-Tomographie und die speziellen Eigenschaften der Wasserdiffusion in biologischem Gewebe vorgestellt. Der Einfluß des statistischen Bildrauschens auf die Signalintensität und auf die Bestimmung von effektiven Diffusionskoeffizienten wird in Kapitel 3 diskutiert. Anhand von Simulationsrechnungen und experimentellen Messungen werden Korrekturverfahren dargestellt, mit denen der Einfluß des Rauschens aus den berechneten Daten wieder entfernt werden kann. Wie in diesem Kapitel erläutert wird, ist das Bildrauschen besonders bei Diffusionsmessungen *in vivo* problematisch, so daß die hier dargestellten Ergebnisse wichtig für die Zellgrößenmessungen im Tier oder Menschen sind. Kapitel 4 enthält den Hauptteil dieser Arbeit: die Beschreibung der orts aufgelösten Messung von Zellgrößen. In Abschnitt 4.2 wird zunächst an Simulationsrechnungen ein Diffusionsmodell für biologisches Gewebe theoretisch untersucht und mit diesen Ergebnissen wird die Methode zur Zellgrößenmessung hergeleitet. Diese Methode wird dann in Abschnitt 4.3 experimentell erprobt und anschließend wird in Abschnitt 4.4 die Methodik und ihre Anwendung diskutiert. In Kapitel 5 ist eine Zusammenfassung aller Ergebnisse dieser Arbeit gegeben.

2 Grundlagen

2.1 Kernspinresonanz

Physikalische Grundlage für die Kernspinresonanz und deren Anwendungen Magnetresonanzspektroskopie und Magnetresonanztomographie (MRT) ist der Drehimpuls der Atomkerne (*Kernspin*) und das mit diesem verbundene magnetische Dipolmoment. Erste Versuche, deren Ergebnisse nachträglich auf den Kerndrehimpuls zurückgeführt werden konnten, wurden schon Ende des 19. Jahrhunderts durchgeführt, als man die sogenannte Hyperfeinstruktur in optischen Atomspektren beobachtete. Im Jahre 1924 konnte Pauli diese Linienaufspaltung erklären, indem er die Existenz nuklearer Drehimpulse postulierte (Pauli 1924).

Die ersten direkten Messungen des magnetischen Moments von Protonen mit der Stern-Gerlach-Methode sind in Veröffentlichungen von Frisch und Stern (1933) und Estermann u. a. (1937) beschrieben; genauere Experimente mit der Rabischen Atomstrahlmethode (Rabi 1937) wurden wenig später von Rabi u. a. (1939) sowie Kusch u. a. (1939) an verschiedenen Atomkernen und von Alvarez und Bloch (1940) an Neutronen durchgeführt.

Die Arbeitsgruppen um Purcell und Bloch waren die ersten, die 1945 unabhängig voneinander das magnetische Moment von Protonen durch Kernresonanzexperimente in Festkörpern beziehungsweise Flüssigkeiten nachweisen konnten (Bloch 1946; Bloch u. a. 1946a, b; Purcell u. a. 1946).

Ausführlichere Darstellungen, die über die im folgenden beschriebenen Grundlagen hinausgehen, sind in den Standardwerken von Abragam (1961) und Haacke u. a. (1999) zu finden.

2.1.1 Spin und magnetisches Moment der Kerne

Die Atomkerne sind im allgemeinen zusammengesetzte Systeme aus Protonen und Neutronen, den Nukleonen. Der Gesamtdrehimpuls $\hat{\mathbf{I}}$ eines Atomkerns setzt sich aus der Summe der Drehimpulse der einzelnen Nukleonen zusammen; in diese gehen deren Bahndrehimpulse $\hat{\mathbf{l}}_j$ und Spins $\hat{\mathbf{s}}_j$ ein. Für einen Kern der Nukleonenzahl A gilt somit

$$\hat{\mathbf{I}} = \sum_{j=1}^A \hat{\mathbf{l}}_j + \hat{\mathbf{s}}_j. \quad (2.1)$$

Obwohl es sich also eigentlich um eine Kombination von Bahndrehimpulsen und Spins handelt, nennt man $\hat{\mathbf{I}}$ vereinfachend häufig *Kernspin*¹.

Bei quantenmechanischen Drehimpulsen ist der Betrag und die Komponente in eine Raumrichtung, die durch einen Einheitsvektor \mathbf{n} definiert sei, gleichzeitig meßbar. Die

¹ Alle hier betrachteten Drehimpulse sind quantenmechanische Größen; die Symbole $\hat{\mathbf{l}}_j$, $\hat{\mathbf{s}}_j$ und $\hat{\mathbf{I}}$ beschreiben also Operatoren (gekennzeichnet durch das Symbol $\hat{}$) auf einem zugrundeliegenden Hilbertraum.

2 Grundlagen

Tabelle 2.1: Einige Atomkerne mit Spinquantenzahlen, g -Faktoren, gyromagnetischen Verhältnissen und Larmorfrequenzen bei einem äußeren Magnetfeld der Stärke $B = 1 \text{ T}$ (aus Bergmann und Schaefer 1992).

Kern	I	g_I	$\frac{\gamma}{\text{rad s}^{-1}\text{T}^{-1}}$	$\frac{f_L(1 \text{ T})}{\text{MHz}}$
^1H	1/2	5,584	$267,5 \cdot 10^6$	42,6
^2H	1	0,857	$40,8 \cdot 10^6$	6,5
^{10}B	3	0,600	$28,3 \cdot 10^6$	4,6
^{11}B	3/2	1,732	$86,1 \cdot 10^6$	13,7
^{13}C	1/2	1,404	$67,2 \cdot 10^6$	10,7
^{19}F	1/2	5,254	$252,0 \cdot 10^6$	40,1
^{23}Na	3/2	1,477	$70,8 \cdot 10^6$	11,3
^{31}P	1/2	2,260	$108,1 \cdot 10^6$	17,2

Drehimpulseigenzustände $|I, m_I\rangle$ sind dann gleichzeitig die Eigenzustände der Operatoren $\hat{\mathbf{I}}^2$ und $\hat{I}_n := \hat{\mathbf{I}} \cdot \mathbf{n}$ und lassen sich durch zwei Quantenzahlen I und m_I charakterisieren; eine Messung hat die möglichen Ergebnisse:

$$\hat{\mathbf{I}}^2 |I, m_I\rangle = I(I+1)\hbar^2 |I, m_I\rangle \quad \text{und} \quad \hat{I}_n |I, m_I\rangle = m_I \hbar |I, m_I\rangle. \quad (2.2)$$

I kann dabei halb- oder ganzzahlige nichtnegative Werte annehmen und wird häufig als Kernspin oder Kerndrehimpuls bezeichnet; m_I liegt im Bereich $-I, -I+1, \dots, I-1, I$, kann also $2I+1$ verschiedene Werte annehmen.

Die Mehrzahl aller Atomkerne hat einen von Null verschiedenen Drehimpuls; es gibt jedoch auch eine Reihe von Nukliden, zum Beispiel alle Kerne mit einer geraden Protonen- und Neutronenzahl, bei denen die Nukleonen gerade so koppeln, daß der resultierende Drehimpuls Null wird. Einige Beispiele für Kerne mit nicht verschwindenden Drehimpulsen sind in Tabelle 2.1 zusammengestellt.

In der klassischen Physik ist mit bewegten Ladungen ein magnetisches Dipolmoment $\boldsymbol{\mu}$ verbunden, welches proportional zum Drehimpuls \mathbf{l} ist. Für ein Teilchen der Masse m und der Ladung q , das sich auf einer Bahn mit dem Drehimpuls \mathbf{l} bewegt, gilt

$$\boldsymbol{\mu} = \frac{q}{2m} \mathbf{l} = \gamma \mathbf{l}.$$

Den Proportionalitätsfaktor γ nennt man *gyromagnetisches Verhältnis*.

Analog kann man auch in der Quantenmechanik einen Operator $\hat{\boldsymbol{\mu}}$ für das magnetische Dipolmoment einführen. Dabei muß man jedoch beachten, daß die Proportionalität zwischen Drehimpuls und magnetischem Moment unterschiedlich für Bahndrehimpulse und die Spins verschiedener Teilchen ist. Deshalb definiert man den g -Faktor, für den im klassischen Fall $g = 1$ gilt, mit den empirischen Werten:

$$g_l = \begin{cases} 1 & \text{für Protonen} \\ 0 & \text{für Neutronen,} \end{cases} \quad g_s = \begin{cases} 5,58 & \text{für Protonen} \\ -3,82 & \text{für Neutronen.} \end{cases}$$

Damit kann man schreiben:

$$\hat{\boldsymbol{\mu}} = \frac{e}{2m_p} \sum_{j=1}^A g_{l,j} \hat{\mathbf{l}}_j + g_{s,j} \hat{\mathbf{s}}_j,$$

wobei m_p die Masse des Protons ist.

Wegen der verschiedenen g -Faktoren ist aber der so definierte Operator $\hat{\boldsymbol{\mu}}$ nicht proportional zu dem in Gleichung (2.1) definierten Kerndrehimpulsoperator $\hat{\mathbf{I}}$, insbesondere gibt es keine Basis von gemeinsamen Eigenvektoren, und beide Größen sind nicht gleichzeitig meßbar. Allerdings ist nach dem Wigner-Eckart-Theorem² der Erwartungswert des magnetischen Moments $\langle \hat{\boldsymbol{\mu}} \rangle$ proportional zum Erwartungswert des Kernspins $\langle \hat{\mathbf{I}} \rangle$, so daß sich als Proportionalitätsfaktor ein kernabhängiger g -Faktor g_I (einige Beispiele sind in Tabelle 2.1 auf der gegenüberliegenden Seite aufgeführt) definieren läßt:

$$\langle \hat{\boldsymbol{\mu}} \rangle = g_I \frac{e}{2m_p} \langle \hat{\mathbf{I}} \rangle = \gamma \langle \hat{\mathbf{I}} \rangle. \quad (2.3)$$

Unter dem magnetischen Moment eines Kerns versteht man das Maximum dieses Erwartungswerts, welches im Falle $|m_I| = I$ auftritt. Das gyromagnetische Verhältnis ist also durch $\gamma = g_I e / (2m_p)$ definiert und ist wie der g -Faktor eine kernabhängige Größe.

2.1.2 Kernspins im Magnetfeld

Grundlegend für alle weiteren Betrachtungen ist der Hamiltonoperator \hat{H} eines Atomkerns mit Spin $\hat{\mathbf{I}}$ im äußeren Magnetfeld \mathbf{B} . Die Form des Hamiltonoperators läßt sich aus der Form der klassischen potentiellen Energie

$$\begin{aligned} V_{\text{pot}}(t) &= -\mathbf{B}(t) \cdot \boldsymbol{\mu}(t) \\ &= -\gamma \mathbf{B}(t) \cdot \mathbf{l}(t) \end{aligned}$$

eines magnetischen Dipols im Magnetfeld ableiten. Dem Korrespondenzprinzip gemäß ist der Hamiltonoperator:

$$\hat{H}(t) = -\gamma \mathbf{B}(t) \cdot \hat{\mathbf{I}}(t). \quad (2.4)$$

Die Energieeigenwerte des Kerns im Zustand $|I, m_I\rangle$ ergeben sich aus den Gleichungen (2.4) und (2.2). Im Falle eines konstanten Magnetfeldes $\mathbf{B}_0 = B_0 \mathbf{n}$, welches am Ort des Atomkerns in Richtung des Einheitsvektors \mathbf{n} weist, erhält man

$$\begin{aligned} \hat{H} |I, m\rangle &= -\gamma \mathbf{B}_0 \cdot \hat{\mathbf{I}} |I, m_I\rangle \\ &= -\gamma B_0 \hat{I}_{\mathbf{n}} |I, m_I\rangle \\ &= -\hbar \gamma B_0 m_I |I, m_I\rangle. \end{aligned}$$

Die Energieeigenwerte sind also

$$E_m = -\gamma \hbar m_I B_0, \quad (2.5)$$

und der Abstand der äquidistanten Energieniveaus beträgt

$$\Delta E = \hbar \gamma B_0 = \hbar \omega_0. \quad (2.6)$$

Bei der Kernspinresonanz werden die Kerne angeregt, indem Energiequanten der Größe ΔE in Form von elektromagnetischen Wellen der Frequenz $\omega_0 = \gamma B_0$ eingestrahlt werden.

² Weitere Angaben zum Wigner-Eckart-Theorem findet man bei Povh u. a. (1994), Kapitel 16.3, und Messiah (1990), Kapitel 13.6.

2 Grundlagen

Die zeitliche Entwicklung von $\langle \hat{\boldsymbol{\mu}} \rangle(t)$ kann man über die Proportionalität zu $\langle \hat{\mathbf{I}} \rangle(t)$ nach Gleichung (2.3) berechnen. Im Heisenbergbild gilt

$$\begin{aligned} i\hbar \frac{d}{dt} \hat{\mathbf{I}}(t) &= [\hat{\mathbf{I}}(t), \hat{H}(t)] \\ &= [\hat{\mathbf{I}}(t), -\gamma \mathbf{B}(t) \cdot \hat{\mathbf{I}}(t)]. \end{aligned}$$

Nutzt man die Vertauschungsrelation der Drehimpulsoperatoren³ $[\hat{I}_k, \hat{I}_l] = i\hbar \varepsilon_{jkl} \hat{I}_j$, so findet man

$$\begin{aligned} i\hbar \frac{d}{dt} \hat{I}_j(t) &= -\gamma [\hat{I}_j(t), \hat{I}_k(t)] B_k(t) \\ &= -i\hbar \gamma \varepsilon_{ljk} \hat{I}_l B_k(t) \end{aligned}$$

also

$$\frac{d}{dt} \hat{\mathbf{I}}(t) = \gamma \hat{\mathbf{I}}(t) \times \mathbf{B}(t),$$

und mit Gleichung (2.3) erhält man die Zeitentwicklung für das magnetische Moment:

$$\frac{d}{dt} \langle \hat{\boldsymbol{\mu}} \rangle(t) = \gamma \langle \hat{\boldsymbol{\mu}} \rangle(t) \times \mathbf{B}(t). \quad (2.7)$$

Um diese Bewegungsgleichung für den Erwartungswert des magnetischen Dipolmoments in einigen wichtigen Spezialfällen zu lösen, ist es hilfreich, diese Gleichung aus dem Laborsystem \mathcal{S}_0 in ein rotierendes Bezugssystem \mathcal{S}_φ zu transformieren. Die Rotation muß nicht mit konstanter Winkelgeschwindigkeit $\boldsymbol{\omega}$ erfolgen, sondern es kann ein zeitabhängiger Rotationswinkel $\boldsymbol{\varphi}_t := \boldsymbol{\varphi}(t)$ vorgegeben werden. Die Rotationsachse, die durch den Einheitsvektor \mathbf{n} gegeben sei, soll allerdings zeitlich konstant bleiben, also

$$\boldsymbol{\varphi}_t = \varphi_t \mathbf{n}.$$

Die Rotationsmatrix $R(\boldsymbol{\varphi}_t)$ zum Winkel $\boldsymbol{\varphi}_t$ läßt sich in der Form

$$R(\boldsymbol{\varphi}_t) = \exp(\boldsymbol{\varphi}_t \cdot \mathbf{J})$$

schreiben, wobei $\mathbf{J} = (\mathbf{J}_1, \mathbf{J}_2, \mathbf{J}_3)$ für die drei Matrizen steht, welche die Rotationen generieren⁴. Beliebige Vektoren $\mathbf{v}(t)$ erfahren die Transformation

$$\mathbf{v}(t) \rightsquigarrow \mathbf{v}_\varphi(t) := R(-\boldsymbol{\varphi}_t) \mathbf{v}(t),$$

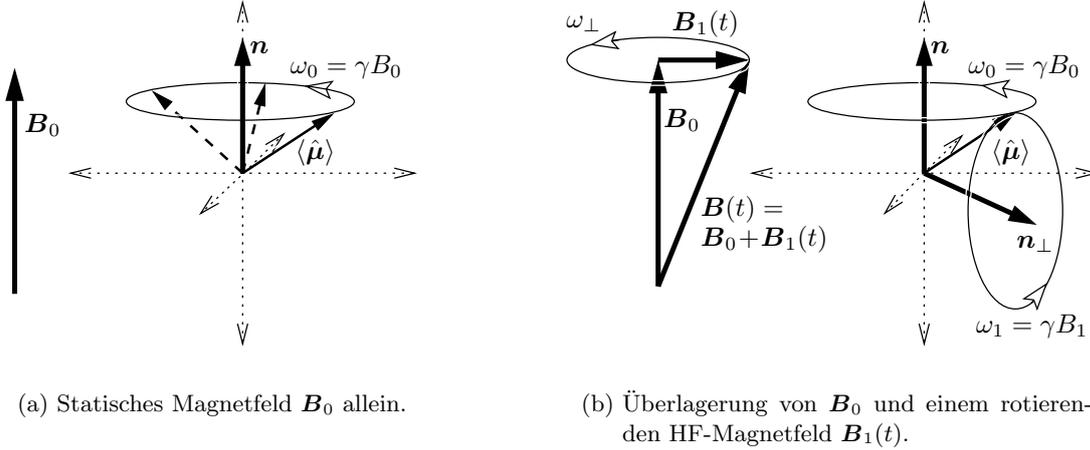
wobei die Größen im rotierenden Bezugssystem durch den Index φ gekennzeichnet sind. Schreibt man $\boldsymbol{\omega}(t) = d\boldsymbol{\varphi}_t/dt$, so findet man für die zeitlichen Ableitungen⁵

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \mathbf{v}_\varphi(t) &= \frac{d}{dt} (R(-\boldsymbol{\varphi}_t) \mathbf{v}(t)) = -\frac{d\boldsymbol{\varphi}_t}{dt} \times R(-\boldsymbol{\varphi}_t) \mathbf{v}(t) + R(-\boldsymbol{\varphi}_t) \frac{d}{dt} \mathbf{v}(t) \\ &= -\boldsymbol{\omega}(t) \times \mathbf{v}_\varphi(t) + R(-\boldsymbol{\varphi}_t) \frac{d}{dt} \mathbf{v}(t). \end{aligned}$$

³ ε_{jkl} steht dabei für das Levi-Civita-Symbol mit $\varepsilon_{jkl} = 1$ für $(j, k, l) = (1, 2, 3)$ und gerade Permutationen, $\varepsilon_{jkl} = -1$ für $(j, k, l) = (1, 3, 2)$ und gerade Permutationen und $\varepsilon_{jkl} = 0$ in allen anderen Fällen.

⁴ Mit dem Levi-Civita-Symbol lassen sich diese Matrizen schreiben als $\mathbf{J}_{j,kl} = \varepsilon_{jkl}$.

⁵ Für diese Rechnung ist entscheidend, daß die Drehachse fest ist, da sonst die Differentiation nicht auf diese Weise ausgeführt werden kann.


 (a) Statisches Magnetfeld \mathbf{B}_0 allein.

 (b) Überlagerung von \mathbf{B}_0 und einem rotierenden HF-Magnetfeld $\mathbf{B}_1(t)$.

Abbildung 2.1: Vektorielle Darstellung der Spinpräzession im äußeren Magnetfeld.

Verwendet man diese Gleichung, nachdem man beide Seiten der Bewegungsgleichung (2.7) mit der Rotationsmatrix $\mathbf{R}(-\varphi_t)$ transformiert hat, so erhält man schließlich

$$\frac{d}{dt} \langle \hat{\mu} \rangle_\varphi(t) = \langle \hat{\mu} \rangle_\varphi(t) \times (\gamma \mathbf{B}_\varphi(t) - \boldsymbol{\omega}(t)). \quad (2.8)$$

Hat man nun ein Magnetfeld $\mathbf{B}_0(t) = B_0(t)\mathbf{n}$, dessen konstante Richtung durch einen Einheitsvektor \mathbf{n} festgelegt ist, dann kann man die Rotationsgeschwindigkeit $\boldsymbol{\omega}(t)$ des Bezugssystems \mathcal{S}_φ gerade so wählen, daß die rechte Seite der Bewegungsgleichung (2.8) zu Null wird. Dazu muß $\boldsymbol{\omega}(t)$ den Term $\gamma \mathbf{B}_\varphi(t)$ kompensieren, also

$$\boldsymbol{\omega}(t) = \boldsymbol{\omega}_0(t) = \gamma \mathbf{B}_0(t).$$

(Da $\mathbf{B}_0(t)$ die Richtung der Rotationsachse hat, ist $\mathbf{B}_0(t) = \mathbf{B}_{0,\varphi}(t)$.) In diesem Bezugssystem \mathcal{S}_φ verschwindet somit die Ableitung von $\langle \hat{\mu} \rangle_\varphi(t)$, der Erwartungswert von $\hat{\mu}$ ist also konstant. Bezüglich des Laborsystems \mathcal{S}_0 rotiert $\langle \hat{\mu} \rangle$ folglich mit der sogenannten *Larmorkreisfrequenz*

$$\omega_L(t) = \gamma B_0(t) \quad (2.9)$$

um die durch die Richtung des Magnetfeldes festgelegte Achse \mathbf{n} , wie in Abbildung 2.1(a) dargestellt ist. Diese Kreisfrequenz entspricht genau der Kreisfrequenz ω_0 der elektromagnetischen Strahlung aus Gleichung (2.6), die für die resonante Anregung des Übergangs zwischen zwei Energieniveaus erforderlich ist. Einige Beispiele für die Larmorfrequenzen $f_L = \omega_L/(2\pi)$ verschiedener Kerne bei einer Feldstärke $B_0 = 1 \text{ T}$ sind in Tabelle 2.1 auf Seite 6 aufgeführt.

Wie oben beschrieben wurde, ändert sich der Zustand $|I, m_I\rangle$ eines Kerns, wenn ein elektromagnetisches Wechselfeld mit geeigneter Frequenz eingestrahlt wird. Um für diesen Fall die Zeitentwicklung des magnetischen Dipolmoments $\langle \hat{\mu} \rangle(t)$ zu berechnen, soll dem Feld $\mathbf{B}_0(t)$ ein hochfrequentes Wechselfeld $\mathbf{B}_1(t)$ überlagert werden, das senkrecht zu \mathbf{n} rotiert. Sei \mathbf{n}_\perp ein Einheitsvektor, der gemäß Abbildung 2.1(b) senkrecht auf \mathbf{n} steht und ω_\perp die (zunächst beliebige) Kreisfrequenz von $\mathbf{B}_1(t)$, so ist

$$\mathbf{B}_1(t) = \mathbf{R}(\omega_\perp t \mathbf{n}) \mathbf{n}_\perp B_1.$$

Im rotierenden System \mathcal{S}_φ erhält man die Bewegungsgleichung, wenn man das Magnet-

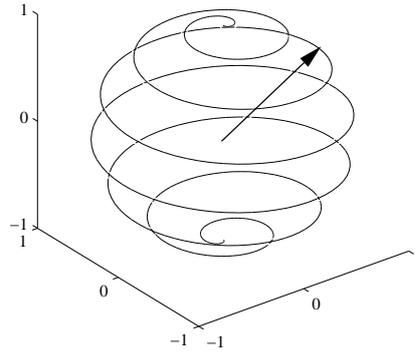


Abbildung 2.2: Bahnkurve des Erwartungswerts von $\hat{\mu}$ während des RF-Pulses; für die Darstellung ist $B_0 = 14 B_1$ gesetzt, also ein unrealistisches großes Verhältnis von B_1 zu B_0 .

feld, umgerechnet auf das rotierende System, $\mathbf{B}_\varphi(t) = \mathbf{B}_0(t) + \mathbf{R}(-\varphi_t)\mathbf{R}(\omega_\perp t \mathbf{n}) \mathbf{n}_\perp B_1$ in Gleichung (2.8) einsetzt:

$$\frac{d}{dt} \langle \hat{\mu} \rangle_\varphi(t) = \langle \hat{\mu} \rangle_\varphi(t) \times (\gamma \mathbf{B}_0(t) + \mathbf{R}(-\varphi_t)\mathbf{R}(\omega_\perp t \mathbf{n}) \mathbf{n}_\perp B_1 - \boldsymbol{\omega}(t)).$$

Der Resonanzfall tritt ein, wenn man $\omega_\perp = \omega_L$ wählt. Im rotierenden Bezugssystem, dessen Kreisfrequenz ebenfalls ω_L sei, vereinfacht sich die letzte Gleichung dann zu

$$\frac{d}{dt} \langle \hat{\mu} \rangle_\varphi(t) = \langle \hat{\mu} \rangle_\varphi(t) \times \mathbf{n}_\perp B_1.$$

Das bedeutet, daß $\langle \hat{\mu} \rangle_\varphi(t)$ im rotierenden Bezugssystem um $B_1 \mathbf{n}_\perp$ präzediert. Vom Laborsystem aus betrachtet, überlagern sich also zwei Präzessionsbewegungen, eine mit $\omega_0 = \gamma B_0$ um die Richtung von \mathbf{B}_0 und eine mit $\omega_1 = \gamma B_1$ um diese rotierende Achse. Diese beiden Rotationen sind in Abbildung 2.1(b) auf der vorhergehenden Seite eingetragen. Die resultierende Bewegung des magnetischen Dipolmoments im Laborsystem ist beispielhaft in Abbildung 2.2 angedeutet.

Da die Resonanzfrequenz bei den üblicherweise verwendeten Feldstärken im Kilohertz- und Megahertz-Bereich liegen, spricht man häufig von *Radiofrequenzen* und bezeichnet das kurzzeitig Einstrahlen des Feldes $\mathbf{B}_1(t)$ als *RF-Puls*. Wie in Abbildung 2.2 zu erkennen ist, ist der Erwartungswert des magnetischen Dipolmoments nach einer gewissen Zeit aus der der Vertikalen in die Horizontale geklappt, so daß der Anteil von $\langle \hat{\mu} \rangle$ parallel zu \mathbf{n} verschwindet. Einen RF-Puls, der den Erwartungswert auf diese Weise um 90° dreht, nennt man 90° -Puls. Ebenfalls von großer Bedeutung ist die Einstrahlung von doppelter Dauer oder Intensität, die den Spin um 180° dreht (180° -Puls).

2.1.3 Makroskopische Magnetisierung

Hat man eine Probe mit einer sehr großen Anzahl N von paramagnetischen Kernen, die sich in einem äußeren Magnetfeld $\mathbf{B}_0 = B_0 \mathbf{n}$ befindet, so kann man die Gesamtmagneti-

sierung $\mathbf{M}(t)$ messen. Diese Gesamtmagnetisierung ist die Summe der Erwartungswerte des Dipolmoments aller Kerne, also

$$\mathbf{M} = \sum_{j=1}^N \langle \psi_j | \hat{\boldsymbol{\mu}} | \psi_j \rangle,$$

wobei $|\psi_j\rangle$ den Zustand des Kerns j beschreibt. Da \mathbf{M} linear von den Erwartungswerten $\langle \hat{\boldsymbol{\mu}} \rangle$ abhängt, läßt sich für ein homogenes Magnetfeld \mathbf{B}_0 aus der Bewegungsgleichung (2.7) eine Bewegungsgleichung für $\mathbf{M}(t)$ berechnen:

$$\frac{d}{dt} \mathbf{M}(t) = \gamma \mathbf{M}(t) \times \mathbf{B}_0. \quad (2.10)$$

Allerdings gilt diese Gleichung nur unter der idealisierenden Annahme, daß sich die Spins gegenseitig nicht beeinflussen.

Geht man davon aus, daß die Kerne sich in den Eigenzuständen $|I, m_I\rangle$ befinden, und die in Gleichung (2.5) berechneten Energieniveaus Besetzungen haben, die proportional zu den zugehörigen Boltzmann-Faktoren $\exp(-E_m/(kT)) = \exp(\gamma \hbar m_I B_0/(kT))$ sind, so läßt sich auf dieser Grundlage die Magnetisierung \mathbf{M} berechnen. Von den insgesamt N Kernen mit Spin I sind entsprechend der Boltzmann-Statistik

$$N_{m_I} = N \frac{\exp(\gamma \hbar m_I B_0/(kT))}{\sum_{m=-I}^I \exp(\gamma \hbar m B_0/(kT))}$$

im Zustand $|I, m_I\rangle$ mit dem magnetischen Dipolmoment $\langle \hat{\boldsymbol{\mu}} \rangle = \gamma \hbar m_I \mathbf{n}$. Die Gesamtmagnetisierung \mathbf{M} ist dann

$$\mathbf{M} = N \gamma \hbar \frac{\sum_{m=-I}^I m \exp(\gamma \hbar m B_0/(kT))}{\sum_{m=-I}^I \exp(\gamma \hbar m B_0/(kT))} \mathbf{n}.$$

Bei den gebräuchlichen Feldstärken und Temperaturen wird der Exponent $-E_m/(kT)$ im Betrag sehr klein; bei $B_0 = 1$ T und Zimmertemperatur erhält man beispielsweise $E_m/(kT) \approx 10^{-5}$ für Protonen. Deshalb kann man die Exponentialfunktion linear approximieren und erhält mit $\sum_{-I}^I m^2 = \frac{1}{3}(2I+1)(I+1)$

$$\mathbf{M} = N \gamma \hbar \frac{\sum m (1 + \gamma \hbar m B_0/(kT))}{\sum (1 + \gamma \hbar m B_0/(kT))} \mathbf{n} = \underbrace{\frac{N \gamma^2 \hbar^2 I(I+1)}{3kT}}_{=:\chi_0} \mathbf{B}_0.$$

Unter diesen Voraussetzungen hängt also die Magnetisierung linear vom äußeren Magnetfeld ab und weist in dieselbe Richtung wie das angelegte Feld; den Proportionalitätsfaktor χ_0 bezeichnet man als *Suszeptibilität*.

Die Dipolmomente der meisten Kerne kompensieren sich genau gegenseitig; die makroskopische Magnetisierung wird lediglich durch die sehr geringe Ungleichverteilung bewirkt, die von den Boltzmann-Faktoren beschrieben wird. Bei Zimmertemperatur und

einer Feldstärke $B_0 = 1 \text{ T}$ erhält man zum Beispiel für das Besetzungszahlverhältnis der Protonen-Spinzustände $\exp(\gamma\hbar B_0/(kT)) \approx 1,000\,007$.

Strahlt man nun einen 90° -Puls auf eine solche Probe im Magnetfeld \mathbf{B}_0 ein, dann erfahren die Erwartungswerte $\langle \psi_j | \hat{\boldsymbol{\mu}} | \psi_j \rangle$ aller Kerne eine Rotation aus der Richtung parallel zu \mathbf{B}_0 in die Ebene senkrecht zu \mathbf{B}_0 . Da die Erwartungswerte zweier Kerne mit entgegengesetztem m_I sich weiterhin gerade kompensieren, ist auch nach dem 90° -Puls die makroskopische Magnetisierung nur durch jene Spins verursacht, die wegen der Boltzmann-Faktoren asymmetrisch verteilt waren.

Häufig ist es sinnvoll, bei der makroskopischen Magnetisierung $\mathbf{M}(t)$ den *longitudinalen* Anteil $\mathbf{M}_L(t)$, der parallel zum Magnetfeld $B_0\mathbf{n}$ ist, und den *transversalen* Anteil $\mathbf{M}_T(t)$ senkrecht zu \mathbf{n} zu unterscheiden⁶

$$\mathbf{M}(t) = \mathbf{M}_L(t) + \mathbf{M}_T(t) \quad \text{mit} \quad \begin{cases} \mathbf{M}_L(t) &= (\mathbf{nn})\mathbf{M}(t) \\ \mathbf{M}_T(t) &= (\mathbb{1} - \mathbf{nn})\mathbf{M}(t). \end{cases} \quad (2.11)$$

Oft ist es lediglich der transversale Anteil $\mathbf{M}_T(t)$ der Magnetisierung einer Probe, der gemessen wird; dank der hochfrequenten Rotation mit ω_L ist dieser mit einem entsprechend abgestimmten Schwingkreis mit verhältnismäßig geringem technischen Aufwand zu empfangen. Da dann die gemessene Magnetisierung durch einen Vektor nur in der Ebene orthogonal zu \mathbf{B}_0 beschrieben werden kann, ist es möglich, diese Transversalmagnetisierung durch eine komplexe Zahl M darzustellen. Möchte man zum Zeitpunkt t_0 die Transversalmagnetisierung $\mathbf{M}_0 = \mathbf{M}_T(t_0)$ gerade auf die reelle Achse abbilden, so lautet die Transformation

$$\mathbf{M}_T(t) \mapsto M(t) \in \mathbb{C} \quad \text{mit} \quad \begin{cases} \text{Re } M(t) &= (\mathbf{M}_0 - (\mathbf{nn})\mathbf{M}_0) \cdot \mathbf{M}_T(t) \\ \text{Im } M(t) &= (\mathbf{M}_0 \times \mathbf{n}) \cdot \mathbf{M}_T(t). \end{cases} \quad (2.12)$$

2.1.4 Blochsche Gleichungen

Mißt man die Magnetisierung $\mathbf{M}(t)$ einer Probe im äußeren statischen Magnetfeld \mathbf{B}_0 , nachdem man einen 90° -Puls eingestrahlt hat, so stellt man fest, daß zunächst nur noch die Transversalmagnetisierung existiert, während die Longitudinalmagnetisierung verschwunden ist.

Beobachtet man die Magnetisierung über einige Zeit, so findet man, daß die transversale Magnetisierung abnimmt, während sich die ursprüngliche Magnetisierung in \mathbf{B}_0 -Richtung wieder aufbaut. Dieser Verlauf ist schematisch in Abbildung 2.3 auf der gegenüberliegenden Seite gezeigt.

Den Zerfall der Transversalmagnetisierung nennt man *freien Induktionszerfall* (FID, Free Induction Decay). Eine phänomenologische Beschreibung der zeitlichen Entwicklung der Magnetisierung liefern die Bloch-Gleichungen. Diese entsprechen den Bewegungsgleichungen (2.10), denen die Terme hinzugefügt wurden, welche die Relaxation beschreiben. Den Zerfall der Transversalmagnetisierung und das Relaxieren der Longitudinalmagnetisierung beschreiben die Differentialgleichungen

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M}_T(t) = -\frac{\mathbf{M}_T(t)}{T_2} \quad \text{und} \quad \frac{d}{dt}\mathbf{M}_L(t) = \frac{\mathbf{M}_0 - \mathbf{M}_L(t)}{T_1}.$$

T_1 und T_2 sind materialabhängige Zeitkonstanten für die longitudinale und transversale

⁶ Der Ausdruck \mathbf{nn} in Gleichung (2.11) steht für das dyadische Produkt zweier Vektoren. Im allgemeinen Fall ist dieses für zwei Vektoren \mathbf{v}, \mathbf{w} definiert als die Matrix $\mathbf{M} = \mathbf{vw}$ mit den Einträgen $M_{kl} = v_k w_l$. $(\mathbf{nn})\mathbf{v}$ kann auch als $(\mathbf{v} \cdot \mathbf{n})\mathbf{n}$ geschrieben werden, ist also die Projektion von \mathbf{v} auf \mathbf{n} .

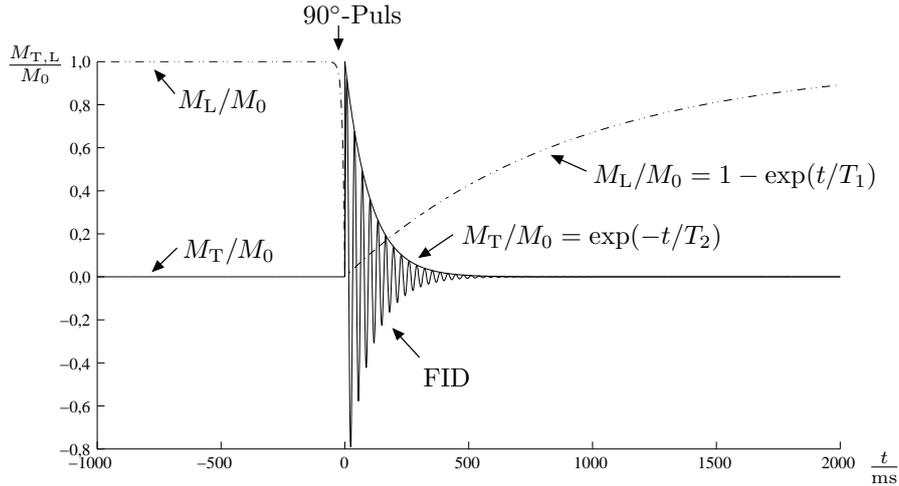


Abbildung 2.3: Zeitlicher Verlauf der Transversal- und Longitudinalmagnetisierung nach einem 90° -Puls; die Relaxationszeiten sind $T_1 = 900$ ms und $T_2 = 100$ ms und somit typisch für biologisches Weichteilgewebe.

Relaxation (einige Beispiele sind in Tabelle 2.2 auf der folgenden Seite angegeben), und durch \mathbf{M}_0 ist die Magnetisierung im Gleichgewichtszustand gegeben.

Benutzt man nun die Formeln aus Gleichung (2.11), so kann man die letzten beiden Gleichungen zusammenfassen zu

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M}(t) = \mathbf{S}\mathbf{M}(t) + \frac{1}{T_1}\mathbf{M}_0 \quad \text{mit der Matrix } \mathbf{S} = \frac{T_2 - T_1}{T_1 T_2} \mathbf{n}\mathbf{n} + \frac{1}{T_2} \mathbb{1}. \quad (2.13)$$

Fügt man diese Gleichung zu der Bewegungsgleichung (2.10) ohne Relaxation hinzu, so erhält man schließlich die vollständige Bewegungsgleichung⁷

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M}(t) = \gamma\mathbf{M}(t) \times \mathbf{B} + \mathbf{S}\mathbf{M}(t) + \frac{1}{T_1}\mathbf{M}_0. \quad (2.14)$$

Mikroskopisch betrachtet entstehen die Relaxationsprozesse durch Wechselwirkungen der Kerne mit ihrer Umgebung. Bewegte Ladungen von Atomen und Molekülen bewirken örtliche Mikrofluktuationen $\Delta\mathbf{B}(\mathbf{x}, t)$ des Magnetfeldes \mathbf{B}_0 . Auch diese Mikrofluktuationen haben Anteile, die resonant mit dem Kernspin wechselwirken können und somit lokal genau so wirken, wie der RF-Puls global. Dadurch kommt es zu Übergängen zwischen den Energieniveaus und schließlich wieder zur Ausbildung der energetisch begünstigten longitudinalen Magnetisierung \mathbf{M}_0 . Während für den T_1 -Relaxationsprozeß eine solche resonante Wechselwirkung erforderlich ist, die auf diese Weise auch die Transversalmagnetisierung schwächt, wirkt bei der Transversalrelaxation zusätzlich auch ein nicht-resonanter Prozeß: Lokale Schwankungen des Magnetfeldes parallel zu \mathbf{B}_0 verändern die Larmorfrequenz und führen dazu, daß die ursprünglich phasengleich rotierenden Dipolmomente nach einiger Zeit ihre Phasenkohärenz verlieren, wodurch das beobachtbare Signal der Transversalmagnetisierung schnell abnimmt.

⁷ Eine schönere Form dieser Gleichung findet man, wenn man berücksichtigt, daß \mathbf{M}_0 parallel zur Feldrichtung \mathbf{n} ist, und eine Variablensubstitution $\mathbf{M}(t) \rightsquigarrow \tilde{\mathbf{M}}(t) := \mathbf{M}_0 - \mathbf{M}(t)$ durchführt. Dann vereinfacht sich Gleichung (2.14) zu $d/dt \tilde{\mathbf{M}} = \gamma\tilde{\mathbf{M}} \times \mathbf{B} + \mathbf{S}\tilde{\mathbf{M}}$.

Tabelle 2.2: T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten für einige Gewebearten des menschlichen Körpers (nach Bottomley u. a. 1984).

Gewebe	T_1 /ms bei 1,5 T	T_2 /ms
Graue Hirnsubstanz	920 ± 160	101 ± 13
Weißer Hirnsubstanz	790 ± 130	92 ± 22
Skelettmuskel	870 ± 160	47 ± 13
Fett	260 ± 70	84 ± 36

Bei der transversalen Relaxation ist es sinnvoll, zwei Ursachen getrennt voneinander zu betrachten. Transversale, resonante Anteile von $\Delta\mathbf{B}(\mathbf{x}, t)$ und stochastische, kurzzeitige Schwankungen in Richtung des äußeren Feldes bewirken beide eine irreversible Dephasierung der Spins, die durch die Zeitkonstante T_2 beschrieben werden kann. Davon zu unterscheiden ist eine Dephasierung, die durch zeitlich *konstante* Anteile von $\Delta\mathbf{B}(\mathbf{x}, t)$ in \mathbf{B}_0 -Richtung verursacht wird. Diese konstanten Anteile sind zum Beispiel die Folge einer nicht idealen Magnetfeldgeometrie und anderer statischer Störeinflüsse. Die dadurch hervorgerufene Dephasierung wird durch die Zeitkonstante T_2^* charakterisiert, und sie ist im Gegensatz zur T_2 -Relaxation reversibel, wie in Abschnitt 2.1.5 beschrieben wird. Im allgemeinen ist die Abschwächung der Transversalmagnetisierung durch T_2^* -Effekte deutlich größer als die Auswirkung der reinen T_2 -Relaxation. Wirken beide Effekte zusammen, so ergibt sich eine effektive Relaxationszeit T_2^{eff} mit

$$\frac{1}{T_2^{\text{eff}}} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2^*}.$$

Für die Bildgebung im allgemeinen und für die medizinische Anwendung der MRT im besonderen sind die Relaxationsprozesse von großer Bedeutung. Da die Fluktuationen $\Delta\mathbf{B}(\mathbf{x}, t)$ – insbesondere die zeitlich variierenden – von der chemischen Umgebung der Kerne beeinflusst werden, sind die Relaxationszeiten gewebeabhängig und eignen sich deshalb für die Unterscheidung verschiedener Gewebearten und für die Identifikation pathologischer Veränderungen. Dies ist möglich, da die berechneten Bildkontraste nicht nur von der Dichteverteilung der resonant angeregten Kerne abhängen, sondern auch von der Signalstärke der gemessenen Transversalmagnetisierung, die sich aus den Relaxationszeiten und den gewählten Zeitkonstanten bei der Messung ergibt (siehe dazu die Abschnitte 2.1.5 bis 2.1.8).

2.1.5 Spinechos

Ein sehr einfacher Kernspinresonanzversuch besteht lediglich aus der resonanten Anregung einer Probe mit einem 90° -Puls. Unmittelbar darauf beobachtet man den exponentiellen Zerfall der Transversalmagnetisierung mit der Zeitkonstante T_2^* , wie in Abschnitt 2.1.4 beschrieben ist. Einschränkungen bei diesem Verfahren sind die meist sehr kurzen T_2^* -Zeiten und somit die sehr kurze Dauer des Signals, das zudem – technisch anspruchsvoll – unmittelbar nach der Anregung gemessen werden muß. Außerdem ist auf diese Weise die Größe T_2 nicht unmittelbar zu bestimmen.

Diese beiden Einschränkungen werden bei einem zweiten grundlegenden Kernspinresonanzexperiment umgangen, das unter den Namen *Spinecho* oder *2-Puls-Hahn-Echo* bekannt ist und zuerst von Hahn (1950) beschrieben wurde; eine erweiterte mathematische Analyse ist bei Das und Saha (1954) zu finden. Bei diesem Experiment nutzt man die Reversibilität des T_2^* -Zerfalls aus, um eine gewisse Zeit nach dem anfänglichen Signal ein zweites Signal zu messen. Dies erreicht man, indem man nach einer Zeit Δt nach dem anfänglichen 90° -Puls einen zweiten RF-Puls einstrahlt. Infolgedessen baut sich nach einem weiteren Intervall Δt wieder eine beobachtbare Transversalmagnetisierung auf; der zeitliche Ablauf ist in Abbildung 2.4 auf der folgenden Seite dargestellt. Dieses Wiedererscheinen der Transversalmagnetisierung bezeichnet man als Spinecho, und die Zeit zwischen erster Anregung und dem Maximum des Echos nennt man *Echozeit* T_E ; es ist also $T_E = 2\Delta t$. Da nur die T_2^* -Relaxation reversibel ist, nicht aber die T_2 -Relaxation, ist auch die Intensität des Echos um den Faktor $\exp(-T_E/T_2)$ geringer als die Intensität des ursprünglichen FID.

Der Zerfall der Magnetisierung im FID beruht, wie schon beschrieben, im wesentlichen auf der zeitunabhängigen Inhomogenität des statischen Magnetfeldes \mathbf{B}_0 . Durch diese Inhomogenität des Magnetfeldes ist auch die Larmorfrequenz der Kernspins ortsabhängig, und dies führt zu einer Dephasierung der Spins, die unmittelbar nach dem ersten 90° -Puls noch phasengleich rotieren, und somit zum Zerfall der Transversalmagnetisierung \mathbf{M}_T . In den mittleren Reihen von Abbildung 2.4 ist dargestellt, wie die Präzessionswinkel der Spins mit unterschiedlichen Larmorfrequenzen anfänglich auseinanderlaufen; die Winkel sind auf das mit $\omega_0 = \gamma B_0$ rotierende System bezogen. Der Einfluß nicht reversibler Prozesse auf die Präzessionswinkel bleibt in diesem Teil des Diagramms unberücksichtigt.

Um ein Spinecho zu erzeugen, kann der zweite eingestrahlte RF-Puls prinzipiell die Spins um einen beliebigen Winkel $\alpha \neq 2\pi$ drehen; zur Illustration ist in Abbildung 2.4 das Verhalten der Spins für einen 180° -Puls und einen 90° -Puls dargestellt.

Ein nach der Zeit Δt eingestrahlter 180° -Puls ist der einfachstmögliche Fall, welcher zuerst von Carr und Purcell (1954) beschrieben wurde. In Reihe (a) in der Mitte von Abbildung 2.4 ist gezeigt, wie der RF-Puls alle orthogonal zur \mathbf{B}_0 -Richtung rotierenden Dipolmomente um 180° um die (selbst wiederum rotierende) Achse \mathbf{n}_\perp dreht (vergleiche auch Abbildung 2.1(b) auf Seite 9). Im rotierenden Bezugssystem bewirkt dies einen Übergang vom Winkel $\Delta\varphi$ zu $\pi - \Delta\varphi$ für alle Spins. Da die statischen Inhomogenitäten selbstverständlich erhalten bleiben, präzedieren nach dem 180° -Puls alle Spins weiter mit derselben ortsabhängigen Larmorfrequenz wie zuvor. Dies bewirkt schließlich das Rephasieren der Spins in um 180° verschobener Phase und damit das Spinecho, welches als RF-Signal empfangen werden kann.

Ist der rephasierende Puls ein zweiter 90° -Puls (Hahn 1950), dann werden die Dipolmomente um 90° um die Achse \mathbf{n}_\perp gedreht (Reihe (b) in Abbildung 2.4). Mit dieser neuen Ausrichtung präzedieren die Spins mit unveränderter Winkelgeschwindigkeit weiter. Dadurch bildet sich nach der Zeit Δt eine Konfiguration heraus, bei der alle Dipolmomente auf einer Hemisphäre der Einheitskugel versammelt sind und dort in einer 8-förmigen Anordnung liegen (von Hahn *Eight Ball* genannt). In Kugelkoordinaten mit Polarwinkel ϑ und Azimut φ gilt dann für die Lage der Dipolmomente $\vartheta = \varphi$. Da in diesem Fall nicht alle Dipolmomente optimal zum Gesamtbetrag beitragen, ist die Intensität des Spinechos nach zwei 90° -Pulsen nur halb so groß wie nach einem rephasierenden 180° -

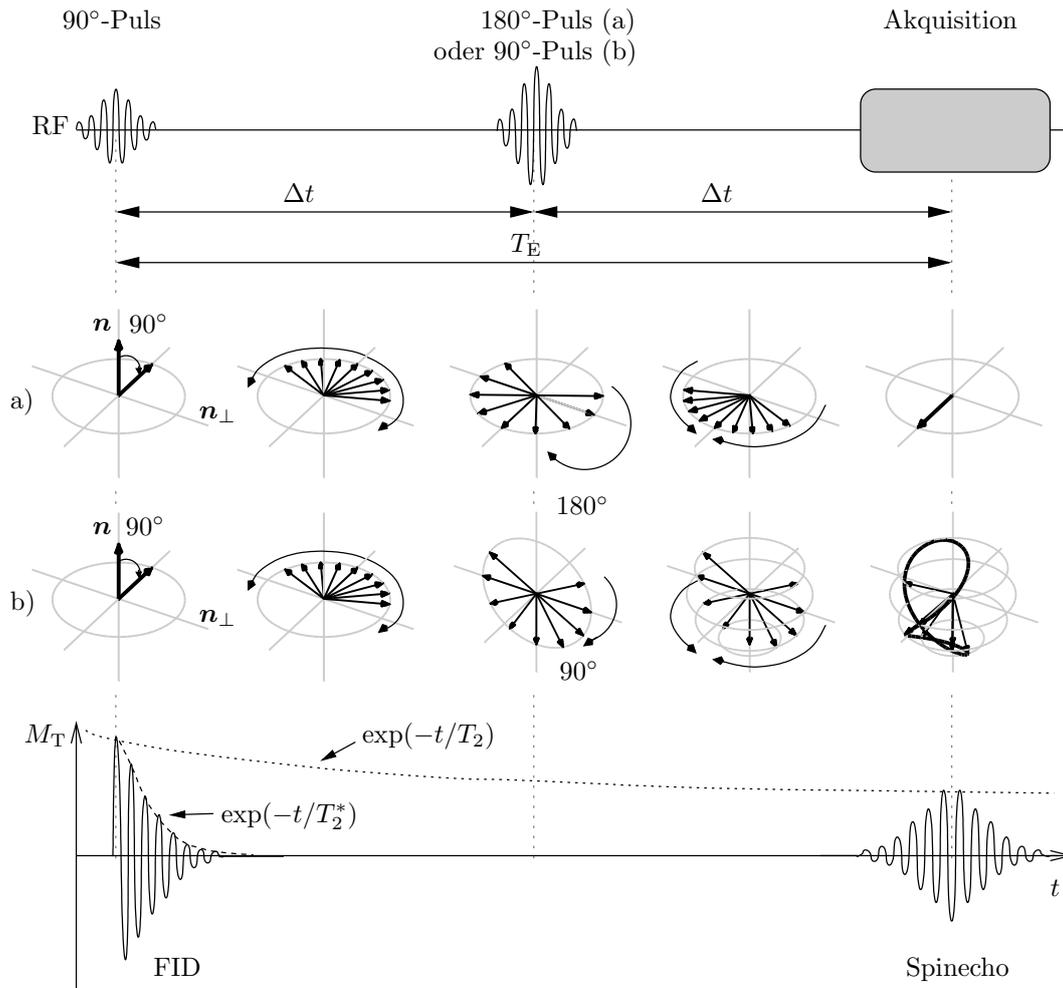


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung des Spinechos. In den mittleren Reihen des Diagramms sind die relativen Präzessionswinkel ohne Berücksichtigung der irreversiblen T_2 -Relaxation aufgetragen. Reihe (a) beschreibt dabei das Verhalten bei einem rephasierenden 180° -Puls, Reihe (b) bei einem 90° -Puls.

Puls. Allgemein gilt für die Intensität des Echos nach einem zweiten RF-Puls mit dem Winkel α :

$$M_T(2\Delta t) \propto \sin^2 \frac{\alpha}{2}.$$

Eine genaue Herleitung dieser Abhängigkeit kann zum Beispiel bei Kimmich (1997) gefunden werden.

Statt nur eines Spinechos kann man nach einer Anregung mit einem 90° -Puls auch mehrere Spinechos auslesen. Die einfachste Pulssequenz, mit der dies möglich ist, lässt sich durch die Pulsfolge $90^\circ - 180^\circ - 180^\circ - 180^\circ - 180^\circ - \dots$ charakterisieren und wurde zuerst von Carr und Purcell (1954) beschrieben. Das Pulsschema und die zugehörige Transversalmagnetisierung sind in Abbildung 2.5 auf der gegenüberliegenden Seite dargestellt. Die Maximalintensität der einzelnen Spinechos nimmt mit der T_2 -Relaxation ab. Durch eine

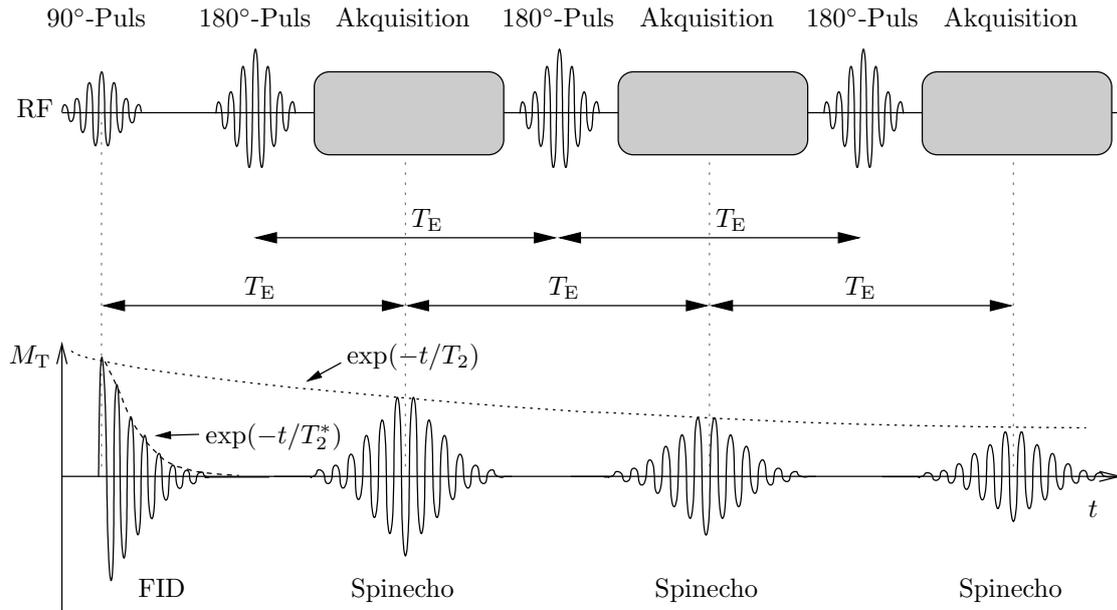


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung multipler Spinechos. Die 180° -Pulse haben ebenso wie die Maxima der Spinechos den Abstand T_E . Die Signalintensität der Spinechos nimmt exponentiell mit der T_2 -Relaxation ab. Die Anzahl der Spinechos kann deutlich größer sein als in der Abbildung dargestellt.

Messung dieser Signalintensitäten kann deshalb die transversale Relaxationszeit T_2 der untersuchten Probe bestimmt werden.

Derartige Sequenzen mit multiplen Spinechos können, genau wie oben für ein einzelnes Spinecho beschrieben, auch mit anderen RF-Winkeln als 90° und 180° eingesetzt werden. Die maximale Anzahl von Spinechos nach einer Anregung ist durch die T_2 -Relaxation und die Echozeit begrenzt.

2.1.6 Stimulierte Echos

Ein weiterer grundlegender Kernspinversuch ist die Erzeugung eines sogenannten *stimulierten Echos* oder *3-Puls-Hahn-Echos* (Hahn 1950). Die RF-Puls-Sequenz beginnt wie beim Spinechoexperiment mit zwei 90° -Pulsen im Abstand Δt_1 ; nach der Zeit $2\Delta t_1$ tritt das Spinecho auf. Ein zweites Echo, das üblicherweise stimulierte Echo genannt wird, kann durch einen dritten 90° -Puls erzeugt werden, der im Abstand Δt_2 nach dem zweiten Puls eingestrahlt wird. Das stimulierte Echo tritt dann zur Zeit $2\Delta t_1 + \Delta t_2$ auf; der zeitliche Ablauf ist in Abbildung 2.6 auf der nächsten Seite dargestellt.

Bis zum Auftreten des Spinechos verhalten sich die Spins wie beim oben beschriebenen Spinechoexperiment. Im Zeitraum Δt_2 zwischen dem zweiten und dritten RF-Puls präzedieren die Spins auf Kugeloberflächen; Spins auf einem Kegel mit Öffnungswinkel $0 \leq \varphi \leq \pi$ wurden dabei durch die statischen \mathbf{B}_0 -Feld-Inhomogenitäten in der Zeit Δt_1 gerade um den Winkel $\varphi + n2\pi$ rotiert. Nach einer beliebig wählbaren Zeit Δt_2 , die man auch *Mischungszeit* (*mixing time*) T_M nennt, werden die Dipolmomente durch den dritten RF-Puls um 90° um die Achse \mathbf{n}_\perp gedreht. Wie es dann nach dem weiteren Intervall

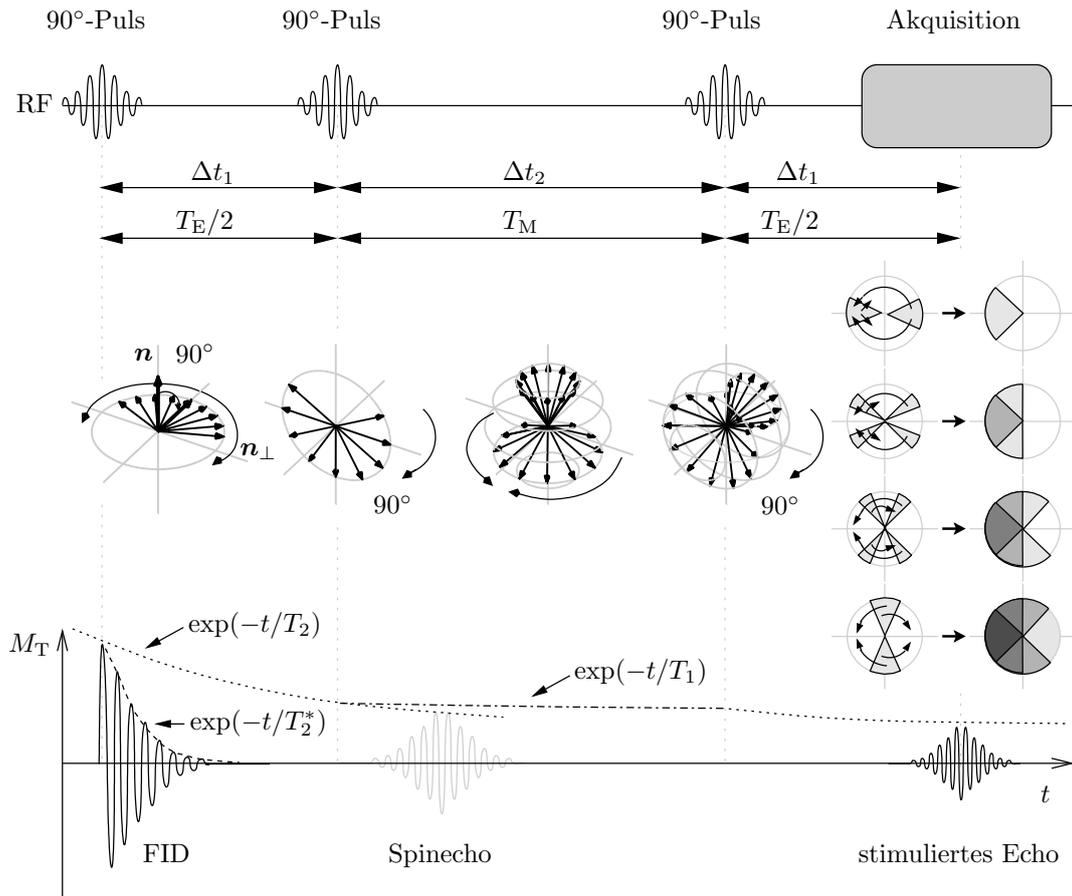


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung des stimulierten Echos. Im der mittleren Reihe des Diagramms sind die relativen Präzessionswinkel ohne Berücksichtigung der irreversiblen T_2 -Relaxation aufgetragen. In der Mitte rechts ist die Entwicklung der Spins aus verschiedenen Winkelbereichen nach dem dritten 90° -Puls in der Aufsicht dargestellt (die gezeigte Ebene ist normal zu n .) Die Zeitachse ist nicht maßstabsgetreu; das Spinecho ist zu dicht am zweiten 90° -Puls eingetragen, um anzudeuten, daß der Abstand des Spinechos zum dritten RF-Puls im allgemeinen deutlich größer ist.

Δt_1 zur konstruktiven Überlagerung und somit zu dem beobachtbaren Echo kommt, ist rechts in der mittleren Reihe der Abbildung 2.6 illustriert. Spins, die innerhalb der symmetrischen Kegel mit Öffnungswinkel $\varphi \leq \pi/2$ lagen, sind nach der Zeit Δt_1 in einem asymmetrischen Bereich mit Öffnungswinkel 2φ zu finden. In den Abbildungen ist dies für verschiedene Winkelbereiche angedeutet; ganz rechts ist die Überlagerung der verschiedenen Bereiche durch Grautöne angedeutet. Aus dieser Abbildung geht hervor, daß zur Zeit $2\Delta t_1 + \Delta t_2 = T_E + T_M$ eine konstruktive Überlagerung der Spins erfolgt, wobei sich ein Gesamtdipolmoment in die Richtung der dunklen Kugelsegmente ergibt. Eine mathematische exakte Behandlung des stimulierten Echos kann man bei Kimmich (1997) finden.

Von besonderem Interesse ist das stimulierte Echo, weil während der Mischungszeit

T_M die Intensität des schließlich zu beobachtenden Signals nur mit der Zeitkonstanten T_1 der longitudinalen Relaxation abnimmt, da die zum späteren Signal beitragenden Dipolmomente in dieser Zeit parallel zu \mathbf{B}_0 ausgerichtet sind. Dies ermöglicht es, insbesondere bei Untersuchungen an biologischem Weichteilgewebe den Abstand zwischen Anregung und Auslese des Echos deutlich zu verlängern, weil dort im allgemeinen T_1 um ungefähr eine Größenordnung größer als T_2 ist. Außerdem hat man auf diese Weise die Möglichkeit, die Zeitkonstante T_1 zu messen oder für die Unterscheidung von Stoffproben auszunutzen. Für die Intensität des stimulierten Echos ergibt sich somit insgesamt der Proportionalitätsfaktor $\exp(-T_E/T_2) \exp(-T_M/T_1)$.

2.1.7 Gradientenechos

Der Erzeugung von Gradientenechos liegt ein ähnlicher Mechanismus von Dephasierung und Rephasierung wie bei dem Spinecho mit 180° -Puls zugrunde; allerdings nutzt man bei Gradientenechos nicht die unvermeidliche Dephasierung durch Feldinhomogenitäten, sondern eine zusätzliche ortsabhängige Änderung des Magnetfeldes \mathbf{B}_0 . Zu diesem Zweck überlagert man dem statischen und homogenen Magnetfeld ein sogenanntes *Gradientenfeld*

$$\Delta \mathbf{B}(\mathbf{x}) = \mathbf{G} \mathbf{x}.$$

Das Gradientenfeld ergibt sich aus dem Produkt einer Gradientenmatrix⁸ und dem Ortsvektor \mathbf{x} ; es ist also linear vom Ort abhängig. In den Anwendungen der Magnetresonanz ist die Feldrichtung der Gradientenfelder immer parallel zur Richtung des statischen Feldes \mathbf{B}_0 . In diesem Fall werden häufig nur die Projektionen der Vektorgrößen auf die Richtung des Feldes $\mathbf{B}_0 = B_0 \mathbf{n}$ betrachtet, und es ist nützlich, einen Vektor

$$\mathbf{g} := \mathbf{G}^t \mathbf{n} \tag{2.15}$$

zu definieren.

Das Gradientenfeld bewirkt eine zusätzliche örtliche Variation der Larmorfrequenz proportional zu $|\mathbf{g}|$, wodurch die normale transversale T_2^* -Relaxation beschleunigt wird, so daß die Magnetisierung noch schneller zerfällt. Läßt man das Gradientenfeld über die Zeit Δt wirken und schaltet dann das Gradientenfeld von \mathbf{g} auf den entgegengesetzten Wert $-\mathbf{g}$ um, so rephasieren die Präzessionswinkel der Spins wieder, bis sie nach einem weiteren Zeitintervall Δt schließlich gleichphasig rotieren; man beobachtet ein Gradientenecho. Der zeitliche Ablauf ist in Abbildung 2.7 auf der folgenden Seite schematisch dargestellt.

Da die Intensität des Gradientenechos um den Faktor $\exp(-t/T_2^{\text{eff}})$ schwächer ist als die Intensität des anfänglichen FIDs, läßt sich mit Gradientenechoexperimenten die Relaxationszeit T_2^{eff} und somit approximativ auch T_2^* messen. Die Genauigkeit derartiger Messungen kann man erhöhen, indem analog zu Abbildung 2.5 auf Seite 17 mehrere Gradientenechos nach einer Anregung ausgelesen werden. An die Stelle der wiederholten RF-Pulse treten in diesem Falle alternierende Gradientenfelder $\pm \mathbf{g}$.

⁸ Die Matrix $\mathbf{G}(\mathbf{x}, t)$ ist ursprünglich definiert als die Ableitung eines Feldes $\mathbf{B}(\mathbf{x}, t)$ mit den Einträgen $\mathbf{G}(\mathbf{x}, t) = (\partial B_k(\mathbf{x}, t)/\partial x_l)_{k,l=1,2,3}$. Wenn das Magnetfeld wie im betrachteten Fall nur linear vom Ort abhängt, so ist \mathbf{G} unabhängig von \mathbf{x} .

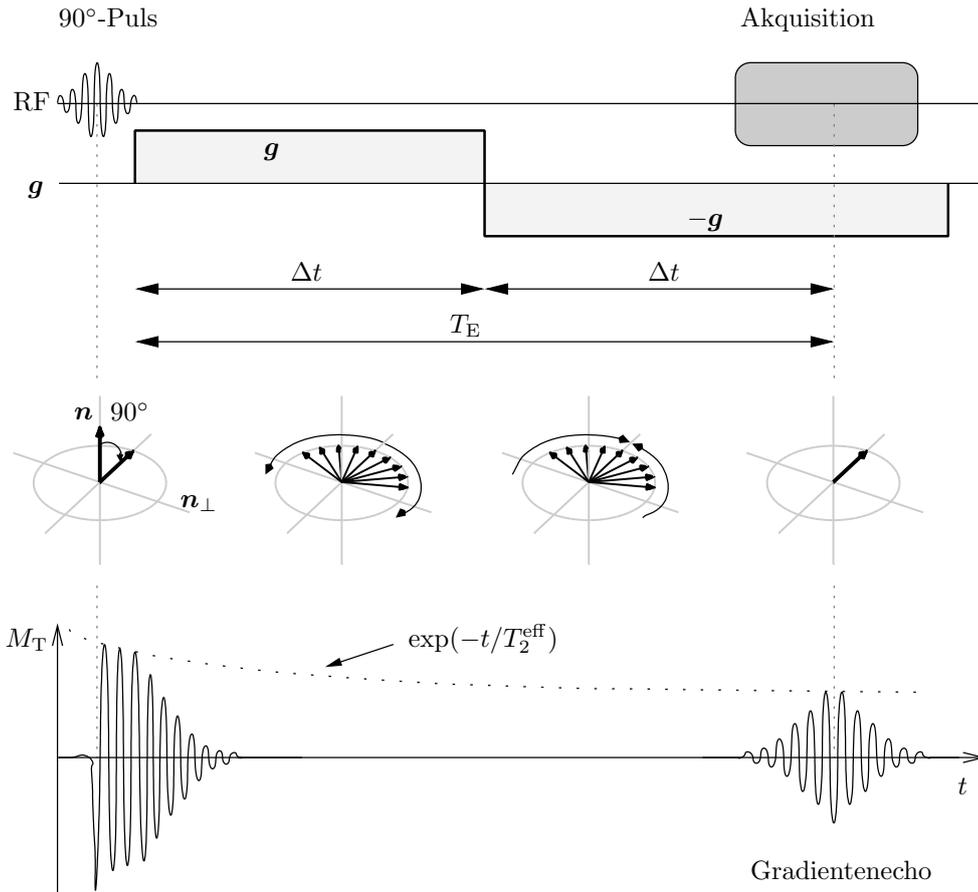


Abbildung 2.7: Schematische Darstellung des Gradientenechos. Im mittleren Diagramm sind die relativen Präzessionswinkel ohne Berücksichtigung von Relaxationseffekten aufgetragen.

2.1.8 Inversionspulse

Eine weitere Variante der RF-Anregung ergibt sich, indem man auf die Kernspins im Gleichgewichtszustand einen 180° -Puls einstrahlt, wie in Abbildung 2.8 auf der gegenüberliegenden Seite dargestellt ist. Dieser RF-Puls bewirkt, daß die longitudinale Magnetisierung M_L genau invertiert wird; deshalb spricht man auch von einem *Inversionspuls*. Infolge der longitudinalen Relaxation nähert sich die longitudinale Magnetisierung nach dem Inversionspuls wieder mit der Zeitkonstante T_1 dem Gleichgewichtszustand an:

$$M_L = M_0(1 - 2 \exp(-t/T_1)).$$

Strahlt man nun nach der sogenannten *Inversionszeit* T_I einen 90° -Puls ein, so rotiert man damit die aktuelle Longitudinalmagnetisierung in die Transversalebene. Die anfängliche Signalstärke nach dem 90° -Puls ist also $M_T = M_0(1 - 2 \exp(-T_I/T_1))$ und somit abhängig von T_I und T_1 . Kernspinexperimente, die mit diesem Anregungsschema arbeiten, werden als *Inversion-Recovery*-Experimente bezeichnet.

Mit derartigen Experimenten kann man die Relaxationszeit T_1 einer Probe bestimmen, indem man entweder die Signalstärke für verschiedene Inversionszeiten mißt oder direkt

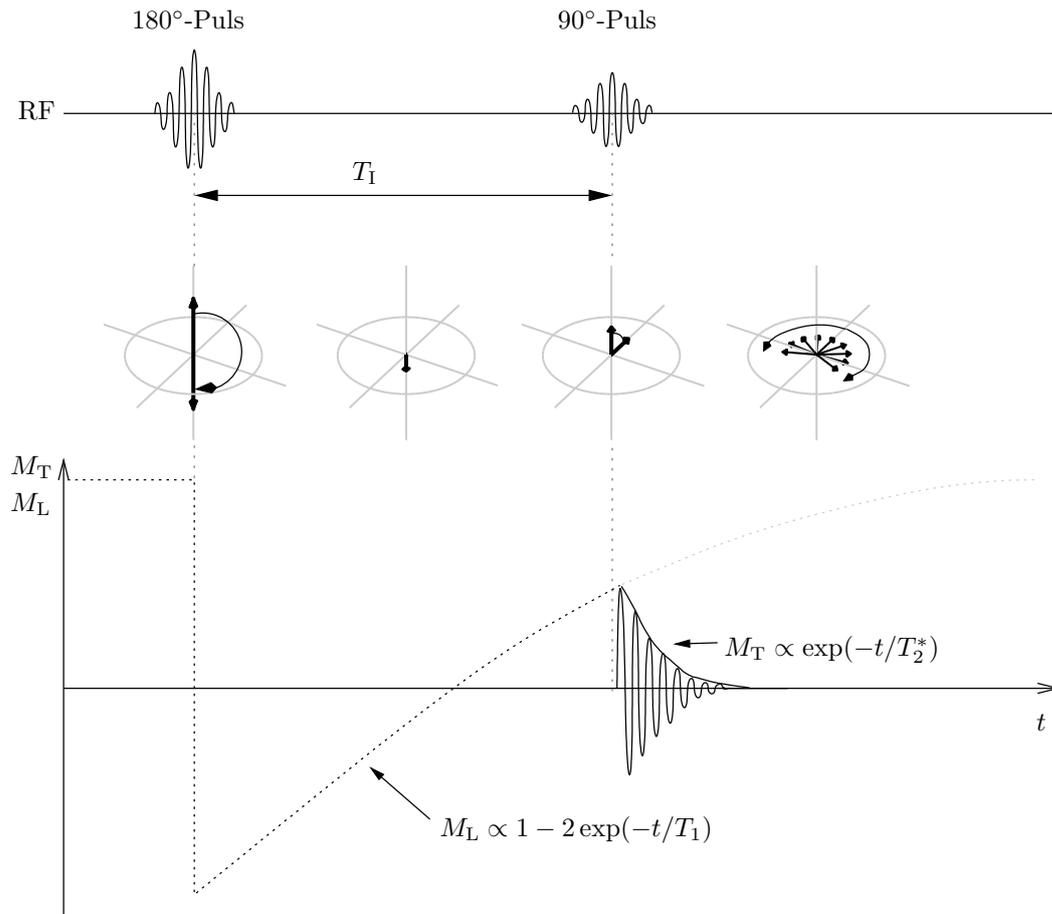


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung der Wirkung des Inversionspulses. Im unteren Teil des Diagramms ist die longitudinale Magnetisierung gepunktet dargestellt und die transversale Magnetisierung durchgezogen.

die Inversionszeit bestimmt, bei der die transversale Signalstärke gerade Null wird; dies ist für $T_I = T_1 \ln 2$ der Fall. Anregungen mit Inversionspuls lassen sich mit der oben beschriebenen Auslese von Spinechos, stimulierten Echos oder Gradientenechos und vielen andere Sequenztypen kombinieren.

2.2 Methoden der MR-Bildgebung

2.2.1 Grundlagen

Wie schon zuvor erwähnt, ist die Messung der Transversalmagnetisierung \mathbf{M}_T , die um die Richtung des äußeren Magnetfeldes $\mathbf{B}_0 = B_0 \mathbf{n}$ rotiert, die Grundlage für die meisten MR-Anwendungen, insbesondere auch für die Kernspintomographie. Dieses RF-Signal ergibt sich aus der Überlagerung der lokalen Magnetisierungsdichte $\mathbf{m}_T(\mathbf{x}, t)$ über die ganze Probe, man mißt also $\mathbf{M}_T(t) = \int d^3x \mathbf{m}_T(\mathbf{x}, t)$. Dabei soll $\mathbf{m}_T(\mathbf{x}, t)$ wiederum über eine hinreichend große Anzahl von magnetischen Dipolmomenten einzelner Kerne am Ort \mathbf{x} gemittelt sein. Diese Magnetisierungsdichte läßt sich schreiben als

$$\mathbf{m}_T(\mathbf{x}, t) = \varrho(\mathbf{x}) \mathbf{R}(\varphi(\mathbf{x}, t)) \mathbf{M}_{T,0},$$

wenn man Relaxationseffekte vernachlässigt und annimmt, daß die lokale Signalintensität proportional zur Dichte $\varrho(\mathbf{x})$ der angeregten Kernspins ist und gemäß einer ebenfalls ortsabhängigen Winkelfunktion $\varphi(\mathbf{x}, t)$ rotiert. Der Rotationswinkel $\varphi(\mathbf{x}, t)$ ergibt sich aus den Werten des angelegten Magnetfeldes $\mathbf{B}(\mathbf{x}, t)$ seit dem Zeitpunkt $t = 0$ des anregenden 90° -Pulses, indem man die Larmorfrequenzen aus Gleichung (2.9) zeitlich integriert:

$$\varphi(\mathbf{x}, t) = \int_0^t dt' \omega_L(\mathbf{x}, t') = \gamma \int_0^t dt' \mathbf{B}(\mathbf{x}, t'). \quad (2.16)$$

Das Magnetfeld $\mathbf{B}(\mathbf{x}, t)$ ist eine Überlagerung des statischen Feldes B_0 und zeitabhängiger Gradientenfelder (oder *Gradienten*, siehe Abschnitt 2.1.7); man erhält

$$\mathbf{B}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{B}_0 + \mathbf{G}(t) \mathbf{x}. \quad (2.17)$$

Aus den Gleichungen (2.16) und (2.17) ergibt sich für den Rotationswinkel

$$\varphi(\mathbf{x}, t) = \omega_0 t + \left(\gamma \int_0^t dt' \mathbf{G}(t') \right) \mathbf{x}.$$

Da im folgenden meist nur die Projektionen der Vektorgrößen auf die Richtung \mathbf{n} des statischen Magnetfeldes benötigt werden, kann man den in Gleichung (2.15) definierten Vektor \mathbf{g} anstelle der Gradientenmatrix \mathbf{G} verwenden, so daß gilt

$$\varphi(\mathbf{x}, t) = \omega_0 t + \left(\gamma \int_0^t dt' \mathbf{n}^t \mathbf{G}(t') \right) \mathbf{x} = \omega_0 t + \left(\gamma \int_0^t dt' \mathbf{g}(t') \right) \cdot \mathbf{x}.$$

Wie schon in Abschnitt 6 erwähnt, ist es sinnvoll, die Transversalmagnetisierung und ähnliche Größen als komplexe Zahlen aufzufassen. Dem Wert $\mathbf{R}(\varphi(\mathbf{x}, t)) \mathbf{M}_{T,0}$ des rotierten Vektors $\mathbf{M}_{T,0}$ entspricht dann die komplexe Zahl $e^{i\varphi(\mathbf{x}, t)}$. Zur Vereinfachung der Schreibweise wird statt der Magnetisierung eine dimensionslose Größe $\tilde{S}(t) \in \mathbb{C}$ betrachtet, die das gemessene Signal beschreibt. $\varphi(\mathbf{x}, t)$ ist der Betrag des Axialvektors $\varphi(\mathbf{x}, t)$, also dessen Projektion auf den Einheitsvektor \mathbf{n} :

$$\varphi(\mathbf{x}, t) = \mathbf{n} \cdot \varphi(\mathbf{x}, t) = \omega_0 t + \underbrace{\left(\gamma \int_0^t dt' \mathbf{g}(t') \right)}_{=: \mathbf{k}(t)} \cdot \mathbf{x}. \quad (2.18)$$

Das komplexe Signal $\tilde{S}(t)$, welches proportional zur Transversalmagnetisierung $\mathbf{M}_T(t)$ ist, läßt sich mit dieser Definition von $\mathbf{k}(t)$ schreiben als

$$\tilde{S}(t) = \int d^3x \varrho(\mathbf{x}) e^{i\varphi(\mathbf{x},t)} = e^{i\omega_0 t} \int d^3x \varrho(\mathbf{x}) e^{i\mathbf{k}(t)\cdot\mathbf{x}}.$$

Man kann die hochfrequente Phasenmodulation $e^{i\omega_0 t}$ aus dem Meßsignal herausrechnen und erhält dann das niederfrequente Signal

$$S(t) = e^{-i\omega_0 t} \tilde{S}(t) = \int d^3x \varrho(\mathbf{x}) e^{i\mathbf{k}(t)\cdot\mathbf{x}}.$$

Bei $S(t) = S(\mathbf{k}(t))$ handelt es sich also bis auf einen Normierungsfaktor um den Wert der Fouriertransformierten von $\varrho(\mathbf{x})$ an der Stelle $\mathbf{k}(t)$. Da die Fouriertransformation in der Folge häufiger auftritt, soll für sie die abkürzende Schreibweise

$$S(\mathbf{k}(t)) = \int d^3x \varrho(\mathbf{x}) e^{i\mathbf{k}(t)\cdot\mathbf{x}} = \text{FT}_{\mathbf{x}}\{\varrho\}(\mathbf{k}(t))$$

eingeführt werden. Die Punkte $\mathbf{k}(t) = \gamma \int_0^t dt' \mathbf{g}(t')$, die in einem dreidimensionalen Vektorraum \mathbb{K} liegen, nennt man *Ortsfrequenzen* und der Vektorraum selbst wird *\mathbf{k} -Raum* genannt. Indem man die Gradientenfelder $\mathbf{G}(t)$ geeignet wählt, ist es möglich, die Fouriertransformierte $S(\mathbf{k})$ für beliebige Werte von \mathbf{k} zu messen. Insbesondere lassen sich also für einen geeigneten Teilraum von \mathbb{K} die Werte von $S(\mathbf{k}_j)$ an hinreichend vielen Punkten \mathbf{k}_j messen, so daß mit einer inversen *diskreten Fouriertransformation (DFT)* eine Approximation der Dichte $\varrho(\mathbf{x})$ berechnet werden kann⁹:

$$\varrho(\mathbf{x}) \propto \sum_j S(\mathbf{k}_j) e^{-i\mathbf{k}_j\cdot\mathbf{x}}, \quad \text{symbolisch : } \varrho(\mathbf{x}) = \text{FT}_{\mathbf{k}}^{-1}\{S\}(\mathbf{x}).$$

Dies ist das grundlegende Prinzip, das bei der Kernspintomographie verwendet wird¹⁰.

Einen geeigneten Datensatz für eine DFT erhält man durch die Anordnung der \mathbf{k}_j auf einem rechtwinkligen Gitter, das in einem Quader um den Ursprung des \mathbf{k} -Raums liegt. Die zugehörigen Signaldaten $\{S(\mathbf{k}_j)\}$ nennt man die *Rohdaten* der MR-Aufnahme; ein Beispiel für einen zweidimensionalen Rohdatensatz ist in Abbildung 2.9 auf der nächsten Seite gegeben.

Die Bildgröße und Auflösung können im eindimensionalen Beispiel schnell berechnet werden; die Ergebnisse lassen sich sofort auf zwei oder drei Dimensionen übertragen. Hat man einen Rohdatensatz $\{S(k_j)\} \subset \mathbb{C}$ mit $2N$ Punkten k_j die im Abstand Δk zwischen

⁹ Bei der diskreten Fouriertransformation lassen sich die verschiedenen Algorithmen zur *Fast Fourier Transformation* (FFT) einsetzen (Cooley und Tukey 1965; Gentleman und Sande 1966); Grundlagen findet man zum Beispiel bei Stoer (1993), Kapitel 2.3. Eine Folge daraus ist, daß als Matrixgröße häufig Potenzen von zwei (128, 256, 512) gewählt werden.

¹⁰ Das Verfahren ist hier für den allgemeinen Fall der dreidimensionalen Bildgebung beschrieben. Häufig wird es auf zweidimensionale Schichten beschränkt, wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben ist. Für spezielle Anwendungen kommt auch eine Beschränkung auf nur eine Dimension (*Line Scan Imaging*, siehe zum Beispiel Maudsley 1980; Gudbjartsson u. a. 1996) oder sogar null Dimensionen in Betracht. Letzteres bedeutet, daß jeweils nur der kleine Bereich einer Probe angeregt wird, der einem bestimmten Voxel (Volumenelement) entspricht, um so getrennt für jedes Voxel die Signalintensität zu messen. Die Hauptnachteile eines solchen Vorgehens gegenüber dem Standardverfahren sind, daß sehr viel mehr Meßzeit benötigt wird und im allgemeinen ein schlechteres Verhältnis von Signal zu Rauschen erzielt wird.

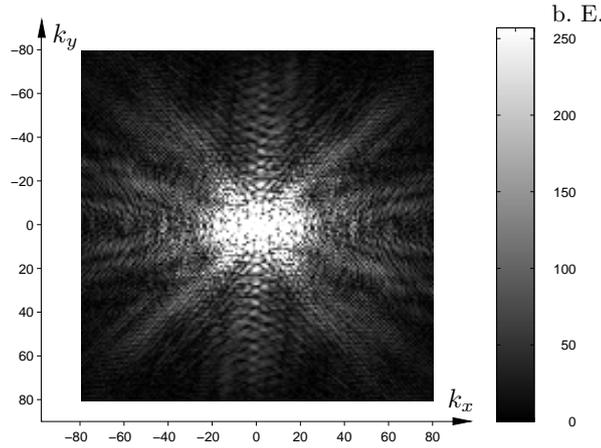


Abbildung 2.9: Rohdaten eines axialen Schnittbildes durch einen menschlichen Kopf; der Betrag der Meßwerte $|S(k_x, k_y)|$ ist als Intensitätsverteilung dargestellt; die Auflösung beträgt 160×160 .

$-k_{\max}$ und k_{\max} um den Nullpunkt liegen, so erhält man die gesuchte (eindimensionale) Dichte $\varrho(x)$ gemäß

$$\varrho(x) = C \sum_{-N < n \leq N} S(n\Delta k) e^{-ix\Delta kn}$$

mit einer Proportionalitätskonstanten C . Die Daten $\varrho(x)$ bezeichnet man als *Bilddaten*. Aus der 2π -Periodizität der Exponentialfunktion folgt, daß diese DFT genau dasselbe ϱ für Werte $x + j\frac{2\pi}{\Delta k}$ und $j \in \mathbb{N}$ ergibt. Der maximale Ortsraum, für den aus dem gegebenen Rohdatensatz $\{S(k_j)\}$ die Dichte ϱ berechnet werden kann, hat also eine Größe von $\frac{2\pi}{\Delta k}$. Diese Abmessung nennt man das *Field of View (FOV)* der Aufnahme:

$$\text{FOV}_x = |x_{\max} - x_{\min}| = \frac{2\pi}{\Delta k}. \quad (2.19)$$

Für die anderen Raumdimensionen erhält man auf die gleiche Weise dasselbe Ergebnis.

Da der Informationsgehalt des Rohdatensatzes bei der DFT erhalten bleibt (die DFT ist durch eine weitere Fouriertransformation wieder umkehrbar), kann man für den Bilddatensatz ebenfalls $2N$ unabhängige Werte $\{\varrho(x_n)\} \subset \mathbb{C}$ berechnen mit $x_n = n\Delta x$ und $-N < n \leq N$. Die Auflösung des Bildes ist somit

$$\Delta x = \frac{\text{FOV}_x}{2N} = \frac{2\pi}{2N\Delta k} = \frac{2\pi}{|k_{\max} - k_{\min}|}. \quad (2.20)$$

Die so rekonstruierten Daten sind zunächst komplex, enthalten also für jeden Punkt einen Real- und einen Imaginärteil. Letzterer entsteht zum Beispiel durch zeitliche und räumliche Variationen $\Delta \mathbf{B}(\mathbf{x}, t)$ der Feldstärke. Die gesuchte (reelle) Intensitätsverteilung $I(\mathbf{x})$ erhält man aus den rekonstruierten Daten durch Betragsbildung:

$$I(\mathbf{x}) = |\text{FT}_{\mathbf{k}}^{-1}\{S\}(\mathbf{x})|.$$

2.2.2 Schichtauswahl

Die gerade vorgestellte Methode ermöglicht es, die Dichteverteilung $\rho(\mathbf{x})$ einer untersuchten Probe zu berechnen. Häufig ist man jedoch nicht an einer dreidimensionalen Abbildung der Probe interessiert, sondern lediglich an einer oder einigen wenigen zweidimensionalen Schichten, also an bestimmten Schnitten durch die Probe. In einem solchen Fall ist es günstiger, das Verfahren auf zwei Dimensionen einzuschränken, indem man von vornherein nur die Kerne in den interessierenden Schichten anregt. Dies ist zu erreichen, indem man den 90° -Puls nur auf die Spins in einer Schicht wirken läßt, statt auf das ganze Volumen. Dazu überlagert man dem statischen Feld B_0 , während der RF-Puls eingestrahlt wird, ein Gradientenfeld \mathbf{G} mit $\mathbf{g} = \mathbf{G}^t \mathbf{n}$ und einem homogenen Anteil B_S , so daß die Larmorfrequenz $\omega_L(\mathbf{x}) = \gamma(B_0 + B_S + \mathbf{g} \cdot \mathbf{x})$ nur in der interessierenden Schicht mit der Frequenz des RF-Pulses ω_\perp übereinstimmt. Also werden auch nur noch in dieser Schicht die Spins angeregt. Die Lage dieser Schicht ist durch die Ebenengleichung

$$\mathbf{g} \cdot \mathbf{x} = \frac{1}{\gamma} \omega_\perp - B_0 - B_S = B_S$$

beschrieben; sie liegt also senkrecht zu \mathbf{g} und wird proportional zur Feldstärke B_S aus dem Ursprung verschoben.

Die Dicke d der angeregten Schicht hängt von der Bandbreite $\Delta\omega$ des RF-Pulses ab, wie in Abbildung 2.10 dargestellt ist. Aus der letzten Gleichung folgt die Schichtdicke

$$d = \frac{1}{\gamma|\mathbf{g}|} \Delta\omega.$$

Verschiedene Schichtdicken lassen sich also durch die Variation des sogenannten *Schichtauswahlgradienten* anregen.

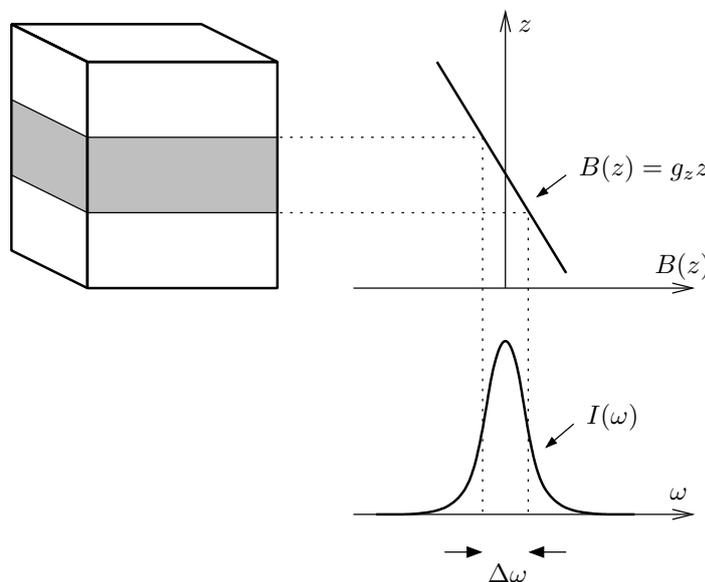


Abbildung 2.10: Wirkungsweise des Schichtauswahlgradienten. Die Schicht der Probe, die angeregt werden soll, ist schraffiert dargestellt.

2.2.3 MRT mit Spinechos

In Abschnitt 2.2.1 wurde gezeigt, daß aus den Rohdaten in einem geeigneten Ausschnitt des \mathbf{k} -Raums mit einer inversen Fouriertransformation das gewünschte Bild rekonstruiert werden kann. Um die benötigten Rohdaten aufzunehmen, müssen geeignete Gradienten und RF-Pulse geschaltet werden. Die Gesamtheit der Daten, die beschreiben, wann und mit welchen Parametern die Gradientenfelder und RF-Pulse geschaltet werden, und wie die Aufnahme der Daten erfolgen soll, nennt man häufig *Sequenz* oder *Pulssequenz*.

Die Spinecho-Sequenz ist eines der grundlegenden Verfahren der MR-Tomographie; die wichtigsten Eigenschaften dieser Sequenz sind in Abbildung 2.11 schematisch dargestellt.

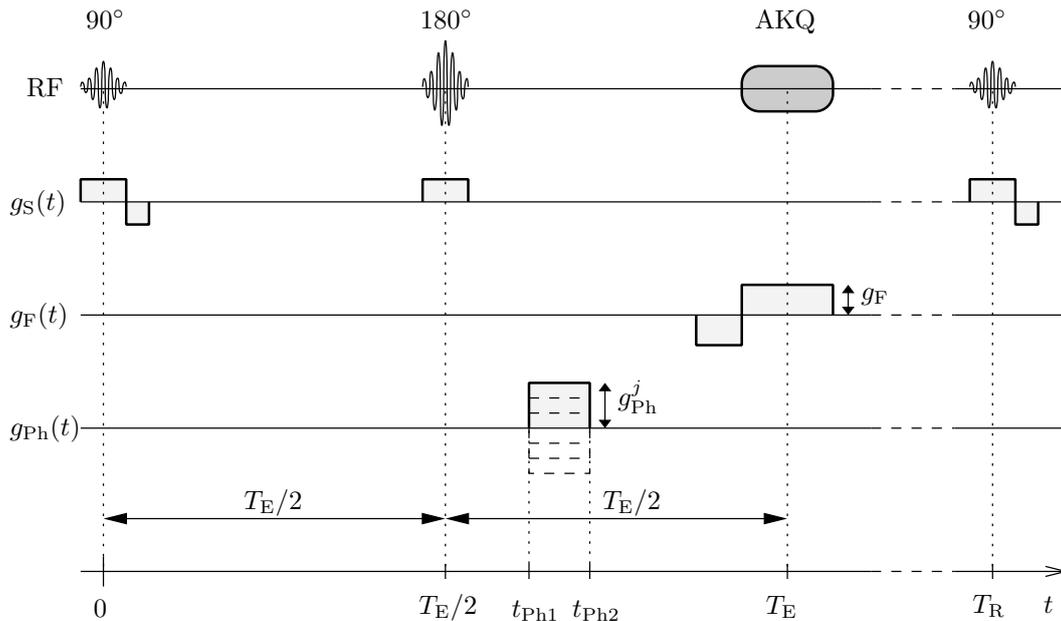
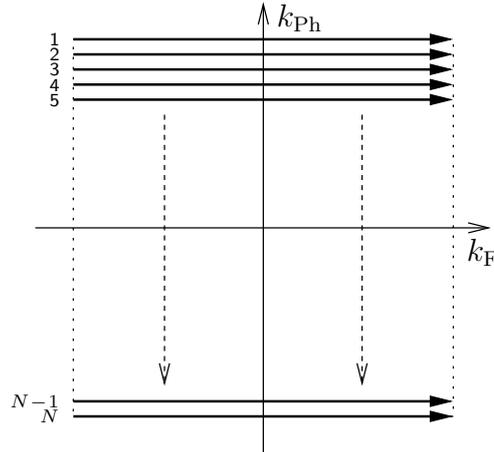


Abbildung 2.11: Schematische Darstellung einer Spinecho-Sequenz.

Es erfolgt eine Anregung der interessierenden Probenschicht mit einem 90° -Puls; der Schichtauswahlgradient ist in der Abbildung mit g_S bezeichnet¹¹. Nach der halben Echozeit $T_E/2$ wird ein 180° -Puls eingestrahlt, dessen Wirkung durch den Schichtauswahlgradienten wiederum auf die gewünschte Schicht begrenzt wird. Das Spinecho wird dann zur Zeit T_E nach der Anregung aufgenommen – die Datenaufnahme ist durch den mit „AKQ“ bezeichneten Kasten symbolisiert. Durch die geeignete Definition des Gradienten $g_F(t)$ wird erreicht, daß das Gradientenecho zeitlich mit dem Spinecho zusammenfällt. Nach der Datenakquisition dauert es einige Zeit, bis sich durch die T_1 -Relaxation wieder eine hinreichend große longitudinale Magnetisierung aufgebaut hat. Erst dann kann ein weiterer Auslesezyklus mit einer erneuten Anregung durch einen 90° -Puls beginnen; die Zeitspanne zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen nennt man *Repetitionszeit* T_R .

¹¹ g_S ist eine Komponente des in Gleichung (2.15) definierten Vektors \mathbf{g} . Im Sequenzschema sind die anderen beiden Komponenten mit g_F und g_{Ph} bezeichnet, so daß bezüglich einer geeigneten Basis $\{\mathbf{b}_1, \mathbf{b}_2, \mathbf{b}_3\}$ gilt: $\mathbf{g} = g_F \mathbf{b}_1 + g_{Ph} \mathbf{b}_2 + g_S \mathbf{b}_3$. Die Lage dieser Basis im Raum hängt davon ab, wie die aufzunehmende Schicht im Raum ausgerichtet ist.


 Abbildung 2.12: \mathbf{k} -Raum-Abtastung bei der Spinecho-Sequenz.

Welche Punkte im \mathbf{k} -Raum aufgezeichnet werden, ist durch die beiden Gradienten g_F und g_{Ph} (die sogenannten *ortskodierenden* Gradienten) festgelegt. Nach Gleichung (2.18) ergeben sich die Ortsfrequenzen

$$\mathbf{k}(t) = \gamma \int_0^t dt' \mathbf{g}(t').$$

Damit läßt sich die Position $\mathbf{k}(t)$ im \mathbf{k} -Raum zur Zeit der Datenaufnahme AKQ berechnen. Der Schichtgradient g_S ist so definiert, daß sein Integral zur Zeit der Auslese Null ist. Denn einerseits ist seine Wirkung erst vom Zentrum des 90° -Pulses an zu berücksichtigen, und andererseits bewirkt jeder 180° -Puls eine Änderung der Präzessionswinkel, die bei der Integration genau wie eine Vorzeichenänderung im Gradienten aufgefaßt werden kann. Der sogenannten *Phasenkodiergradient* g_{Ph} wirkt nur vor der Datenaufnahme zwischen den Zeiten t_{Ph1} und t_{Ph2} , so daß man mit $T_{Ph} := t_{Ph2} - t_{Ph1}$ schließlich findet

$$\mathbf{k}(t) = \gamma \begin{pmatrix} \int_0^t dt' g_F(t) \\ \int_0^t dt' g_{Ph}(t) \\ 0 \end{pmatrix} = \gamma \begin{pmatrix} g_F(t - T_E) \\ g_{Ph}^j T_{Ph} \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (2.21)$$

Folglich ist während der Datenakquisition die Komponente $k_{Ph}(t) = \gamma g_{Ph}^j T_{Ph}$ konstant und die Komponente $k_F(t) = \gamma g_F(t - T_E)$ wächst linear mit der Zeit. Indem man nun nach jeder Anregung den Phasenkodiergradienten g_{Ph}^j auf verschiedene Werte schaltet, kann man mit der Spinecho-Sequenz einen rechteckigen Bereich des \mathbf{k} -Raums auslesen. Die Reihenfolge dieser Abtastung, wie sie aus Gleichung (2.21) hervorgeht, ist in Abbildung 2.12 dargestellt.

Bei der Datenaufnahme in k_F -Richtung mit zeitlich linear anwachsendem k_F spricht man von *Frequenzkodierung*, da im Moment der Akquisition die Kernspins an verschiedenen Orten mit verschiedenen Kreisfrequenzen präzedieren. Dagegen nennt man die Kodierung vor der Datenaufnahme durch den Gradienten g_{Ph}^j mit der Dauer T_{Ph} *Phasenkodierung*; hier werden die Präzessionswinkel vor der Akquisition geeignet dephasiert.

2.2.4 MRT mit stimulierten Echos

Ebenso wie Spinechos können stimulierte Echos zur MR-Bildgebung benutzt werden; eingeführt wurde diese Technik 1985 (Frahm u. a. 1985; Haase u. a. 1986). Die Kodierung der \mathbf{k} -Raumposition erfolgt dabei genauso, wie in Abschnitt 2.2.3 für die Spinecho-Sequenz beschrieben ist. Lediglich das Anregungsschema, mit welchem das Echo erzeugt wird, unterscheidet sich, da hier das stimulierte Echo genutzt wird, das zur Zeit $T_E + T_M$ nach drei 90° -Grad-Pulsen auftritt. Schematisch ist eine MRT-Sequenz, die mit stimulierten Echos arbeitet, in Abbildung 2.13 dargestellt.

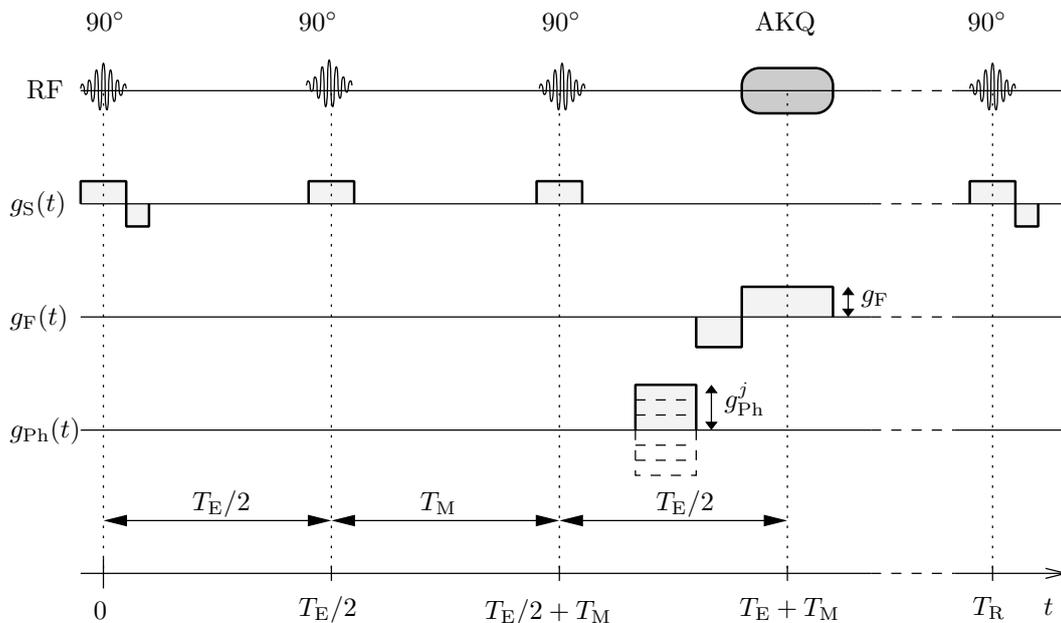


Abbildung 2.13: Schematische Darstellung einer Sequenz zur Bildgebung mit stimulierten Echos.

Ein Nachteil der hier dargestellten Sequenzen zur MRT sowohl mit Spinechos als auch mit stimulierten Echos ist die verhältnismäßig lange Aufnahmedauer T_{AKQ} . Wie oben beschrieben ist, wird bei beiden Techniken nach jeder Anregung eine Zeile des \mathbf{k} -Raums aufgenommen und danach die longitudinale Relaxation abgewartet; die Aufnahmedauer für N_{Ph} Phasenkodierschritte, also N_{Ph} Zeilen beträgt $T_{AKQ} = N_{Ph}T_R$. Typische Werte sind $T_R = 1$ s und $N_{Ph} = 256$, so daß für die Aufnahme einer Schicht ungefähr vier Minuten benötigt werden.

Es wurden verschiedene Techniken entwickelt, die eine schnellere Datenaufnahme ermöglichen; einen Überblick über solche Methoden liefert das Kapitel „Rapid Scan Techniques“ in dem Standardwerk von Stark und Bradley (1992). Eine dieser Techniken wird im folgenden Abschnitt vorgestellt.

2.2.5 MRT mit Echo-Planar-Imaging-Auslese

Eine Strategie zur beschleunigten Datenaufnahme eines Bildes ist, nach einer Anregung mehrere oder sogar alle Rohdatenzeilen eines Bildes auf einmal auszulesen. Von den verschiedenen existierenden Techniken, die dies ermöglichen, wird hier das *Echo Planar Ima-*

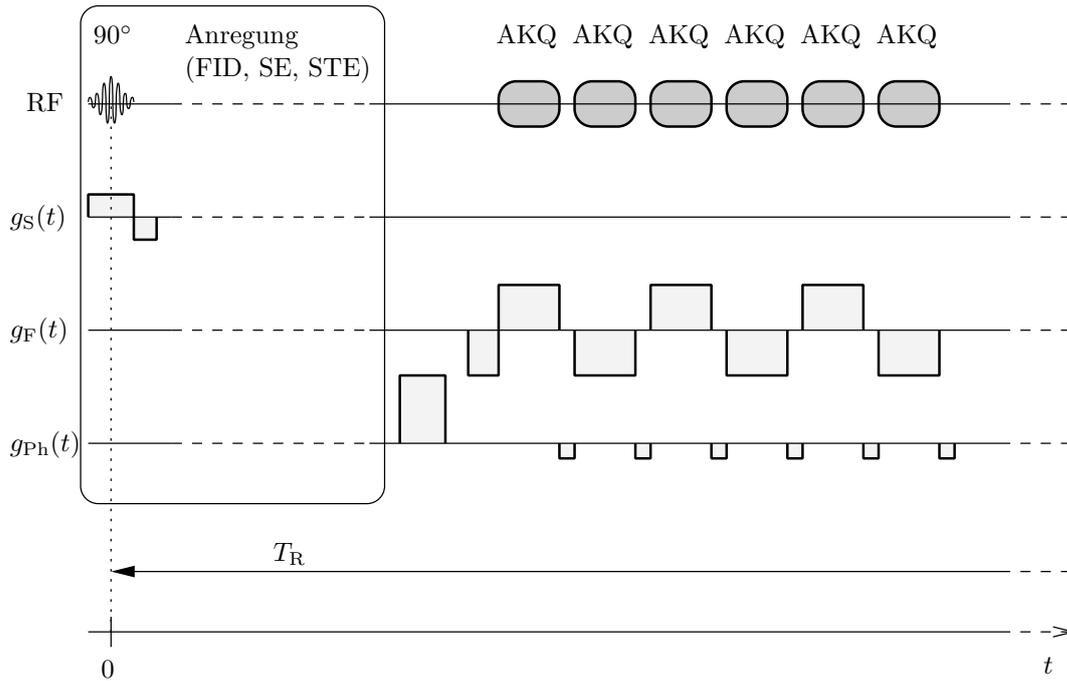


Abbildung 2.14: Schematische Darstellung einer EPI-Sequenz. Der Auslesezyklus der Gradientenechos ist nicht vollständig dargestellt.

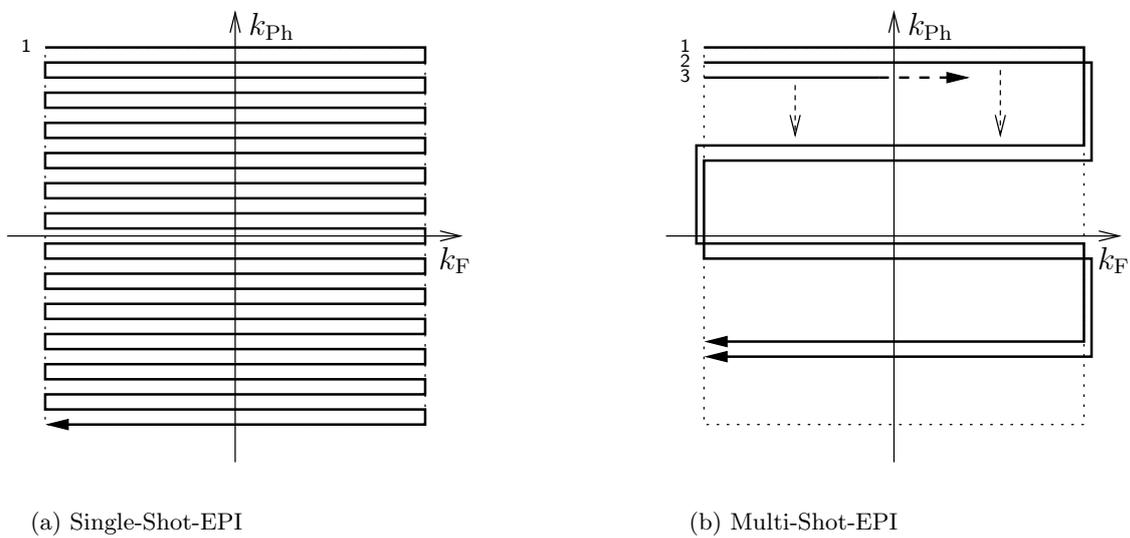


Abbildung 2.15: k -Raum-Abtastung bei der EPI-Sequenz; der k -Raum, der zur Berechnung eines Bildes erforderlich ist, wird in Echozügen aus einer Folge von Gradientenechos abgestastet.

ging (EPI) beschrieben. Die Grundidee der EPI-Sequenzen wurde erstmals von Mansfield veröffentlicht (Mansfield 1977; Mansfield und Pykett 1978). Nach der Anregung wird eine Folge von Gradientenechos ausgelesen (vergleiche Abschnitt 2.1.7 auf Seite 19), die durch geeignete Phasenkodierungen eine zweidimensionale Teilfläche des \mathbf{k} -Raums abdecken. Da sich die EPI-Technik ausschließlich auf die Datenauslese bezieht, kann die Anregung dabei auf verschiedene Weise erfolgen: Möglich sind zum Beispiel Anregungsschemata mit einem, zwei oder drei RF-Pulsen, so daß man die Transversalmagnetisierung des FIDs, des Spinechos oder des stimulierten Echos messen kann; auch Inversionspulse können eingesetzt werden. Typisch für EPI-Sequenz ist, daß der Phasenkodiergradient vor der Akquisition einen großen Sprung im \mathbf{k} -Raum bewirkt. Während der zeilenweisen Aufnahme wird k_{Ph} dann durch kleine Gradienten schrittweise geändert.

Man kann mit einem EPI-Echozug den gesamten interessierenden \mathbf{k} -Raum-Bereich auslesen oder alternativ diesen Bereich mit mehreren Echozügen abdecken; im letzteren Fall spricht man von *Multi-Shot-EPI* im Gegensatz zum *Single-Shot-EPI*. Die Bahnen durch den \mathbf{k} -Raum, die sich so ergeben, sind in Abbildung 2.15 auf der vorherigen Seite gezeigt.

Nachteile der EPI-Technik sind vor allem die hohe Empfindlichkeit gegenüber Suszeptibilitätseffekten und die sehr hohen Anforderungen, die an das Gradientensystem gestellt werden. Um die Dauer des kompletten Echozugs wegen der T_2 -Relaxation nicht zu groß werden zu lassen, müssen die Gradientenechos in möglichst kurzer Zeit eingelesen werden. Dazu werden sehr starke Frequenzkodiergradienten benötigt, die zudem sehr schnell von ihrem positiven zum negativen Maximalwert geschaltet werden müssen. Weitere Verbreitung haben EPI-Sequenzen deshalb erst in der zweiten Hälfte der 90er Jahre gefunden, nachdem die entsprechenden Hochleistungsgradientensystem verfügbar waren.

2.3 Diffusionsgewichtete MR-Tomographie

In der Magnetresonanztomographie gibt es keine einheitliche Zuordnung zwischen der Signalintensität eines Bildpunktes und bestimmten Stoffeigenschaften. So können abhängig von der benutzten Sequenz dieselben Bereiche einmal heller und einmal dunkler als ihre Umgebung erscheinen. Die Bildkontraste können zum Beispiel vorwiegend von der Länge der Relaxationszeiten abhängen, dann spricht man – je nach Einzelfall – von T_1 -, T_2 - oder T_2^* -gewichteten Bildern. Ist die Bildintensität proportional zur Protonendichte $\rho(\mathbf{x})$, so nennt man die Aufnahme PD-gewichtet (oder ρ -gewichtet). Die MR-Tomographie ist nicht zuletzt deshalb so vielfältig anwendbar, weil es möglich ist, auf den Bildern ganz verschiedene Eigenschaften des untersuchten Objekts darzustellen.

Im folgenden soll ein Verfahren betrachtet werden, das es ermöglicht, die Größe der Brownschen Molekularbewegung der angeregten Spins quantitativ abzubilden; diese stochastische Bewegung der Spins nennt man auch *Diffusion*, und man spricht dann von *diffusionsgewichteter MR-Tomographie*.

2.3.1 Grundlagen

Die Diffusion eines Stoffes wird durch die Diffusionskonstante D quantifiziert.¹² Ist die Konzentration $n(\mathbf{x}, t)$ des Stoffes nicht homogen, so beobachtet man eine Flußdichte \mathbf{J} dieses Stoffes, die vom Gradienten der Konzentration abhängt; \mathbf{J} bewirkt einen Ausgleich der Konzentrationsunterschiede. Der Zusammenhang zwischen \mathbf{J} und $n(\mathbf{x}, t)$ wird durch die Gleichung

$$\mathbf{J} = -D \nabla n \quad (2.22)$$

beschrieben. Gleichbedeutend mit der Forderung, daß die Teilchenzahl erhalten bleiben muß, ist die Kontinuitätsgleichung $\frac{\partial}{\partial t} n = -\nabla \cdot \mathbf{J}$. Zusammen mit Gleichung (2.22) erhält man damit die Diffusionsgleichung

$$\frac{\partial}{\partial t} n(\mathbf{x}, t) = \nabla \cdot (D \nabla n(\mathbf{x}, t)). \quad (2.23)$$

Im Spezialfall der isotropen Diffusion, also $D = D\mathbb{1}$ ergibt sich daraus

$$\frac{\partial}{\partial t} n(\mathbf{x}, t) = D \nabla^2 n(\mathbf{x}, t) = D \Delta n(\mathbf{x}, t). \quad (2.24)$$

Aus Gleichung (2.23) kann man einen Ausdruck für die mittlere quadratische Verschiebung $\overline{\mathbf{x}^2}$ der Teilchen in der Zeitspanne t berechnen. Geht man zur Zeit $t = 0$ von einer Konzentration aller Moleküle im Nullpunkt aus, also $n(\mathbf{x}, 0) = \delta(\mathbf{x})$, so erhält man für die mittlere quadratische Verschiebung zur Zeit t :

$$\overline{\mathbf{x}^2} = \int d^3x \mathbf{x}^2 n(\mathbf{x}, t).$$

Dieses Integral läßt sich berechnen, indem man Gleichung (2.23) auf beiden Seiten mit \mathbf{x}^2 multipliziert und dann über den Raum integriert. Für die linke Seite erhält man so

$$\int d^3x \mathbf{x}^2 \frac{\partial}{\partial t} n(\mathbf{x}, t) = \frac{d}{dt} \int d^3x \mathbf{x}^2 n(\mathbf{x}, t) = \frac{d}{dt} \overline{\mathbf{x}^2}.$$

¹² Detailliertere Ausführungen sind zum Beispiel bei Reif (1987), Kapitel 12.5, zu finden.

Auf der rechten Seite ergibt sich mit zweifacher partieller Integration

$$\begin{aligned} \int d^3x \mathbf{x}^2 \nabla \cdot (\mathbf{D}(\mathbf{x}) \nabla n(\mathbf{x}, t)) &= - \int d^3x 2\mathbf{x} \cdot (\mathbf{D}(\mathbf{x}) \nabla n(\mathbf{x}, t)) \\ &= 2 \int d^3x n(\mathbf{x}, t) \text{SpD} \\ &= 2 \text{SpD}. \end{aligned}$$

Eine zeitliche Integration liefert nun das Ergebnis

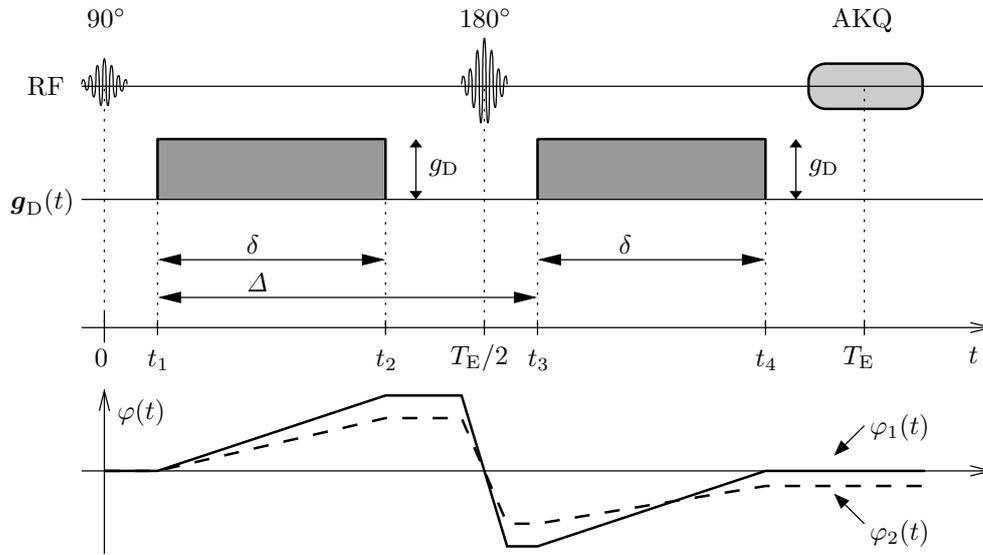
$$\overline{\mathbf{x}^2} = 2 \text{SpD} t. \quad (2.25)$$

Dieses Ergebnis ist auch dann gültig, wenn keine Flußdichte \mathbf{J} beobachtet werden kann, weil die Konzentration $n(\mathbf{x}, t)$ eines Stoffes konstant ist; man spricht dann von der *Eigendiffusion* oder *Selbstdiffusion*. In der diffusionsgewichteten MR-Tomographie ist eine häufig benutzte Meßgröße die Eigendiffusion der Wassermoleküle im Gewebe; diese erfahren in der Zeit t also im Mittel eine Verschiebung von $s = \sqrt{2 \text{SpD} t}$.

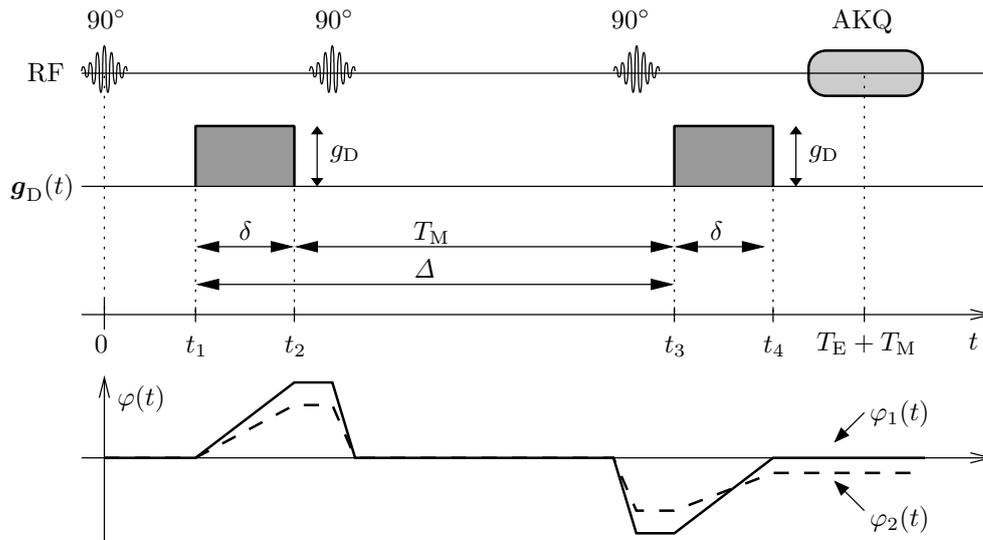
2.3.2 Meßprinzip

Schon 1950 hat Hahn den Einfluß der Eigendiffusion von Flüssigkeiten auf die Signalintensität bei Spinechoexperimenten beschrieben. Verbesserte und erweiterte Methoden zur Diffusionsmessung wurden von Carr und Purcell (1954) sowie Woessner (1961) vorgestellt. Von den verschiedenen Möglichkeiten für die diffusionsgewichtete MR-Tomographie wird im folgenden eine Methode beschrieben, die von Stejskal und Tanner (1965) entwickelt wurde. Die Grundidee dabei ist, durch eine spezielle Gradientenfolge in der Sequenz zu bewirken, daß diffundierende Spins zusätzlich dephasiert werden; folglich ist die Intensität der Transversalmagnetisierung in Bereichen starker Diffusion dann abgeschwächt gegenüber der Intensität in Bereichen mit ruhenden Spins. Dabei soll es eine eindeutige Abhängigkeit zwischen der Signalintensität und dem Diffusionskoeffizienten D geben, so daß aus der Helligkeitsverteilung des rekonstruierten Bildes quantitativ auf die lokale Diffusionsstärke zurückgeschlossen werden kann.

Um diese Dephasierung zu erzielen, schaltet man zwei zusätzliche Gradienten, die sogenannten *Diffusionsgradienten* \mathbf{g}_D , zwischen Anregung der Spins und Auslese des Echos. Bei einer Spinecho-Sequenz sind dies zwei Gradienten von gleicher Stärke g_D und Dauer δ vor und nach dem 180° -Puls, die im Abstand Δ aufeinanderfolgen (Stejskal und Tanner 1965), wie in Abbildung 2.16(a) auf der gegenüberliegenden Seite dargestellt ist. Der erste Gradient bewirkt eine Dephasierung der Spins als Folge der ortsabhängigen Larmorfrequenz, die durch den zweiten Gradienten genau aufgehoben wird, falls alle Kernspins am ursprünglichen Ort verharren. Wenn aber durch die molekulare Diffusion die Spins ihren Ort parallel zur Richtung von \mathbf{g}_D ändern, so entspricht die Rephasierung nicht mehr der Dephasierung. Da es sich bei der Diffusion um eine stochastische Bewegung handelt, sind auch die Präzessionswinkel nach dem zweiten Diffusionsgradienten zufällig verteilt, und die makroskopische Transversalmagnetisierung wird durch die destruktive Überlagerung abhängig von der Stärke der Diffusion abgeschwächt. Die gleiche Anordnung von Diffusionsgradienten kann man auch in MRT-Sequenzen integrieren, die auf der Auslese von stimulierten Echos basieren (Tanner 1970), wie in Abbildung 2.16(b) auf der gegenüberliegenden Seite gezeigt ist. Dabei kann man deutlich längere Werte für Δ als mit



(a) Diffusionsgewichtete Sequenz mit Spinecho (Stejskal und Tanner 1965).



(b) Diffusionsgewichtete Sequenz mit stimuliertem Echo (Tanner 1970).

Abbildung 2.16: Schematische Darstellung diffusionsgewichtender MR-Pulssequenzen. Die schicht- und bildkodierenden Gradienten sind nicht eingezeichnet. Im Phasendiagramm ist die Wirkung der Diffusionsgradienten auf einen unbewegten Spin $\varphi_1(t)$ und einen bewegten Spin $\varphi_2(t)$ an unterschiedlichen Orten dargestellt.

Spinecho-Sequenzen erzielen, weil das Signal während der Mischungszeit T_M nur mit der Zeitkonstanten T_1 abnimmt (siehe Abschnitt 2.1.6 auf Seite 17).

2.3.3 Berechnung der Signalabschwächung

Die Intensität des Signals an einem beliebigen Ort innerhalb eines Bereichs mit konstanter, isotroper Diffusion D läßt sich berechnen, indem man die Blochschen Gleichungen (2.14), welche die Zeitentwicklung der Magnetisierung im äußeren Magnetfeld beschreiben, mit der Diffusionsgleichung (2.24) kombiniert. Dabei werden die Komponenten des Magnetisierungsvektors $\mathbf{M}(\mathbf{x}, t)$ proportional zur Teilchendichte $n(\mathbf{x}, t)$ gesetzt. Man erhält die Gleichung

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M}(\mathbf{x}, t) = \gamma\mathbf{M}(\mathbf{x}, t) \times \mathbf{B} + S\mathbf{M}(\mathbf{x}, t) + \frac{1}{T_1}\mathbf{M}_0 + D\Delta\mathbf{M}(\mathbf{x}, t). \quad (2.26)$$

Wie aus dieser Gleichung die Signalabschwächung der Transversalmagnetisierung berechnet werden kann, haben Stejskal und Tanner (1965) beschrieben. Für die Transversalmagnetisierung $\mathbf{M}_T(\mathbf{x}, t)$ ergibt sich aus Gleichung (2.26) und der Definition von S in Gleichung (2.13)

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M}_T(\mathbf{x}, t) = \gamma\mathbf{M}_T(\mathbf{x}, t) \times \mathbf{B} - \frac{1}{T_2}\mathbf{M}_T(\mathbf{x}, t) + D\Delta\mathbf{M}_T(\mathbf{x}, t). \quad (2.27)$$

Das äußere Magnetfeld sei $\mathbf{B} = (B_0 + \mathbf{g}(t) \cdot \mathbf{x})\mathbf{n}$, also eine Überlagerung des konstanten Anteils B_0 mit einem Gradientenfeld, die beide in Richtung des Einheitsvektors \mathbf{n} weisen. Transformiert man $\mathbf{M}_T(\mathbf{x}, t)$ entsprechend Gleichung (2.12) in den komplexen Wert $M_T(\mathbf{x}, t) \in \mathbb{C}$, so erhält man für Gleichung (2.27)

$$\frac{d}{dt}M_T(\mathbf{x}, t) = -\left(i\gamma(B_0 + \mathbf{g}(t) \cdot \mathbf{x}) + \frac{1}{T_2}\right)M_T(\mathbf{x}, t) + D\Delta M_T(\mathbf{x}, t). \quad (2.28)$$

Diese Gleichung löst man mit dem Ansatz

$$M_T(\mathbf{x}, t) = A(t) \exp\left[-i\gamma B_0 t - i\gamma \mathbf{x} \cdot \int_0^t dt' \mathbf{g}(t') - \frac{t}{T_2}\right].$$

Darin beschreibt $A(t)$ die zeitliche Amplitudenänderung, die durch die Diffusion verursacht wird. Einsetzen dieses Ansatzes in Gleichung (2.28) führt zur Differentialgleichung für $A(t)$

$$\frac{d}{dt}A(t) = -D\gamma^2 \left(\int_0^t dt' \mathbf{g}(t')\right)^2 A(t).$$

Die Lösung dieser Gleichung mit der Anfangsbedingung $A(0) = A_0$ ist

$$A(t) = \exp\left[-D\gamma^2 \int_0^t dt' \left(\int_0^{t'} dt'' \mathbf{g}(t'')\right)^2\right] A_0.$$

Der logarithmierte Wert der Signalabschwächung durch Diffusionseffekte ist somit

$$\ln \frac{A(t)}{A_0} = -D\gamma^2 \int_0^t dt' \left(\int_0^{t'} dt'' \mathbf{g}(t'')\right)^2. \quad (2.29)$$

Diese Abschwächung soll nun für eine Sequenz mit Stejskal-Tanner-Gradienten (Abbildung 2.16 auf der vorherigen Seite) berechnet werden. Um die Rechnung zu vereinfachen,

soll statt der zwei identischen Gradienten und des zentralen 180° -Pulses eine Folge zweier entgegengesetzter Gradienten ohne RF-Puls betrachtet werden. Da die Auswirkungen auf die Dephasierung und Rephasierung der Spins in beiden Fällen identisch ist, ergibt sich auch dieselbe Signalabschwächung durch die Diffusionswichtung. Der Diffusionsgradient ist dann gegeben durch

$$g_D(t) = \begin{cases} 0 & \text{für } t < t_1 \\ g_D & \text{für } t_1 \leq t \leq t_2 \\ 0 & \text{für } t_2 < t < t_3 \\ -g_D & \text{für } t_3 \leq t \leq t_4 \\ 0 & \text{für } t > t_4 \end{cases} .$$

Die Signalabschwächung zum Zeitpunkt t_4 nach der Diffusionswichtung erhält man nach Gleichung (2.29), indem man die Stammfunktion von $g_D(t)$ quadriert und erneut integriert. Man findet so

$$\ln \frac{A(t_4)}{A_0} = (\gamma g_D \delta)^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) D =: -bD, \quad (2.30)$$

wobei man den sequenzabhängigen Faktor b , der die Stärke der Diffusionswichtung beschreibt, als *b-Wert* bezeichnet. Damit erhält man die von der Diffusionskonstanten und somit im allgemeinen vom Ort abhängige Intensitätsabschwächung

$$I_D(\mathbf{x}) = \exp(-bD(\mathbf{x})) I_0(\mathbf{x}). \quad (2.31)$$

Falls die Diffusion nicht isotrop ist und durch den Tensor D beschrieben wird, so ist nur jener Anteil der Diffusion zu berücksichtigen, der in Richtung des Diffusionsgradienten \mathbf{g}_D erfolgt; der Einheitsvektor in diese Richtung sei $\hat{\mathbf{g}}_D$. Die Signalabschwächung wird dann auch nur durch die Komponente des Diffusionstensors D bewirkt, welche die Diffusion in Richtung $\hat{\mathbf{g}}_D$ beschreibt, diese ist

$$D_g := \hat{\mathbf{g}}_D^t D \hat{\mathbf{g}}_D,$$

und für das Signal I_D gilt somit

$$I_D(\mathbf{x}) = \exp(-bD_g(\mathbf{x})) I_0(\mathbf{x}).$$

2.3.4 Mikroskopische Erklärung der Signalabschwächung

Mikroskopisch betrachtet ist die Signalabschwächung gemäß Gleichung (2.31) eine Folge der unvollständigen Rephasierung der diffundierenden Spins, wie schon in Abschnitt 2.3.2 beschrieben ist. Jeder der beiden Diffusionsgradienten $\pm \mathbf{g}_D$ mit der Dauer δ ändert die Präzession der Dipolmomente am Ort x analog zu Gleichung (2.18) um jeweils¹³

$$\Delta\varphi_{1,2} = \pm\gamma \left(\int_0^\delta dt' \mathbf{g}_D \right) \cdot \mathbf{x} = \pm\gamma\delta \mathbf{g}_D \cdot \mathbf{x}.$$

¹³ Die Diffusionsbewegung der Spins während der Dauer δ der Diffusionsgradienten wird dabei vernachlässigt. Eine exakte mikroskopische Beschreibung findet man bei Dietrich (1997), Abschnitt 3.1.

Diffundiert ein Spin nun in dem Intervall zwischen den beiden Diffusionsgradienten von \mathbf{x}_1 nach \mathbf{x}_2 , so ist die verbleibende Phase $\Delta\varphi_D$ nach dem zweiten Diffusionsgradienten

$$\Delta\varphi_D = \Delta\varphi_1 + \Delta\varphi_2 = \gamma\delta \mathbf{g}_D \cdot (\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2) = -\gamma\delta \mathbf{g}_D \cdot \Delta\mathbf{x}.$$

Führt man die *effektive Diffusionszeit*

$$\tau := \Delta - \frac{\delta}{3} \tag{2.32}$$

in Anlehnung an Gleichung (2.30) ein, so läßt sich damit $\Delta\varphi_D$ auch als Funktion von τ und der Diffusionswichtung b schreiben als

$$\Delta\varphi_D = \sqrt{\frac{b}{\tau}} \Delta\mathbf{x} \cdot \hat{\mathbf{g}}_D. \tag{2.33}$$

Die Wahrscheinlichkeit für eine Diffusion über die Strecke $\Delta\mathbf{x}$ in der Zeit τ folgt bei frei diffundierenden Spins und isotroper Diffusion in jeder Raumrichtung einer Gaußverteilung¹⁴ mit Mittelwert 0 und Standardabweichung $\sqrt{2D\tau}$. Die Signalintensität I_D ergibt sich aus der Überlagerung der Signale aller Einzelspins mit individueller Phase $\exp(i\Delta\varphi_D)$, also nach dem Einsetzen von Gleichung (2.33) aus dem Integral

$$I_D = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sqrt{2D\tau}} \int_{-\infty}^{\infty} dx \exp\left(\frac{-x^2}{4D\tau}\right) \exp\left(i\sqrt{\frac{b}{\tau}}x\right) I_0.$$

Dieses Integral ist gerade die Fouriertransformierte der Gaußverteilung, ausgewertet an der Stelle $\sqrt{b/\tau}$, deshalb gilt

$$I_D = \exp(-bD)I_0;$$

dies entspricht genau dem Ergebnis in Gleichung (2.31) aus der makroskopischen Betrachtung.

2.3.5 Berechnung des effektiven Diffusionskoeffizienten

Abhängig von der Anwendung kann entweder eine direkte Auswertung der diffusionsgewichteten Bilder oder eine Berechnung des ortsabhängigen Diffusionskoeffizienten $D_{\mathbf{g}}(\mathbf{x})$ nützlicher sein. Im zweiten Fall benötigt man mehrere (mindestens zwei) Aufnahmen der gleichen Region mit verschiedenen Diffusionswichtungen, also verschiedenen b -Werten b_j , $j = 0, \dots, n$. Die berechnete Intensität des Bildes am Ort \mathbf{x} bei der Diffusionswichtung b_j sei $I_j(\mathbf{x})$. Dann gilt

$$\ln \frac{I_j(\mathbf{x})}{I_0(\mathbf{x})} = \ln \frac{\exp(-b_j D_{\mathbf{g}}(\mathbf{x}))}{\exp(-b_0 D_{\mathbf{g}}(\mathbf{x}))} = (b_0 - b_j) D_{\mathbf{g}}(\mathbf{x}).$$

Die auf $I_0(\mathbf{x})$ normierte und logarithmierte Intensität am Ort \mathbf{x} hängt also linear vom b -Wert ab. Die Proportionalitätskonstante ist die gesuchte Diffusionskonstante $D_{\mathbf{g}}(\mathbf{x})$; diese läßt sich somit durch eine lineare Regression für jeden Ort \mathbf{x} berechnen. Die bildliche, farb- oder graustufenkodierte Darstellung der Werte $D_{\mathbf{g}}(\mathbf{x})$ bezeichnet man häufig als *ADC-Map* oder allgemeiner als Parameterbilder.

¹⁴ Eine detaillierte Herleitung mit einem Random-Walk-Ansatz ist ebenfalls bei Dietrich (1997), Abschnitt 3.1 zu finden.

Bei Gewebemessungen nennt man den so berechneten Parameter $D_g(\mathbf{x})$ *effektiven* (oder *scheinbaren*) Diffusionskoeffizienten (*ADC, Apparent Diffusion Coefficient*), da sich dieser Wert im allgemeinen deutlich vom Diffusionskoeffizienten freien Wassers unterscheidet. Statt D_g schreibt man deshalb auch häufig D_{eff} . Die Ursache für den Unterschied zwischen freiem und effektivem Diffusionskoeffizienten ist zum einen der Einfluß des stärker gebundenen intrazellulären Wassers, dessen Diffusionskoeffizient sich mit dem meist größeren Wert des extrazellulären Wassers überlagert. Außerdem schränken Zellwände oder Zellmembranen die Diffusion ein, wie im folgenden Abschnitt ausgeführt wird.

2.3.6 Eingeschränkte Diffusion in biologischem Gewebe

Die Diffusion von Wassermolekülen in porösen Medien oder in biologischem Gewebe, also in Zellverbänden, unterscheidet sich von der *freien* Diffusion des Wassers durch die beschränkende Funktion der Porenwände, Zellwände oder Zellmembranen. Anschaulich ist dies in Abbildung 2.17 dargestellt, in welcher oben die freie, also ungestörte Diffusion abgebildet ist und unten die *eingeschränkte* Diffusion von Molekülen innerhalb einer Zelle. Die Brownsche Molekularbewegung ist hier für verschiedene Beobachtungszeiträume τ gezeigt; τ ist dabei die (effektive) Diffusionszeit, wie in Gleichung (2.32) definiert.

Während bei der freien Diffusion die mittlere Diffusionsstrecke $(\overline{x^2})^{1/2}$ proportional mit $\sqrt{\tau}$ anwächst, bleibt die maximale Diffusionsstrecke innerhalb der Zelle auf deren

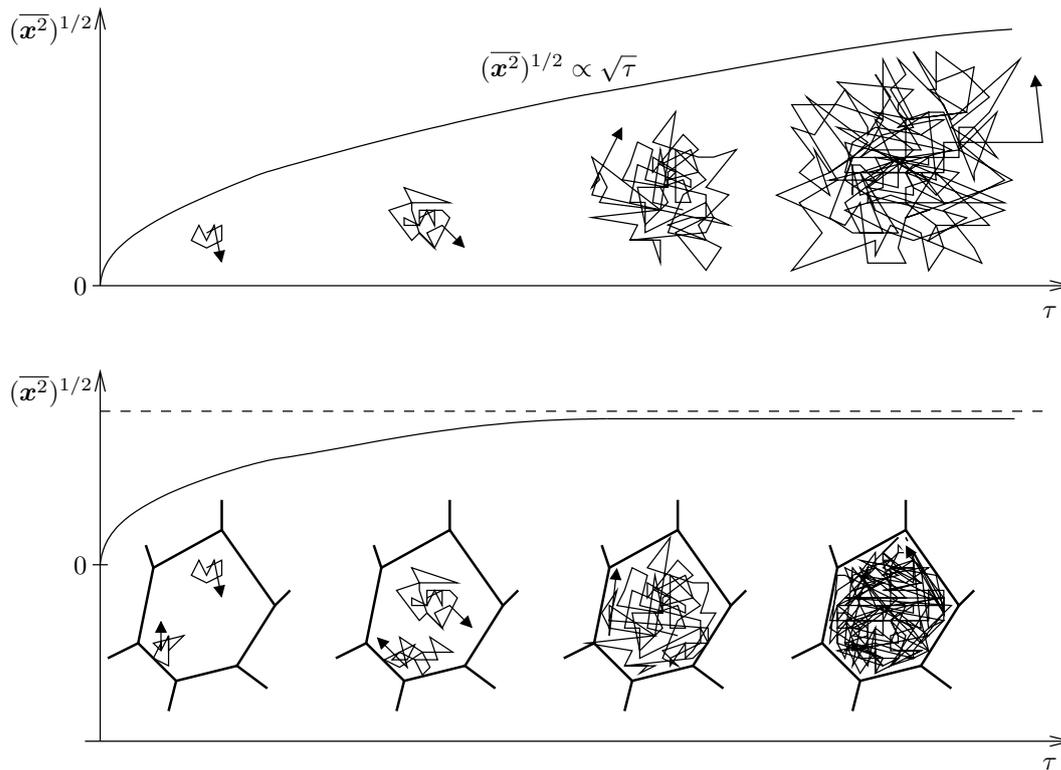


Abbildung 2.17: Schematische Darstellung der freien Diffusion (oben) und der eingeschränkten Diffusion von Wasser in einer Zelle (unten). Von links nach rechts ist die Diffusionszeit τ aufgetragen.

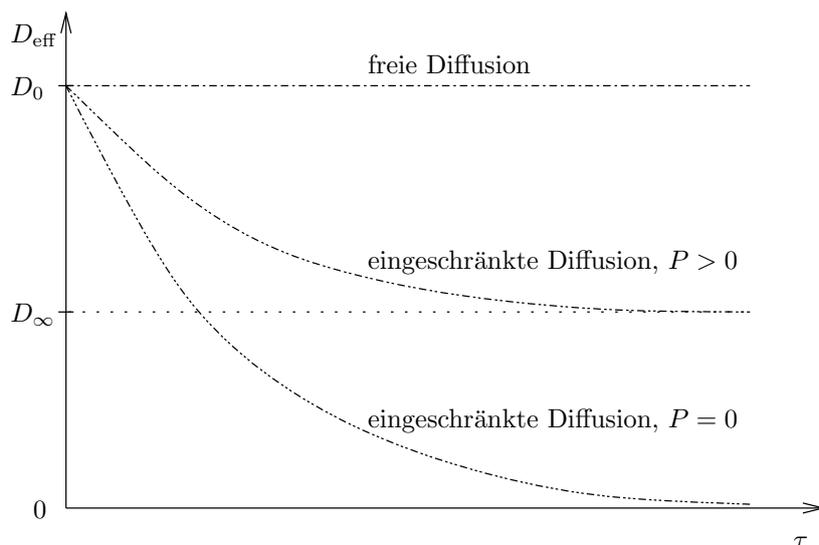


Abbildung 2.18: Abhängigkeit des effektiven Diffusionskoeffizienten D_{eff} von der Diffusionszeit τ . Dargestellt ist der qualitative Verlauf von D_{eff} bei freier Diffusion und bei eingeschränkter Diffusion sowohl im Falle undurchlässiger Membranen (Permeabilität $P = 0$) als auch permeabler Membranen ($P > 0$). Von links nach rechts ist die Diffusionszeit τ aufgetragen.

Ausmaße beschränkt. Folglich ist auch die maximal mögliche Dephasierung durch die Diffusionsgradienten beschränkt, so daß die Signalintensität weniger stark abgeschwächt wird als bei der freien Diffusion. Dieser Effekt tritt um so deutlicher auf, je länger man die Diffusionszeit wählt. Im Gegensatz zur freien Diffusion, bei welcher der gemessene Diffusionskoeffizient unabhängig von der gewählten Diffusionszeit ist, erwartet man also bei der eingeschränkten Diffusion, daß der gemessene effektive Diffusionskoeffizient sich mit wachsender Diffusionszeit verringert; dieser Effekt wurde zuerst von Woessner (1963) beobachtet und ab 1965 vor allem von Stejskal und Tanner genauer analysiert (Stejskal 1965; Tanner und Stejskal 1968). Im Grenzwert $\tau \rightarrow \infty$ folgt aus der beschränkten maximalen Diffusionstecke, daß der effektive Diffusionskoeffizient gegen Null geht.

Im allgemeinen sind die Zellwände jedoch nicht vollständig wasserundurchlässig, sondern permeable Membranen. Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit können Wassermoleküle dann aus der Zelle austreten. Die grundsätzliche Abhängigkeit des effektiven Diffusionskoeffizienten von der Diffusionszeit wird dadurch nicht geändert; die Diffusion durch die Zellmembran führt jedoch dazu, daß der effektive Diffusionskoeffizient für lange Diffusionszeiten nicht mehr gegen Null, sondern gegen einen Grenzwert D_{∞} läuft. Dieses Verhalten des Diffusionskoeffizienten ist qualitativ in Abbildung 2.18 dargestellt.

Die in Abschnitt 2.3.2 auf Seite 32 beschriebene Meßmethode für Diffusionsmessungen kann auf verschiedene Weise eingesetzt werden, um die Effekte der eingeschränkten Diffusion aufzuzeigen. Einerseits können direkt die Diffusionskoeffizienten $D_{\text{eff}}(\tau)$ für verschiedene Diffusionszeiten τ gemessen werden. Für jede Diffusionszeit τ sind somit mindestens zwei Messungen mit verschiedenen Diffusionswichtungen b erforderlich; das Ergebnis entspricht den in Abbildung 2.18 dargestellten Daten. Für jede Diffusionszeit τ spricht man dabei von einer *ct-Messung*; *ct* steht für *constant time* und bezieht sich auf

die konstant gehaltene Diffusionszeit für die verschiedene Diffusionsrichtungen b . Alternativ kann man sogenannte *cg-Messung*, abkürzend für *constant gradient*, durchführen. Bei diesem Verfahren werden die Diffusionsgradienten konstant gehalten und die Diffusionszeit wird variiert, so daß insgesamt auch die Diffusionsrichtung b verändert wird. Dieses Verfahren führt bei Messungen der *freien* Diffusion, wie oben beschrieben, zu einer exponentiellen Abhängigkeit des Signals von der Diffusionsrichtung; liegt jedoch *eingeschränkte* Diffusion vor, so weicht das Signal vom exponentiellen Verlauf ab. Will man ausschließlich den Einfluß der eingeschränkten Diffusion beobachten, ohne dabei explizit die Diffusivität zu bestimmen, so kann man schließlich noch *cb-Experimente* durchführen, bei denen der b -Wert konstant gehalten wird und Diffusionszeit und Gradientenstärke variieren.

Im folgenden soll eine quantitative Beschreibung der eindimensionalen eingeschränkten Diffusion gegeben werden. Als Beschreibungsmodell für die Diffusion dient dabei die Aufenthaltswahrscheinlichkeit $p(x, \tau; x_0; D_0)$ eines diffundierenden Teilchens nach der Diffusionszeit τ mit dem freien Diffusionskoeffizienten D_0 . Zur Zeit $\tau = 0$ soll sich das Teilchen am Ort x_0 aufhalten, also

$$p(x, 0; x_0; D_0) = \delta(x - x_0).$$

Für ein frei diffundierendes Molekül ergibt sich als Aufenthaltswahrscheinlichkeit zur Zeit τ die Gaußverteilung

$$p(x, \tau; x_0; D_0) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D_0 \tau}} \exp \frac{-(x - x_0)^2}{4D_0 \tau} =: g(x - x_0, \tau; D_0).$$

Eine solche Wahrscheinlichkeitsverteilung läßt sich auch für den Fall der eingeschränkten Diffusion in einem eindimensionalen System permeabler Membranen berechnen, wie Powles u. a. (1992) basierend auf einer Arbeit von Tanner (1978) gezeigt haben. Die Grundannahmen bei der Berechnung dieser Wahrscheinlichkeitsverteilung sind erstens die Diffusionsgleichung (entsprechend Gleichung 2.23)

$$\frac{\partial p}{\partial t} = D \frac{\partial^2 p}{\partial x^2},$$

zweitens die Annahme, daß der Fluß auf beiden Seiten ($-$, $+$) der Membran gleich ist, also

$$\left. \frac{\partial p}{\partial x} \right|_- = \left. \frac{\partial p}{\partial x} \right|_+,$$

und schließlich die folgende, von Tanner eingeführte Randbedingung für die Wahrscheinlichkeitsverteilung auf beiden Seiten der Membran, welche die Permeabilität P einbringt:

$$p_- - p_+ = -P^{-1} \left. \frac{\partial p}{\partial x} \right|_{\pm}. \quad (2.34)$$

Für ein Teilchen, das zur Zeit $\tau = 0$ am Ort $x = 0$ ist, und eine permeable Membran am Ort $x_B > 0$ kann man daraus die folgende Wahrscheinlichkeitsverteilung berechnen:

$$p(x, \tau; D_0) = \begin{cases} g(x, \tau; D_0) + f(-x + 2x_B, \tau; D_0, P) g(x - 2x_B, \tau; D_0), & x < x_B \\ (1 - f(x, \tau; D_0, P)) g(x, \tau; D_0), & x > x_B. \end{cases}$$

Dieses Ergebnis kann man interpretieren als Überlagerung der freien Diffusion $g(x, \tau; D_0)$ mit einem an der Membran reflektierten Anteil $f g(x - 2x_B, \tau; D_0)$ für $x < x_B$ und

2 Grundlagen

einen transmittierten Anteil $(1 - f)g(x, \tau; D_0)$ für $x > x_B$. Der *Reflexionskoeffizient* $f(x, \tau; D_0, P)$ kann jedoch aufgrund der Randbedingungen nicht als Konstante gewählt werden, sondern ist

$$f(x, \tau; D_0, P) = 1 - 2P \int_0^\infty ds \exp - \left(2Ps + \frac{s^2}{4D_0\tau} + \frac{s}{2D_0\tau}x \right). \quad (2.35)$$

Aus diesem Ergebnis für *eine* Membran läßt sich das Resultat für ein unendliches System permeabler Membranen im Abstand L mit Permeabilität P herleiten; als Endergebnis für ein Teilchen, das sich zur Zeit $\tau = 0$ am Ort x_0 aufhält, ergibt sich schließlich:

$$\begin{aligned} \sqrt{4\pi D_0\tau} p(x, \tau; x_0; D_0, L, P) &= (1 - f)^{|z|} \exp \left(- (x - x_0)^2 / 4D_0\tau \right) \\ &+ \sum_{l=0}^{\infty} (1 - f)^l f \left(\exp \left(\frac{-((l+1-z)L + x + x_0)^2}{4D_0\tau} \right) \right. \\ &\quad \left. + \exp \left(\frac{-((l+1+z)L - x - x_0)^2}{4D_0\tau} \right) \right) \\ &+ \sum_{\substack{l=|z| \\ \text{step 2}}}^{\infty} \sum_{k=2}^{\infty} (1 - f)^l f^k \prod_{j=2}^k \left(\frac{2j-1 - (2z-1)(-1)^j + 2l}{2j-1 + (-1)^j} \right) \\ &\quad \exp \left(\frac{-((l+k+(-1)^k z)L - (-1)^k x + x_0)^2}{4D_0\tau} \right) \\ &+ \sum_{\substack{l=|z| \\ \text{step 2}}}^{\infty} \sum_{k=2}^{\infty} (1 - f)^l f^k \prod_{j=2}^k \left(\frac{2j-1 + (2z+1)(-1)^j + 2l}{2j-1 + (-1)^j} \right) \\ &\quad \exp \left(\frac{-((l+k-(-1)^k z)L + (-1)^k x - x_0)^2}{4D_0\tau} \right). \end{aligned} \quad (2.36)$$

Darin ist z die Schichtnummer der Position x , also $(z - \frac{1}{2})L < x < (z + \frac{1}{2})L$, k die Anzahl der Reflexionen und l die Anzahl der Transmissionen. Der erste Summand beschreibt die Wahrscheinlichkeitsdichte ohne Reflexionen, der zweite Summand mit einer Reflexion und der dritte und vierte Summand mit beliebig vielen Reflexionen. Der Reflexionskoeffizient f erhält dabei das Ortsargument aus der jeweils mit f multiplizierten Exponentialfunktion.

Ohne den komplizierten Ausdruck (2.36) auswerten zu müssen, läßt sich der oben bereits erwähnte effektive Diffusionskoeffizient D_∞ für Diffusionszeiten $\tau \rightarrow \infty$ im System permeabler Membranen herleiten. Betrachtet man die Diffusion gemittelt über viele Membranen, so ergibt sich für diese globale Diffusion eine (geglättete) Wahrscheinlichkeitsverteilung p_∞ , die wiederum einer Gaußverteilung folgt. An jeder Membran muß der Fluß bezüglich beider Verteilungen ungefähr gleich sein; gemäß Gleichung (2.22) gilt deshalb

$$D \frac{\partial p}{\partial x} \approx D_\infty \frac{\partial p_\infty}{\partial x}. \quad (2.37)$$

Zwischen den Membranen im Abstand L sind die Verteilungen p und p_∞ für lange Dif-

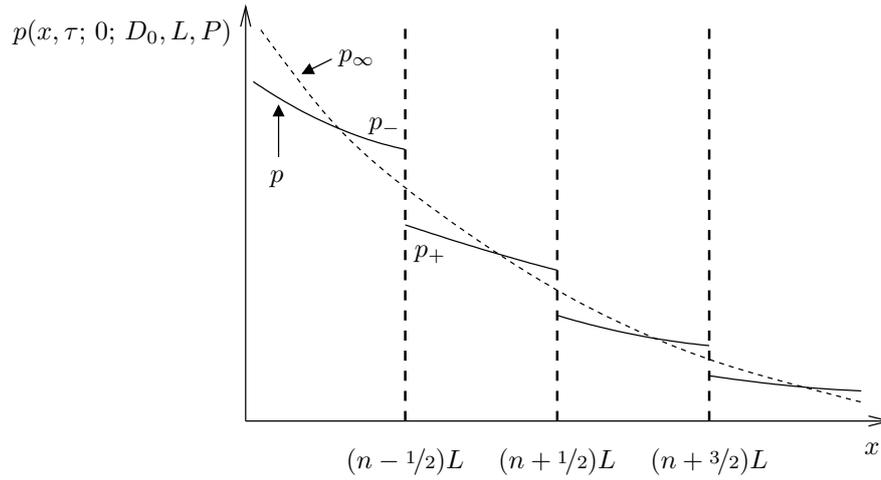


Abbildung 2.19: Wahrscheinlichkeitsverteilung an permeablen Membranen. Gezeigt ist die Wahrscheinlichkeitsverteilung der gemittelten (globalen) Diffusion p_∞ für lange Diffusionszeiten τ (gestrichelt) und der lokalen Lösung p (durchgezogen).

fusionszeiten näherungsweise linear, so daß, wie aus Abbildung 2.19 zu entnehmen ist, gilt:

$$p_- - p_+ \approx L \left(\frac{\partial p}{\partial x} - \frac{\partial p_\infty}{\partial x} \right).$$

Mit der Randbedingung (2.34) folgt daraus

$$L \left(\frac{\partial p}{\partial x} - \frac{\partial p_\infty}{\partial x} \right) \approx -P^{-1} \frac{\partial p}{\partial x}.$$

Durch Einsetzen von Gleichung (2.37) erhält man schließlich das gesuchte Ergebnis:

$$\frac{D_\infty}{D_0} = \frac{1}{1 + \frac{1}{PL}}. \quad (2.38)$$

3 Einfluß des Rauschens auf Diffusionsmessungen

In diesem Kapitel wird der Einfluß des (unvermeidlichen) statistischen Bildrauschens auf die Signalintensität und insbesondere auf die quantitative Auswertung der Signalintensität bei der Berechnung von Diffusionskoeffizienten untersucht. Die Ergebnisse dieses Kapitels sind von Bedeutung für das in Kapitel 4 vorgestellte Verfahren zur Bestimmung von Zellgrößen, sobald man beabsichtigt, diese Messungen *in vivo* durchzuführen. Gerade bei der Zellgrößenmessung sind lange Echo- oder Mischungszeiten unvermeidlich, so daß auch ein beträchtlicher Rauschanteil in den Bildern erwartet werden muß. Der Inhalt dieses Kapitels wurde in der Zeitschrift *Magnetic Resonance in Medicine* veröffentlicht (Dietrich u. a. 2001).

3.1 Einleitung

3.1.1 Problemstellung und Vorarbeiten

Die Mehrzahl der MRT-Anwendungen basiert auf der Darstellung von Betragsbildern. Wie in Abschnitt 2.2.1 auf Seite 22 beschrieben ist, werden für die Bildgebung die Rohdaten zunächst als komplexe Werte aufgenommen und anschließend typischerweise fouriertransformiert. Dann werden Real- und Imaginärteil des so entstehenden Datensatzes zu einem Bild kombiniert, welches nur noch die Betragsdaten enthält. Da man auf diese Weise die Phaseninformation vollständig verwirft, treten keine Phasenartefakte im entstehenden Bild auf, welche zum Beispiel durch Wirbelstrom- oder Suszeptibilitätseffekte entstehen können. Diese Art der Datenaufbereitung hat jedoch eine unerwünschte Nebenwirkung, die durch das unvermeidliche statistische Bildrauschen verursacht wird: Bei der Betragsbildung beeinflußt das dem Signal überlagerte Rauschen die resultierenden Signalintensitäten im Bild. Abhängig vom Verhältnis zwischen Signal und Rauschen (*SNR*, *Signal-to-Noise Ratio*) können so beträchtliche numerische Abweichung in der Signalintensität entstehen, welche sich wiederum auf die quantitativen Parameter auswirken, die bei der Nachverarbeitung der Daten mit Rauschanteil berechnet werden. Dies gilt insbesondere für die Bestimmung von Diffusionskoeffizienten, welche, wie im folgenden beschrieben wird, sehr empfindlich auf das Bildrauschen reagieren.

Um die Auswirkung der Betragsbildung auf die mittlere Signalintensität quantitativ zu untersuchen, wird gewöhnlich davon ausgegangen, daß die Wahrscheinlichkeitsverteilung für die Intensität des Rauschens in beiden komplexen Komponenten eine Gaußverteilung ist. Berechnet man unter dieser Voraussetzung die Betragsdaten in einer Hintergrundregion des Bildes (also in einer Region, die ausschließlich das Rauschsignal N mit dem

3 Einfluß des Rauschens auf Diffusionsmessungen

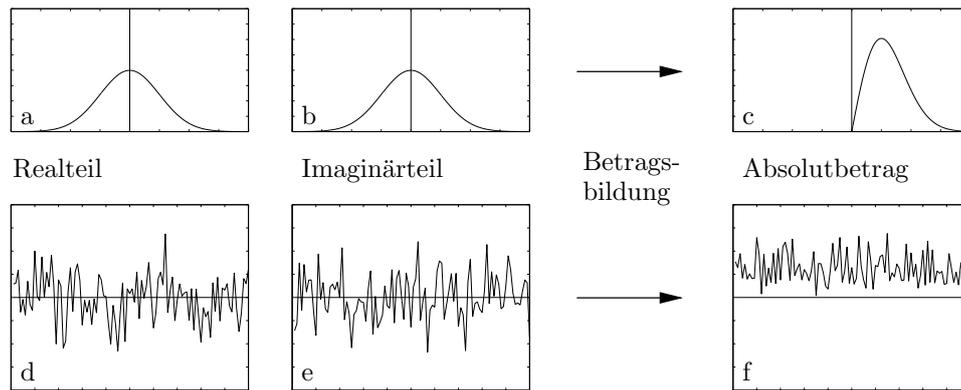


Abbildung 3.1: Einfluß der Betragsbildung auf das Hintergrundrauschen. Links sind Real- und Imaginärteil des Hintergrundrauschens beispielhaft (d, e) dargestellt; die Intensität des Rauschens ist in beiden Komponenten normalverteilt (a, b) mit Mittelwert 0 und Standardabweichung $\sigma = 1$. Nach der Betragsbildung ist die Intensität des Rauschens überall positiv (f), und die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Intensität (c) folgt einer Rayleighverteilung mit Mittelwert $\sqrt{\pi/2} \approx 1,253$ anstelle von 0.

Mittelwert 0 und der Standardabweichung σ enthält), so wird bei der Betragsbildung aus den symmetrischen Gaußverteilungen

$$P_G(N, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp \frac{-N^2}{2\sigma^2}$$

die asymmetrische Rayleighverteilung

$$P_R(N, \sigma) = \begin{cases} 0 & \text{für } N < 0 \\ \frac{1}{\sigma^2} N \exp \frac{-N^2}{2\sigma^2} & \text{für } N \geq 0. \end{cases}$$

Dies ist in Abbildung 3.1 illustriert. Während die Gaußverteilungen für das komplexe Rauschen in Real- und Imaginärteil den Erwartungswert 0 haben, ist die Rayleighverteilung nur für positive Intensitäten von Null verschieden und hat folglich auch einen positiven Erwartungswert. Auf das berechnete Bild bezogen bedeutet dies, daß die mittlere Signalintensität im Hintergrund von 0 im komplexen Bild auf einen positiven Wert im Betragsbild ansteigt (Edelstein u. a. 1984). Wie sich das Rauschen bei der Betragsbildung auswirkt, wenn das darunterliegende Signal *nicht* Null ist, also außerhalb von Hintergrundregionen, wurde von Henkelman (1985) beschrieben. In der zitierten Arbeit wurde die Signaländerung in Abhängigkeit von der Rauschintensität numerisch berechnet. Die dabei resultierende Intensitätsverteilung ist die Riceverteilung (Rice 1954); Bernstein u. a. haben 1989 den Signalanstieg durch das Rauschen mit dieser Verteilungsfunktion diskutiert. In Abbildung 3.2 auf der gegenüberliegenden Seite ist der Einfluß der Betragsbildung auf ein von Null verschiedenes Signal mit überlagertem Rauschen dargestellt. Verschiedene Korrekturverfahren für die durch das Rauschen beeinflussten Signalintensitäten wurden von McGibney und Smith (1993), Miller und Joseph (1993) sowie Gudbjartsson und Patz (1995) vorgeschlagen.

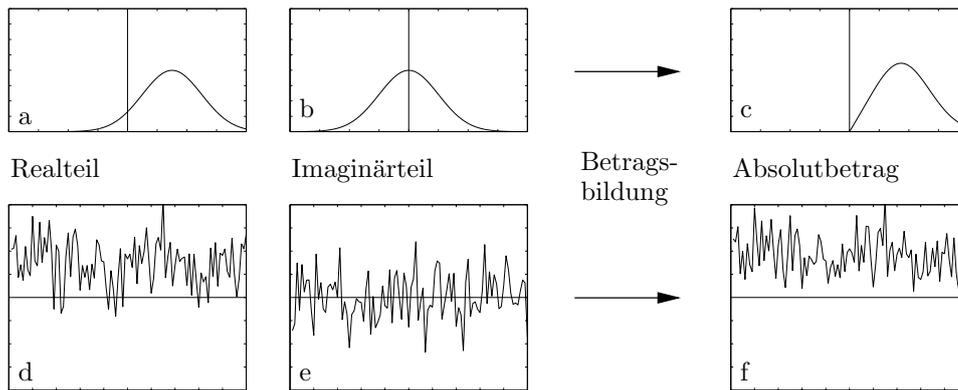


Abbildung 3.2: Einfluß der Betragsbildung auf das Signal mit überlagertem Rauschen. Links sind Real- und Imaginärteil des Signals mit überlagertem Rauschen beispielhaft (d, e) dargestellt; das Originalsignal hat den komplexen Wert $1,5 + i0$. Die Intensität des Rauschens ist in beiden Komponenten normalverteilt (a, b) mit Standardabweichung $\sigma = 1$; als Mittelwerte ergeben sich 1,5 im Realteil und 0 im Imaginärteil. Nach der Betragsbildung ist die Intensität des Rauschens überall positiv (f), und die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Intensität (c) folgt einer Riceverteilung mit Mittelwert 1,875 anstelle von 1,5.

3.1.2 Rauschen in der diffusionsgewichteten MRT

Besonders bei geringem SNR werden Signalintensitäten im Bild durch das Rauschen bei der Betragsbildung beträchtlich erhöht. Für die meisten Anwendungen der MRT sind diese systematisch veränderten Intensitäten entweder ohne Bedeutung, da für die Auswertung der Bilder nur qualitative Merkmale eine Rolle spielen, oder die Signalveränderung kann verhindert beziehungsweise deutlich reduziert werden, indem das SNR der Akquisition verbessert wird. Diesbezüglich eine Ausnahme ist jedoch die diffusionsgewichtete MRT *in vivo*, bei der einerseits für die Bestimmung der Diffusionskoeffizienten quantitative korrekte Daten benötigt werden und andererseits die Möglichkeiten zur Verbesserung des SNRs begrenzt sind.

Typische Mittel, um das SNR zu verbessern, sind beispielsweise die Verkürzung der Echozeit, die Verlängerung der Repetitionszeit oder die Verringerung der räumlichen Auflösung. Wenn diese Methoden nicht eingesetzt werden können, weil dies den erwünschten Kontrast ändern würde oder das Gradientensystem an seine Grenzen stößt, so ist es doch wenigstens oft möglich, die Zahl der Anregungen N_{EX} zu vergrößern und die komplexen Rohdaten mehrerer identischer Akquisitionen zu mitteln. Das SNR verbessert dabei sich proportional zur Quadratwurzel aus N_{EX} , so daß bei hinreichend großem N_{EX} das verbleibende Rauschen vernachlässigt werden kann. Bei Diffusionsmessungen *in vivo* ist dieses Vorgehen jedoch nicht anwendbar, weil die komplexen Rohdaten im allgemeinen Phasenartefakte aufweisen, die durch lokale oder globale Bewegungen im untersuchten Objekt entstehen. Durch die Diffusionswichtung führen schon kleinste Bewegungen im Mikrometerbereich, wie sie trotz optimaler Lagerung durch Atmung und Herzschlag entstehen, zu lokalen Phasenveränderungen in den Rohdaten. Mittelt man komplexe Daten mit verschiedenen Phasen, so kommt es durch die teilweise konstruktive und teilwei-

se destruktive Überlagerung zu starken Bildartefakten bis hin zur Auslöschung großer Bildbereiche. Ein zusätzlicher Nachteil dieses Vorgehens ist die deutlich verlängerte Aufnahmezeit, die bei der Bildgebung am Menschen inakzeptabel werden kann.

Nun ist aber gerade bei der diffusionsgewichteten Bildgebung ein geringeres SNR zu erwarten als bei vielen konventionellen Techniken. Die Diffusionswichtung wird meistens, wie in Abschnitt 2.3.2 auf Seite 32 beschrieben ist, durch relativ lange Stejskal-Tanner-Gradienten (Stejskal und Tanner 1965) erzielt, die zusätzlich in die Pulssequenz eingefügt werden müssen, oder durch ähnliche, häufig noch längere Gradientenschemata (Wong u. a. 1995). Auf diese Weise verlängert sich die minimale Echozeit, so daß die Transversalmagnetisierung zum Zeitpunkt der Akquisition deutlich reduziert ist. Noch verstärkt wird dieses Problem, wenn die Diffusionsmessung für lange Diffusionszeiten durchgeführt werden soll, so daß entweder lange Echozeiten oder lange Mischungszeiten in Kauf genommen werden müssen. Als weiterer SNR-reduzierender Effekt kommt hinzu, daß die Gradienten verfahrensbedingt eine zusätzliche Signalmindering bewirken, wenn der Diffusionskoeffizient größer als Null ist; auf eben dieser Abschwächung beruht die Messung des Diffusionskoeffizienten. Dies führt aber nicht nur allgemein zu einem *verringerten* SNR, sondern zu einem *variierenden* SNR und somit zu einer variierenden systematischen Abweichung der Signalintensität in Abhängigkeit von der Diffusionswichtung b und dem Diffusionskoeffizienten. Dadurch ergibt sich insbesondere ein Problem für die quantitative Weiterverarbeitung und Auswertung der Diffusionsdaten; systematische Fehler sind sowohl bei den berechneten effektiven Diffusionskoeffizienten zu erwarten als auch bei anderen Größen wie zum Beispiel der Diffusionsanisotropie, die sich aus Messungen des Diffusionstensors bestimmen läßt (Pierpaoli und Basser 1996; Bastin u. a. 1998).

In den folgenden Abschnitten werden für zwei unterschiedliche Rauschcharakteristiken Methoden vorgestellt, mit denen sich diese systematischen Fehler korrigieren lassen; die Ergebnisse dieser Korrekturverfahren werden mit den Resultaten der schon zuvor publizierten Methoden (Miller und Joseph 1993; McGibney und Smith 1993; Gudbjartsson und Patz 1995) verglichen.

3.2 Theorie

3.2.1 Allgemeines Korrekturverfahren

Wie im vorangegangenen Abschnitt erwähnt wurde, behandeln verschiedene Publikationen den Einfluß normalverteilten komplexen Rauschens auf die Signalintensität bei der Berechnung von Betragsbildern. Die vorgeschlagenen Korrekturverfahren benutzen entweder Näherungen (Gudbjartsson und Patz 1995) oder verwenden quadrierte, rekonstruierte Bilder (sogenannte *power images*) anstelle der Betragsdaten (Miller und Joseph 1993; McGibney und Smith 1993).

Mit der Rechenleistung moderner Computer ist es aber möglich geworden, ein exaktes Korrekturverfahren für Betragsbilder zu benutzen, vorausgesetzt, das überlagerte Rauschen folgt einer Gaußverteilung. Wenn die Intensitätsverteilung des Rauschen *nicht* durch eine Gaußverteilung beschrieben wird und – wie es typischerweise in der Praxis der Fall ist – nicht einmal explizit bekannt ist, so kann statt des exakten Korrekturverfahrens ein empirischer Korrekturalgorithmus benutzt werden.

Prinzipiell ist das Vorgehen, welches hier für die Korrektur der Signalintensität vorgestellt wird, in beiden Fällen identisch. In einem gegebenen Bild mit störendem Rauschanteil wird sowohl die mittlere Signalintensität N_{avg} in einem Hintergrundbereich (also die Rauschintensität) als auch die Signalintensität S_{avg} , die korrigiert werden soll, gemessen. Wenn nun die Funktion f mit

$$S_{\text{avg}} = f(S_{\text{org}}, N_{\text{avg}}) \quad (3.1)$$

bekannt ist, so kann der Originalwert der Signalintensität ohne Rauschen S_{org} berechnet werden, indem man einen iterativen Algorithmus benutzt, um die Nullstelle $S = S_{\text{org}}$ der Differenz

$$f(S, N_{\text{avg}}) - S_{\text{avg}},$$

als Funktion von S betrachtet, zu finden. Die berechnete Nullstelle S_{org} ist dann der gesuchte Originalwert der Signalintensität ohne den Einfluß des Rauschens.

Die Signalintensität S_{avg} sollte ein Mittelwert über mehrere durch das Rauschen beeinflusste Signalwerte sein. Dieser Mittelwert kann entweder berechnet werden, indem man über eine hinreichend große Bildregion des Betragsbildes mittelt oder indem man mehrere unabhängig voneinander aufgenommene Betragsbilder, die bis auf das Rauschen identisch sind, mittelt. Das zweite Verfahren hat den Vorteil, daß die Bilddaten pixelweise korrigiert werden können, wie es für die Berechnung von Parameterbildern des effektiven Diffusionskoeffizienten (ADC-Maps) oder der Diffusionsanisotropie erforderlich ist. Der offensichtliche Nachteil ist jedoch die entsprechende Verlängerung der Aufnahmedauer.

3.2.2 Normalverteiltes Rauschen

Addiert man normalverteiltes komplexes Rauschen mit der Varianz σ^2 zu dem Originalsignal S_{org} , so folgt das resultierende Signal S_{N} der Riceverteilung $P_{\text{R}}(S_{\text{N}}; S_{\text{org}}, \sigma)$ mit

$$P_{\text{R}}(S_{\text{N}}; S_{\text{org}}, \sigma) = \frac{S_{\text{N}}}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{S_{\text{N}}^2 + S_{\text{org}}^2}{2\sigma^2}\right) I_0\left(\frac{S_{\text{N}}S_{\text{org}}}{\sigma^2}\right),$$

und als mittlere Signalintensität erhält man

$$S_{\text{avg}}(S_{\text{org}}, \sigma) = \sigma \sqrt{\frac{\pi}{2}} \exp\left(-\frac{S_{\text{org}}^2}{4\sigma^2}\right) \left[\left(1 + \frac{S_{\text{org}}^2}{2\sigma^2}\right) I_0\left(\frac{S_{\text{org}}^2}{4\sigma^2}\right) + \frac{S_{\text{org}}^2}{2\sigma^2} I_1\left(\frac{S_{\text{org}}^2}{4\sigma^2}\right) \right]. \quad (3.2)$$

Darin sind I_0 und I_1 modifizierte Besselfunktionen der ersten Art in nullter und erster Ordnung (Bernstein u. a. 1989; Rice 1954). Die Funktion (3.2) entspricht dabei der Funktion $f(S_{\text{org}}, N_{\text{avg}})$ in Gleichung (3.1). Die Varianz σ^2 kann aus der mittleren Rauschintensität $N_{\text{avg}} = S_{\text{avg}}(0, \sigma) = \sigma \sqrt{\frac{\pi}{2}}$ berechnet werden als

$$\sigma = \sqrt{\frac{2}{\pi}} N_{\text{avg}}. \quad (3.3)$$

Sowohl Miller und Joseph (1993) als auch McGibney und Smith (1993) nutzen die Eigenschaften von quadrierten ungemittelten Betragsbildern für ihren Korrekturalgorithmus. In diesen quadrierten Bildern ist der Zusammenhang zwischen Signalintensität und Rauschen

$$\langle |S|^2 \rangle = S_{\text{org}}^2 + 2\sigma^2, \quad (3.4)$$

wobei $\langle |S|^2 \rangle$ der Erwartungswert der quadrierten Intensität ist und σ die Standardabweichung des Realteils oder Imaginärteils des Rauschens, den Gleichungen (3.2) und (3.3) entsprechend. Da der Mittelwert der quadrierten Intensität ungleich dem Quadrat der gemittelten Intensitätsbeträge ist, also $\langle |S|^2 \rangle \neq \langle |S| \rangle^2 = S_{\text{avg}}^2$, können bereits gemittelte Betragsbilder mit diesem Verfahren nicht mehr korrigiert werden. Stattdessen werden die Bilddaten aller Bilder vor der Mittelung benötigt.

Gudbjartsson und Patz (1995) gehen für ihr Korrekturverfahren von der Näherung

$$S_{\text{avg}}(S_{\text{org}}, \sigma) \approx \sqrt{S_{\text{org}}^2 + \sigma^2}$$

für Gleichung (3.2) aus, die in dieser Form für hohes SNR gültig ist. Für niedriges SNR schlagen sie, basierend auf dieser Näherung, folgende Formel als Grundlage für eine Intensitätskorrektur vor:

$$S_{\text{org}} \approx \sqrt{|S_{\text{avg}}^2 - \sigma^2|}. \quad (3.5)$$

3.2.3 Nicht-normalverteiltes Rauschen

Wenn die Wahrscheinlichkeitsverteilung für die Rauschintensität sich nicht durch eine Gaußverteilung beschreiben läßt, dann ist der Zusammenhang zwischen dem Originalsignal S_{org} , dem gemittelten Hintergrundrauschen N_{avg} und dem Signal S_{avg} im Betragsbild nicht mehr durch Gleichung (3.2) gegeben und im Normalfall nicht einmal explizit bekannt. Dieser funktionelle Zusammenhang kann jedoch empirisch bestimmt werden, indem man eine hinreichend große Zahl identischer komplexwertiger Bilder eines einfachen Phantoms mißt und dann Signalintensitäten nach komplexer Mittelung einerseits und nach Mittelung der Betragsbilder andererseits vergleicht. Mittelt man die komplexwertigen Bilder, so erhält man eine gute Näherung für den Originalwert der Signalintensität S_{org} . Die Mittelung der Betragsbilder dagegen ermöglicht es, das Hintergrundrauschen N_{avg} und das vom Rauschen beeinflusste Signal S_{avg} exakt zu bestimmen. Unter der Annahme, daß der Einfluß des Rauschens auf das Signal unabhängig vom untersuchten Objekt

ist, muß diese empirische Messung nur ein einziges Mal für jedes genutzte MRT-System durchgeführt werden.

Grundannahme des Verfahrens, welches im folgenden beschrieben wird, ist ein Zusammenhang zwischen Originalsignal S_{org} und gemessenem Signal S_{avg} gemäß

$$S_{\text{avg}} = S_{\text{org}} \cdot \left(1 + g \left(\frac{S_{\text{org}}}{N_{\text{avg}}} \right) \right). \quad (3.6)$$

Damit ist die Funktion f aus Gleichung (3.1) gegeben durch $f(S_{\text{org}}, N_{\text{avg}}) = S_{\text{org}} \cdot (1 + g(S_{\text{org}}/N_{\text{avg}}))$. Eine wesentliche Eigenschaft von Gleichung (3.6) ist, daß die Funktion $g(S_{\text{org}}/N_{\text{avg}})$ lediglich vom SNR abhängt, also von $S_{\text{org}}/N_{\text{avg}}$, und nicht von den Einzelgrößen S_{org} und N_{avg} , welches die allgemeinste Form für g wäre. Diese Einschränkung beschreibt die plausible Annahme, daß die relative Signalveränderung $S_{\text{avg}}/S_{\text{org}}$ gleich ist bei gleichem SNR unabhängig von S_{org} .

Um die Funktion g zu bestimmen, muß eine große Zahl komplexwertiger Bilder i_{kl} eines einfachen Phantoms bei verschiedenen SNRs gemessen werden, wobei der Index l für die wiederholte Aufnahme identischer Daten steht und k die Aufnahmen mit abnehmendem SNR beschreibt. (Alternativ könnte man auch Bilder eines Phantoms akquirieren, welches in verschiedenen Bereichen unterschiedliche Signalintensitäten aufweist, um so die erforderlichen Daten bei variierendem SNR zu erhalten.) Aus den komplexwertigen Bildern i_{kl} werden für jeden Wert von k je zwei gemittelte Bilder berechnet: $c(k)$ erhält man durch Mittelwertbildung *vor* der Betragsberechnung, $m(k)$ durch Mittelwertbildung *nach* der Betragsberechnung, also

$$c(k) = \left| \sum_l^L i_{kl} \right|, \quad m(k) = \sum_l^L |i_{kl}|.$$

Die „komplex gemittelten“ Bilder $c(k)$ bilden den Referenzdatensatz mit idealerweise beliebig hohem SNR und deshalb (fast) unverfälschten Signalintensitäten durch die Betragsbildung. Die „betragsgemittelten“ Bilder $m(k)$ dagegen zeigen den Einfluß des Rauschens auf die Signalintensität in einem unterschiedlichen, mit k (also dem SNR) variierenden Ausmaß.

Aus den Bildern $c(k)$ und $m(k)$ werden je zwei skalare Größen berechnet: die mittleren Signalintensitäten $c_S(k)$, $m_S(k)$ des Phantoms und die mittleren Rauschintensitäten aus einem Hintergrundbereich $c_N(k)$, $m_N(k)$. Gemäß Gleichung (3.6) ist die Funktion $g(S_{\text{org}}/N_{\text{avg}})$ gegeben durch

$$g \left(\frac{S_{\text{org}}}{N_{\text{avg}}} \right) = g \left(\frac{c_S(k)}{m_N(k)} \right) = \frac{S_{\text{avg}}}{S_{\text{org}}} - 1 = \frac{m_S(k)}{c_S(k)} - 1. \quad (3.7)$$

Falls das SNR der Referenzbilder $c(k)$ nicht hinreichend hoch ist, so entspricht $c_S(k)$ nicht exakt dem Wert S_{org} , und Gleichung (3.7) ist deshalb nicht ganz korrekt. Sind alle Referenzbilder von diesem Problem betroffen, so ist die Zahl der identischen Akquisition zu gering gewählt. Gewöhnlich sollte das Problem jedoch nur für Referenzbilder mit niedrigem SNR auftreten, also für Referenzbilder mit hohen Werten von k . Deshalb kann man einen Wert k_0 wählen, so daß die Intensitäten $c_S(k)$ hinreichend genau sind für alle $k \leq k_0$.

3 Einfluß des Rauschens auf Diffusionsmessungen

Für $k > k_0$ lassen sich die Werte $c_S(k)$ durch korrigierte Werte $\tilde{c}_S(k)$ ersetzen, die gute Schätzwerte für die „wahren“, aber unbekanntenen Intensitäten $\hat{c}_S(k)$ sind. Diese Schätzwerte $\tilde{c}_S(k)$ könnte man aus $c_S(k)$ und $c_N(k)$ ganz analog zur Berechnung von S_{org} aus S_{avg} und N_{avg} ableiten. Im Normalfall reicht jedoch eine vereinfachte Berechnung, die auf die oben erwähnte Nullstellensuche verzichtet und stattdessen die folgende Näherung erster Ordnung verwendet:

$$1 + g\left(\frac{\hat{c}_S(k)}{c_N(k)}\right) \approx 1 + g\left(\frac{c_S(k)}{c_N(k)}\right).$$

Damit können die korrigierten Werten für $c_S(k)$ nach Gleichung (3.6) bestimmt werden gemäß

$$\tilde{c}_S(k) = \frac{c_S(k)}{1 + g\left(\frac{c_S(k)}{c_N(k)}\right)}. \quad (3.8)$$

Dabei läßt sich der Wert $g(c_S(k)/c_N(k))$ aus den bereits berechneten Werten von g für kleinere Werte von k interpolieren. Die Grenze k_0 kann folglich als kleinster Index gewählt werden, der die Ungleichung $c_S(k_0)/c_N(k_0) < c_S(1)/m_N(1)$ erfüllt; für alle $k > k_0$ können dann die korrigierten Werten $\tilde{c}_S(k)$ berechnet werden.

3.3 Material und Methoden

Das oben beschriebene Korrekturverfahren wurde mit Simulationsrechnungen und mit Diffusionsmessungen an zwei unterschiedlichen MRT-Systemen getestet. Für die Simulationen wurden synthetische Bilder mit der Auflösung 128×128 berechnet, die ein strukturiertes Intensitätsmuster aufwiesen. Mit einer zweidimensionalen inversen Fouriertransformation wurden aus den Bildern bei 10 simulierten b -Werten (globalen Intensitätsminderungen) Rohdatensätze im \mathbf{k} -Raum berechnet. Diesen Datensätzen wurde normalverteiltes Rauschen überlagert, bevor mit einer zweiten Fouriertransformation aus den \mathbf{k} -Raum-Daten wieder Bilder berechnet wurden, bei denen das resultierende SNR zwischen 3,2 und 1,5 lag. Für jeden b -Wert wurden 10 Betragsbilder gemittelt. Diffusionskoeffizienten wurden vor und nach Anwendung des Korrekturverfahrens für normalverteiltes Rauschen berechnet, und die Ergebnisse wurden mit dem Referenzwert für die Simulation verglichen.

Die experimentellen Tests des Korrekturverfahrens wurden mit Diffusionsmessungen an einem klinischen 1,5 T-Kernspintomographen (Edge, Marconi Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA) und an einem experimentellen 2,35 T-Kernspintomographen (Biospec 24/40, Bruker, Ettlingen) durchgeführt; die technischen Daten beider Geräte sind in Anhang A.2 aufgeführt. Am klinischen MR-System wurde bei den Messungen eine Standardkopfspule eingesetzt; am experimentellen System kam eine von unserer Gruppe gebaute sogenannte *Birdcage*-Spule zum Einsatz. An beiden Systemen wurden die Messungen an zylindrischen Wasserphantomen durchgeführt.

Am klinischen Kernspintomographen wurde eine diffusionswichtende Spinechosequenz mit EPI-Auslese benutzt (vergleiche Abschnitte 2.2.5 und 2.3.2) mit einer Repetitionszeit $T_R = 600$ ms, Echozeit $T_E = 108$ ms und 15 b -Werten $0, 100, 200, \dots, 1400$ s/mm². Für jeden b -Wert wurden 80 identische Bilder aufgenommen mit einem FOV von 20×20 cm², einer Schichtdicke von 2 mm und einer Auflösung von 81×97 Bildpunkten. Die relativ kurze Repetitionszeit, die geringe Schichtdicke und die hohen b -Werte wurden gewählt, um trotz des signalreichen Wasserphantoms Bilder mit einem hinreichend kleinem SNR aufzunehmen, welche den Einfluß des Rauschens klar zeigen und damit den Ergebnissen klinischer Diffusionsmessungen ähnlich sind.

Am experimentellen System wurden drei Datensätze diffusionsgewichteter Bilder mit unterschiedlichen Werten für T_R und T_E akquiriert, um das Korrekturverfahren für nicht-normalverteiltes Rauschen zu erproben. Für dieses Verfahren werden mindestens zwei Datensätze benötigt, da zunächst die Funktion g aus Gleichung (3.6) anhand eines Referenzdatensatzes bestimmt werden muß. Die Sequenzparameter der eingesetzten diffusionswichtenden Spinechosequenz mit EPI-Auslese waren: $b = 0, 50, 100, \dots, 1350$ s/mm², Schichtdicke 2,5 mm, FOV 5×5 cm² und Bildauflösung 128×64 ; zu jedem b -Wert wurden jeweils 30 identische Bilder aufgenommen. Messung 1 wurde durchgeführt mit $T_R = 600$ ms, $T_E = 45$ ms, Messung 2 mit $T_R = 800$ ms, $T_E = 45$ ms, und Messung 3 mit $T_R = 600$ ms, $T_E = 60$ ms.

Die komplexen Bilddaten der Messungen an beiden MRT-Systemen wurden für jeden b -Wert gemittelt, um so Referenzwerte für die Diffusionskoeffizienten berechnen zu können. Anschließend wurden die Betragsbilder für jeden b -Wert gemittelt; als Resultat ergaben sich Bilder mit einem (vom b -Wert abhängigen) relativ hohen Rauschanteil. Die Signalintensitäten und die daraus berechneten Diffusionskoeffizienten wurden jeweils für den Referenzdatensatz und die verrauschten Datensätze verglichen; letztere wurden

3 Einfluß des Rauschens auf Diffusionsmessungen

zunächst vor und dann nach der Anwendung des Korrekturverfahrens für normalverteiltes Rauschen ausgewertet. Die Datensätze, die mit dem experimentellen System gemessen wurden, sind zusätzlich auch mit dem Korrekturverfahren für nicht-normalverteiltes Rauschen weiterverarbeitet worden. Schließlich wurden noch die Ergebnisse der hier vorgeschlagen Korrekturverfahren mit denen der schon früher publizierten Verfahren (Miller und Joseph 1993; McGibney und Smith 1993; Gudbjartsson und Patz 1995) verglichen.

Das SNR ist in dieser Studie als Quotient aus der gemessenen mittleren Signalintensität des Phantoms (ohne Korrektur) und der gemessenen Signalintensität im Hintergrundrauschen definiert. Folglich ist der Minimalwert des SNRs 1 und wird erreicht, wenn der Originalwert der Signalintensität gegen 0 geht.

3.4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der numerischen Simulationsrechnungen sind in Abbildung 3.3 dargestellt. Die Signalintensitäten sind durch das addierte normalverteilte Rauschen deutlich zu höheren Werten hin verändert. Nach der Korrektur sind die Originalwerte, die ohne zugefügtes Rauschen berechnet wurden, mit hoher Genauigkeit wiederhergestellt. Ohne Korrektur ist der berechnete Diffusionskoeffizient, wie in Tabelle 3.1 auf der nächsten Seite aufgeführt ist, durch den Einfluß des Rauschens verglichen mit dem Originalwert um 18 % reduziert; nach der Korrektur beträgt die Abweichung nur noch 0,3 %.

Abbildung 3.4 auf Seite 55 zeigt die Anwendung des Korrekturverfahrens für normalverteiltes Rauschen auf die Bilddaten der beiden oben erwähnten Kernspintomographen. Die korrigierten Signalintensitäten des klinischen Systems erreichen dabei fast exakt wieder die berechneten Referenzwerte; dies zeigt, daß dieses Gerät eine Rauschcharakteristik aufweist, die gut durch eine Gaußverteilung beschrieben werden kann. Die auf den Einfluß des Rauschens zurückzuführende Abweichung des berechneten Diffusionskoeffizienten wurde durch die Korrektur von -27% auf nur 2% reduziert. Wendet man jedoch das gleiche Korrekturverfahren auf die Bilddaten des experimentellen MR-Systems an, so werden die Signalintensitäten um einen Faktor 2 überkorrigiert; die Abweichung des Diffusionskoeffizienten änderte sich dabei von -6% auf 7% . Dies deutet darauf hin, daß das Rauschen des experimentellen Systems nicht normalverteilt ist. In Tabelle 3.1 auf der nächsten Seite sind alle berechneten Diffusionskoeffizienten aufgeführt.

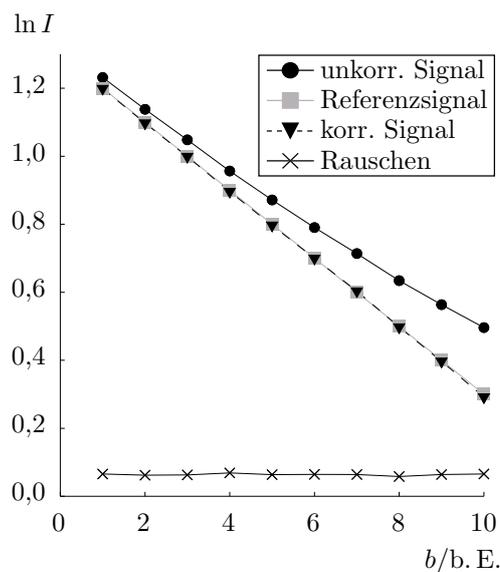


Abbildung 3.3: Numerische Simulation des normalverteilten Rauschens und Anwendung des Korrekturverfahrens. Aufgetragen ist die logarithmierte Signalintensität des Phantoms und des Hintergrundrauschens über dem (simulierten) b -Wert. Zur Intensitätskorrektur wurde das Korrekturverfahren für normalverteiltes Rauschen basierend auf Gleichung (3.2) benutzt; das SNR liegt in der Simulation zwischen 3,2 und 1,6. Hier und in den folgenden Abbildungen sind die Meßpunkte durch Linien verbunden, um die Übersichtlichkeit der Darstellung zu erhöhen.

3 Einfluß des Rauschens auf Diffusionsmessungen

Tabelle 3.1: Ergebnisse der Intensitätskorrektur. Angegeben sind das maximale und minimale SNR, die Diffusionskoeffizienten und deren prozentuale Abweichung vom jeweiligen Referenzwert. Die Diffusionskoeffizienten der Simulationsrechnungen sind in beliebigen Einheiten angegeben, die Diffusionskoeffizienten der MR-Messungen in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

	Numerische Simulation	Klinisches System	Experimentelles System		
			Messg. 1	Messg. 2	Messg. 3
SNR maximal	3,21	9,11	16,53	20,31	18,22
SNR minimal	1,54	1,06	1,18	1,45	1,32
Referenzwert	0,100	2,108	2,023	1,984	2,001
Ohne Korrektur	0,0820	1,535	1,900	1,916	1,913
	-18,0 %	-27,2 %	-6,1 %	-3,4 %	-4,4 %
Korrektur für normalverteiltes Rauschen	0,1003	2,159	2,161	2,044	2,087
	0,3 %	2,4 %	6,8 %	3,0 %	4,3 %
Korrektur für nicht-normalvert. Rauschen	—	—	—	1,987	2,006
	—	—	—	0,1 %	0,2 %

In Abbildung 3.5 auf der gegenüberliegenden Seite ist die Anwendung des Korrekturverfahrens für nicht-normalverteiltes Rauschen auf die Bilddaten des experimentellen MR-Systems dargestellt. Als Referenzdatensatz für das Korrekturverfahren dienen dabei die Daten aus Messung 1, welche im rechten Teil der Abbildung 3.4 gezeigt sind. Trotz der unterschiedlichen Sequenzparameter in den drei Messungen aus Abbildung 3.4 (rechtes Diagramm) und Abbildung 3.5, erreichen die Signalintensitäten nach der Korrektur mit hoher Genauigkeit die Referenzwerte. Die berechneten Diffusionskoeffizienten (Tabelle 3.1) unterscheiden sich nach der Korrektur lediglich um 0,2 % und 0,1 % von den zugehörigen Referenzwerten, während die Differenz ohne Korrektur ungefähr 5 % beträgt.

Die in Tabelle 3.1 angegebenen Referenzwerte für die Diffusionskoeffizienten sind jeweils aus der Mittelung der komplexen Bilddaten jeder Meßreihe berechnet. Die unterschiedlichen Referenzwerte der beiden MR-Systeme können sowohl auf verschiedene Raumtemperaturen bei der Messung als auch auf Abweichungen in der Kalibrierung des Gradientensystems zurückgeführt werden. Die Aussage und die Genauigkeit der Ergebnisse wird von diesen Unterschieden jedoch nicht beeinflusst, weil dafür lediglich die Abweichungen vom Referenzwert, nicht aber der Absolutwert betrachtet werden. Wichtiger für die Aussagekraft sowohl der Messungen als auch der korrigierten Werte ist die Linearität der eingesetzten Gradientensysteme. Diese ist sehr hoch, wie die Korrelationskoeffizienten der logarithmierten Intensität des Referenzsignals und des b -Wertes zeigen; dieser Korrelationskoeffizient ist $-0,9994$ für die Messung am klinischen System und $-0,9991$, $-0,9996$ und $-0,9994$ für die Messungen am experimentellen System.

Zwei Korrekturverfahren anderer Autoren wurden zum Vergleich ebenfalls eingesetzt; in Tabelle 3.2 auf Seite 56 sind die Ergebnisse dieser Verfahren den Resultaten gegenübergestellt, die mit den in diesem Kapitel beschriebenen Methoden erzielt wurden. Das Korrekturverfahren, welches mit den Daten quadrierter Intensitätsbilder arbeitet (McGibney

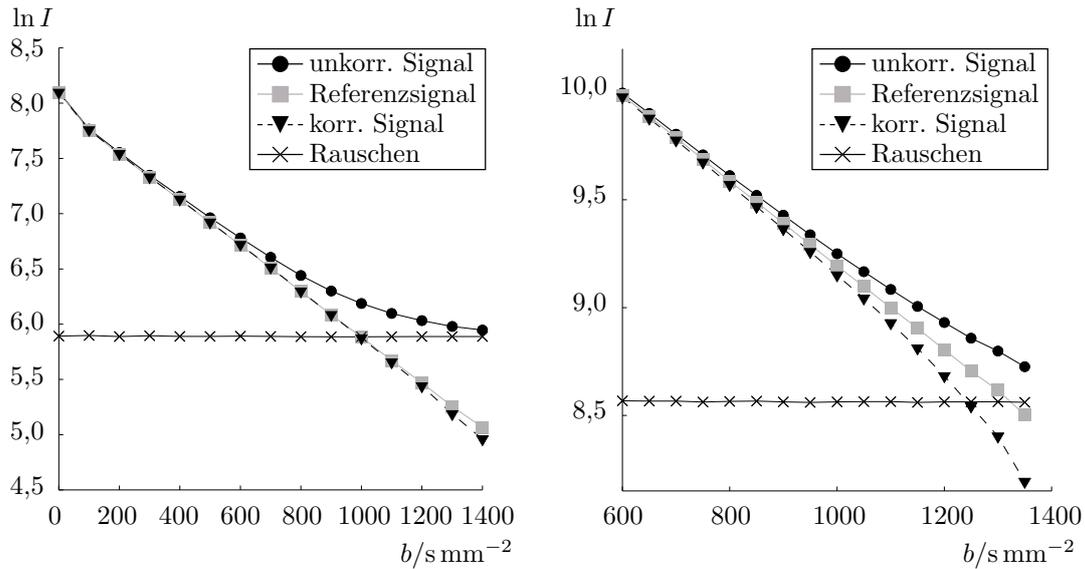


Abbildung 3.4: Anwendung des Korrekturverfahrens für normalverteiltes Rauschen auf Daten des klinischen MR-Systems (links, $T_R = 600 \text{ ms}$, $T_E = 108 \text{ ms}$) und des experimentellen MR-Systems (rechts, $T_R = 600 \text{ ms}$, $T_E = 45 \text{ ms}$, Messung 1). Nur die Daten des klinischen Geräts entsprechen nach der Korrektur den Referenzwerten.

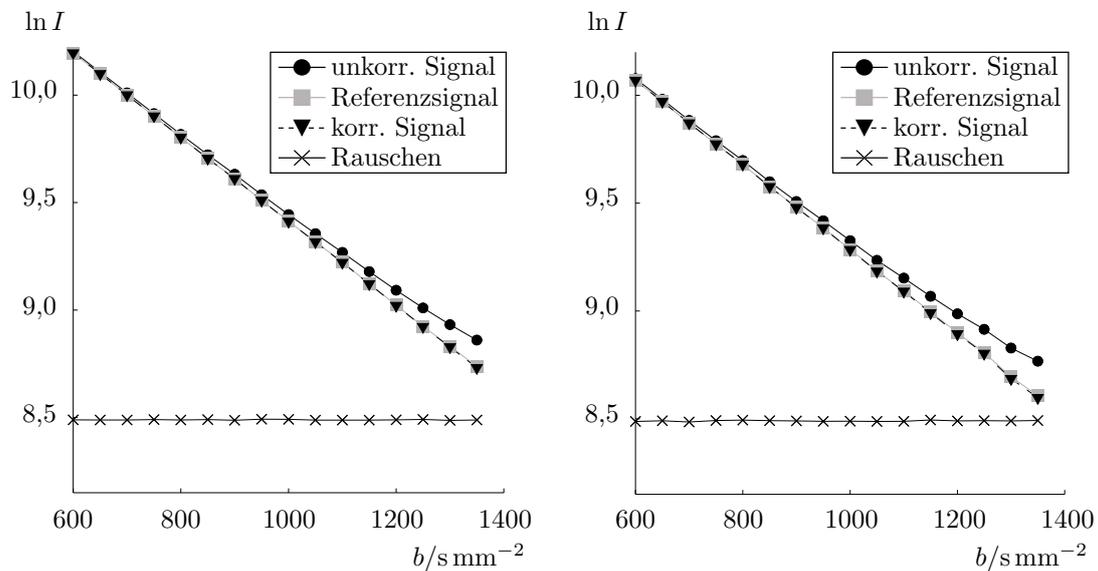


Abbildung 3.5: Anwendung des Korrekturverfahrens für nicht-normalverteiltes Rauschen auf Daten des experimentellen MR-Systems. Links: Messung 2, $T_R = 800 \text{ ms}$, $T_E = 45 \text{ ms}$; rechts: Messung 3, $T_R = 600 \text{ ms}$, $T_E = 60 \text{ ms}$

3 Einfluß des Rauschens auf Diffusionsmessungen

Tabelle 3.2: Vergleich verschiedener Intensitätskorrekturverfahren: „Power images“ nach McGibney und Smith (1993); Miller und Joseph (1993); Näherungsmethode nach Gudbjartsson und Patz (1995). Angegeben sind die Diffusionskoeffizienten und deren prozentuale Abweichung vom jeweiligen Referenzwert. Die Diffusionskoeffizienten der Simulationsrechnungen sind in beliebigen Einheiten angegeben, die Diffusionskoeffizienten der MR-Messungen in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

	Numerische Simulation	Klinisches System	Experimentelles System		
			Messg. 1	Messg. 2	Messg. 3
Referenz	0,100	2,108	2,023	1,984	2,001
Vorgeschlagene Korrektur	0,1003 0,3 %	2,159 2,4 %	(2,161) ^a (6,8 %) ^a	1,987 0,1 %	2,006 0,2 %
„Power images“ $\langle S ^2 \rangle$	0,1002 0,2 %	2,164 2,7 %	2,170 7,6 %	2,059 3,8 %	2,101 5,0 %
„Power images“ $\langle (S)^2 \rangle$	0,1143 14,3 %	2,666 ^b 26,5 %	2,417 19,5 %	2,155 8,6 %	2,240 11,9 %
Näherungsmethode	0,0957 −4,3 %	1,842 −12,6 %	2,076 2,6 %	2,019 1,8 %	2,044 2,1 %

^a Berechnet mit dem vorgeschlagenen Korrekturverfahren für normalverteiltes Rauschen; dies erklärt die große Abweichung, da das Rauschen in diesem Fall nicht normalverteilt ist.

^b Die Signalintensitäten der beiden höchsten *b*-Werte konnten mit diesem Verfahren nicht korrigiert werden und wurden bei der Berechnung des Diffusionskoeffizienten nicht berücksichtigt.

und Smith 1993; Miller und Joseph 1993), weist gute Ergebnisse auf, wenn das Rauschen normalverteilt ist, also für die numerischen Simulationen und mit den Bilddaten des hier verwendeten klinischen MR-Systems. Wendet man dieses Verfahren jedoch auf Bilddaten an, die durch Mittelung von Betragsbildern entstanden sind, *bevor* die Intensitäten quadriert wurden (in der Tabelle ist dies durch $\langle (|S|)^2 \rangle$ bezeichnet), so erhält man durch die Korrektur deutlich zu hohe Werte für die Diffusionskoeffizienten.

Das Korrekturverfahren von Gudbjartsson und Patz (1995) führt bei Daten mit normalverteiltem Rauschen zu Abweichungen zwischen 4 % und 13 % bei der Bestimmung des Diffusionskoeffizienten und somit zu etwas weniger guten Ergebnissen als die beiden anderen Methoden. Bei den Daten des experimentellen MR-Systems ergaben sich Abweichungen von ungefähr 2 %.

3.5 Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß für die exakte Bestimmung von Diffusionskoeffizienten eine Korrektur der Signalintensitäten erforderlich werden kann, wenn die Bilddaten Regionen mit geringem oder sehr geringem SNR aufweisen: Bestimmt man beispielsweise den Diffusionskoeffizienten von Wasser (bei Raumtemperatur ungefähr $2,0 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) mit Messungen bei den b -Werten 0 und $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$, so ist die Abweichung des Ergebnisses durch den Einfluß des statistischen Rauschens größer als 5 %, wenn das SNR der Messung bei $b = 1000 \text{ s}/\text{mm}^2$ geringer als 1,8 ist; dies entspricht nach Gleichung (3.2) einem SNR von 13,3 in der Messung mit $b = 0$.

3.5.1 Normalverteiltes Rauschen

Die Wahl eines geeigneten Korrekturverfahrens für die gemessenen Daten hängt von den statistischen Eigenschaften des Rauschens ab, von der Art der Bilddatenmittelung und dem geringsten vorkommenden SNR. Bei normalverteiltem Rauschen wie in den beschriebenen Simulationsrechnungen und auch näherungsweise in den Messungen mit dem klinischen MR-System existieren exakte mathematische Ausdrücke, welche den Einfluß des Rauschens auf das Signal beschreiben. Indem für derartige Daten ein auf Gleichung (3.2) basierendes Korrekturverfahren eingesetzt wurde, ließen sich die auftretenden Abweichungen in den berechneten Diffusionskoeffizienten korrigieren und die Ergebnisse entsprachen bis auf sehr geringe Abweichungen den Referenzwerten. Die zwei alternativen Korrekturverfahren, die zum Vergleich an den gleichen Daten eingesetzt wurden, weisen verschiedene, im folgenden dargestellte Nachteile auf.

Das im Abschnitt 3.2.2 beschriebene, auf Bildern mit quadrierten Pixelintensitäten (*power images*) basierende Korrekturverfahren kann nicht eingesetzt werden, wenn die vorhandenen Bilder bereits aus gemittelten Betragsdaten bestehen. Die Mittelung von Betragsbildern ist jedoch eine nützliche Technik, um homogenere Bilder mit geringeren statistischen Intensitätsschwankungen zu berechnen; dies ist besonders dann wichtig, wenn die Bilddaten pixelweise zu Parameterbildern weiterverarbeitet werden sollen. Denn das gemittelte Ausgangsmaterial ermöglicht eine numerisch stabilere Weiterverarbeitung, auch wenn das SNR im Gegensatz zur Mittelung komplexer Bilddaten bei diesem Vorgehen *nicht* verbessert wird. Die Betragsmittelung $\overline{|S|}$ führt jedoch dazu, daß der so erhaltene Mittelwert $\langle (\overline{|S|})^2 \rangle$ nicht mehr dem Mittelwert $\langle |S|^2 \rangle$ entspricht, der für das hier betrachtete Korrekturverfahren benötigt wird. Die *Power-image*-Korrektur kann folglich nur dann durchgeführt werden, wenn die zugrundeliegenden Bilder entweder nicht gemittelt sind oder wenn der vollständige Datensatz aller Bilder, das heißt aller Messungen *vor* einer möglicherweise folgenden Mittelung vorliegt. Letzteres bedeutet jedoch, daß die zu verarbeitenden Datenmengen um ein Vielfaches größer als die schließlich resultierenden Bilder sein müssen. Unter diesen Bedingungen erzielt man jedoch mit der *Power-image*-Korrektur ähnlich gute Ergebnisse wie mit dem in diesem Kapitel entwickelten, auf Gleichung (3.2) basierenden Korrekturverfahren für betragsgemittelte Bilder.

Die hier gezeigten Ergebnisse belegen, daß das mit einer Näherung arbeitende Korrekturverfahren von Gudbjartsson und Patz keine ausreichende Korrektur leistet, wenn das SNR sehr gering wird. Die Abweichungen der berechneten Diffusionskoeffizienten vom Referenzwert verringern sich zwar durch den Einsatz dieser Korrektur, bleiben aber größer als mit den zwei anderen Korrekturverfahren. Vorteile dieses Ansatzes sind, daß S_{org}

sich vergleichsweise einfach berechnen läßt und daß für diese Berechnung lediglich die gemittelten Betragsbilder erforderlich sind. Bei Daten mit sehr geringem SNR ist der Einsatz dieses Verfahrens jedoch nicht empfehlenswert.

3.5.2 Nicht-normalverteiltes Rauschen

Ein Korrekturverfahren für den Einfluß nicht-normalverteilten Rauschens auf die Signalintensität bei der Betragsbildung und der anschließenden Berechnung von Diffusionskoeffizienten ist hier erstmals vorgestellt worden. Das Verfahren resultiert in Diffusionskoeffizienten, die sehr nahe am Referenzwert liegen, hat jedoch den unumgänglichen Nachteil, daß für jedes MR-System eine Referenzmessung durchgeführt werden muß. Das Ergebnis dieser Referenzmessung kann dann jedoch für alle weitere Messungen an diesem System benutzt werden, unabhängig von der Pulssequenz oder dem untersuchten Objekt.

Die spezielle Rauschcharakteristik des verwendeten experimentellen Kernspintomographen führt dazu, daß Korrekturverfahren, die von normalverteiltem Rauschen ausgehen, die Signalintensitäten um einen Faktor 2 überkorrigieren. Wegen dieser Eigenschaft ergaben sich mit dem Korrekturverfahren von Gudbjartsson und Patz zufällig fast exakt richtig korrigierte Werte, weil sich die verfahrensspezifische Unterkorrektur und die rauschspezifische Überkorrektur beinahe vollständig aufhoben. Im allgemeinen kann man jedoch nicht davon ausgehen, mit diesem Näherungsverfahren den Einfluß nicht-normalverteilten Rauschens erfolgreich zu korrigieren.

Die Ursache der speziellen Rauschcharakteristik des experimentellen Geräts ließ sich nicht feststellen. Prinzipiell tragen fast alle Komponenten eines MR-Systems von der Empfangsspule über die Verstärker bis hin zu den Analog-Digital-Konvertern zum Gesamttrauschen bei, wodurch die Herkunftsbestimmung spezieller Rauscheigenschaften sehr schwierig wird.

Es gibt verschiedene alternative Möglichkeiten, Bilddaten mit zu geringem SNR in der diffusionsgewichteten MRT zu vermeiden; beispielsweise indem man den maximalen b -Wert verringert. Dies kann man global tun, indem man den höchsten b -Wert an diejenige Region des Bildes anpaßt, in welcher die geringste Grundintensität bei gleichzeitig höchster Diffusivität auftritt (Xing u. a. 1997). Alternativ kann man auch Bilder mit mehreren b -Werten aufnehmen und dann in der Nachverarbeitung individuell den maximalen b -Wert für eine Region oder einen Bildpunkt bestimmen, der noch zur Berechnung des Diffusionskoeffizienten genutzt werden soll; die Daten zu höheren b -Werten werden einfach ignoriert. Der erste dieser Ansätze hat den offensichtlichen Nachteil, daß eine (wahrscheinlich) kleine Region des Bildes die Parameter für das ganze Bild bestimmt, welche im allgemeinen für den größten Teil des Bildes nicht optimal geeignet sind. Der zweite Ansatz läßt sich dagegen nicht in Meßprotokollen einsetzen, die mit nur zwei b -Werten arbeiten; eine größere Zahl der b -Werte erfordert auch eine entsprechend längere Meßzeit. Weitere Probleme bei diesem Vorgehen ergeben sich aus der Wahl eines geeigneten Schwellwertes für die Auswahl der weiterzuverarbeitenden Datenpunkte und aus der variierenden Anzahl der Datenpunkte, die für die weiteren Berechnungen zur Verfügung stehen. Die variable Zahl dieser Datenpunkte kann zu Artefakten führen, da die numerische Präzision und Stabilität der verwendeten Algorithmen im allgemeinen von der Zahl der Eingangsdaten abhängt.

Zusammenfassend zeigen die ermittelten Ergebnisse, daß das statistische Bildrauschen die Berechnung von Diffusionskoeffizienten signifikant beeinflussen kann; als Folge des

Rauschens erscheinen die Diffusionskoeffizienten systematisch reduziert. Dieser systematische Fehler kann mit den beiden vorgeschlagenen Verfahren für normalverteiltes (Gaußsches) Rauschen und nicht-normalverteiltes Rauschen korrigiert werden. Insbesondere bei sehr geringem SNR und bei nicht-normalverteiltem Rauschen ergeben sich mit den vorgeschlagenen Korrekturverfahren verbesserte Ergebnisse im Vergleich zu früher publizierten Methoden.

4 Ortsaufgelöste Zellgrößenmessung

In diesem Kapitel wird ein Verfahren zur ortsaufgelösten Zellgrößenmessung in biologischen Geweben mit Methoden der diffusionsgewichteten MRT vorgestellt. Dieses Verfahren ermöglicht die Messung von Zellgrößen im Inneren von Objekten, ohne daß ein direkter, invasiver Zugriff wie zum Beispiel für lichtmikroskopische Untersuchungen erforderlich wäre.

Wie im Abschnitt 2.3.6 auf Seite 37 beschrieben ist, hängt die Diffusion von Wassermolekülen in biologischem Gewebe nicht nur von deren freien Diffusionskoeffizienten D_0 ab, sondern auch von der Zellgröße L und der Permeabilität P der Zellwände. In diesem Kapitel wird beschrieben, wie man diese Abhängigkeit ausnutzen kann, um von Diffusionsmessungen an biologischem Gewebe auf dessen lokale mittlere Zellgröße zu schließen. Das Verfahren ist dabei in Abbildung 4.1 schematisch dargestellt: Für eine hinreichend große Anzahl geeignet gewählter Werte der Diffusionszeit τ wird der effektive Diffusionskoeffizient des zu untersuchenden Gewebes gemessen. Die Meßwerte werden an ein mathematisches Modell der eingeschränkten Diffusion angepaßt, wobei die gesuchten Modellparameter, und dabei insbesondere die Zellgröße L , bestimmt werden.

In der folgenden Einleitung wird die historische Entwicklung des Meßverfahrens und der aktuelle Stand der Forschung sowie mögliche alternative Meßmethoden dargestellt. Die Details des Verfahrens werden in Abschnitt 4.2 auf Seite 65 beschrieben; das Vorgehen bei der experimentellen Anwendung sowie deren Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3 auf Seite 79 aufgeführt. Abschließend werden in Abschnitt 4.4 auf Seite 96 Methodik und Ergebnisse diskutiert.

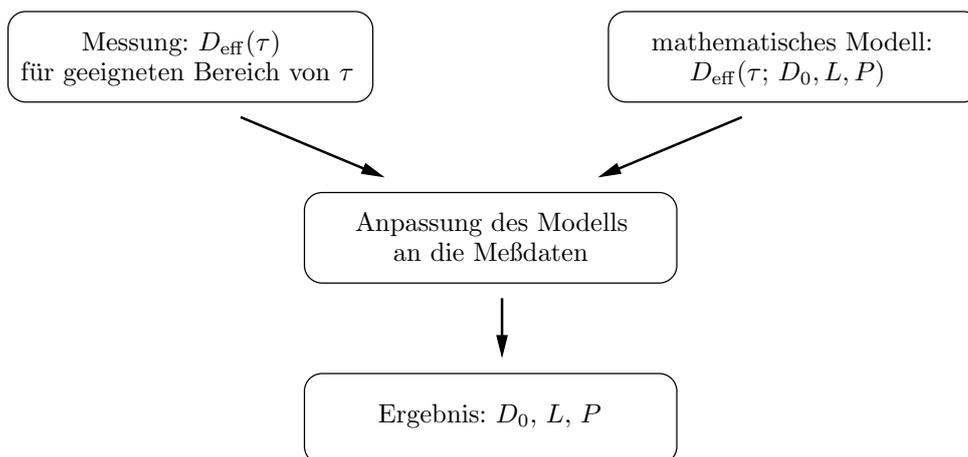


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung der Zellgrößenbestimmung.

4.1 Einleitung

4.1.1 Spektroskopische Messungen

Schon kurz nach den ersten spektroskopischen Messungen von Woessner (1963), welche auf die eingeschränkte Diffusion von Wasser in porösem Sandstein und in chemisch heterogenen Systemen hinwiesen, analysierte Stejskal (1965) für die Diffusion in einer dünnen Schicht den theoretischen Zusammenhang zwischen der Signalabschwächung im MR-Diffusionsexperiment und der Schichtdicke. Wenig später maßen Tanner und Stejskal (1968) die Abhängigkeit der Signalstärke von der Diffusionszeit in einer Reihe von einfach strukturierten synthetischen und in verschiedenen biologischen Systemen, beispielsweise in Hefe, Apfel und Tabakpflanzenmark. Diese Messungen wurden mit dem in Abschnitt 2.3.6 beschriebenen cg-Verfahren durchgeführt; die Diffusionszeit wurde also variiert, während die Diffusionsgradienten nach Dauer und Stärke konstant gehalten wurden. Mit einem mathematischen Modell, welches von vollständig eingeschränkter Diffusion, also von nicht-permeablen Membranen ausgeht, konnten Tanner und Stejskal aus den gemessenen Daten mit recht hoher Genauigkeit auf die Größe der Pflanzenzellen zurückschließen. In einer Reihe von Publikationen wurde die Diffusion in verschiedenen Systemen mit impermeablen Membranen theoretisch analysiert und mit experimentellen Daten verglichen (zum Beispiel bei Robertson 1966; Wayne und Cotts 1966; Murday und Cotts 1968; Neuman 1974).

Dieses mathematische Modell erweiterte Tanner (1978), um nun auch permeable Zellmembranen berücksichtigen zu können. In dieser Arbeit schlug Tanner vor, die Modellparameter D_0 , L und P aus drei charakteristischen Punkten der Meßkurve $D_{\text{eff}}(\tau)$ zu berechnen, nämlich aus dem Anfangswert D_0 , dem asymptotischen Endwert D_∞ und dem Zeitpunkt $\tau_{1/2}$, zu dem $D_{\text{eff}}(\tau)$ den Mittelwert von D_0 und D_∞ erreicht. Auf diese Weise konnte Tanner die sehr aufwendige iterative Parameteranpassung vermeiden, die sonst zur Bestimmung der Modellparameter erforderlich gewesen wäre. Mit diesem Verfahren bestimmte Tanner (1979) die aufgeführten Modellparameter näherungsweise in Muskelgewebe von Fröschen. Weitere derartige Messungen beschrieb Tanner (1983) unter anderem an Blutzellen, Fettgewebe und Hefekulturen. Basierend auf dem theoretischen Modell von Tanner schlugen von Meerwall und Ferguson (1981) ein alternatives Verfahren zur Bestimmung der Modellparameter vor, welches mit einer vereinfachten Näherung arbeitet, so daß eine iterative Anpassung dieser Näherung an die Meßdaten mit vertretbarem Rechenaufwand möglich wurde. Ähnliche Messungen wie Tanner führten Zhong und Gore (1991) an Polyacrylamidgelen sowie an Nieren-, Herz-, Leber- und Lungengewebe von Ratten durch. Unter der Annahme impermeabler Membranen errechneten sie Schätzwerte für den Barrierenabstand in diesen Gewebearten; darüberhinaus untersuchten sie den Einfluß lokaler Suszeptibilitätsvariationen auf die Meßwerte $D_{\text{eff}}(\tau)$; wie die Einschränkung der Diffusion durch Zellwände können auch Suszeptibilitätsvariationen zu einer Abnahme des effektiven Diffusionskoeffizienten bei langen Diffusionszeiten führen.

Weitere Untersuchungen des Einflusses der Zellgröße auf die Meßwerte $D_{\text{eff}}(\tau)$ führten van Gelderen u. a. (1994) für Phosphokreatin in Kaninchenmuskelgewebe durch. Ohne Berücksichtigung der Zellmembranpermeabilität berechneten sie realistische Querdurchmesser der Muskelfasern zu ungefähr 9 μm . Mit dem gleichen Modell und Messungen der Wasserdiffusion schätzten Seo u. a. (1999) die Fasergröße am Ischiasnerv der Ratte ab. Analog gingen auch Knauss u. a. (1996) bei der Strukturgrößenbestimmung in Collagen II

vor. Weniger gut ist die Übereinstimmung eines Modells von Gibbs (1997) mit Messungen der Phosphokreatindiffusion in Skelettmuskulgewebe von Fischen, die Kinsey u. a. (1999) durchgeführt haben. Die Größe von menschlichen roten Blutzellen schätzten Latour u. a. (1994) über Messungen der Wasserdiffusion. Pfeuffer u. a. bestimmten die Größenordnung der Zellstruktur in F98-Gliomzellen (1998b) und im Rattenhirn (1998a) aus der effektiven Diffusionsstrecke r_{eff} , die sie gemäß $r_{\text{eff}} = \sqrt{6D_{\text{eff}}(\tau)\tau}$ berechneten, genauso berechneten Anisimov u. a. (1998) Zellgrößen in Wurzelgewebe von Mais. Mit einem ähnlichen Verfahren schätzten Knauss u. a. (1999) die Zellgröße in Knorpelgewebe von Rind und Schwein ab, indem sie die Änderung der effektiven Diffusivität in Abhängigkeit von der Diffusionsstrecke als Indikator für diffusionshindernde Zellwände nutzten.

Neben den Anwendungen zur Zellgrößenbestimmung in Medizin und Biologie lassen sich die gleichen Verfahren auch einsetzen, um andere Materialien mit poröser Struktur zu untersuchen wie beispielsweise Sandstein (Hürlimann u. a. 1994) oder poröse Gläser (Mitzithras und Strange 1994).

Allgemeinere theoretische Betrachtungen zur eingeschränkten Diffusion in verschiedenen porösen Medien findet man bei Mitra und Sen (1992) sowie bei Mitra u. a. (1992). In der zweiten zitierten Arbeit ist unter anderem das Verhalten des effektiven Diffusionskoeffizienten bei kurzen Diffusionszeiten in abgeschlossenen Poren beschrieben mit

$$\frac{D_{\text{eff}}(\tau)}{D_0} = 1 - \frac{4}{3d\sqrt{\pi}} \frac{S}{V} \sqrt{D_0\tau} + O(D_0\tau). \quad (4.1)$$

Dabei ist d die Anzahl der Raumdimensionen, und S und V sind die Porenoberfläche und das Porenvolumen. In einer weiteren theoretischen Arbeit beschrieben Powles u. a. (1992), wie schon in Abschnitt 2.3.6 auf Seite 37 erwähnt, eine analytische Lösung der eingeschränkten Diffusion in einem System permeabler Membranen, welches dem von Tanner (1978) vorgeschlagenem System entspricht. Das Hauptergebnis dieser Arbeit ist in Gleichung (2.36) angegeben. Eine Übersicht über verschiedene Ansätze, welche die Diffusion in Gewebe beschreiben, findet man bei Szafer u. a. (1995).

4.1.2 Bildgebende Verfahren

Mit bildgebenden Verfahren wurden Messungen der Zeitabhängigkeit des effektiven Diffusionskoeffizienten seit ungefähr 1990 kombiniert. Hajnal u. a. (1991) fanden Kontraständerungen im diffusionsgewichteten Bild des menschlichen Hirngewebes abhängig von der Diffusionszeit; Moonen u. a. (1991) hingegen konnten im Bereich $\tau = 50 \dots 2000$ ms keine signifikante Änderung des effektiven Diffusionskoeffizienten im gesunden oder ischämischen Katzenhirn messen. Über ortsaufgelöste Diffusionsmessungen an Zwiebeln haben Merboldt u. a. (1991) die Zellgröße in verschiedenen Regionen abgeschätzt. Effekte, die sich auf die eingeschränkte Diffusion des Wassers im Hirngewebe zurückführen lassen, haben Norris u. a. (1994) und Niendorf u. a. (1994) sowie Norris und Niendorf (1995) beschrieben; die durchgeführten Versuche beschränkten sich jedoch auf den Vergleich von cg- und ct- und cb-Experimenten (siehe Abschnitt 2.3.6) bei sehr kurzen Diffusionszeiten unter 12 ms. Als Folge der eingeschränkten Diffusion ist die Abhängigkeit der Signalintensität vom b -Wert im cg-Experiment nicht länger monoexponentiell. Das cb-Experiment ermöglicht eine grobe Schätzung der Zellgrößen über die Diffusionszeit, von der an sich die Signalintensität nicht mehr ändert: Die für diese Zeit berechnete Diffusionsstrecke wird mit der Größe der Zellstruktur gleichgesetzt. Ishida u. a. (1995) maßen Parameterbilder

der Diffusivität von Gerstenkeimen und schätzten die Größe der Zellen nach der Formel $L = \sqrt{2D_0\tau_{1/2}}$ (Callaghan 1991) gemittelt für eine große Region der Probe. Qualitativ untersuchten Anderson u. a. (1996) im Sehnerv der Ratte den Einfluß der Zellgröße auf den Diffusionskoeffizienten. Parameterbilder, welche die Zellgröße im untersuchten Gewebe ortsabhängig darstellen, wurden mit diesen Methoden bisher nicht berechnet.

4.1.3 Alternative Methoden

Neben den verschiedenen oben beschriebenen Varianten, die Zeitabhängigkeit der Diffusivität $D_{\text{eff}}(\tau)$ auszuwerten, um so auf Zellgrößen zurückschließen zu können, gibt es weitere auf Magnetresonanzexperimenten basierende Meßmethoden, mit denen Informationen über die Zellgeometrie gewonnen werden können.

Eine dieser Methoden nutzt beugungsähnliche Effekte bei Diffusionsmessungen über einen großen Bereich von Werten $\mathbf{q} = \frac{1}{2\pi}\gamma\delta\mathbf{g}$; das Verfahren wird nach diesem Parameter auch als *q-Raum-Messung* bezeichnet (Callaghan u. a. 1991; Callaghan 1991, 1995, 1996). Angewandt wurde es beispielsweise von Kuchel u. a. (1997) zur Bestimmung der Geometrie von menschlichen Erythrozyten und von Assaf und Cohen (1999, 2000) zu Geometriemessungen an Sehnerven von Rindern und an Rattenhirnen. Durch Fouriertransformation der *q*-Raum-Daten erhält man die Wahrscheinlichkeitsverteilung für die Diffusionsstrecke und somit auch Daten über einschränkende Zellmembranen. Auf diese Weise haben King u. a. (1997) die Diffusionsstrecke von Wassermolekülen in gesundem und ischämischen Hirngewebe von Mäusen untersucht. Assaf u. a. (2000) haben mit diesem Verfahren die Diffusionsstrecke von Wasser im Rückenmark von Ratten ortsaufgelöst als Parameterbild dargestellt.

Zellvolumenmessungen ohne genauere Analyse der Form und Ausrichtung der Zellen können mit verschiedenen Verfahren durchgeführt werden, die auf den Unterschieden zwischen extra- und intrazellulärem Raum beruhen. Spektroskopische Meßverfahren wurden zum Beispiel mit ^{59}Co -Verbindungen, die im Extrazellulärraum verbleiben (Shinar und Navon 1985; Askenasy und Navon 1997), und mit Tris-Puffer (Hockings und Rogers 1994) beschrieben. Eine weitere Möglichkeit für Zellvolumenmessungen bieten die unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten von intra- und extrazellulärem Wasser. Bei Diffusionsmessungen bis in den Bereich sehr hoher *b*-Werte wird der Signalverlauf wegen dieser beiden Komponenten biexponentiell und ermöglicht durch Kurvenanpassung die Berechnung der Diffusivität und der relativen Anteile beider Komponenten (van Zijl u. a. 1991; Pilatus u. a. 1997; Pfeuffer u. a. 1998c; Mulkern u. a. 1999). Ähnliche Messungen mit einem aufwendigen theoretischen Modell wurden von Stanisiz u. a. (1997, 1998) beschrieben.

Ein anderer Ansatzpunkt zur Zellvolumenbestimmung, der zusätzlich Informationen über das Verhältnis von Volumen zu Oberfläche der Zellen liefert, bieten Relaxationsmessungen. So hängt, wie Brownstein und Tarr (1979) beschrieben haben, die Relaxation von Wasser in biologischen Zellen von der Zellgröße ab. Über diese Abhängigkeit bestimmten Jerosch-Herold u. a. (1994) die Größe der Poren in wassergesättigtem Sandstein.

Das in den folgenden Abschnitten beschriebene Verfahren liefert nicht nur wie die zuletzt beschriebenen Methoden allgemeine Informationen über das Zellvolumen oder die Wahrscheinlichkeitsverteilung von Diffusionsstrecken, sondern ermöglicht mit dem in Abbildung 4.1 auf Seite 61 dargestellten Vorgehen eine direkte ortsaufgelöste Messung der Zellgröße in Richtung des Diffusionsgradienten.

4.2 Methoden, Simulationsrechnungen und theoretische Ergebnisse

In diesem Abschnitt wird die Methodik zur späteren experimentellen Zellgrößenbestimmung entwickelt. Grundlage dafür sind numerische Simulationsrechnungen, die auf dem in Abschnitt 2.3.6 vorgestellten eindimensionalen System permeabler Membranen basieren. Die meisten Ergebnisse dieses Abschnitts beruhen somit auf der numerischen Auswertung von Gleichung (2.36), welche die Wahrscheinlichkeitsverteilung $p(x, \tau; x_0; D_0, L, P)$ für ein diffundierendes Teilchen in diesem System permeabler Membranen mit Abstand L nach der Diffusionszeit τ beschreibt.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst die numerische Auswertung von Gleichung (2.36) und die darauf basierende Berechnung von effektiven Diffusionskoeffizienten beschrieben; anschließend werden die so gewonnenen Ergebnisse untersucht und diskutiert. In Abschnitt 4.2.5 wird eine Methode mit einem stark vereinfachten mathematischen Modell entwickelt, mit welcher sich der Rechenaufwand bei der Zellgrößenbestimmung wesentlich reduzieren läßt. Zur Evaluierung wird dieses Modell wiederum auf die berechneten Simulationsdaten angewandt.

4.2.1 Simulationsschema

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Simulationsrechnungen haben das Ziel, aus der Wahrscheinlichkeitsverteilung (2.36) den effektiven Diffusionskoeffizienten D_{eff} in Abhängigkeit von der Diffusionszeit τ und den Modellparametern D_0 , L und P zu bestimmen. Die Einzelschritte der Simulationsrechnung sind in Abbildung 4.2 auf der folgenden Seite schematisch dargestellt. Ausgegangen wird von der Verteilungsfunktion (2.36), einer Diffusionszeit τ und einem Satz Modellparameter D_0 , L und P . Da die Wahrscheinlichkeitsverteilung $p(x, \tau; x_0; D_0, L, P)$ unter anderem vom Startort x_0 des Teilchens zur Zeit $\tau = 0$ abhängt, wie in Abbildung 4.3 auf der nächsten Seite dargestellt ist, muß zunächst über alle möglichen Startorte gemittelt werden. Aufgrund der äquidistanten Membrananordnung ist $p(x, \tau; x_0; D_0, L, P)$ periodisch in x_0 mit dem Membranabstand L als Periode; zur Mittelung wird deshalb ein Integral über eine Periode (von 0 bis L) für x_0 ausgeführt. Man erhält so die Wahrscheinlichkeitsverteilung $\tilde{p}(x, \tau; D_0, L, P)$ für die die relative Verschiebung x der Teilchen während der Diffusionszeit τ . Beispiele für $\tilde{p}(x, \tau; D_0, L, P)$ bei verschiedenen Permeabilitäten P sind in Abbildung 4.4 auf Seite 67 gegeben; mit zunehmender Durchlässigkeit der Membranen nähert sich $\tilde{p}(x, \tau; D_0, L, P)$ einer Gaußverteilung an.

Aus dieser Wahrscheinlichkeitsverteilung wird im nächsten Schritt die Signalintensität $I(\tau; b; D_0, L, P)$ berechnet; diese ergibt sich aus der Integration der verschiebungsabhängigen Phase $\varphi(x)$ multipliziert mit der Verschiebungswahrscheinlichkeit \tilde{p} über alle Werte x . Die Phase $\varphi(x)$ ist dabei durch Gleichung (2.33) in Abhängigkeit von der Diffusionswichtung b und der Diffusionszeit τ gegeben als

$$\varphi(x) = \sqrt{\frac{b}{\tau}} x.$$

Bei dieser Berechnung ist zu beachten, daß die Diffusionswichtung b nicht zu groß gewählt wird. Wie schon Tanner (1978) festgestellt hat, ist die Abhängigkeit der Signalintensität $I(\tau; b; D_0, L, P)$ von der Diffusionswichtung b bei der eingeschränkten Diffusion

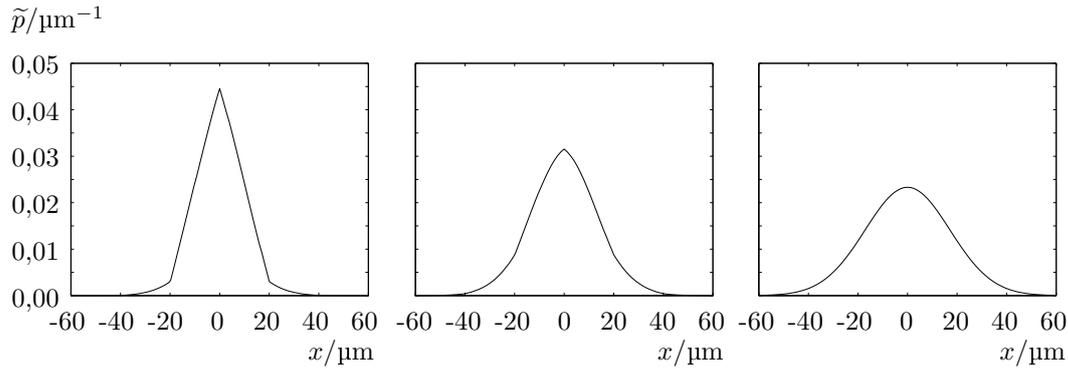


Abbildung 4.4: Beispiele für die Verschiebungswahrscheinlichkeit \tilde{p} bei verschiedenen Permeabilitäten der Membranen; von links nach rechts: $P = 0,01 \mu\text{m}^{-1}$, $P = 0,06 \mu\text{m}^{-1}$, $P = 1,00 \mu\text{m}^{-1}$. Die übrigen Simulationsparameter waren $D_0 = 2200 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ und $L = 20 \mu\text{m}$, die Diffusionszeit $\tau = 70 \text{ ms}$.

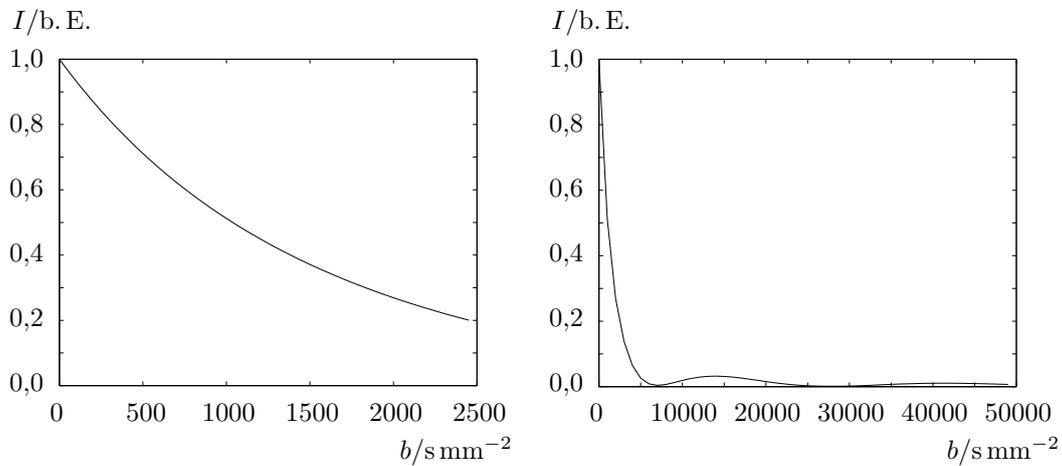


Abbildung 4.5: Abhängigkeit der Signalintensität I von der Diffusionswichtung b bei eingeschränkter Diffusion. Für kleine Werte von b (links) ist der Verlauf der Intensität ungefähr exponentiell, für große Werte hingegen (rechts) ist der Kurvenverlauf nicht mehr exponentiell wie bei freier Diffusion, sondern ähnelt einem Beugungsmuster. Die Simulationsparameter waren $P = 0,01 \mu\text{m}^{-1}$, $D_0 = 2200 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ und $L = 20 \mu\text{m}$, die Diffusionszeit $\tau = 70 \text{ ms}$.

nicht mehr exponentiell wie bei der freien Diffusion; dies ist in Abbildung 4.5 dargestellt. Zur korrekten Berechnung des effektiven Diffusionskoeffizienten sollte deshalb die auftretende Phase φ kleiner als 1 bleiben; im abgebildeten Beispiel entspricht dies bei einer mittleren Diffusionsstrecke von $10 \mu\text{m}$ zwischen den Membranen einem maximalen b -Wert von $b_{\text{max}} = \tau/x^2 = 700 \text{ s mm}^{-2}$. Im letzten Schritt der Simulation wird aus den berechneten Intensitäten schließlich der effektive Diffusionskoeffizient bestimmt, wie im Abschnitt 2.3.5 auf Seite 36 beschrieben ist.

Numerisch aufwendig wird die Simulation durch die insgesamt drei Integrationen, die auszuwerten sind; zusätzlich zu den beiden oben erwähnten Integralen muß auch

Tabelle 4.1: Parameterbereiche für die Simulationsrechnungen.

τ	D_0	L	P	
$\frac{\tau}{s}$	$\frac{D_0}{\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}}$	$\frac{L}{\mu\text{m}}$	$\frac{P}{\mu\text{m}^{-1}}$	
0,0005	0,150	2000	5,0	0,000010
0,001	0,190	2100	10,0	0,000030
0,0015	0,230	2200	15,0	0,000100
0,002	0,270	2300	20,0	0,000300
0,003	0,310	2400	30,0	0,001000
0,005	0,400	2500	40,0	0,003000
0,007	0,500	2600	60,0	0,010000
0,010	0,600	2800	80,0	0,030000
0,015	0,800	3000	100,0	0,060000
0,020	1,000		150,0	0,080000
0,030	1,200			0,100000
0,040	1,500			0,130000
0,050	2,000			0,160000
0,070	2,500			0,200000
0,090	3,000			0,300000
0,110	4,000			

zur Berechnung des Reflexionskoeffizienten f gemäß Gleichung (2.35) integriert werden. Ausgeführt wurden die Simulationsrechnungen auf den Compute-Servern des Rechenzentrums der Universität Heidelberg; technische Daten zu den verwendeten Rechnern sind in Anhang A.3.2 auf Seite 110 zu finden. Zur Berechnung wurde ein selbstgeschriebenes C-Programm eingesetzt.

4.2.2 Simulationsergebnisse

Die Simulationsrechnungen wurden für einen großen Parameterbereich durchgeführt, der in Tabelle 4.1 aufgeführt ist. Die Verteilungsfunktion \tilde{p} wurde für alle möglichen Kombinationen der Parameter berechnet und dann für die zwei b -Werte $50 \cdot 10^{-6} \text{ s } \mu\text{m}^{-2}$ und $550 \cdot 10^{-6} \text{ s } \mu\text{m}^{-2}$ zu Signalintensitäten und schließlich zu effektiven Diffusionskoeffizienten weiterverarbeitet. Insgesamt ergeben sich so 43 200 berechnete Diffusionskoeffizienten.

Die Dauer der Berechnung eines Diffusionskoeffizienten variierte sehr stark mit dem Membranabstand und der Permeabilität. Am aufwendigsten wird die Rechnung für relativ kleine Membranabstände und gleichzeitig große Permeabilitäten, da hier Transmissionen durch sehr viele Membranen berücksichtigt werden müssen. Über den gesamten Parametersatz gemittelt, ergab sich eine durchschnittliche Rechendauer von 93s CPU-Zeit für einen Diffusionskoeffizienten. Unter den oben genannten ungünstigen Bedingungen konnte diese Zeit jedoch auf über 1 000s für einen einzelnen Wert anwachsen.

Einige Ergebnisse sind beispielhaft in den Abbildungen 4.6 bis 4.9 auf den Seiten 69 bis 71 dargestellt¹. Alle Kurven haben die in Abschnitt 2.3.6 genannten Eigenschaften, daß der effektive Diffusionskoeffizient für $\tau \rightarrow 0$ gegen die freie Diffusivität D_0 strebt, und für $\tau \rightarrow \infty$ gegen einen Wert D_∞ . Abbildung 4.6 zeigt, daß eine Änderung der freien

¹ Die Skalierung der Abszissen mit der Wurzel aus der Diffusionszeit $\sqrt{\tau}$ wird in Abschnitt 4.2.3 erläutert.

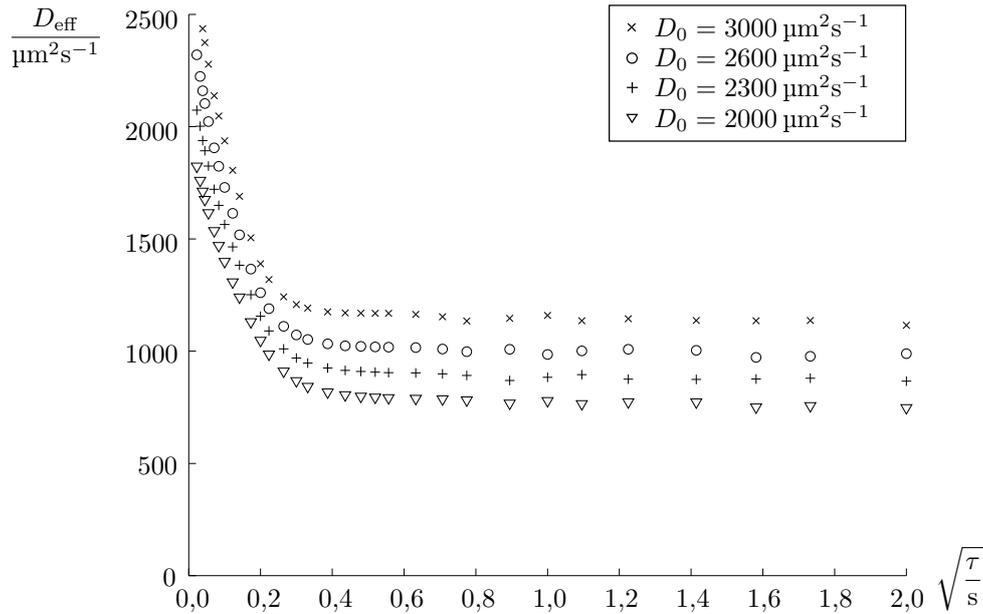


Abbildung 4.6: Abhängigkeit der Simulationsergebnisse von der freien Diffusivität D_0 . Der Membranabstand für die dargestellten Kurven ist $L = 20 \mu\text{m}$, die Permeabilität beträgt $P = 0,03 \mu\text{m}^{-1}$.

Diffusivität D_0 bei konstante Werten von L und P die Kurven lediglich skaliert, ohne ihren Verlauf qualitativ zu verändern.

Interessanter ist der Einfluß des Membranabstands L auf die effektiven Diffusionskoeffizienten, wie in Abbildung 4.7 auf der folgenden Seite gezeigt ist. Je kleiner L wird, desto schneller fällt der effektive Diffusionskoeffizient mit wachsender Diffusionszeit gegen den Wert D_∞ . Bei kleinen Werten von τ hängt die Steigung der Kurven $D_{\text{eff}}(\tau)$ deshalb charakteristisch von L ab. Darüberhinaus zeigen die Kurven, wie wichtig die Wahl eines geeigneten Meß- oder Simulationsbereichs für τ bei der Bestimmung der Daten $D_{\text{eff}}(\tau)$ ist. Bei kleinen Membranabständen ist die wesentliche Information bereits in den Meßpunkten mit sehr kurzen Diffusionszeiten τ enthalten, die somit entsprechend dicht gelegt werden sollten. Dagegen ist es bei großen Membranabständen wichtig, $D_{\text{eff}}(\tau)$ bis zu sehr langen Diffusionszeiten zu bestimmen, um ausreichend Informationen über D_∞ zu erhalten.

Die Permeabilität P beeinflusst die berechneten Diffusivitäten ebenfalls sehr deutlich, wie man Abbildung 4.8 auf der nächsten Seite entnehmen kann. Bei großen Permeabilitäten nähert sich D_∞ zunehmend an D_0 an; dies ist konsistent mit dem Grenzfall $P \rightarrow \infty$, in dem die Membranen völlig durchlässig werden und die Teilchen deshalb frei diffundieren können. Der Einfluß des Membranabstands auf die Kurve ist daher bei sehr durchlässigen Membranen nur noch schlecht zu erkennen. Es entspricht ebenfalls den Erwartungen, daß bei sehr kleinen Permeabilitäten $P \rightarrow 0$ der effektive Diffusionskoeffizient auf Null abfällt, da in diesem Fall die diffundierenden Teilchen den Bereich zwischen je zwei Membranen nicht verlassen können.

Zur Kontrolle der Simulationsrechnungen kann man die berechneten Werte für $D_\infty \approx D_{\text{eff}}(\tau_{\text{max}})$ mit den nach der Theorie zu erwartenden Werten gemäß Gleichung (2.38) vergleichen. Beide Werte sind in Abbildung 4.9 auf Seite 71 dargestellt; die simulierten

4 Ortsaufgelöste Zellgrößenmessung

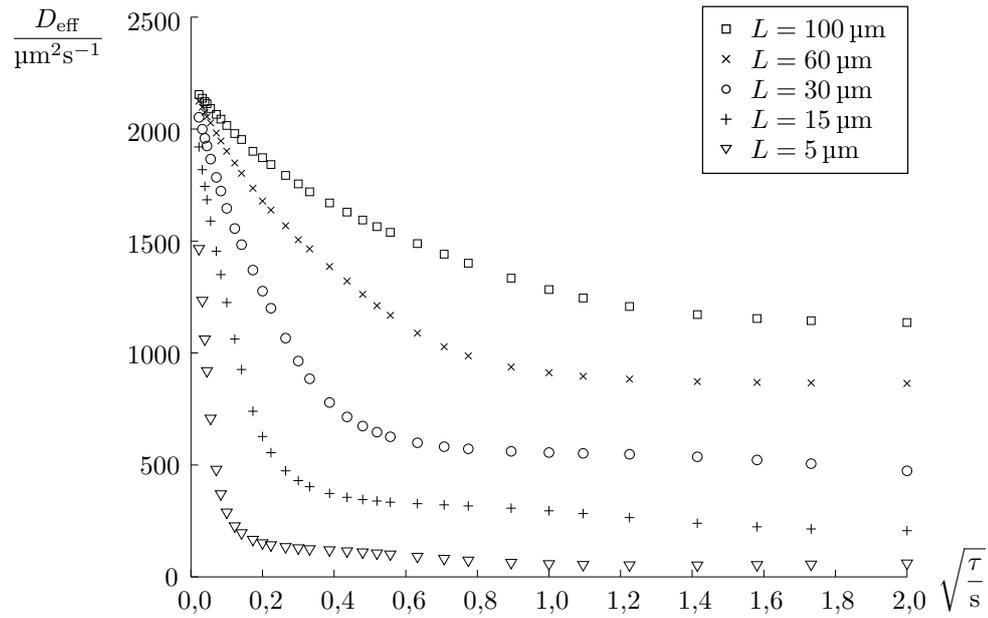


Abbildung 4.7: Abhängigkeit der Simulationsergebnisse vom Membranabstand L . Die freie Diffusivität für die dargestellten Kurven ist $D_0 = 2200 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$, die Permeabilität beträgt $P = 0,01 \mu\text{m}^{-1}$.

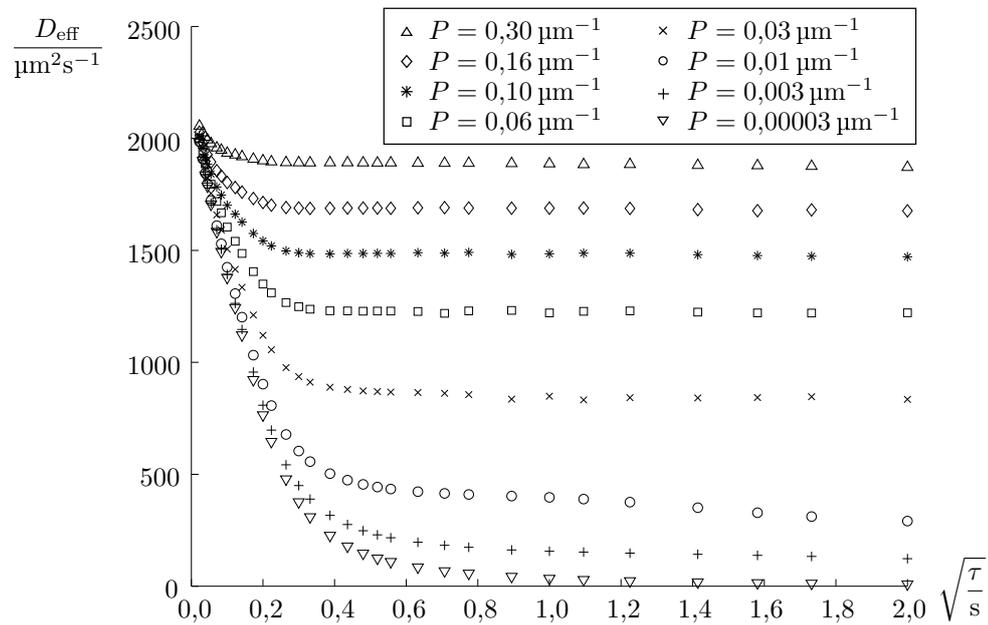


Abbildung 4.8: Abhängigkeit der Simulationsergebnisse von der Permeabilität P . Die freie Diffusivität für die dargestellten Kurven ist $D_0 = 2200 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$, der Membranabstand beträgt $L = 20 \mu\text{m}$.

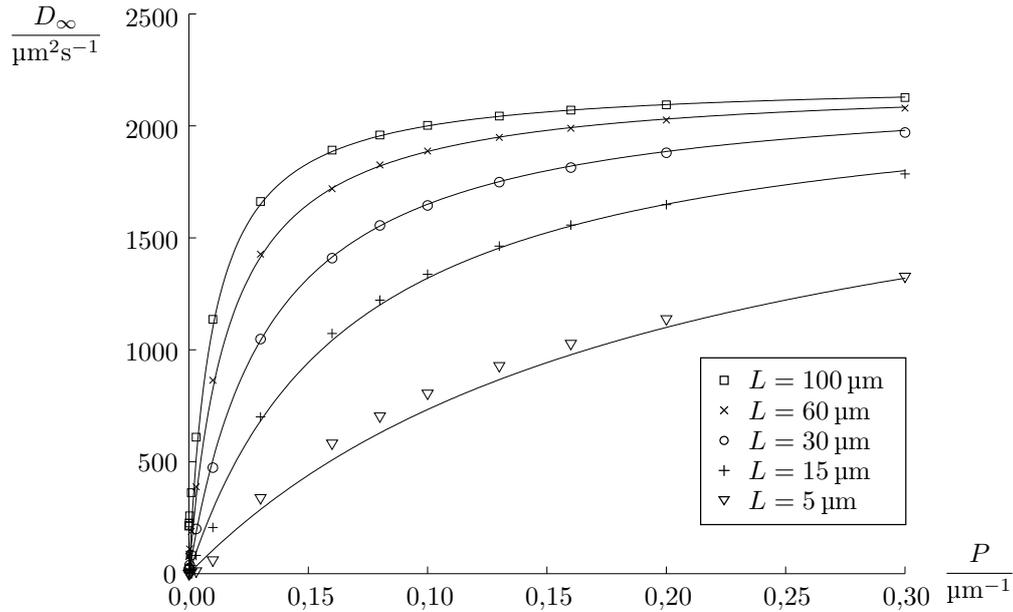


Abbildung 4.9: Grenzwerte D_∞ für verschiedene Werte des Membranabstands L und der Permeabilität P . Die freie Diffusivität für die dargestellten Kurven ist $D_0 = 2200 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$. Zur Beurteilung der Meßwerte sind die theoretisch zu erwartenden Werte gemäß Gleichung (2.38) als durchgezogene Linie eingezeichnet.

Werte als Meßpunkte und die theoretisch zu erwartenden Werte als durchgezogene Linien. Insgesamt stimmen die Simulationsergebnisse sehr gut mit der Theorie überein, nur für den kleinsten Membranabstand sind geringe Abweichungen zu erkennen.

4.2.3 Effektive Diffusion bei sehr kurzen Diffusionszeiten – kein Diffusionsplateau

Während der grundsätzliche Verlauf der effektiven Diffusivität $D_{\text{eff}}(\tau)$ vom Anfangswert D_0 bei $\tau \rightarrow 0$ zu einem Grenzwert D_∞ bei $\tau \rightarrow \infty$ nie umstritten war, so entspricht der Kurvenverlauf nahe bei $\tau = 0$ doch nicht den „intuitiven“ Erwartungen, die in verschiedenen Publikationen geäußert wurden (Moseley u. a. 1990; Moonen u. a. 1991; Le Bihan 1991; Hajnal u. a. 1991; Li und Sotak 1992; Le Bihan 1995). Demnach sollte nämlich der Einfluß der Zellstruktur vernachlässigbar werden, wenn die Diffusionszeit τ hinreichend kurz gewählt würde, etwa so, daß die mittlere Diffusionsstrecke $\sqrt{\langle x^2 \rangle}$ deutlich kleiner als die Zellgröße wäre. Ein „Plateau“, also ein Bereich ohne deutliche Abweichung der Kurve $D_{\text{eff}}(\tau)$ von D_0 wurde für entsprechend kleine Werte von τ erwartet.

Dies ist, wie die Abbildungen 4.6 bis 4.8 zeigen, jedoch nicht der Fall. Um den Verlauf der Kurven zu verdeutlichen, sind in Abbildung 4.10 auf der nächsten Seite noch einmal Daten eines Parametersatzes mit unterschiedlichen Skalierungen der Diffusionszeitachse gegenübergestellt. Trägt man den Verlauf von $D_{\text{eff}}(\tau)$ über der linear skalierten Diffusionszeit auf, so steigt der effektive Diffusionskoeffizient nahe 0 zunehmend schneller an; der Betrag der Steigung von $D_{\text{eff}}(\tau)$ geht sogar für $\tau \rightarrow 0$ gegen unendlich. Über der Quadratwurzel aus τ aufgetragen, bleibt die Steigung von $D_{\text{eff}}(\tau)$ hingegen näherungsweise

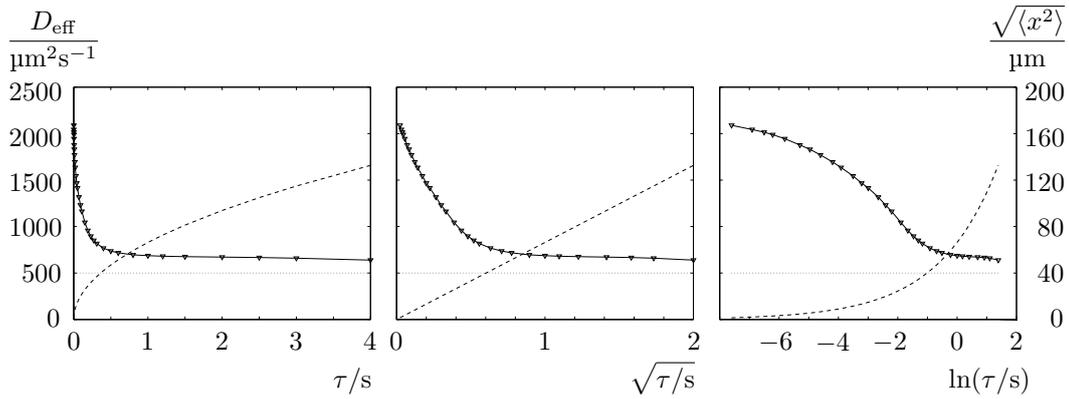


Abbildung 4.10: Identische Daten ($D_0 = 2200 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$, $L = 40 \mu\text{m}$, $P = 0,01 \mu\text{m}^{-1}$) über unterschiedlich skalierten Diffusionszeitachsen dargestellt (von links nach rechts: τ , $\sqrt{\tau}$, $\ln \tau$). Zur Verdeutlichung sind die Meßpunkte mit Linien verbunden. Die Ordinaten sind in allen drei Diagrammen identisch skaliert. Gestrichelt eingetragen ist die mittlere Diffusionsstrecke $\sqrt{\langle x^2 \rangle}$ in Abhängigkeit von der Diffusionszeit im Falle freier Diffusion; gepunktet angezeigt ist der Membranabstand $L = 40 \mu\text{m}$.

konstant. Erst bei der logarithmischen Auftragung, die den Bereich sehr kleiner Diffusionszeiten stark streckt, ergibt sich ein Plateau in der Kurve $D_{\text{eff}}(\tau)$: Die Steigung der Kurve geht nahe $\tau = 0$ zurück auf Null. In dieser Darstellung wird jedoch einseitig der Datenbereich kurzer Diffusionszeiten, der zudem experimentell nur sehr schlecht zugänglich ist, übermäßig betont. Insgesamt entsprechen diese Ergebnisse dem von Mitra u. a. (1992) postulierten Verhalten für nicht-permeable Membranen gemäß Gleichung (4.1).

Betrachtet man außerdem die mittlere Diffusionsstrecke $\sqrt{\langle x^2 \rangle} = \sqrt{2D_0\tau}$ eines frei mit D_0 diffundierenden Teilchens (in Abbildung 4.10 gestrichelt eingetragen), so verläuft diese über der Achse $\sqrt{\tau}$ als Gerade, während sie in der linearen und logarithmischen Auftragung im Bereich kleiner Diffusionszeiten gestaucht beziehungsweise gestreckt erscheint. Sowohl der Verlauf der Kurve $D_{\text{eff}}(\tau)$ als auch der mittleren Diffusionsstrecke legen nahe, die Darstellung über $\sqrt{\tau}$ als die natürliche Skalierung der Zeitachse für diese Datenpunkte zu betrachten.

Die Simulationsdaten zeigen somit, daß die eingeschränkte Diffusion, also der Einfluß der Zellstruktur, auch bei kurzen Diffusionszeiten keineswegs vernachlässigt werden kann. $D_{\text{eff}}(\tau)$ zeigt eine starke Abhängigkeit gerade bei kleinen Werten von τ . Eine Erklärung dafür ist, daß in diesem Fall die Signalminderung nicht hauptsächlich von den Teilchen verursacht wird, deren Verschiebung im Bereich des Erwartungswerts $\sqrt{\langle x^2 \rangle}$ liegt, sondern von Teilchen, die im Falle der freien Diffusion in den Ausläufern der Gaußverteilung lägen und deshalb durch die Zellwände in ihrer Ausbreitung eingeschränkt werden.

4.2.4 Bestimmung der Modellparameter aus $D_{\text{eff}}(\tau)$

Die in den vorangehenden Unterabschnitten beschriebenen Simulationsrechnungen ermöglichen es, das Verhalten der effektiven Diffusivität in Zellstrukturen zu untersuchen. Darüberhinaus bieten sie die Grundlage, um ein Verfahren zu entwickeln, mit dem aus einer simulierten Kurve $D_{\text{eff}}(\tau)$ (und später dann auch aus experimentell ermittelten

Meßwerten) in entgegengesetzter Richtung zu den bisherigen Rechnungen zurück auf die Modellparameter D_0 , L und P geschlossen werden kann. Prinzipiell wäre dies möglich, indem man von beliebigen Anfangswerten dieser Parameter ausgehend einen temporären Datensatz $D_{\text{eff}}(\tau; D_0, L, P)$ berechnet und nun durch Variation der Modellparameter die Abweichung zwischen den gegebenen Werten und dem temporären Datensatz

$$\sum_{\tau} (D_{\text{eff}}(\tau; D_0, L, P) - D_{\text{eff}}(\tau))^2$$

minimiert. Praktisch tritt dabei jedoch das Problem auf, daß die Berechnung der Werte $D_{\text{eff}}(\tau; D_0, L, P)$ sehr aufwendig ist. Bis man eine zufriedenstellende Anpassung des Modells an die Daten erreicht hat, sind viele wiederholte Berechnungen von $D_{\text{eff}}(\tau; D_0, L, P)$ erforderlich; will man zudem diese Anpassung pixelweise für ein oder mehrere Bilder durchführen, so steigt der Rechenaufwand schnell um viele weitere Größenordnungen.

Aus diesem Grund ist es sinnvoll, nach einer vereinfachten Methode zu suchen, um aus einem gegebenen Datensatz $D_{\text{eff}}(\tau)$ die interessierenden Parameter D_0 , L und P abzuleiten. Relativ leicht zu ermitteln (einen hinreichend großen Wertebereich für τ vorausgesetzt) sind die Diffusivitäten D_0 und D_{∞} , indem man den Verlauf der Meßwerte $D_{\text{eff}}(\tau)$ für kleine und große Werte von τ untersucht. Damit hat man bereits den Modellparameter D_0 bestimmt; D_{∞} hängt gemäß Gleichung (2.38) von L und P ab. Zur separaten Bestimmung von L und P wird also noch mindestens eine weitere Größe benötigt.

Eine Analyse der Abbildungen 4.7 und 4.8 legt nahe, daß es eine enge Beziehung zwischen der Steigung S_D der Kurve $D_{\text{eff}}(\sqrt{\tau})$ nahe bei $\sqrt{\tau} = 0$ und dem Membranabstand L gibt. Zur Vereinfachung der Schreibweise sei

$$\sigma := \sqrt{\tau};$$

damit kann man nun die Steigung S_D definieren als

$$S_D := \lim_{\sigma \rightarrow 0} \frac{\partial D_{\text{eff}}(\sigma)}{\partial \sigma}.$$

Um die Modellparameter D_0 , L und P zu ermitteln, sind somit zwei Probleme zu lösen: Erstens muß eine Methode gefunden werden, um D_0 , D_{∞} und S_D , deren Lage in Abbildung 4.11 auf der folgenden Seite illustriert ist, zuverlässig aus den Meßdaten zu bestimmen, und zweitens ist der funktionelle Zusammenhang zwischen D_{∞} und S_D einerseits und L und P andererseits zu finden.

Das erste Problem kann mit einer stark vereinfachten Modellfunktion gelöst werden, die sowohl schnell berechnet werden kann als auch die Möglichkeit gibt, aus ihren Parametern möglichst direkt D_0 , D_{∞} und S_D zu ermitteln. In Abbildung 4.12 auf Seite 75 ist das Verfahren zur Zellgrößenbestimmung mit Hilfe einer solchen vereinfachten Modellfunktion f schematisch gezeigt.

4.2.5 Entwicklung einer vereinfachten Modellfunktion

Die vereinfachte Modellfunktion soll asymptotisch möglichst ähnliche Eigenschaften wie $D_{\text{eff}}(\sqrt{\tau}; D_0, L, P)$ haben; sie soll also monoton fallend sein, für große Argumente asymptotisch gegen einen Wert D_{∞} laufen und für kleine Argumente nahezu linear mit endli-

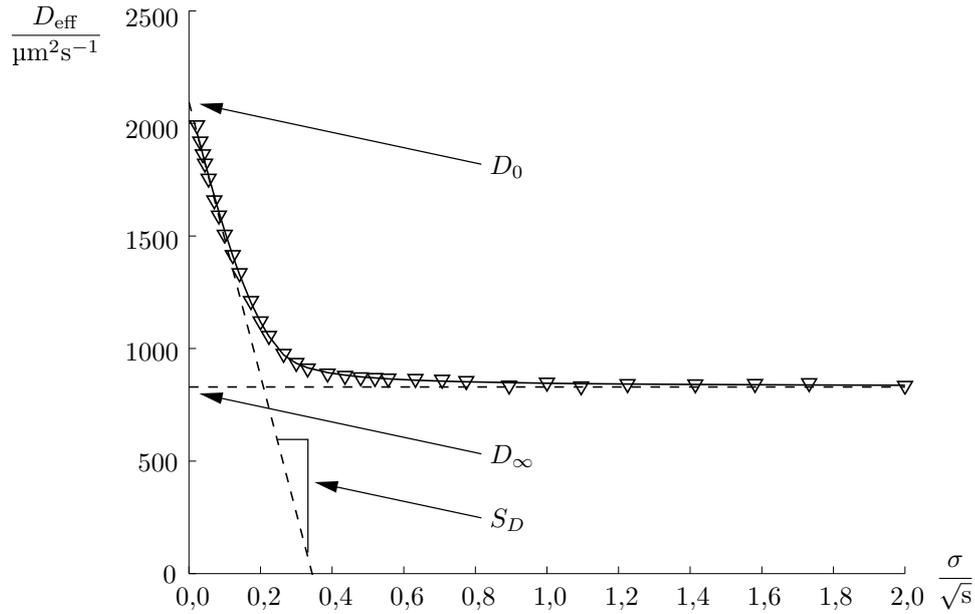


Abbildung 4.11: Lage der Parameter D_0 , D_∞ und S_D bei einem simulierten Datensatz mit $D_0 = 2200 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$, $L = 20 \mu\text{m}$ und $P = 0,03 \mu\text{m}^{-1}$. Die durchgezogene Linie ist die an die Daten angepasste, vereinfachte Modellfunktion f .

cher Steigung S_D gegen den Wert D_0 gehen. Eine Funktion, die alle diese Eigenschaften hat und es außerdem ermöglicht, die Parameter D_0 , D_∞ und S_D direkt abzulesen, ist

$$f(\sigma; \sigma_f; D_0, D_\infty, S_D) := \begin{cases} D_0 + (D_0 - D_\infty) \operatorname{erf}\left(\frac{\sqrt{\pi} S_D \sigma}{2(D_0 - D_\infty)}\right) & \text{für } \sigma < \sigma_f \\ \frac{r}{\sigma - s} + D_\infty & \text{für } \sigma \geq \sigma_f. \end{cases} \quad (4.2)$$

Die Funktion f ist an der Stelle σ_f aus zwei Stücken zusammengesetzt: einer Fehlerfunktion² für $\sigma < \sigma_f$ und einem Hyperbelast für $\sigma \geq \sigma_f$. Um bei σ_f stetig und differenzierbar zu sein, müssen Funktionswert und Ableitung der beiden Teilfunktionen an dieser Stelle übereinstimmen. Setzt man die entsprechenden Ausdrücke gleich, so erhält man für r und s :

$$s = \sigma_f + \frac{D_0 - D_\infty}{S_D} \left(1 + \operatorname{erf}\left(\frac{\sqrt{\pi} S_D \sigma_f}{2(D_0 - D_\infty)}\right) \right) \exp\left(\frac{\sqrt{\pi} S_D \sigma_f}{2(D_0 - D_\infty)}\right)^2,$$

$$r = -(\sigma_f - s)^2 S_D \exp - \left(\frac{\sqrt{\pi} S_D \sigma_f}{2(D_0 - D_\infty)} \right)^2.$$

Für große Diffusionszeiten ergibt sich, wie gefordert, aus der Form von f für $\sigma \geq \sigma_f$:

$$\lim_{\sigma \rightarrow \infty} f(\sigma) = \lim_{\sigma \rightarrow \infty} \frac{r}{\sigma - s} + D_\infty = D_\infty.$$

² Die Fehlerfunktion $\operatorname{erf}(x)$ (für *error function*) ist eine Stammfunktion der Gaußfunktion: $\operatorname{erf}(x) := 2\pi^{-1/2} \int_0^x dt \exp(-t^2)$. Aus dieser Definition folgt $\operatorname{erf}(0) = 0$ und $\frac{d}{dx} \operatorname{erf}(x) = 2\pi^{-1/2} \exp(-x^2)$.

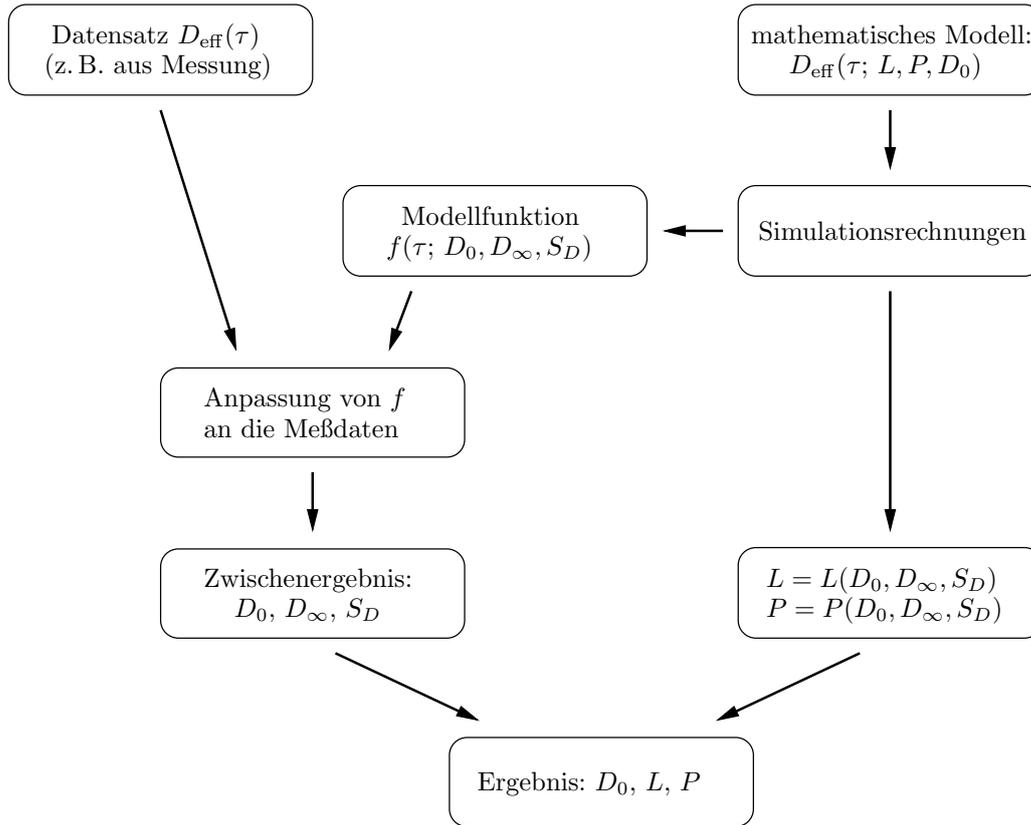


Abbildung 4.12: Schematische Darstellung der Zellgrößenbestimmung mit vereinfachter Modellfunktion f .

Für kleine Werte von σ folgt aus den Eigenschaften von $\text{erf}(x)$:

$$f(0) = D_0 \quad \text{und} \quad \lim_{\sigma \rightarrow 0} \frac{\partial f(\sigma)}{\partial \sigma} = S_D.$$

Die Parameter D_0 , D_∞ und S_D zu einem Datensatz $D_{\text{eff}}(\sigma)$ kann man nun recht einfach bestimmen, indem man diese Parameter und zusätzlich σ_f variiert, bis die Funktion f optimal an die gemessenen Datenpunkte angepaßt ist, das heißt, die Summe der Fehlerquadrate

$$\sum_{\sigma} (D_{\text{eff}}(\sigma) - f(\sigma))^2$$

minimal ist. Die zusätzlich Variation von σ_f ist erforderlich, da nicht von vornherein bekannt ist, an welcher Stelle die beiden Teile von f zusammentreffen müssen, um eine gute Näherung des Datensatzes $D_{\text{eff}}(\sigma)$ zu ergeben. Für die weitere Auswertung ist der Parameter σ_f ohne Bedeutung.

Für eine erfolgreiche und effiziente Parametersuche sind die Anfangswerte sowie eventuelle Beschränkungen des Parameterraums von großer Bedeutung. Die Anfangswerte für D_0 und D_∞ ergeben sich aus den Meßdaten $D_{\text{eff}}(\sigma)$ mit

$$D_0^{\text{init}} = \max \{D_{\text{eff}}(\sigma)\},$$

$$D_{\infty}^{\text{init}} = \min \{D_{\text{eff}}(\sigma)\}.$$

Der Anfangswert von S_D läßt sich abschätzen als

$$S_D^{\text{init}} = 1,1 \frac{D_{\text{eff}}(\sigma_k) - D_{\text{eff}}(\sigma_0)}{\sigma_k - \sigma_0},$$

wobei σ_j für die ansteigend angeordnete Menge der Diffusionszeiten steht. σ_0 ist somit die kürzeste Diffusionszeit; k sei ein hinreichend klein gewählter Index, so daß σ_k noch am Anfang des näherungsweise linearen Bereichs von $D_{\text{eff}}(\sigma)$ liegt. Da die Steigung mit anwachsender Diffusionszeit langsam abnimmt, ist der Korrekturfaktor 1,1 eingefügt.

Zur Berechnung des optimalen Werts von σ_f hat sich die Vorgabe eines empirisch ermittelten Intervalls zwischen σ_f^{min} und σ_f^{max} bewährt mit

$$\sigma_f^{\text{min}} = 0,67 (D_{\infty}^{\text{init}} - 2D_0^{\text{init}})/(2S_D^{\text{init}}),$$

$$\sigma_f^{\text{max}} = 1,33 (D_{\infty}^{\text{init}} - 2D_0^{\text{init}})/(2S_D^{\text{init}});$$

als Anfangswert dient der Mittelpunkt des Intervalls

$$\sigma_f^{\text{init}} = (\sigma_f^{\text{min}} + \sigma_f^{\text{max}})/2.$$

Ein Beispiel für eine Parameterbestimmung mit Hilfe der Funktion f und den gerade beschriebenen Anfangswerten ist in Abbildung 4.11 auf Seite 74 gezeigt. Wie man sieht, paßt der Funktionsgraph von f sehr gut zu den Meßwerten. Die so bestimmten Werte sind $D_0 = 2095 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$, $D_{\infty} = 829 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$, $S_D = -6087 \mu\text{m}^2\text{s}^{-3/2}$ und $\sigma_f = 0,25 \text{s}^{-1/2}$. Die Originalparameter für die Simulation waren $D_0 = 2200 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$, $L = 20 \mu\text{m}$ und $P = 0,03 \mu\text{m}^{-1}$, aus den letzten beiden Werten ergibt sich $D_{\infty} = 825 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$, die Abweichungen in D_0 und D_{∞} sind also nur gering.

Die Rechenzeit für einen Datensatz $D_{\text{eff}}(\tau)$ mit 32 Diffusionszeiten τ beträgt für die vereinfachte Modellfunktion auf einer Sun-Workstation (siehe Anhang A.3.1 auf Seite 110) weniger als 10 ms. Dies ist zu vergleichen mit der Berechnungsdauer für 32 Datenpunkte mit dem in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Simulationsverfahren: durchschnittlich 93 s je Datenpunkt ergeben eine Gesamtzeit von fast 3000 s für den vollständigen Datensatz, also um fünf Größenordnungen längere Rechenzeiten.

4.2.6 Berechnung der Modellparameter L und P aus D_0 , D_{∞} und S_D

Wie oben erwähnt, sind aus den berechneten Werten D_0 , D_{∞} und S_D die Parameter L und P zu bestimmen. Zu diesem Zweck soll nun ein Ausdruck für die Steigung S_D in Abhängigkeit von D_0 , L und P gefunden werden. Beginnt man zunächst mit dem einfacheren Fall undurchlässiger Membranen, also $P = 0$, so ergibt sich aus einer Einheitenbetrachtung der beteiligten Größen

$$S_D = \alpha \frac{D_0^{3/2}}{L}$$

mit einer Proportionalitätskonstanten α . Diese Gleichung ist konsistent mit Abbildung 4.7 auf Seite 70, die zeigt, wie die Steigung S_D dem Betrage nach mit ansteigendem Membranabstand L kleiner wird.

Aus Abbildung 4.8 auf Seite 70 geht hervor, daß der Betrag der Steigung bei konstantem Membranabstand abnimmt, wenn die Permeabilität P und somit auch D_{∞} anwächst.

Erreicht D_∞ schließlich im Grenzfall $P \rightarrow \infty$ den Wert der freien Diffusivität D_0 , so muß die Steigung S_D den Wert Null annehmen. Dies kann mit folgendem Ansatz modelliert werden, in den eine permeabilitätsabhängige Korrektur des Proportionalitätsfaktors α eingeht:

$$S_D = \alpha \left(1 - \frac{D_\infty}{D_0}\right)^\beta \frac{D_0^{3/2}}{L} = \alpha \left(1 - \frac{1}{1 + \frac{1}{LP}}\right)^\beta \frac{D_0^{3/2}}{L}. \quad (4.3)$$

Der Ausdruck unter dem Exponenten β ist 1 für undurchlässige Membranen mit $P = 0$. Je größer die Permeabilität wird, also je mehr sich D_∞ an D_0 annähert, desto kleiner wird der Korrekturfaktor und somit auch der Betrag der Steigung S_D .

Von dieser Formel ausgehend, können nun die gesuchten Parameter L und P berechnet werden. Zunächst wird das Produkt LP aus D_0 und D_∞ nach Gleichung (2.38) bestimmt:

$$LP = \frac{D_\infty}{D_0 - D_\infty}.$$

Nun folgt aus Gleichung (4.3)

$$L = \alpha \left(1 - \frac{1}{1 + \frac{1}{LP}}\right)^\beta \frac{D_0^{3/2}}{S_D},$$

und P ergibt sich somit als Quotient des oben berechneten Produkts LP und der Länge L .

Zur Bestimmung der Konstanten α und β dient der große Satz simulierter Daten $D_{\text{eff}}(\tau; D_0, L, P)$. Da bei diesem die Ausgangswerte von D_0 , L und P genau bekannt sind, ist es möglich, durch Variation von α und β diejenigen Werte zu bestimmen, bei denen die Abweichung zwischen den Ausgangswerten und den Werten, die über die Anpassung der Modellfunktion f rekonstruiert werden, minimal wird. Dabei ist es sinnvoll, sich auf die Minimierung des relativen Fehlers von L zu beschränken, da der Parametersatz aus Tabelle 4.1 viele sehr kleine Permeabilitäten enthält, deren relative Fehler schnell sehr groß werden. Der rekonstruierte Wert von D_0 hängt nicht von α und β ab und wird deshalb bei der Bestimmung dieser Konstanten ebenfalls nicht berücksichtigt. Als Ergebnis dieses Minimierungsprozesses ergibt sich

$$\alpha = -1,567,$$

$$\beta = 0,458.$$

Der Wert für α stimmt gut mit Gleichung (4.1) überein (Mitra u. a. 1992); setzt man dort für ein eindimensionales System $d = 1$ ein und als Verhältnis von Oberfläche zu Volumen, einem System paralleler Membranen entsprechend, $S/V = 2/L$, so erhält man

$$\alpha^{\text{theo}} = -8/(3\sqrt{\pi}) = -1,505.$$

Ein theoretischer Wert für β ist nicht bekannt³. Mit den so bestimmten Konstanten α und β ist der mittlere Fehler über den gesamten Parametersatz 15,2% bei der Bestimmung von D_0 , 9,3% bei der Bestimmung von L und 58,7% bei der Bestimmung von P .

³ Möglicherweise deutet das Ergebnis darauf hin, daß der exakte Wert $\beta^{\text{theo}} = 0,5$ ist. Um dies zu überprüfen, müßte die Steigung S_D analytisch aus Gleichung (2.36) bestimmt werden. Das ist schwierig.

4 Ortsaufgelöste Zellgrößenmessung

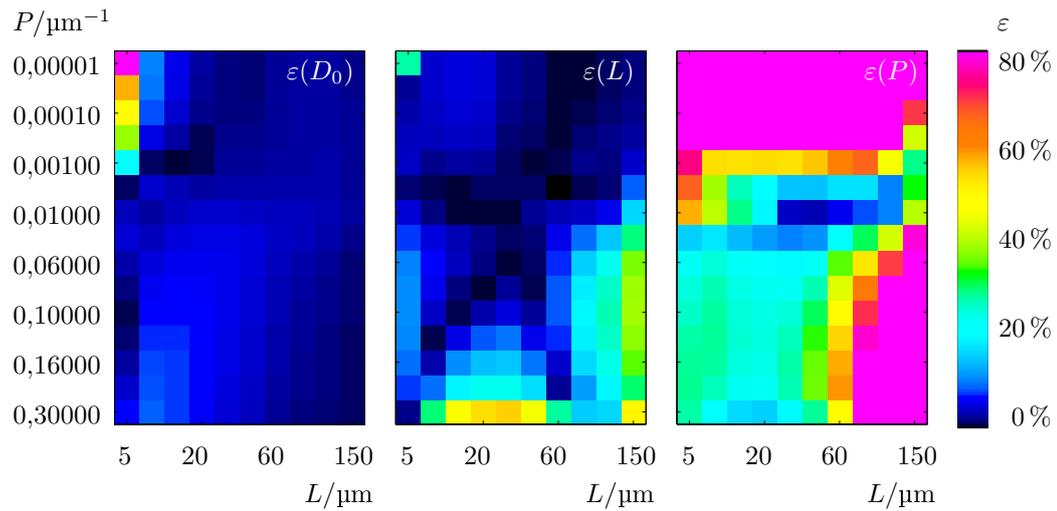


Abbildung 4.13: Relativer Fehler ε bei der Rekonstruktion der Modellparameter D_0 , L und P (in dieser Reihenfolge von links nach rechts). Die Skalierung der Achsen ist ungleichmäßig und folgt der Verteilung der Parameter in Tabelle 4.1.

Eine genauere Analyse dieser relativen Fehler ermöglicht Abbildung 4.13. In dieser sind die relativen Fehler farbkodiert als Funktion von L und P aufgetragen. Aufgrund der geringen Abhängigkeit der Ergebnisse von D_0 ist über alle Werte von D_0 gemittelt. Über große Bereiche des Parameterraums sind die Fehler bei der Rekonstruktion von D_0 und L mit weniger als 5% sehr gering. Abweichungen treten für D_0 bei sehr kleinen Membranabständen und gleichzeitig geringen Permeabilitäten auf. Die Rekonstruktion von L weist vergrößerte Fehler bei sehr hohen Permeabilitäten und sehr großen Membranabständen auf. Deutlich größer sind die relativen Fehler bei der Rekonstruktion von P ; dies liegt zum Teil, wie oben schon erwähnt wurde, an den kleinen Werten von P , bei denen sehr kleine absolute Abweichungen schon zu großen relativen Fehlern führen.

4.3 Experimentelle Anwendung und Ergebnisse

4.3.1 Material und Methoden

Die im vorangehenden Abschnitt beschriebene Methode zur Zellgrößenbestimmung soll nun im Experiment angewandt und überprüft werden. Dazu werden Zellgrößen in biologischem Gewebe mit diesem Verfahren gemessen und mit lichtmikroskopisch gewonnenen Daten verglichen. Ein strukturiertes biologisches System, welches lokal deutliche Unterschiede in der Zellgröße aufweist, hat man mit gewöhnlichen Karotten zur Verfügung, an denen die im folgenden beschriebenen Experimente durchgeführt wurden.

Für die lichtmikroskopischen Messungen wurden zwei Karottenquerschnitten von verschiedenen Pflanzen verwendet, welche mit 25facher Objektivvergrößerung photographiert wurden. Die Zellgrößenbestimmung erfolgte manuell anhand der entwickelten Vergrößerungen für verschiedene Regionen der Schnittfläche und in verschiedenen Orientierungen (horizontal und vertikal); in jeder Region und für jede Orientierung wurden jeweils 5 bis 10 repräsentative Einzelzellen ausgemessen.

Die MR-Experimente wurden an einem 2,35 T-Kernspintomographen (Biospec 24/40, Bruker Medical, Ettlingen) durchgeführt. Der generelle Aufbau eines Kernspintomographen und die technischen Daten des hier benutzten Geräts sind in den Abschnitten A.1 und A.2.2 des Anhangs beschrieben.

Das MR-Meßprotokoll setzte sich aus zwei Blöcken von Sequenzen zusammen: Der erste Block enthielt eine Reihe vorbereitender Standardsequenzen zur Orientierung im untersuchten Objekt und zur Bestimmung der Relaxationszeiten; der zweite Block bestand aus den Sequenzen mit Diffusionswichtung zur Zellgrößenbestimmung. Übersichtsaufnahmen in den drei Raumebenen wurden mit einer Gradientenecho-Sequenz (GE) erstellt. Zur Bestimmung der T_1 -Relaxationszeiten der Probe wurde eine Reihe von Spinecho-EPI-Sequenzen mit zusätzlichem Inversionspuls eingesetzt; die Inversionszeiten betragen $T_1 = 20, 50, 100, 200, 400, 600, 800$ ms (siehe Abschnitt 2.1.8 auf Seite 20). Zur T_2 -Messung diente eine Multispinecho-Sequenz (MSE), die jeden \mathbf{k} -Raum-Punkt zu zwölf verschiedenen Echozeiten $T_E = 8, 16, 24, \dots, 96$ ms ausliest (vergleiche Abbildung 2.5 auf Seite 17). T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten wurden durch lineare Regression der logarithmierten Signalintensitäten in Abhängigkeit von T_1 beziehungsweise T_E bestimmt. Die wichtigsten Parameter der eingesetzten Sequenzen für die Übersichtsaufnahmen und die Relaxationsmessungen sind in Tabelle 4.2 auf der nächsten Seite zusammengefaßt.

Grundlage der Zellgrößenbestimmung mit Mitteln der MRT ist die Akquisition einer Serie von diffusionsgewichteten Bildern über einen großen Bereich von Diffusionszeiten τ . Zu diesem Zweck wurde eine Pulssequenz mit Diffusionswichtung eingesetzt, welche stimulierte Echos anregt, wie in Abbildung 2.16(b) auf Seite 33 dargestellt ist. Um die Aufnahmedauer zu reduzieren, ist dieses Anregungsschema mit einer Single-Shot-EPI-Auslese gemäß Abbildung 2.14 auf Seite 29 kombiniert; damit ist die Aufnahme eines einzelnen Bildes in weniger als 100 ms möglich. Bei der eingesetzten Sequenz läßt sich die Diffusionszeit τ zusammen mit der Mischungszeit T_M über einen großen Bereich variieren. Die Diffusionswichtung kann bei dieser Sequenz sowohl in Phasenkodierrichtung als auch in Ausleserrichtung erfolgen, so daß sich anisotropes Diffusionsverhalten innerhalb der Schichtebene messen läßt. Um effektive Diffusionskoeffizienten mit hoher Genauigkeit bestimmen zu können, wurden Bilder mit 9 verschiedenen Diffusionswichtungen $b = 0, 50, 100, 150, \dots, 400$ s mm⁻² aufgenommen. Der relativ niedrige maximale Wert

Tabelle 4.2: Sequenzparameter für die Übersichtsaufnahmen und Relaxationsmessungen.

	Übersichtsaufnahmen	T_1 -Messung	T_2 -Messung
Sequenztyp	GE	IR-SE, EPI	MSE
Repetitionszeit T_R	300 ms	5000 ms	1500 ms
Echozeit T_E	8 ms	40 ms	8 ms
Zahl der Spinechos	—	1	12
Länge des EPI-Echozugs	—	64	—
Dauer der RF-Pulse	2 ms	2 ms	2 ms
Auslesebandbreite	100 kHz	200 kHz	100 kHz
Zahl der Mittelungen N_{EX}	2	2	1
FOV	$4 \times 4 \text{ cm}^2$	$5 \times 5 \text{ cm}^2$	$5 \times 5 \text{ cm}^2$
Auflösung	256×192	128×64	128×96
Schichtdicke	1,5 mm	2 mm	2 mm
Schichtzahl	1	1	1

Tabelle 4.3: Sequenzparameter für die Diffusionsmessungen.

	Präzisionsmessung	Zellgrößenmessung
Sequenztyp	Diff-STE, EPI	Diff-STE, EPI
Repetitionszeit T_R	3000 ms	3000 ms
Echozeit T_E	65 ms	45 ms
Diffusionsgradientendauer δ	4 ms	4 ms
Dauer der RF-Pulse	1 ms	1 ms
Auslesebandbreite	200 kHz	200 kHz
Länge des EPI-Echozugs	64	64
Zahl der Mittelungen N_{EX}	2	* ^a
Zahl der Diffusionswichtungen	9	9
Zahl der Diffusionszeiten	9	18
FOV	$5 \times 5 \text{ cm}^2$	$5 \times 5 \text{ cm}^2$
Auflösung	128×64	128×64
Schichtdicke	2 mm	4 mm
Schichtzahl	1	1

^a Die Zahl der Mittelungen N_{EX} bei den Zellgrößenmessungen lag abhängig von der Diffusionszeit zwischen 2 und 16, siehe Tabelle 4.4.

Tabelle 4.4: Sequenzparameter bei verschiedenen Diffusionszeiten τ : Intervall Δ (siehe Abbildung 2.16(b) auf Seite 33), Mischungszeit T_M und Anzahl der Mittelungen N_{EX} .

	Präzisionsmessung				Zellgrößenmessung			
	Δ/ms	τ/ms	T_M/ms	N_{EX}	Δ/ms	τ/ms	T_M/ms	N_{EX}
1	11,25	12,58	5,55	2	11,25	12,58	5,55	2
2	16,00	17,33	10,30	2	16,00	17,33	10,30	2
3	64,00	65,33	58,30	2	25,00	26,33	19,30	2
4	144,00	145,33	138,30	2	36,00	37,33	30,30	2
5	256,00	257,33	250,30	2	49,00	50,33	43,30	2
6	400,00	401,33	394,30	2	64,00	65,33	58,30	2
7	576,00	577,33	570,30	2	100,00	101,33	94,30	2
8	784,00	785,33	778,30	2	144,00	145,33	138,30	4
9	1024,00	1025,33	1018,30	2	196,00	197,33	190,30	4
10	11,25	12,58	5,55	2	256,00	257,33	250,30	4
11					324,00	325,33	318,30	4
12					400,00	401,33	394,30	4
13					484,00	485,33	478,30	4
14					576,00	577,33	570,30	4
15					11,25	12,58	5,55	2
16					676,00	677,33	670,30	9
17					784,00	785,33	778,30	9
18					900,00	901,33	894,30	9
19					1024,00	1025,33	1018,30	16
20					11,25	12,58	5,55	2

$b = 400 \text{ s mm}^{-2}$ ergibt sich dabei als Kompromiß aus hinreichender Diffusionswichtung einerseits und möglichst kurzer Diffusionszeit τ andererseits.

Vor den eigentlichen Messungen zur Zellgrößenbestimmung war zunächst zu überprüfen, ob die gewählten experimentellen Methoden die benötigten Daten, also die Abhängigkeit $D_{\text{eff}}(\tau)$, mit hinreichender Genauigkeit und ohne systematische Abweichungen messen können. Dieser Test wurde mit Diffusionsmessungen an einem Wasserphantom durchgeführt; in diesem können die Wassermoleküle frei diffundieren, so daß es im Idealfall keine Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von der Diffusionszeit geben sollte, also $D_{\text{eff}}(\tau) = D_0$ für alle Werte von τ . In Tabelle 4.3 auf der gegenüberliegenden Seite sind in der entsprechenden Spalte die Sequenzparameter für diese Testmessungen aufgeführt. Der Präzisionstest wurde mit Diffusionswichtung in Auslese- und in Phasenkodierrichtung durchgeführt; die dabei benutzten Diffusions- und Mischungszeiten sind im linken Teil der Tabelle 4.4 angegeben.

Für die Diffusionsmessungen zur Zellgrößenbestimmung in biologischem Gewebe wurde die gleiche Sequenz wie bei den Präzisionsmessungen eingesetzt, nun aber mit einer größeren Anzahl verschiedener Diffusionszeiten. Die Sequenzparameter sind ebenfalls in Tabelle 4.3 auf der gegenüberliegenden Seite angegeben, und die variierenden Parameter während der Meßreihe sind im rechten Teil der Tabelle 4.4 aufgeführt. Sowohl bei der

Präzisionsüberprüfung als auch bei der Zellgrößenmessung wurde die Akquisition mit der geringsten Diffusionszeit am Ende der Meßreihe wiederholt, um so zusätzlich die Stabilität der Messung überprüfen zu können.

4.3.2 Lichtmikroskopische Messungen

Lichtmikroskopische Bilder wurden von je sechs Regionen in zwei Karottenschnitten aufgenommen; die Position der Bildausschnitte ist in Abbildung 4.14 auf der gegenüberliegenden Seite näherungsweise dargestellt. Beispiele für diese mikroskopischen Aufnahmen zur Zellgrößenmessung sind in Abbildung 4.15 auf der gegenüberliegenden Seite gezeigt. Gut erkennbar ist die Variation der Zellgröße und der Zellform: Im Zentrum, gezeigt in Abbildung 4.15a, sind die Zellen bis zu 100 μm groß und weisen keine Vorzugsrichtung auf. In einer gewissen Entfernung vom Zentrum werden die Zellen dann deutlich kleiner, wie in Abbildung 4.15c zu sehen ist; die Zellgrößen liegen hier nur noch im Bereich um ungefähr 20 μm . Noch weiter vom Zentrum entfernt wächst dann die durchschnittliche Zellgröße wieder auf ungefähr 50 μm an (Abbildung 4.15d). Nahe am Rand (Abbildung 4.15e und f) weisen die Zellen langgestreckte Formen auf, die tangential ausgerichtet sind.

Genauere Größenangaben, bestimmt als Mittelwert über mehrere Zellen, sind in Tabelle 4.5 aufgeführt. Die Daten zeigen, daß die Zellgrößen für beide untersuchten Karotten im Rahmen der Meßgenauigkeit übereinstimmen. Die oben für die lichtmikroskopischen Aufnahmen beschriebene Variation der Zellgrößen wird durch die quantitativen Messungen bestätigt. Signifikante Abweichungen der Zellgrößen in horizontaler und vertikaler Richtung liegen lediglich in der äußersten Schicht (Region f) vor, doch auch in Region e legen die Daten und die Abbildung 4.15 noch eine vorherrschend tangentiale Ausrichtung nahe.

Insgesamt demonstrieren die lichtmikroskopischen Messungen, daß Karotten mit ihrer im Querschnitt deutlich variierenden Zellgröße und der teilweise anisotropen Zellform ein interessantes Testobjekt für MR-tomographische Zellgrößenmessungen sind, an welchem die verschiedenen Aspekte des Meßverfahrens überprüft werden können.

Tabelle 4.5: Lichtmikroskopisch gemessene Zellgrößen in der Karotte. Die Regionen und die Raumrichtungen beziehen sich auf die sechs Bildausschnitte in Abbildung 4.14 und 4.15 auf der gegenüberliegenden Seite.

Region	Karotte 1		Karotte 2	
	horizontal	vertikal	horizontal	vertikal
a	$88,4 \pm 26,5 \mu\text{m}$	$81,9 \pm 9,8 \mu\text{m}$	$86,7 \pm 19,4 \mu\text{m}$	$76,9 \pm 25,4 \mu\text{m}$
b	$62,7 \pm 19,5 \mu\text{m}$	$89,3 \pm 18,0 \mu\text{m}$	$66,3 \pm 12,5 \mu\text{m}$	$66,8 \pm 20,7 \mu\text{m}$
c	$18,0 \pm 4,4 \mu\text{m}$	$19,6 \pm 3,3 \mu\text{m}$	$24,3 \pm 3,5 \mu\text{m}$	$22,4 \pm 6,3 \mu\text{m}$
d	$46,4 \pm 11,5 \mu\text{m}$	$52,4 \pm 10,9 \mu\text{m}$	$51,8 \pm 8,7 \mu\text{m}$	$53,5 \pm 9,8 \mu\text{m}$
e	$39,3 \pm 4,1 \mu\text{m}$	$47,5 \pm 10,9 \mu\text{m}$	$44,2 \pm 10,9 \mu\text{m}$	$56,7 \pm 18,0 \mu\text{m}$
f	$25,1 \pm 8,2 \mu\text{m}$	$62,7 \pm 17,5 \mu\text{m}$	$22,9 \pm 4,9 \mu\text{m}$	$58,5 \pm 10,9 \mu\text{m}$

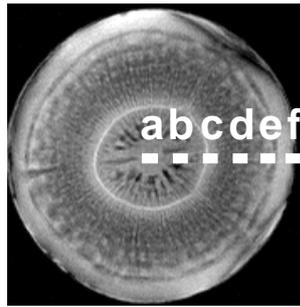


Abbildung 4.14: Schematische Darstellung der Position der mikroskopischen Ausschnitte.

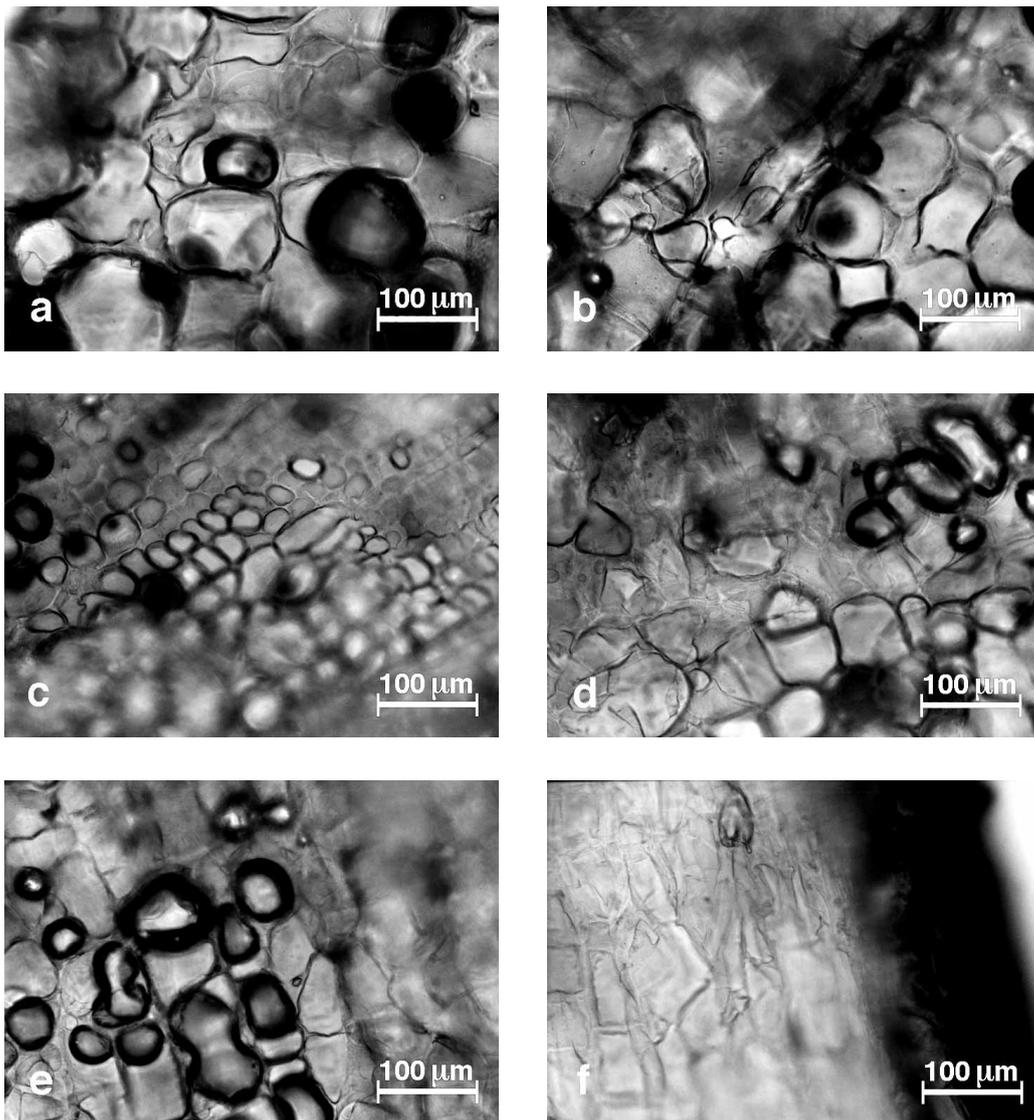


Abbildung 4.15: Beispiele für die lichtmikroskopischen Aufnahmen zur Zellgrößenbestimmung. Die Ausschnitte von a bis f liegen ungefähr wie in Abbildung 4.14 dargestellt ist.

4.3.3 Übersichtsaufnahmen und Relaxationsmessungen

Die Bildausschnitte für die Relaxationsmessungen und die Zellgrößenmessungen sind auf den Übersichtsaufnahmen in Abbildung 4.16 eingezeichnet. Die T_1 -Messungen wurde mit der in Abschnitt 4.3.1 beschriebenen Sequenz mit anfänglichem Inversionspuls durchgeführt; die Ergebnisse dieser Messung sind als T_1 -Parameterbild in Abbildung 4.17 auf der gegenüberliegenden Seite gezeigt. Aus dem Parameterbild geht hervor, daß die Zeitkonstanten der longitudinalen Relaxation überwiegend zwischen 700 ms und 900 ms variieren, radialsymmetrisch verteilt und insgesamt recht homogen sind. Die Ortsabhängigkeit der T_1 -Relaxation korreliert mit der Intensität im (T_1 -gewichteten) Übersichtsbild: in den dort hyperintensiven Bereichen ist die Relaxationszeit reduziert. Der relative Fehler der T_1 -Messung liegt fast überall unter 5 %.

Die Ergebnisse der T_2 -Messung sind als Parameterbild in Abbildung 4.18 auf der gegenüberliegenden Seite dargestellt. Die Werte sind radialsymmetrisch verteilt und liegen zwischen 70 ms und 200 ms; sie zeigen somit eine deutlich größere relative Variabilität als bei der T_1 -Messung. Der relative Fehler der Messung liegt fast überall unterhalb von 3 %.

Sowohl die T_1 - als auch die T_2 -Relaxationszeiten liegen somit für die Karotte in vergleichbarer Größenordnung wie die Werte für verschiedene Gewebearten des menschlichen Körpers, die in Tabelle 2.2 auf Seite 14 angegeben sind. In Bezug auf die Relaxationszeiten hat man also mit Karotten ein Modellsystem, welches zum Test des Meßverfahrens im Hinblick auf einen späteren Einsatz *in vivo* gut geeignet ist.

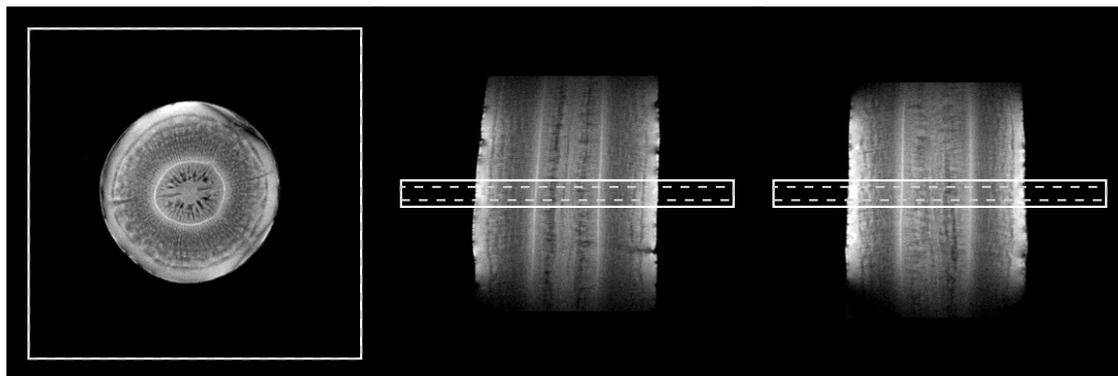


Abbildung 4.16: Übersichtsaufnahmen in allen drei Raumebenen für die Karottenmessung. Der Bildausschnitt für die Relaxationsmessungen ist grau eingetragen, für die Zellgrößenbestimmung weiß.

4.3.4 Präzisionstests am Wasserphantom

Die Meßreihen zur Überprüfung der Stabilität und Genauigkeit der Diffusionsmessungen wurden mit der oben beschriebenen diffusionswichtenden Sequenz durchgeführt; die Ergebnisse sind in Abbildung 4.19 auf Seite 86 dargestellt. Beide Meßreihen zeigen die Diffusivitäten von Wasser gemessen bei verschiedenen Diffusionszeiten τ und weisen nur sehr geringe Abweichungen des effektiven Diffusionskoeffizienten vom Mittelwert auf; diese Abweichungen, also die Kombination aus statistischen und systematischen Fehlern, sind über den gesamten Meßbereich auf ungefähr $\pm 0,5\%$ um den Mittelwert beschränkt.

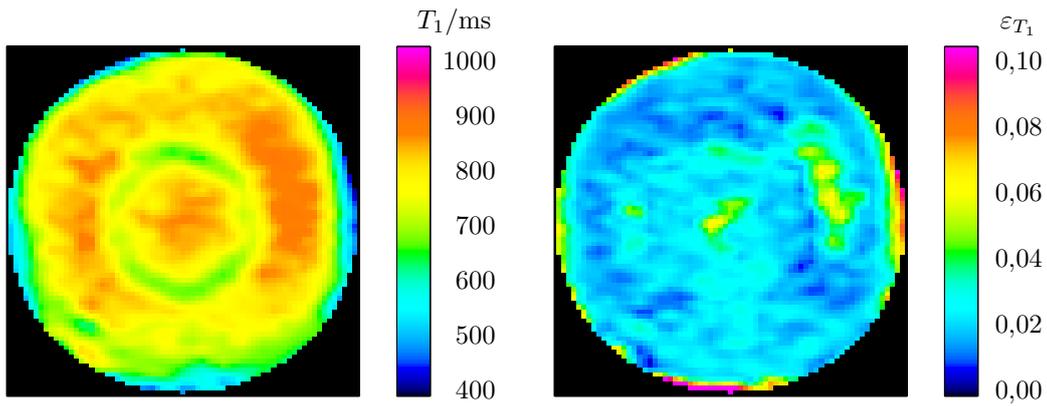


Abbildung 4.17: Parameterbild der longitudinalen Relaxation. Links ist der berechnete T_1 -Wert dargestellt; die farbkodierte Skala zeigt nur den auftretenden Wertebereich und beginnt nicht mit 0. Rechts ist der relative Fehler der T_1 -Messung abgebildet.

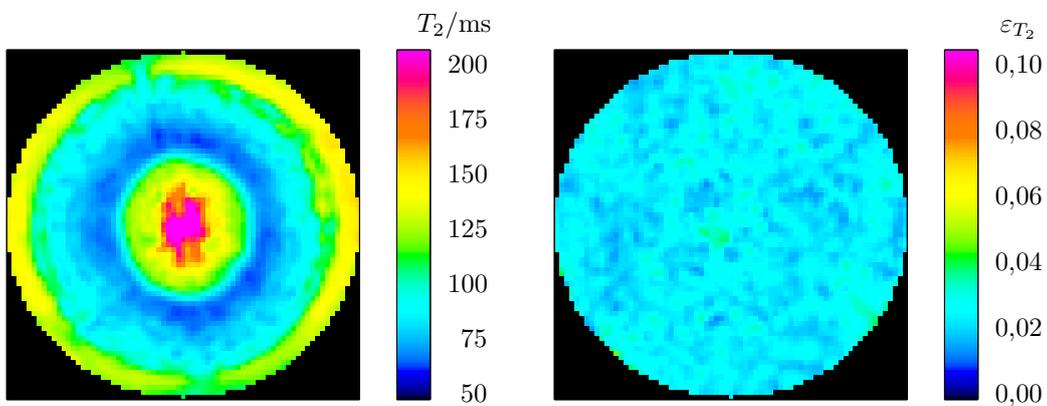


Abbildung 4.18: Parameterbild der transversalen Relaxation. Links ist der berechnete T_2 -Wert dargestellt, die farbkodierte Skala zeigt nur den auftretenden Wertebereich und beginnt nicht mit 0. Rechts ist der relative Fehler der T_2 -Messung abgebildet.

Für die kürzeste Diffusionszeit wurde die Diffusivität sowohl am Anfang als auch am Ende der Meßreihe bestimmt; die ähnlichen Werte zeigen, daß auch die zeitliche Konstanz der Meßwerte sehr gut ist.

Dagegen sind die Abweichungen zwischen den beiden Meßreihen mit ungefähr 5% sehr deutlich. Dies ist vermutlich auf Unterschiede in der Kalibrierung und im Wirbelstromverhalten des Gradientensystems für die beiden Raumrichtungen zurückzuführen. Zusätzlich mag auch eine geringe thermische Drift die Ergebnisse beeinflusst haben.⁴ Für die Bestimmung der Zellgrößen ist eine solche geringfügige systematische Abweichung jedoch unproblematisch, da hier die lokale Form der Funktion $D_{\text{eff}}(\tau)$, insbesondere die

⁴ Der Unterschied entspräche dabei einer Temperaturdifferenz von 1,8 K, wenn er vollständig auf den Temperatureinfluß zurückgeführt würde. Es ist allerdings unter den gegebenen experimentellen Umständen nicht von derartigen Temperaturschwankungen auszugehen.

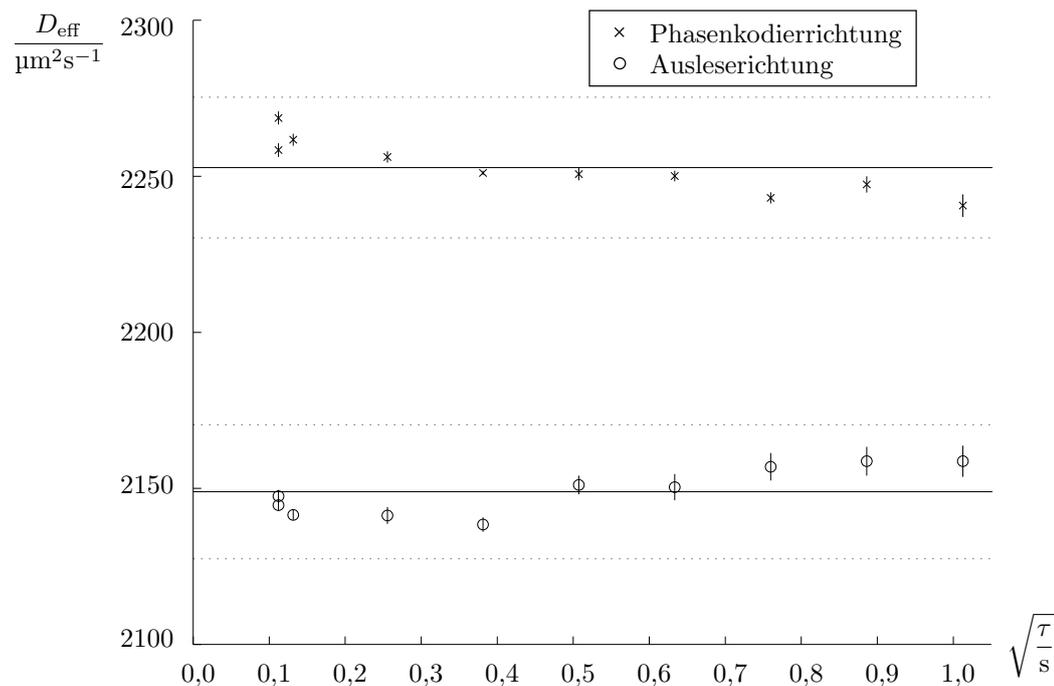


Abbildung 4.19: Präzision der Diffusionsmessungen am Wasserphantom bei verschiedenen Diffusionszeiten. Aufgetragen sind die Meßpunkte mit Standardabweichung für die verschiedenen Diffusionszeiten, die Mittelwerte (durchgezogene Linie) und jeweils $\pm 1\%$ Abweichung vom Mittelwert (gepunktete Linie) für die zwei Diffusionsrichtungen. Die Abszisse beginnt nicht bei Null.

Anfangssteigung S_D und das Verhältnis D_∞/D_0 wichtiger ist als der Absolutwert der gemessenen Diffusivität.

4.3.5 Diffusionsmessungen an biologischem Gewebe

Die Diffusionsmessungen zur Zellgrößenbestimmung wurden, wie oben beschrieben, mit jeweils 9 Diffusionswichtungen für 18 Diffusionszeiten und in zwei Diffusionsrichtungen durchgeführt. Die Aufnahmedauer für den kompletten Datensatz mit allen Diffusionswichtungen, -zeiten und -richtungen betrug ungefähr 100 Minuten. Die relativ lange Meßdauer ist vor allem auf die große Zahl der Mittelungen bei langen Diffusionszeiten zurückzuführen. Ein Beispiel für eine Meßreihe mit konstanter Diffusionszeit und -richtung ist in Abbildung 4.20 auf der gegenüberliegenden Seite gezeigt. Abhängig von der lokalen effektiven Diffusivität nimmt die Bildintensität mit zunehmendem b -Wert ab.

Aus jedem dieser Datensätze läßt sich entweder global für das ganze Bild, für einzelne Regionen oder bildpunktweise der zugehörige effektive Diffusionskoeffizient bestimmen. Ein Indikator für die Genauigkeit der Messung ist die Linearität der logarithmierten Bildintensitäten, die benutzt werden, um mittels linearer Regression die Diffusivität zu bestimmen (siehe Abschnitt 2.3.5 auf Seite 36). Dieser Zusammenhang zwischen logarithmierter Intensität und Diffusionswichtung b ist in Abbildung 4.21 auf Seite 88 für je vier beispielhaft ausgewählte Diffusionszeiten in beide Diffusionsrichtungen gezeigt. Die Da-

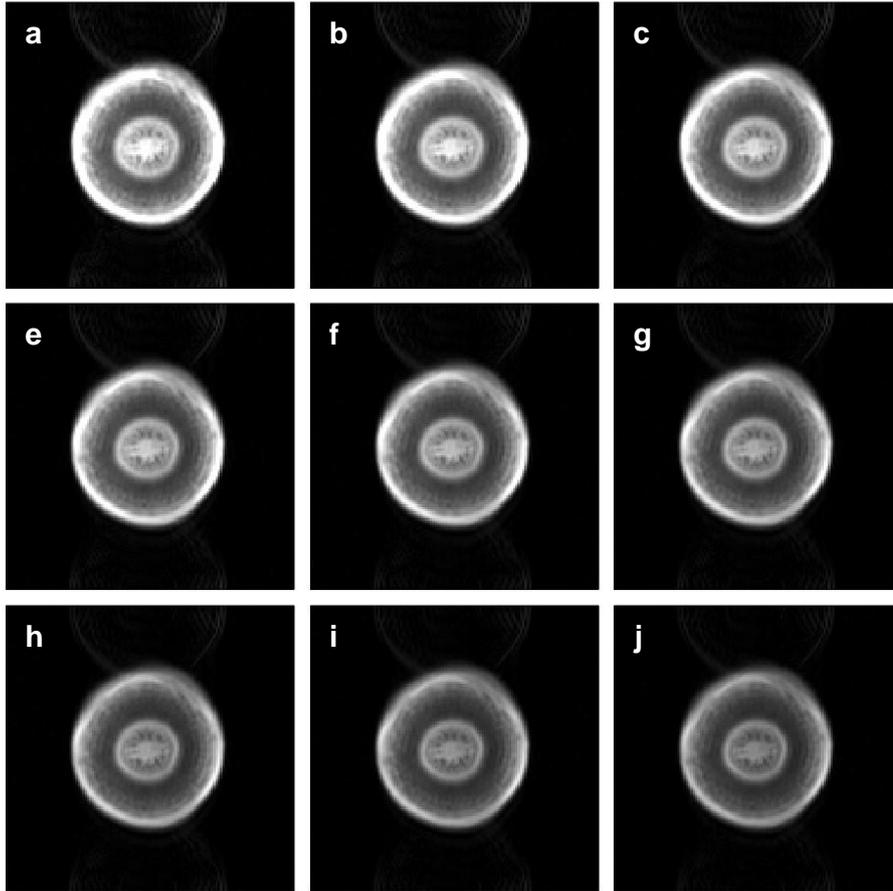


Abbildung 4.20: Beispiele für diffusionsgewichtete Messungen. Gezeigt ist ein Datensatz mit 9 äquidistanten b -Werten zwischen 0 s mm^{-2} (a) und 400 s mm^{-2} (j). Die Diffusionszeit bei dieser Messung betrug $\tau = 12,58 \text{ ms}$.

ten weisen eine sehr hohe Linearität auf; der Einfluß der eingeschränkten Diffusion zeigt sich in der variierenden Geradensteigung, deren Betrag für wachsende Diffusionszeiten abnimmt. In Abbildung 4.5 im Abschnitt 4.2.1 ist demonstriert, daß der Signalverlauf im Fall der eingeschränkten Diffusion für große b -Werte deutlich vom exponentiellen Verlauf abweicht. Die Linearität der Meßdaten zeigt jedoch, daß die b -Werte hinreichend klein gewählt sind und der Signalverlauf im (nahezu) exponentiellen Bereich bleibt.

4.3.6 Auswertung in Bildregionen

Die Zellgrößenbestimmung wurde zunächst für 7 Regionen durchgeführt, die in Abbildung 4.22 auf Seite 89 dargestellt sind. Für jede dieser Regionen wurde der effektive Diffusionskoeffizient $D_{\text{eff}}(\tau)$ in Abhängigkeit von der Diffusionszeit und für beide Diffusionsrichtungen (horizontal und vertikal) bestimmt; an die so erhaltenen Kurven wurde die vereinfachte Modellfunktion f nach Gleichung (4.2) angepaßt. Die berechneten effektiven Diffusivitäten und die angepaßten vereinfachten Modellfunktionen sind in den Abbildungen 4.23 bis 4.26 auf den Seiten 90 bis 91 graphisch dargestellt. Diese Kurven zeigen, daß

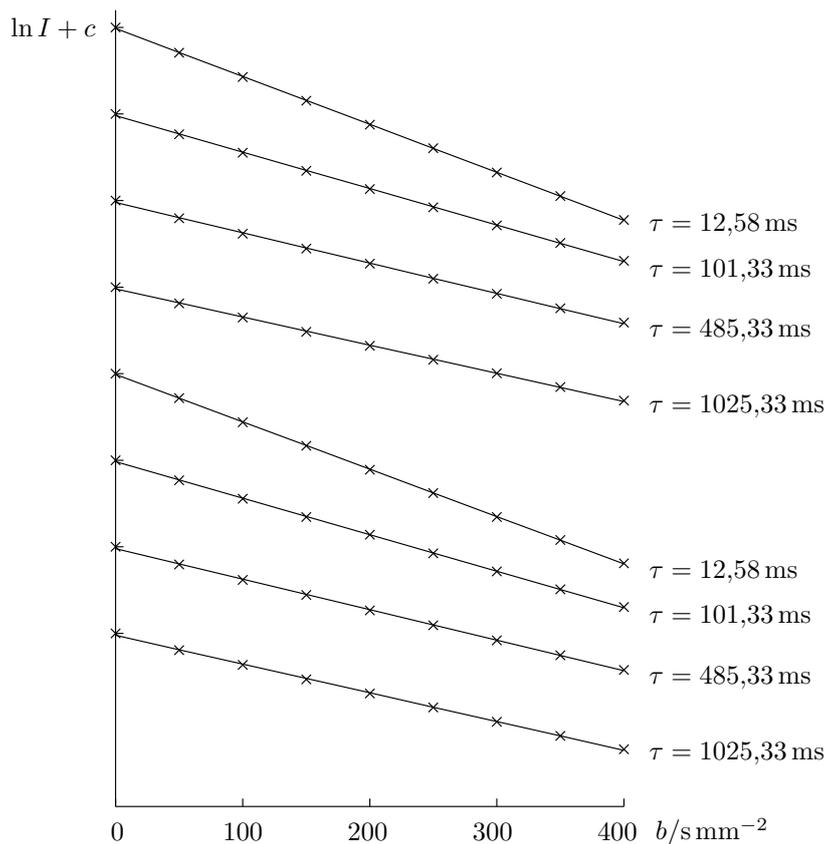


Abbildung 4.21: Linearität der Diffusionsdaten. Gezeigt sind die logarithmierten Intensitätsmittelwerte der Bilder aus Abbildung 4.20 auf der vorhergehenden Seite (ohne Hintergrundbereiche). Von oben nach unten sind ansteigende Diffusionszeiten aufgetragen; die oberen vier Datensätze sind in horizontaler Richtung diffusionsgewichtet, die unteren Datensätze in vertikaler Richtung. Durch die Datenpunkte ist jeweils die mittels linearer Regression berechnete Gerade gelegt. Die Kurven wurden nach dem Logarithmieren vertikal gegeneinander versetzt aufgetragen.

die Modellfunktion mit geeigneten Parametern gut an die Meßdaten angepaßt werden kann.

Der Verlauf der Kurven deutet bereits auf die zugrundeliegenden Zellgrößen hin. Je größer der Betrag der Kurvensteigung bei kleinen Diffusionszeiten ist, desto kleiner ist die Zellgröße. Kleine Zellen herrschen also in den Regionen 2, 3, 5 und 6 vor, während besonders in Region 4 die Zellen recht groß sind.

Vergleicht man die Kurven für die beiden Diffusionsrichtungen, so sieht man die auffälligsten Unterschiede in Region 1 und 7, also nahe am Rand. Der Verlauf der Diffusivitäten in Region 1 bei horizontaler Meßrichtung korrespondiert dabei mit dem Verlauf in Region 7 bei vertikaler Meßrichtung; ebenso entsprechen sich auch Region 7 (horizontal) und Region 1 (vertikal). Dies entspricht den Erwartungen bei Messungen in tangential orientierten Zellen in diesen Regionen, da sowohl die Regionen 1 und 7 wie auch die Diffusionsrichtungen um 90° gegeneinander rotiert sind.

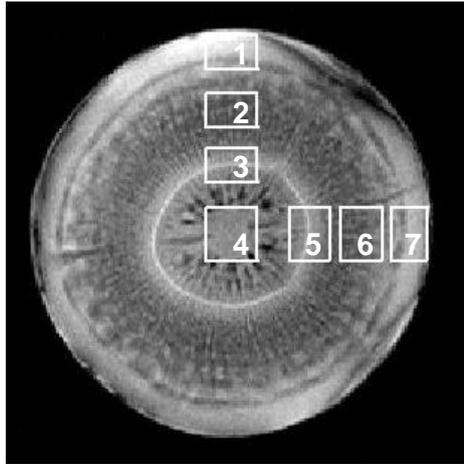


Abbildung 4.22: Bildregionen, in denen jeweils Zellgrößenmessung durchgeführt wurde.

Tabelle 4.6: Ergebnisse der Zellgrößenbestimmung in den Regionen aus Abbildung 4.22 in horizontaler und vertikaler Richtung.

	Region						
	1	2	3	4	5	6	7
horizontal							
$L/\mu\text{m}$	50,4	25,1	26,2	65,9	27,7	31,3	39,2
$D_0/\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$	1612	1562	1544	1717	1480	1572	1608
$P/\mu\text{m}^{-1}$	0,044	0,024	0,003	0,009	0,010	0,010	0,020
vertikal							
$L/\mu\text{m}$	35,8	29,6	28,3	70,2	24,7	35,8	52,7
$D_0/\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$	1619	1541	1536	1688	1436	1479	1587
$P/\mu\text{m}^{-1}$	0,028	0,021	0,004	0,009	0,006	0,014	0,038

Die quantitativ bestimmten Modellparameter für alle 7 Regionen sind in Tabelle 4.6 aufgeführt. Die berechneten Zellgrößen liegen zwischen ungefähr $25\ \mu\text{m}$ in den Regionen 2, 3, 5, 6 und $70\ \mu\text{m}$ im Zentrum. Die größten Differenzen zwischen den beiden Diffusionsrichtungen treten in den Randregionen 1 und 7 auf. Insgesamt stimmen die Zellgrößen gut mit den mikroskopisch bestimmten Größen aus Tabelle 4.5 auf Seite 82 überein. Durch die recht großen Regionen muß mit einer Mittelung der MR-technisch bestimmten Größen gerechnet werden, so daß zum Beispiel die gemittelte Zellgröße in Region 4 (Zentrum) kleiner ist als bei der mikroskopischen Bestimmung für die wesentlich kleinere Region a. Ebenso ist auch das Verhältnis von vertikaler zu horizontaler Größe etwa in Region 1 geringer als bei der optischen Messung in Region f, da letztere einen deutlich kleineren und randnäheren Bereich umfaßt.

Die berechneten Diffusivitäten D_0 liegen alle relativ homogen um $1600\ \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$; diese Unabhängigkeit vom Meßort entspricht der Annahme, daß die freie Diffusivität des Wassers nicht von der lokalen Struktur des Gewebes abhängt. Allerdings ist der Wert deutlich geringer als die freie Diffusivität des Wassers bei Raumtemperatur ($D_0 \approx 2000\ \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$);

4 Ortsaufgelöste Zellgrößenmessung

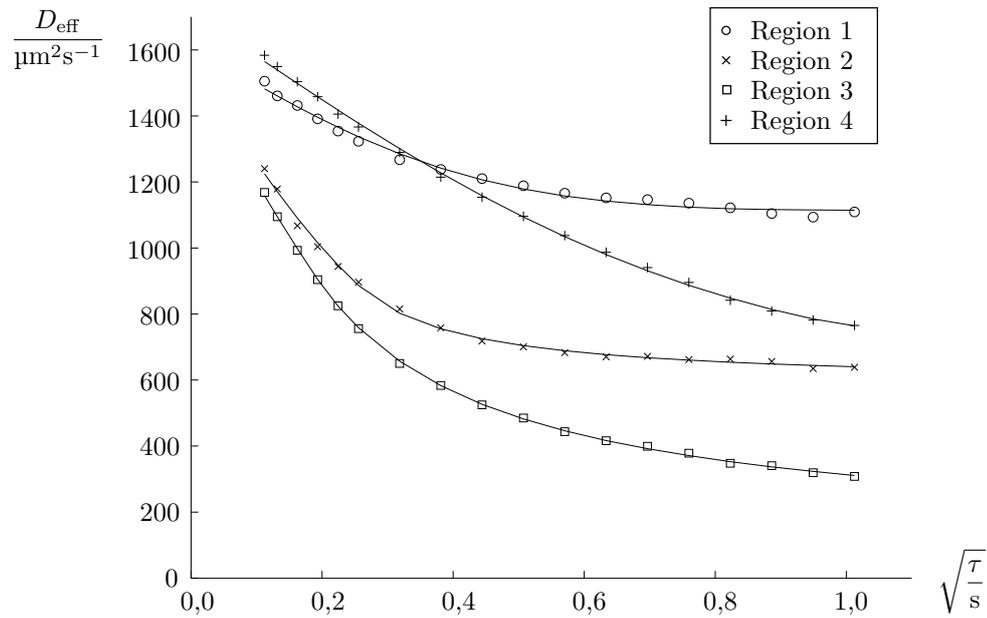


Abbildung 4.23: Effektive Diffusivität in horizontaler Richtung (Ausleserichtung) in den Regionen 1 bis 4 (vergleiche Abbildung 4.22). Durchgezogen eingezeichnet ist die angepaßte Modellfunktion zu den jeweiligen Meßpunkten.

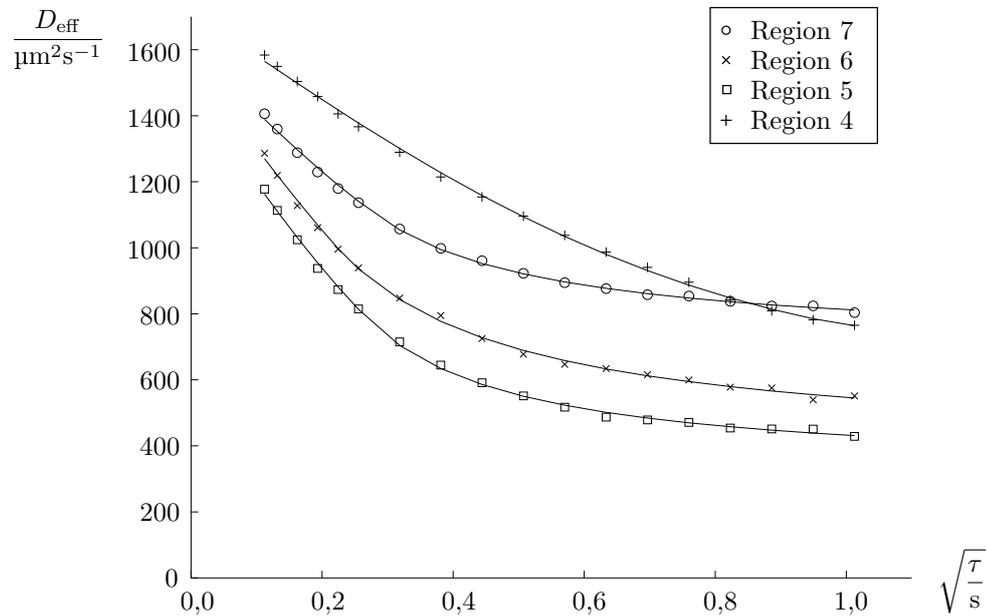


Abbildung 4.24: Effektive Diffusivität in horizontaler Richtung (Ausleserichtung) in den Regionen 4 bis 7 (vergleiche Abbildung 4.22). Durchgezogen eingezeichnet ist die angepaßte Modellfunktion zu den jeweiligen Meßpunkten.

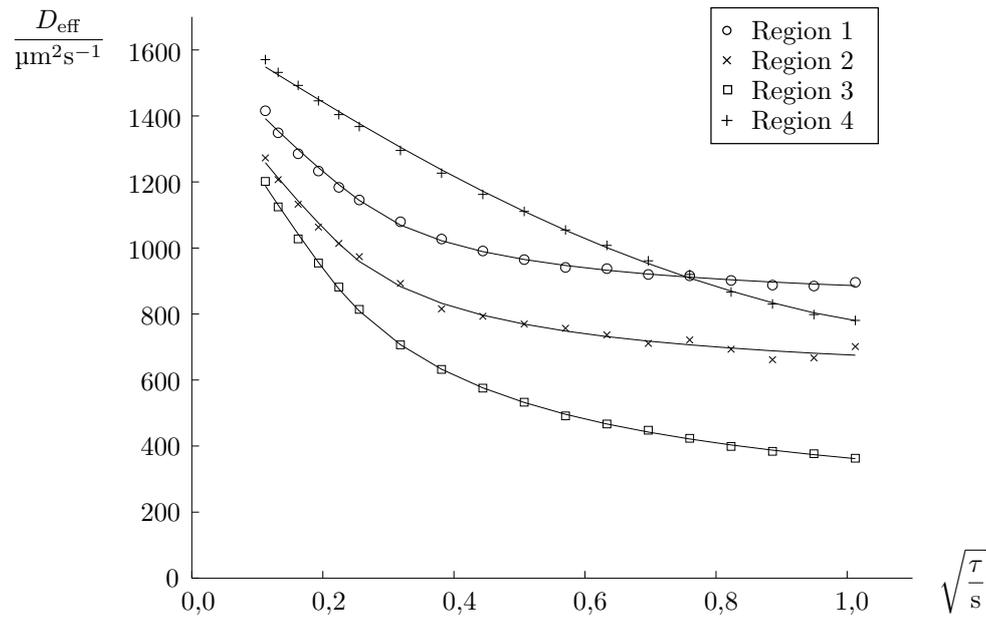


Abbildung 4.25: Effektive Diffusivität in vertikaler Richtung (Phasenkodierrichtung) in den Regionen 1 bis 4 (vergleiche Abbildung 4.22). Durchgezogen eingezeichnet ist die angepaßte Modellfunktion zu den jeweiligen Meßpunkten.

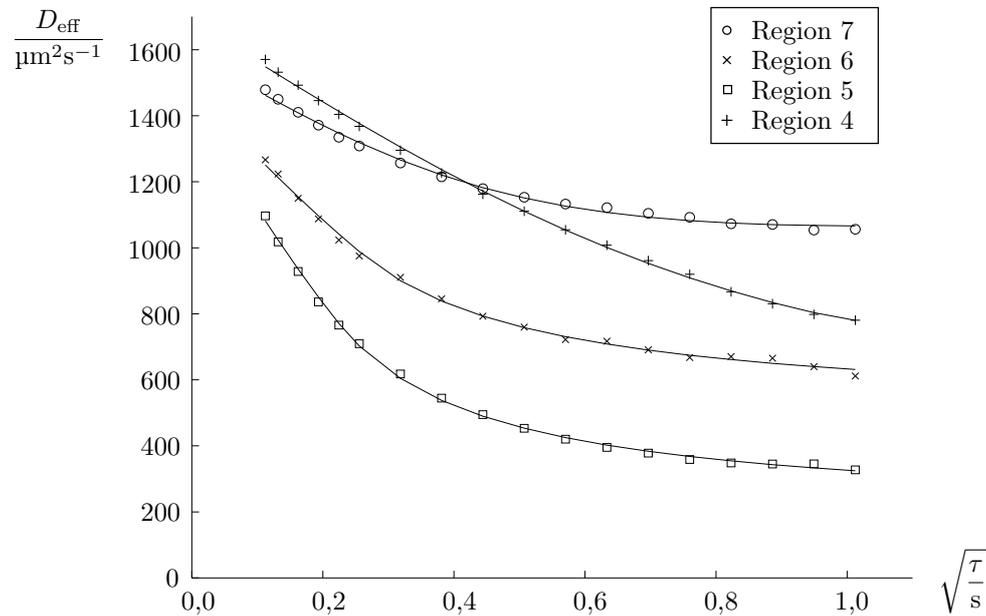


Abbildung 4.26: Effektive Diffusivität in vertikaler Richtung (Phasenkodierrichtung) in den Regionen 4 bis 7 (vergleiche Abbildung 4.22). Durchgezogen eingezeichnet ist die angepaßte Modellfunktion zu den jeweiligen Meßpunkten.

dies ist eventuell auf weitere Diffusionshindernisse im subzellulären Maßstab, etwa durch Zellorganellen oder Makromoleküle, zurückzuführen. Die berechneten Permeabilitäten unterscheiden sich deutlich im zentralen Bereich (Regionen 3 bis 5) und im randnahen Bereich; letzterer weist eine höherer Permeabilität auf. Vergleichswerte für die Permeabilitäten, die mit alternativen Methoden gemessen sind, liegen nicht vor.

4.3.7 Ortsaufgelöste Bestimmung der Zellgröße

Analog zu den Berechnungen für verschiedene Regionen wurden die Modellparameter auch bildpunktweise bestimmt. Zu diesem Zweck wurden zunächst Parameterbilder der effektiven Diffusivität für alle Diffusionszeiten berechnet; Beispiele dafür sind in Abbildung 4.27 auf der gegenüberliegenden Seite gezeigt. Die Daten in dieser Abbildung entsprechen den Meßwerten aus den Abbildungen 4.23 und 4.24; wie dort auch nimmt der effektive Diffusionskoeffizient mit anwachsender Diffusionszeit ab.

Aus der ortsabhängigen Funktion $D_{\text{eff}}(\tau; x, y)$ wurden nun bildpunktweise die Modellparameter D_0 , L und P bestimmt. Die Ergebnisse dieser Rechnung sind in Abbildung 4.28 auf Seite 94 gezeigt. Parameterbilder der freien Diffusivität D_0 sind in den Abbildungen 4.28a und b dargestellt. Die Variation in diesen Bildern ist relativ gering: Die Werte schwanken zwischen ungefähr $1300 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ und $1700 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$, liegen aber überwiegend um $1600 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$. Diese Ergebnisse stimmen mit den Werten überein, die im Abschnitt 4.3.6 für einzelne Regionen bestimmt wurden.

Die Zellgrößenverteilung, gezeigt in den Abbildungen 4.28c und d, weist deutlich größere Schwankungen auf. Die Werte liegen zwischen über $80 \mu\text{m}$ in Zentrumsnähe und unter $20 \mu\text{m}$ in der Mitte zwischen Zentrum und Rand. Insgesamt stimmen die Werte sehr gut mit den Ergebnissen aus den lichtmikroskopischen Messungen in Tabelle 4.5 auf Seite 82 überein. Eine Richtungsabhängigkeit der Zellgrößen ist besonders in Randnähe zu erkennen: In horizontaler Meßrichtung (Abbildung 4.28c) sind die Werte an Ober- und Unterkante des Schnittbildes vergrößert, während in vertikaler Meßrichtung (Abbildung 4.28d) die Werte links und rechts erhöht sind. Dieses Ergebnis ist konsistent mit der lichtmikroskopisch gemessenen tangentialen Ausrichtung der Zellen in Randnähe.

Die berechneten Permeabilitäten zeigen ebenfalls sehr große ortsabhängige Unterschiede; im Zentrum ist die Permeabilität deutlich geringer als in den anderen Bereichen. Ähnlich wie bei den Zellgrößen ist auch bei der Permeabilität eine gewisse Anisotropie zu erkennen: In Randnähe verhalten sich die Permeabilitäten diesbezüglich ganz ähnlich wie die Zellgrößen.

Um die Richtungsabhängigkeit und somit die Anisotropie der Modellparameter klarer darzustellen, wurden aus den Parameterbildern beider Meßrichtungen jeweils Differenzbilder berechnet; diese sind in Abbildung 4.29 auf Seite 95 gezeigt. Die Anisotropie der freien Diffusivität ist demnach sehr gering, insbesondere die relative Differenz bleibt überall sehr nahe bei Null.

Sehr deutlich wird dagegen die Anisotropie der Zellgröße in den Abbildungen 4.29c und d. Am Rand und stellenweise auch in unmittelbarer Nähe des Zentrums sind die Zellgrößen in tangentialer Richtung um bis zu $20 \mu\text{m}$ größer als in radialer Richtung. Gerade umgekehrte Verhältnisse findet man in einem dazwischenliegenden ringförmigen Gebiet, in dem die Zellen folglich radial orientiert sind. Diese Ergebnisse stimmen für den Randbereich prinzipiell gut mit den lichtmikroskopischen Messungen überein. Die mikroskopisch beobachtete noch stärkere Anisotropie ist auf einen sehr schmalen Bereich

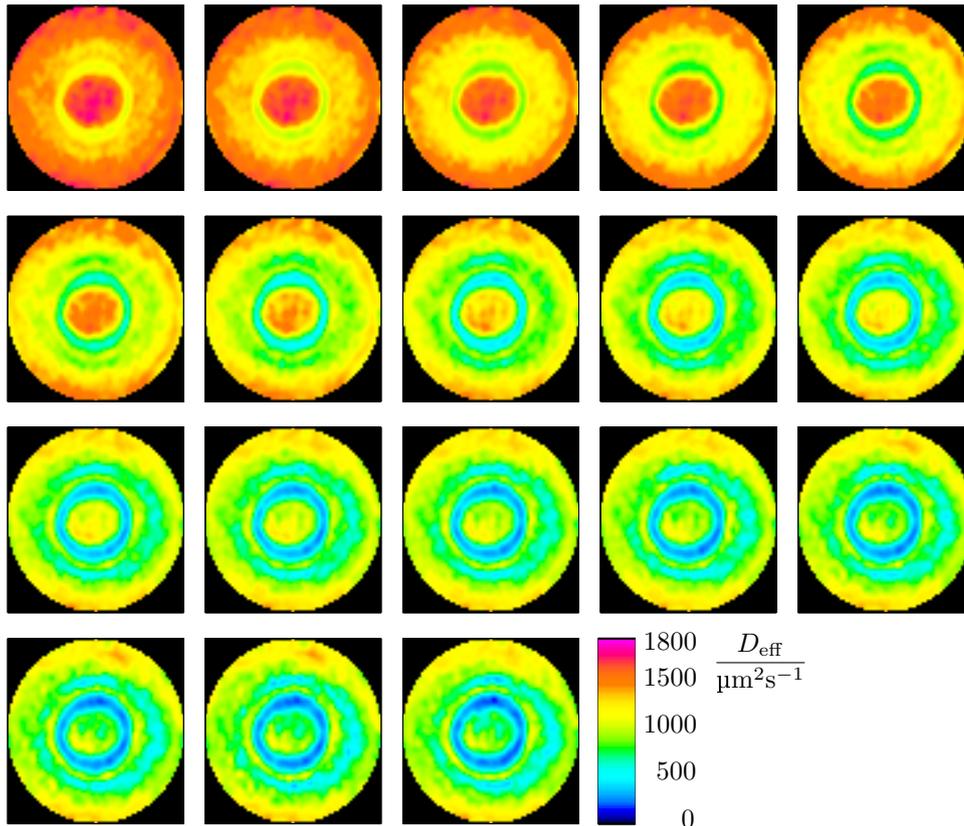


Abbildung 4.27: Parameterbilder der effektiven Diffusivität D_{eff} (ADC-Maps) für alle Diffusionszeiten von 12,58 ms bis 1025,33 ms (vergleiche Tabelle 4.4 auf Seite 81) und Diffusionswichtung in horizontaler Richtung. Die Diffusionszeit nimmt von links nach rechts und von oben nach unten zu.

direkt am Rand beschränkt; diese Randregion gibt wegen ihres geringen Wassergehalts zu wenig MR-Signal ab, als daß eine Zellgrößenmessung dort noch zuverlässig durchgeführt werden könnte. Randbereiche mit unzureichender Signalstärke wurden bei der Auswahl des Bildausschnitts, für den die Parameterbilder berechnet wurden, nicht mehr berücksichtigt. Die Anisotropie in den anderen Bereichen liegt lediglich bei maximal 20 % und somit unterhalb der Meßgenauigkeit der mikroskopischen Vergleichsmessungen.

Die Richtungsabhängigkeit der Permeabilität korrespondiert mit derjenigen der Zellgröße. Die sehr viel stärkeren Schwankungen der relativen Differenz in Abbildung 4.29f sind auf die nahe bei Null liegenden Absolutwerte zurückzuführen, die statistische Fehler bei der Differenzberechnung stark vergrößern.

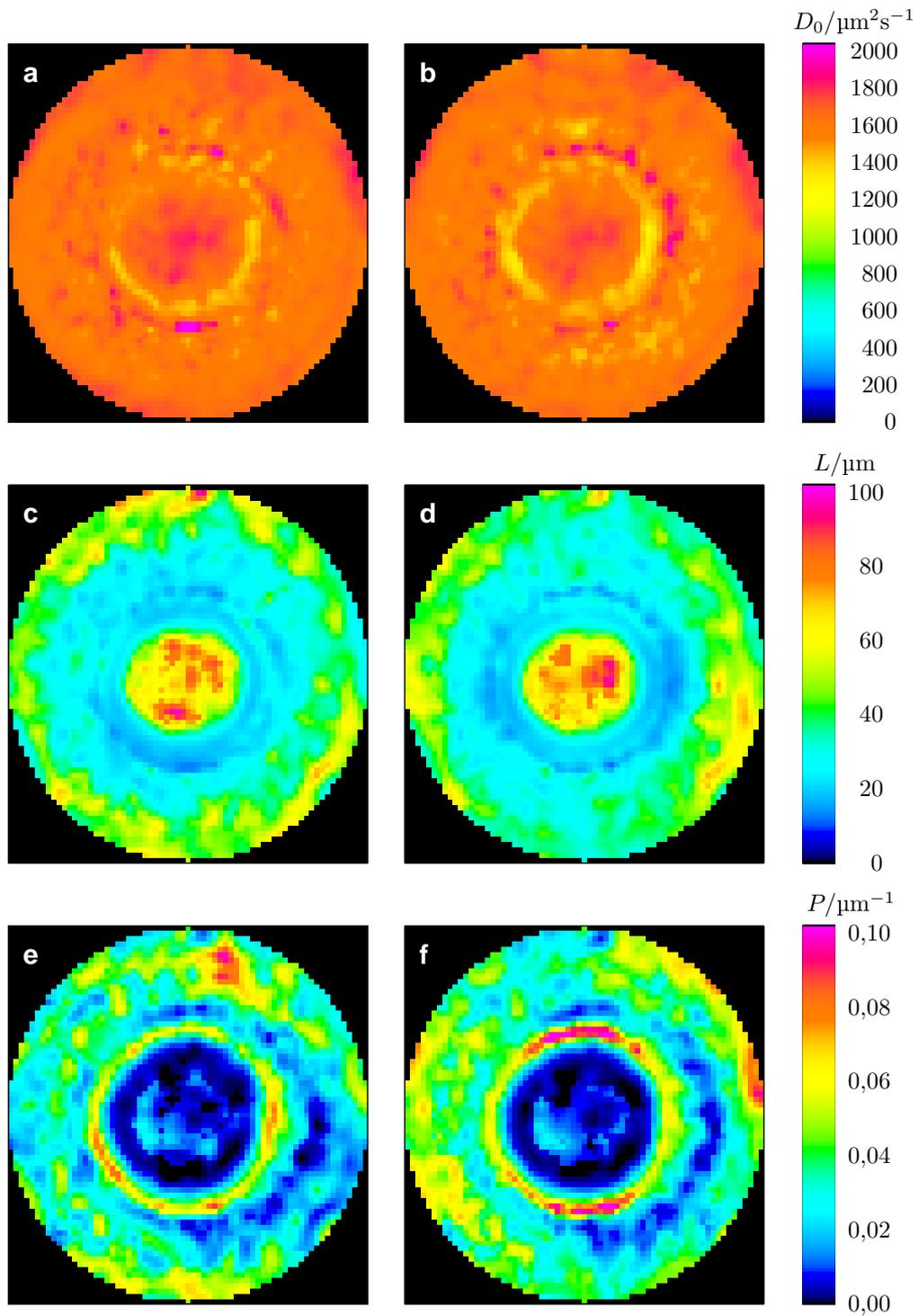


Abbildung 4.28: Parameterbilder der berechneten Modellparameter D_0 , L und P : links (a, c, e) für horizontale Meßrichtung und rechts (b, d, f) für vertikale Meßrichtung.

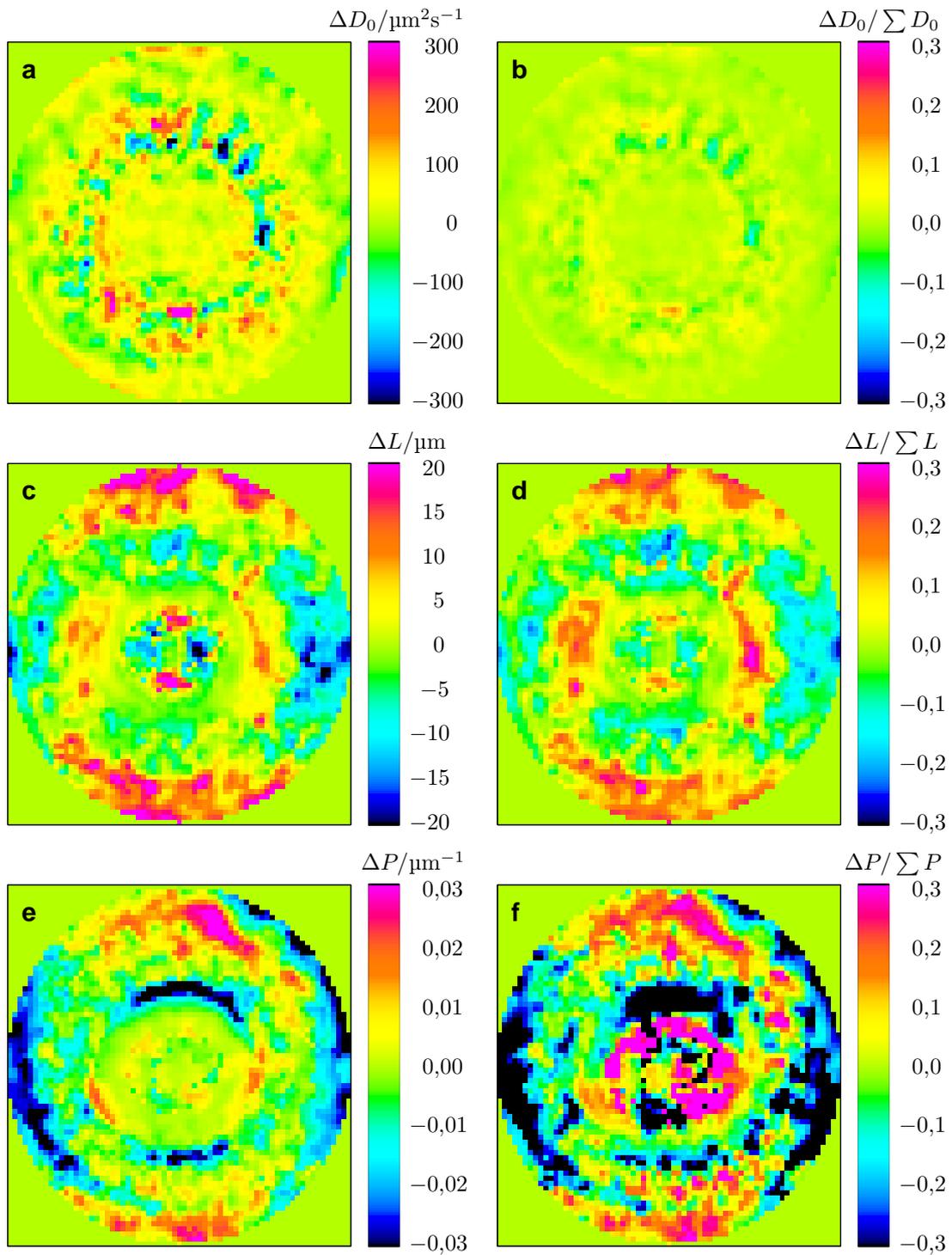


Abbildung 4.29: Absolute (a, c, e) und relative (b, d, f) Differenzbilder der Modellparameter D_0 , L und P beider Meßrichtungen. Die relative Differenz der Größen ist hier als $(A_{\text{hor}} - A_{\text{ver}})/(A_{\text{hor}} + A_{\text{ver}})$ definiert.

4.4 Diskussion

4.4.1 Mathematisches Modell

Das mathematische Modell, welches den Simulationsrechnungen und den Zellgrößenmessungen zugrunde liegt, geht auf Überlegungen von Tanner und Stejskal (1968) sowie von Tanner (1978) zurück; die hier benutzte Form des Modells wurde von Powles u. a. (1992) beschrieben und ist in Gleichung (2.36) angegeben. Im Gegensatz zu früheren Modellen geht hier die realistische Annahme ein, daß die Zellwände wasserdurchlässig sind, also eine von Null verschiedene Permeabilität haben. Die oben vorgestellten Ergebnisse zeigen, daß diese Annahme zur Beschreibung der Daten notwendig ist; die Meßwerte in den Abbildungen 4.23 bis 4.26 auf den Seiten 90 bis 91 weisen von Null verschiedene Grenzwerte D_∞ auf, die auf die Durchlässigkeit der Zellwände zurückzuführen sind.

Da dieses mathematische Modell, wie auch die früheren Modelle von Tanner, sehr aufwendig zu berechnen ist, muß ein vereinfachtes Verfahren eingesetzt werden, um die Modellparameter aus den Meßwerten zu bestimmen. Tanner hat 1978 zu diesem Zweck die drei Parameter D_0 , D_∞ und $\tau_{1/2}$ aus den Meßdaten bestimmt, aus welchen er dann wiederum die Zellgröße L und die Permeabilität P abgeleitet hat. Er geht in seinen Veröffentlichungen allerdings nicht darauf ein, welches Verfahren er einsetzt, um die Größen D_0 , D_∞ und $\tau_{1/2}$ möglichst zuverlässig aus den Meßdaten zu bestimmen.

Trotz der seit dieser Zeit wesentlich gestiegenen Leistung verfügbarer Rechnersysteme ist auch heute noch die exakte Berechnung der effektiven Diffusionskoeffizienten über Gleichung (2.36) zu aufwendig, um sie zur Anpassung der gesuchten Parameter an die Meßdaten zu benutzen. Mit optimierten Algorithmen mag dies zwar für die Berechnung der gemittelten Parameter einer *Region* möglich sein, will man aber ganze *Parameterbilder* mit vielen Tausend Bildpunkten berechnen, so ist die Rechenzeit dafür nicht akzeptabel. Deshalb geht auch die in dieser Arbeit beschriebene Methode zur Zellgrößenbestimmung den Umweg über die Bestimmung der asymptotischen Diffusivitäten D_0 und D_∞ und der Anfangssteigung S_D der Kurve $D_{\text{eff}}(\sqrt{\tau})$. Das vorgeschlagene Verfahren, diese drei Größen über eine vereinfachte Modellfunktion zu bestimmen, hat den Vorteil, daß bei der Anpassung der Modellfunktion an die Meßdaten *alle* Meßwerte berücksichtigt werden. Die Zuverlässigkeit der so bestimmten Werte D_0 , D_∞ und S_D steigt also mit der Gesamtzahl der Meßpunkte τ an. Außerdem ist es mit dieser extrapolierenden Modellfunktion möglich, die Werte D_0 , D_∞ und S_D auch dann zu bestimmen, wenn der Bereich der gemessenen Diffusionszeiten τ nicht so umfassend ist, daß sich D_0 und D_∞ direkt aus den Meßdaten ablesen lassen.

Die Ergebnisse in Tabelle 4.6 auf Seite 89 und die Parameterbilder 4.28 auf Seite 94 belegen, daß dieses Verfahren für die Zellgrößen in Karotten Ergebnis liefert, die sehr gut mit den lichtmikroskopischen Messungen gemäß Tabelle 4.5 auf Seite 82 übereinstimmen. Derartige ortsaufgelösten Abbildungen der Zellgröße aus dem Inneren von biologischem Gewebe sind mit den Parameterbildern 4.28 erstmals berechnet worden.

Geht man davon aus, daß die Rechenleistung verfügbarer Computer in Zukunft weiterhin so anwächst wie bisher, so wird es sicherlich bald möglich werden, mit zeitoptimierten Algorithmen eine exakt berechnete Kurve $D_{\text{eff}}(\tau; D_0, L, P)$ an die Meßdaten anzupassen und so den Umweg über die vereinfachte Modellfunktion zu sparen. Bis dahin bietet die hier beschriebene Methode aber eine Möglichkeit, die Zellgröße in vertretbarer Rechenzeit bildpunktweise zu bestimmen.

Ein anderer Ansatz, der häufig zur Abschätzung von Zellgrößen eingesetzt wurde, nutzt dazu die Diffusionsstrecke $x = \sqrt{nD_{\text{eff}}\tau}$. Über die Wahl des Faktors n besteht jedoch keine Einigkeit, Werte zwischen 2 und 12 finden sich in der Literatur (Callaghan 1991; Knauss u. a. 1996, 1999; Anderson u. a. 1996; Pfeuffer u. a. 1998b, a); gelegentlich wird die Diffusionsstrecke auch über die freie Diffusivität D_0 anstelle von D_{eff} berechnet (Anisimov u. a. 1998). Alle diese Anwendungen führen aber nur dann zu einer von der Diffusionszeit unabhängigen Zellgröße, wenn die Permeabilität der Zellwände Null ist, andernfalls wächst die Diffusionsstrecke mit der Diffusionszeit unbeschränkt an. Deshalb ist dieses Vorgehen nur in bestimmten Spezialfällen mit undurchlässigen Zellwänden anwendbar und kann sonst lediglich Näherungswerte für die Zellgröße liefern.

Ebenfalls auf die Diffusionsstrecke x führt der Ansatz über \mathbf{q} -Raum-Messungen, aus denen sich durch Fouriertransformation die Wahrscheinlichkeitsverteilung $\tilde{p}(x, \tau)$ berechnen läßt. Damit ergeben sich auch ähnliche Nachteile wie oben beschrieben, wenn die Zellmembranen nicht undurchlässig sind. Eine unmittelbare Zellgrößenbestimmung ist in diesem Fall nicht möglich, stattdessen ist die Anpassung eines mathematischen Modells an diese Wahrscheinlichkeitsverteilung erforderlich; dies könnte prinzipiell mit den in Abbildung 4.4 auf Seite 67 gezeigten Daten erfolgen. Bisher ist eine Zellgrößenanalyse auf diese Weise noch nicht durchgeführt worden, allerdings berechneten Assaf u. a. (2000) ortsaufgelöste Parameterbilder der Wahrscheinlichkeitsverteilung $\tilde{p}(x, \tau)$.

4.4.2 Experimentelle Methode

Grundlage der Zellgrößenbestimmung mit Mitteln der MRT ist die Akquisition einer Serie von diffusionsgewichteten Bildern über einen großen Bereich von Diffusionszeiten τ . Prinzipiell lassen sich dazu beide im Abschnitt 2.3.2 auf Seite 32 beschriebenen Sequenztypen (basierend auf der Aufnahme von Spinechos beziehungsweise stimulierten Echos) einsetzen. In beiden Fällen ist das Vorgehen ähnlich, um sehr kurze Diffusionszeiten zu erzielen: Die Diffusionsgradienten selbst müssen möglichst kurz und stark sein und das Intervall zwischen den Diffusionsgradienten muß minimiert werden. Letzteres bedeutet, daß die eingestrahlten RF-Pulse ebenfalls sehr kurz sein sollten. Abhängig von den Relaxationszeiten der untersuchten Probe und den benötigten Diffusionszeiten weisen beide Verfahren Vor- und Nachteile auf.

Spinecho

Bei diffusionswichtenden Sequenzen mit Spinecho (Abbildung 2.16(a) auf Seite 33) ist die maximale Diffusionszeit durch die T_2 -Relaxation limitiert, da die Echozeit T_E länger als die Summe $\Delta + \delta$, insbesondere also länger als die Diffusionszeit τ gewählt werden muß. Typische T_2 -Zeiten in biologischem Gewebe liegen zwischen 30 ms und 300 ms, so daß auch die maximale Diffusionszeit in dieser Größenordnung liegen muß. Bei längeren Echozeiten wird das Signal zum Zeitpunkt der Auslese durch den exponentiellen Zerfall zu schwach; indem man viele Akquisitionen mittelt, läßt sich das SNR zwar wieder verbessern, jedoch steigt dabei die Meßzeit quadratisch mit der Erhöhung des SNRs.

Will man die Spinechosequenz bei verschiedenen Diffusionszeiten einsetzen, so hat man die Möglichkeit, entweder die Echozeit immer minimal zu halten, sie also mit der Diffusionszeit im Laufe der Meßreihe ansteigen zu lassen, oder die Echozeit konstant, an die maximale Diffusionszeit angepaßt, zu wählen. Das erste Verfahren bietet immer

das maximal mögliche Verhältnis von Signal zu Rauschen, aber durch die variierende Echozeit können systematische Fehler der gemessenen effektiven Diffusivität auftreten. So ist es beispielsweise möglich, daß in biologischem Gewebe Wassermoleküle in unterschiedlichen mikroskopischen Umgebungen verschiedene transversale Relaxationszeiten und gleichzeitig verschiedene Diffusionskoeffizienten aufweisen. Ändert man nun während der Diffusionsmessung die Echozeit, so verschiebt man die Gewichtung zwischen diesen Wassermolekülbeständen und mißt deshalb scheinbar eine Änderung der Diffusivität mit der Diffusionszeit. Dieser Effekt ist jedoch völlig unabhängig von der eingeschränkten Diffusion, die eigentlich untersucht werden sollte.

Es ist deshalb empfehlenswert, in einer Meßreihe über verschiedene Diffusionszeiten τ eine einheitliche Echozeit T_E zu wählen und lediglich den zeitlichen Abstand und die Stärke der Diffusionsgradienten zu variieren. Auf diese Weise lassen sich systematische Fehler bei der Bestimmung der effektiven Diffusionskoeffizienten ausschließen; ein Nachteil ist jedoch das reduzierte SNR bei kleinen Diffusionszeiten, welches durch Mittelung vieler Akquisitionen kompensiert werden muß und somit längere Meßzeiten erfordert.

Stimuliertes Echo

Bei diffusionswichtenden Sequenzen mit stimuliertem Echo (Abbildung 2.16(b) auf Seite 33) ist die maximale Diffusionszeit durch die Summe von T_1 - und T_2 -Relaxation limitiert. In biologischem Gewebe mit typischen longitudinalen Relaxationszeiten zwischen 500 ms und 1000 ms können daher mit diesem Sequenztyp deutlich längere Diffusionszeiten gemessen werden als mit der Spinechosequenz. Während bei letzterer jedoch nur ein RF-Puls zwischen den Diffusionsgradienten liegt, sind zur Erzeugung des stimulierten Echos zwei RF-Pulse erforderlich; daher sind die minimalen Diffusionszeiten geringfügig länger.

Im Gegensatz zur Spinechosequenz, bei der sich Echozeit T_E und Diffusionszeit τ unabhängig voneinander wählen lassen, solange $\tau \lesssim T_E$ gilt, muß die Mischungszeit T_M abhängig von der Diffusionszeit geändert werden, da hier $T_M \lesssim \tau \lesssim T_M + T_E$ gilt. Um einen großen Bereich von Diffusionszeiten τ abdecken zu können, ohne T_M zu variieren, müßte also T_M sehr klein gewählt werden, wodurch sich die Vorteile des stimulierten Echos nicht mehr nutzen ließen. Durch die Änderung von T_M während der Meßreihe entstehen ähnliche Probleme, wie sie oben für die Spinechosequenz mit variierender Echozeit beschrieben wurde, die sich aber in diesem Fall nicht umgehen lassen. Eine von Knauss u. a. (1999) vorgeschlagene Pulssequenz kombiniert einen initialen 180° -Inversionspuls mit der Auslese des stimulierten Echos, um so die T_1 -Relaxation für verschiedene Mischungszeiten konstant zu halten. Eine genauere Analyse dieser Sequenz zeigt jedoch, daß dies nicht für Systeme mit verschiedenen longitudinalen Relaxationszeiten (also zum Beispiel für biologisches Gewebe) funktioniert, da die Intensität in der Mischungszeit mit $\exp(-T_M/T_1)$ gegen Null geht, während im Inversionsintervall die Intensität den Verlauf $1 - 2 \exp(-T_1/T_1)$ und somit einen Nulldurchgang hat (vergleiche Abbildung 2.8 auf Seite 21).

Eine diffusionswichtende Sequenz, die das stimulierte Echo ausliest, ist also vorzugsweise dann einzusetzen, wenn lange Diffusionszeiten erforderlich sind und keine getrennten Spinpopulationen vorliegen, die sich in ihrer T_1 -Relaxationszeit und gleichzeitig auch in ihrer Diffusivität unterscheiden. Diese letzte Forderung ist leider kaum im unabhängigen Experiment zu überprüfen.

Bei den hier beschriebenen Messungen an Karotten wurde eine Sequenz mit Anregung des stimulierten Echos eingesetzt, weil die lichtmikroskopischen Messungen auf relativ große Zellen hindeuteten. Eine grobe Abschätzung der erforderlichen Diffusionszeiten über die Beziehung $L \lesssim \sqrt{2D_0\tau}$ führt mit $L \approx 50 \mu\text{m}$ und $D_0 \approx 2000 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ zu $\tau \gtrsim 625 \text{ ms}$. Diese Diffusionszeit liegt deutlich über den gemessenen T_2 -Relaxationszeiten zwischen 70 ms und 200 ms, so daß eine Spinechosequenz für die Messungen nicht mehr in Frage kommt. Die Ergebnisse der Messungen zeigen, daß die Meßkurven in den Abbildungen 4.23 bis 4.26 auf den Seiten 90 bis 91 sehr gut mit der Theorie für die eingeschränkte Diffusion übereinstimmen, so daß die oben beschriebenen systematischen Fehler durch unterschiedliche Spinpopulationen wohl vernachlässigbar sind. In der eingesetzten Diffusionssequenz konnte wegen des leistungsfähigen Gradientensystems die Dauer der Diffusionsgradienten auf 4 ms beschränkt werden. Die Länge der eingestrahlten RF-Pulse wurde verglichen mit den Standardanwendungen von 2 ms auf 1 ms reduziert. Auf diese Weise konnten minimale Diffusionszeiten von 12,58 ms bei einer Diffusionswichtung von maximal 400 s mm^{-2} erzielt werden.

Der Einsatz einer Sequenz mit Spinechoauslese empfiehlt sich, wenn die untersuchten Zellgrößen noch kleiner als in der Karotte sind. Mit Zellgrößen um $20 \mu\text{m}$ ergibt die oben aufgeführte Berechnung benötigte Diffusionszeiten $\tau \gtrsim 100 \text{ ms}$. In dieser Größenordnung läßt sich die Spinechosequenz noch sehr gut einsetzen und hat neben konstanten Zeitparametern auch den Vorteil, daß sich kürzere minimale Diffusionszeit im Bereich um $\tau \lesssim 10 \text{ ms}$ erzielen lassen.

Sind in derartigen Systemen mit relativ kleinen Zellgrößen noch geringere Diffusionszeiten erforderlich, so kann man dies erreichen, indem man veränderte Anordnungen der Diffusionsgradienten und der RF-Pulse benutzt. Bipolare Diffusionsgradienten lassen sich unmittelbar, das heißt ohne trennende RF-Pulse aneinandersetzen und eventuell mehrfach wiederholen, um so – bei sehr kurzen Diffusionszeiten – die Diffusionswichtung zu erhöhen. Prinzipiell ist es auch möglich, in einer Meßreihe über einen großen Bereich von Diffusionszeiten verschieden Meßverfahren, wie (multiple) bipolare Diffusionsgradienten, Spinechosequenzen und Sequenzen mit stimuliertem Echo zu kombinieren. Dabei tritt jedoch die Schwierigkeit auf, daß die verschiedenen Verfahren sehr exakt kalibriert werden müssen, um konsistente Daten zu liefern; andernfalls können beim Übergang von einer Methode zur anderen Sprünge in den Meßwerten auftreten. Aus diesem Grund wurde bei den hier durchgeführten Messungen über den gesamten Meßbereiche nur ein Meßverfahren eingesetzt.

4.4.3 Anwendbarkeit auf biologische Systeme

Das zur Zellgrößenbestimmung eingesetzte mathematische Modell enthält eine Reihe deutlicher Vereinfachungen, um den Rechenaufwand nicht übermäßig ansteigen zu lassen. So handelt es sich zum Beispiel um ein eindimensionales Modell, mit dem jedoch Meßdaten aus dreidimensionalen Zellverbänden analysiert werden. Dadurch kommt es zu Abweichungen zwischen Modell und dem untersuchten Objekt, deren Größe unter anderem von der Form und der Ausrichtung der Zellen abhängt.

Das eindimensionale Modell korrespondiert insofern gut mit dem Meßverfahren, als daß mit diesem die Diffusion, also die Ortsveränderung der Wassermoleküle, auch nur in eine Richtung gemessen wird. Geht man von quaderförmigen Zellen aus, die mit einer Achse in die Diffusionsmeßrichtung orientiert sind, so entspricht die durchgeführte

Messung tatsächlich genau einer eindimensionalen Messung in einem System permeabler Membranen, deren Abstand der Zellgröße in Meßrichtung entspricht. Derartige Zellen könnte man mit dem beschriebenen Verfahren und Messungen in drei orthogonale Raumrichtungen exakt ausmessen. Erste Schwierigkeiten bei der Interpretation der Meßdaten entstehen jedoch schon, wenn die quaderförmigen Zellen nicht parallel zur Meßrichtung orientiert sind, da dann die freie Diffusionsstrecke parallel zur Meßrichtung innerhalb der Zelle davon abhängt, wo in der Zelle sie bestimmt wird.

Ebenfalls keine einheitliche Zellgröße in Meßrichtung, sondern eine kontinuierliche Verteilung von freien Diffusionsstrecken liegt bei abgerundeten Ecken oder – im Extremfall – kugelförmigen Zellen vor. Bei solchen Zellformen treffen viele Moleküle früher auf die Zellwände als in parallel zur Meßrichtung ausgerichteten quaderförmigen Zellen gleichen Durchmessers; die aus den Meßwerten berechneten Zellgrößen werden deshalb systematisch zu klein erscheinen. Für kugelförmige Zellen kann man einen Korrekturfaktor abschätzen, indem man die mittlere Höhe einer Halbkugel mit ihrem Radius R vergleicht. Diese mittlere Höhe ist $\frac{2}{3}R$, so daß die berechneten Zellgrößen mit $\frac{3}{2}$ zu multiplizieren wären, um den Kugeldurchmesser zu erhalten.

Die lichtmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 4.15 auf Seite 83 zeigen, daß die Zellen im untersuchten Gewebe meist unregelmäßig geformt sind und weder kugelförmig noch genau quaderförmig sind. Mit einer gewissen systematischen Abweichung in der berechneten Zellgröße muß also gerechnet werden, diese sollte jedoch geringer sein als der Faktor $\frac{3}{2}$ für kugelförmige Zellen. Der Vergleich der Zellgrößen in Abbildung 4.28 auf Seite 94 und in Tabelle 4.5 auf Seite 82 zeigt eine sehr gute Übereinstimmung beider Größen; geringfügig zu kleine Zellgrößen in den MR-Messungen sind möglich, aber aufgrund der recht hohen Standardabweichungen der lichtmikroskopischen Messungen nicht eindeutig nachzuweisen.

Ein weiteres Problem, welches bei nicht-quaderförmigen Zellen auftreten kann, sind Volumenanteile außerhalb des Zellinnenraums; das heißt, man muß Intra- und Extrazellularraum unterscheiden. Die Aufnahmen in Abbildung 4.15 zeigen, daß in den untersuchten Karotten die Zellen nahezu vollständig das Volumen ausfüllen und der Extrazellularraum vernachlässigt werden kann. Dies ist jedoch zum Beispiel nicht mehr der Fall in tierischem Hirngewebe, in welchem signifikante Anteile des Wassers, und somit der signalgebenden Protonen, außerhalb der Zellen vorkommen. Die Strecken, die Moleküle ungehindert durch Zellwände diffundieren können, unterscheiden sich im allgemeinen für intra- und extrazelluläres Wasser, so daß die Meßdaten schwieriger zu interpretieren werden, da in ihnen beide Anteile überlagert sind. Je nach geometrischer Anordnung der Zellen kann die Diffusion für das extrazelluläre Wasser fast vollständig uneingeschränkt sein. Zusätzlich erschwerend kann hinzukommen, daß sich die freien Diffusivitäten D_0 in Intra- und Extrazellularraum unterscheiden, beispielsweise durch Zellorganellen oder Makromoleküle innerhalb der Zellen. Auch verschiedene Relaxationszeiten können für intra- und extrazelluläres Wasser auftreten.

Um einige oder alle derartige Faktoren berücksichtigen zu können, sind wesentlich aufwendigere mathematische Modelle als das hier benutzte erforderlich. Ein erster Schritt könnte in einem eindimensionalen Modell zwei alternierende Wasserkompartimente beschreiben, die sich in Diffusivität, Relaxation und Größe unterscheiden. Um die Zellformen und komplexere geometrische Strukturen von intra- und extrazellulärem Raum zu modellieren, wären mindestens zweidimensionale Modelle erforderlich. In die gleiche Richtung muß das Modell erweitert werden, um komplexere Systeme zu beschreiben, die verschie-

dene Zellarten enthalten, welche sich zum Beispiel in der Größe oder in der Permeabilität der Zellwände unterscheiden.

Es ist auf Grundlage der bisherigen Messungen noch nicht abzusehen, wieviele Informationen und Modellparameter aus den hier benutzten Meßkurven $D_{\text{eff}}(\tau)$ bestimmt werden können. Vermutlich müssen aber mit zunehmender Anzahl der Modellparameter auch weitere Meßparameter gefunden werden. Beispielsweise könnten Messungen mit Spinechosequenzen bei verschiedenen Echozeiten wiederholt werden, oder es könnten cg-, ct- und cb-Experimente durchgeführt werden, aus deren gemeinsamer Auswertung die Modellparameter gewonnen werden. Bei einer größeren Anzahl von Modell- und Meßparametern wächst jedoch auch die Meßzeit weiter an. Für eine Anwendung *in vivo* ist daher die Beschränkung auf ein einfacheres Modell, welches weniger Messungen erfordert, vorzuziehen.

Solche *In-vivo*-Messungen am Tier wären der nächste Schritt, um die Anwendungsgebiete der Meßmethode zu erweitern. Ob dies mit dem einfachen mathematischen Modell, welches für die oben beschriebenen Messungen eingesetzt wurde, möglich ist, wird sich im Experiment zeigen müssen. Da typische Hirnzellen deutlich kleiner sind als die untersuchten Pflanzenzellen, sind auch weniger lange Diffusionszeiten für die Zellgrößenmessung erforderlich. Für derartige Messungen bietet sich also der Einsatz von Spinechosequenzen an. Im Gegensatz zu Pflanzenmessungen muß jedoch bei Messungen am Tier mit Bewegungen durch Herzschlag und Atmung gerechnet werden. Dies bedeutet, daß eine Verbesserung des SNRs durch die Mittelung der komplexen Daten nicht länger möglich ist; stattdessen können die Betragsdaten gemittelt und eines der in Kapitel 3 beschriebenen Korrekturverfahren eingesetzt werden.

Bei *In-vivo*-Messungen an Tieren oder an Menschen ist die Gesamtmeßdauer ein limitierender Faktor. Die in dieser Arbeit beschriebenen Messungen sind mit ungefähr 100 Minuten sehr lang, enthalten jedoch noch verschiedene Ansatzpunkte, um die Meßdauer zu verringern. Zunächst einmal ist die Anzahl der Mittelungen möglichst gering zu wählen, so daß sich ein gerade noch ausreichendes SNR ergibt. Die Repetitionszeit kann, allerdings ebenfalls auf Kosten des SNRs, reduziert werden. Eine exakte Bestimmung der effektiven Diffusionskoeffizienten ist auch mit weniger als 9 Diffusionswichtungen möglich; die optimale Kombination aus Repetitionszeit und der Anzahl der Mittelungen und Diffusionswichtungen muß experimentell ermittelt werden. Auch die Zahl der verschiedenen Diffusionszeiten τ , für welche die effektiven Diffusivitäten bestimmt werden, kann reduziert werden. Zu beachten ist dabei, daß einerseits hinreichend viele kurze Diffusionszeiten gemessen werden, um D_0 und die Anfangssteigung S_D ermitteln zu können, und andererseits auch einige lange Diffusionszeiten zur Bestimmung von D_∞ im Meßprotokoll enthalten sind. Für mittlere Diffusionszeiten sind dagegen vermutlich weniger dicht liegende Meßpunkte ausreichend. Optimiert man alle diese Parameter im Hinblick auf die Meßzeit, so sollte sich die Meßdauer für Tiermessungen auf weniger als 30 Minuten reduzieren lassen.

Derartige Tierexperimente wären von grundlegendem Interesse in der Medizin und Biologie, weil damit nicht-invasiv und ohne Nebenwirkungen die Zellgrößen im Inneren des Organismus gemessen werden könnten. Außerdem bieten sich diese Messungen an, um zum Beispiel die zytotoxischen Effekte bei Ischämien, also Zellschwellungen oder Änderungen der Zellmembranpermeabilität, im Tiermodell genauer zu untersuchen. Schließlich können mit diesen Messungen weitere Informationen über die Eigenschaften der effektiven Diffusivität in biologischem Gewebe gewonnen werden. Bis heute sind viele Eigenschaf-

4 Ortsaufgelöste Zellgrößenmessung

ten der Selbstdiffusion des Wassers im Gewebe zwar bekannt, aber der Zusammenhang zwischen der freien Diffusivität von Wassermolekülen, den vielfältigen Gewebeeigenschaften und den gemessenen effektiven Diffusionskoeffizienten im Gewebe ist erst ansatzweise erforscht.

5 Zusammenfassung

Mit Magnetresonanzexperimenten lassen sich spektroskopisch oder ortsaufgelöst zahlreiche physikalische, chemische oder physiologische Parameter messen. Eines von vielen Meßverfahren auf der Grundlage der nuklearen Magnetresonanz (MR) ist die diffusionsgewichtete MR-Messung. Diese Methode ermöglicht es, die Selbstdiffusion, also die Brownschen Molekularbewegung beispielsweise von Wasser im untersuchten Objekt zu bestimmen. Das Verfahren basiert auf einer diffusionsabhängigen Signalabschwächung, über deren Messung der Diffusionskoeffizient bestimmt werden kann. Diese Signalabschwächung hängt von der Diffusionswichtung b und der Ortsveränderung der Einzelspins während der Diffusionszeit τ ab, die für die Messung gewählt wurde. Bei frei diffundierenden Flüssigkeiten ist der aus dieser Signalabschwächung bestimmte Diffusionskoeffizient unabhängig von der Diffusionszeit τ .

In biologischem Gewebe oder porösen Medien beeinflussen die Zell- oder Porenwände die freie Diffusion der Moleküle; abhängig vom Abstand und der Permeabilität dieser Barrieren verringert sich die Wahrscheinlichkeit für große Diffusionsstrecken gegenüber der freien Diffusion. Aus diesem Grund mißt man in derartigen Objekten für längere Diffusionszeiten τ erniedrigte effektive Diffusionskoeffizienten D_{eff} und kann aus dem funktionellen Zusammenhang $D_{\text{eff}}(\tau)$ auf die Zellgröße und die Membranpermeabilität zurückschließen.

Dieser Zusammenhang $D_{\text{eff}}(\tau)$ wurde in der vorliegenden Arbeit mit einem eindimensionalen mathematischen Modell der Diffusion in einem unendlichen System äquidistanter, permeabler Membranen zunächst theoretisch untersucht. Für einen großen Parametersatz wurden Simulationsrechnungen mit diesem Modell durchgeführt, und die Werte $D_{\text{eff}}(\tau; D_0, L, P)$ wurden für einen großen Wertebereich von freien Diffusivitäten D_0 , Zellgrößen L und Permeabilitäten P bestimmt. Da die Berechnung dieser Werte sehr aufwendig ist, lassen sich die Modellparameter D_0 , L und P nicht in akzeptabler Zeit durch eine Anpassung des Modells an die Meßwerte $D_{\text{eff}}(\tau)$ bestimmen; dies gilt besonders für die Berechnung von Parameterbildern, in denen die Modellparameter für jeden einzelnen von vielen Tausend Bildpunkten berechnet werden müssen.

Um trotz dieser Schwierigkeiten derartige Parameterbilder berechnen zu können, wurde eine vereinfachte Modellfunktion f eingeführt, die in ihrem Verlauf den Meßkurven $D_{\text{eff}}(\tau)$ möglichst gut entspricht, aber sehr viel schneller berechnet werden kann. Aus dieser vereinfachten Funktion f lassen sich die asymptotischen Grenzwerte D_0 und D_∞ der effektiven Diffusivität für $\tau \rightarrow 0$ und $\tau \rightarrow \infty$ sowie die Steigung $S_D = \lim_{\tau \rightarrow 0} \partial D_{\text{eff}} / \partial \sqrt{\tau}$ direkt ablesen. Die Ergebnisse der Simulationsrechnungen wurden benutzt, um den Zusammenhang zwischen den Größen D_0 , D_∞ und S_D einerseits und den gesuchten Modellparametern D_0 , L und P andererseits zu ermitteln, so daß die Zellgrößenmessung nun durch die Anpassung der vereinfachten Modellfunktion f an die Meßdaten möglich ist.

Indem man orts aufgelöste Messungen der effektiven Diffusivität für einen geeigneten Bereich an Diffusionszeiten durchführt, lassen sich somit Parameterbilder des untersuchten Objekts berechnen, in denen die Zellgröße ortsabhängig dargestellt ist. Dieses Verfahren wurde in Messungen an Karotten erprobt. Zur Diffusionsmessung wurde eine MR-Pulssequenz eingesetzt, welche die Erzeugung eines stimulierten Echos mit einer EPI-Auslese kombiniert. Messungen wurden mit Diffusionszeiten zwischen 12,58 ms und 1025,33 ms in zwei orthogonalen Diffusionsrichtungen innerhalb der Bildebene durchgeführt. Die Meßdaten wurden sowohl in verschiedenen Regionen ausgewertet als auch benutzt, um erstmals Parameterbilder der Zellgröße und der anderen Modellparameter zu berechnen. Die Resultate wurden mit lichtmikroskopisch gemessenen Zellgrößen verglichen; dabei ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung der Ergebnisse aus beiden Verfahren. Die bestimmten Zellgrößen lagen ortsabhängig zwischen ungefähr 15 μm und 90 μm . Diese Größen liegen deutlich unter der räumlichen Auflösung der MR-Aufnahmen, die bei ungefähr 500 $\mu\text{m}/\text{Pixel}$ liegt. Durch den Vergleich der Ergebnisse für verschiedene Diffusionsrichtungen erhält man Informationen über die Form und Orientierung der Zellen. Auch diesbezüglich stimmen die MR-Messungen gut mit den lichtmikroskopischen Resultaten überein.

Zukünftige Messungen sollten die Methode auf Zellgrößenbestimmungen *in vivo* am Tier oder am Menschen übertragen. Neben dem grundsätzlichen Interesse für eine nicht-invasive Messung von Zellgrößen im Gewebe ergeben sich potentielle Anwendungen in vielen medizinischen Bereichen, in denen Erkrankungen mit Veränderungen der Zellgröße einhergehen. Im Gegensatz zu den bisher erfolgten Messungen, führen aber Bewegungen durch Herzschlag oder Atmung während der *In-vivo*-Messung dazu, daß eine einfache Mittelung der komplexen Meßdaten nicht mehr eingesetzt werden kann, um das Verhältnis von Signal zu Rauschen zu verbessern. Die genauen Auswirkungen des statistischen Bildrauschens auf die berechneten Diffusionskoeffizienten wurden deshalb in dieser Arbeit ebenfalls analysiert. Dabei zeigte sich in Simulationsrechnungen und MR-Messungen, daß sich durch das Rauschen systematisch erniedrigte Diffusivitäten ergeben. Korrekturverfahren für zwei unterschiedliche Rauschcharakteristiken wurden vorgeschlagen, mit denen sich der Einfluß des Rauschens aus den Meßdaten wieder entfernen läßt. Durch die Anwendung dieser Verfahren konnten die Abweichungen der berechneten Diffusivitäten auf weniger als 10 % des unkorrigierten Wertes reduziert werden.

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit ist die Grundlage für nicht-invasive, orts aufgelöste Zellgrößenmessungen mit MR-Methoden gegeben. Zukünftige Messungen *in vivo* müssen zeigen, ob das gewählte mathematische Modell auch dort angemessen ist oder ob die Methode durch genauere und kompliziertere Modelle erweitert werden muß.

Anhang

A Eingesetzte Geräte

A.1 Allgemeiner Aufbau eines MRT-Systems

Der Aufbau eines MRT-Systems ist in Abbildung A.1 auf der nächsten Seite schematisch dargestellt. Es lassen sich fünf Teilsysteme unterscheiden:

- der Hauptfeldmagnet,
- das Shimsystem,
- die Gradientenspulen,
- das Hochfrequenzsystem und
- der Bedien- und Steuerrechner.

Diese Komponenten werden im folgenden kurz beschrieben; eine ausführlichere Darstellung findet man zum Beispiel bei Morneburg (1995).

Der Hauptfeldmagnet Der Hauptfeldmagnet erzeugt das zeitlich konstante und homogene Magnetfeld \mathbf{B}_0 . Dieses Magnetfeld muß höchsten Anforderungen an Stabilität und Homogenität genügen und eine hohe Grundfeldstärke besitzen. Je größer man die Feldstärke B_0 wählt, um so besser wird das SNR und somit die Bildqualität. Nachteile einer höheren Feldstärke sind die Verlängerung der T_1 -Relaxationszeiten und damit der Aufnahmedauer, eine Vergrößerung der durch die RF-Pulse im Gewebe deponierten Energie sowie stark ansteigende Kosten für das Magnetsystem. Typische Feldstärken für die Bildgebung liegen im Bereich zwischen 0,1 T und 4 T.

Das Shimsystem Durch Fertigungstoleranzen am Hauptfeldmagneten und die Einwirkung des zu untersuchenden Objekts wird die Homogenität des Grundfeldes \mathbf{B}_0 gestört. Die Beseitigung dieser Inhomogenitäten nennt man *Shim*. Zu diesem Zweck werden sowohl zusätzliche Eisenbleche am MR-Tomographen eingesetzt (passiver Shim) als auch sogenannte Shimspulen, deren Feld sich dem Grundfeld überlagert (aktiver Shim).

Die Gradientenspulen Die linear ortsabhängigen Magnetfelder $\mathbf{B}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{G}(t)\mathbf{x}$, welche zur Schichtauswahl und Ortskodierung dienen, werden von einem System sogenannter Gradientenspulen erzeugt. Die Leistungsfähigkeit des Gradientensystems (Maximalwert der Gradientenstärke, Anstiegsdauer) bestimmt im wesentlichen die Vielfalt und Qualität der Aufnahmeverfahren, welche an einem Gerät eingesetzt werden können.

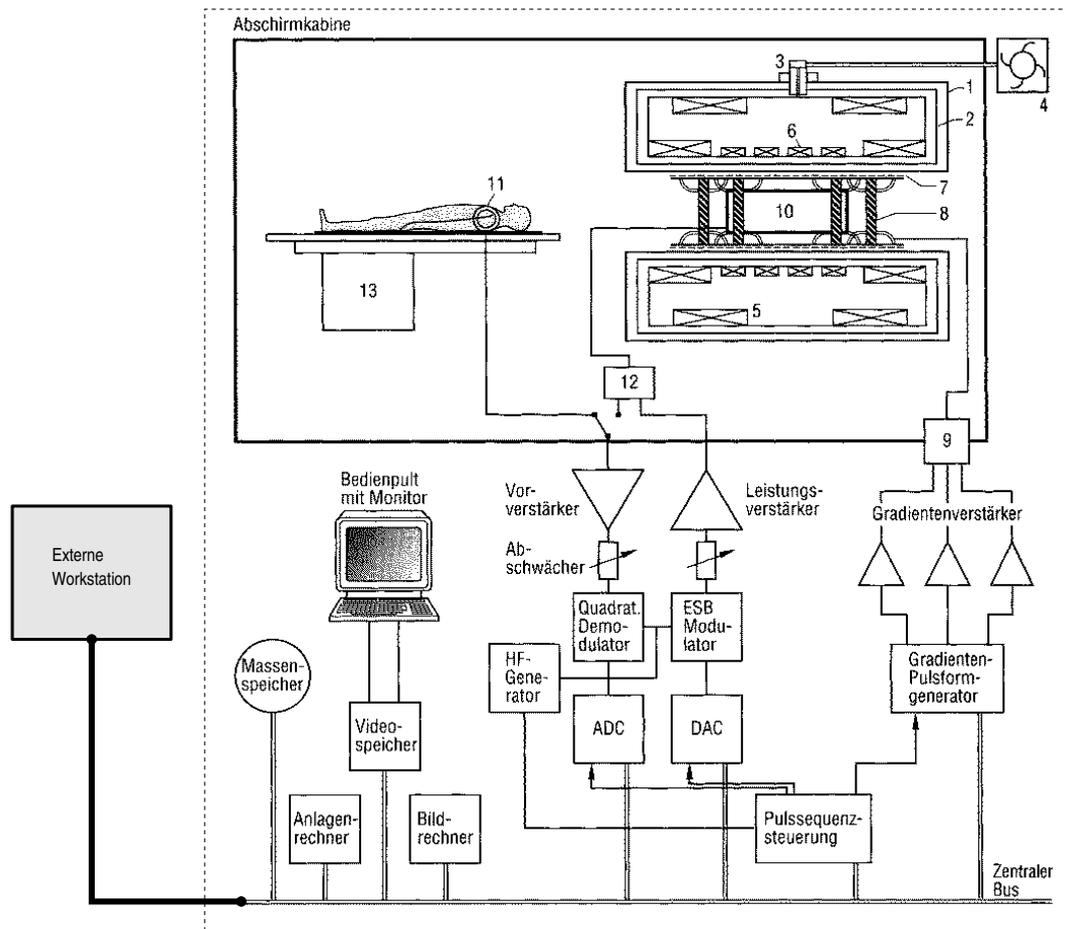


Abbildung A.1: Schematischer Aufbau eines MRT-Systems. 1 Vakuumbehälter, 2 Kälteschild, 3 Kaltkopf, 4 Kompressor, 5 supraleitende Shimspule, 6 supraleitende Feldspule, 7 Eisenshims, 8 Gradientenspulenansatz, 9 Durchführungsfilter, 10 HF-Spule, 11 Lokalspule, 12 Sende-Empfangs-Weiche, 13 Patientenliege (aus Morneburg 1995).

Das Hochfrequenzsystem Das Hochfrequenzsystem hat die Aufgabe, die RF-Pulse für die resonante Anregung der Kerne zu erzeugen sowie die Signale der präzedierenden Kerne zu empfangen und für die Weiterverarbeitung aufzubereiten. Das Senden und Empfangen der Signale erfolgt mit abgestimmten Schwingkreisen (Antennen, häufig einfach als Spulen bezeichnet). Um ein möglichst gutes SNR zu erzielen, konzipiert man die Spulen so, daß die Ausfüllung des Spulenvolumens durch das abzubildende Objekt (*Füllfaktor*) möglichst groß ist.

Der Bedien- und Steuerrechner Die Ansteuerung des Shimsystems, der Gradientenspulen und des Hochfrequenzsystems erfolgt durch einen zentralen Steuerrechner. In dieses Rechnersystem integriert ist im allgemeinen auch die Rekonstruktion und Verarbeitung der Bilddaten, die Verwaltung der Patientendaten und die Bedienung des Geräts über eine benutzerfreundliche Oberfläche.

A.2 Eingesetzte MRT-Systeme

A.2.1 Ganzkörper-MRT-System

Einige der in Kapitel 3 beschriebenen Messungen wurden an einem Ganzkörper-Magnetresonanztomographen des Typs „Edge“ (Marconi Medical Systems, Cleveland, USA) durchgeführt. Die RF-Signale wurden mit einer Kopfspule (Quadraturtechnik) empfangen, die in ihren Abmessungen (30 cm Durchmesser, 30 cm Länge) dem menschlichen Kopf angepaßt ist.

Die Grundfeldstärke des Geräts beträgt $B_0 = 1,5\text{ T}$ und wird von einem supraleitenden Magneten erzeugt; als Resonanzfrequenz ergibt sich für Wasserstoffkerne damit $\omega_0 = 63,7\text{ MHz}$. Die Langzeitstabilität des Feldes ist besser als 0,1 ppm/h. Die maximale Gradientenstärke ist 27 mT m^{-1} , und der maximale Anstieg der Gradientenfelder beträgt $72\text{ mT m}^{-1}\text{ ms}^{-1}$.

Der Bedien- und Steuerrechner ist UNIX-basiert mit einer DEC Alpha 64 Bit RISC Architektur. Zur Bildrekonstruktion enthält das MR-System mehrere, parallel betriebene Prozessoren. Zum Zeitpunkt der Arbeit lief auf dem System die Marconi-Betriebssoftware in der Version Via 2.0B. Der Rechner des MR-Tomographen ist über Ethernet in das Computernetz der Klinik eingebunden.

A.2.2 Experimental-MRT-System

Der für einige Messungen in Kapitel 3 und für die Zellgrößenmessungen in Kapitel 4 verwendete MR-Tomograph des Typs „Biospec 24/40“ (Bruker Medical, Ettlingen) ist für experimentelle Anwendungen mit Messungen an kleinen Tieren (Mäuse, Ratten, Kaninchen) und Proben mit einem maximalen Durchmesser von ungefähr 10 cm vorgesehen. Die von einem supraleitendem Magneten erzeugte Grundfeldstärke des Geräts beträgt $B_0 = 2,35\text{ T}$, das entspricht einer Resonanzfrequenz von $\omega_0 = 100\text{ MHz}$ für Protonen. Das Gradientensystem „B-GA12“ hat eine maximale Gradientenstärke von 200 mT/m bei einer minimalen Anstiegszeit von $80\text{ }\mu\text{s}$ und ist damit besonders gut für schnelle Akquisitionsverfahren und hohe Diffusionswichtungen geeignet.

Für die Messungen wurde eine von unserer Arbeitsgruppe angefertigte zylinderförmige „Birdcage“-Spule mit einem Innendurchmesser von ungefähr 3,5 cm eingesetzt, die sonst für *In-vivo*-Messungen am Rattenhirn genutzt wird.

Der Bedien- und Steuerrechner ist eine UNIX-basierte SGI Indy mit dem Betriebssystem Irix 5.3. Zum Zeitpunkt der Arbeit lief auf dem System die Bruker-Betriebssoftware „ParaVision“ in der Version 2.01. Der Rechner des MR-Tomographen ist über Ethernet in das Computernetz der Klinik eingebunden.

A.3 Computersysteme

A.3.1 Sun-Workstation

Zur Auswertung der gemessenen Bilddaten, für die Rechnungen zur Intensitätskorrektur (Kapitel 3) und zur Bestimmung der Zellgrößen (Kapitel 4) wurde eine externe Workstation benutzt, die über Ethernet und das Kliniknetz mit dem MR-Rechner verbunden ist. Dabei handelt es sich um eine Aries Ultrastation 1 Modell 170; diese Workstation mit einer Superscalar SPARC Version 9 Architektur ist mit einem UltraSPARC-Prozessor mit einer Taktfrequenz von 167 MHz und 512 MB RAM sowie 30 GB Festplattenspeicher ausgestattet.

Als Betriebssystem wird auf dieser Workstation Solaris 7 von Sun Microsystems eingesetzt. Die Berechnungen und die Bildverarbeitung wurden mit dem Mathematik-Paket „Matlab“ von The MathWorks, Inc. (Natick, Massachusetts) durchgeführt.

A.3.2 Computeserver-Cluster des Universitätsrechenzentrums

Die Computeserver aixcomp4, . . . , aixcomp10 sind IBM-RS/6000-Rechner vom Typ 7043-260 mit jeweils zwei Power3-Prozessoren und jeweils 4 GB Hauptspeicher. Ihre Leistungsdaten sind: SPECint95: 13,2, SPECfp95: 30,1 und Linpack DP: 236,5. Um den vollen Hauptspeicher von 4 GB nutzen zu können, ist das dort installierte Betriebssystem AIX 4.3.2 ein 64-Bit-System.

Die Computeserver können nicht im interaktiven Betrieb benutzt werden, sondern ausschließlich über das Batchsystem LSF (Load Sharing Facility) der Firma Platform Computing, welches wiederum über die Terminalserver des Universitätsrechenzentrums erreichbar ist. Für die Programmierung stehen C-, C++- und FORTRAN-Compiler zur Verfügung.

Literaturverzeichnis

- Abragam 1961** ABRAGAM, A.: *The principles of nuclear magnetism*. Oxford, Großbritannien : Oxford University Press, 1961
- Alvarez und Bloch 1940** ALVAREZ, L. W. ; BLOCH, F.: A quantitative determination of the neutron moment in absolute nuclear magnetons. In: *Phys. Rev.* 57 (1940), Januar, S. 111–122
- Anderson u. a. 1996** ANDERSON, A. W. ; ZHONG, J. ; PETROFF, O. A. C. ; SZA FER, A. ; RANSOM, B. R. ; PRICHARD, J. W. ; GORE, J. C.: Effects of osmotically driven cell volume changes on diffusion-weighted imaging of the rat optic nerve. In: *Magn. Reson. Med.* 35 (1996), S. 162–167
- Andrew u. a. 1977** ANDREW, E. R. ; BOTTOMLEY, P. A. ; HINSHAW, W. S. ; HOLLAND, G. N. ; MOORE, W. S. ; SIMAROY, C.: NMR images by the multiple sensitive point method: Application to larger biological specimens. In: *Phys. Med. Biol.* 22 (1977), Nr. 5, S. 971–974
- Anisimov u. a. 1998** ANISIMOV, A. V. ; SOROKINA, N. Y. ; DAUTOVA, N. R.: Water diffusion in biological porous systems: a NMR approach. In: *Magn. Reson. Imaging* 16 (1998), Nr. 5/6, S. 565–568
- Askenasy und Navon 1997** ASKENASY, N. ; NAVON, G.: Continuous monitoring of intracellular volumes in isolated rat hearts during normothermic perfusion and ischemia. In: *J. Magn. Reson.* 124 (1997), S. 42–50
- Assaf und Cohen 1999** ASSAF, Y. ; COHEN, Y.: Structural information in neuronal tissue as revealed by *q*-space diffusion NMR spectroscopy of metabolites in bovine optic nerve. In: *NMR Biomed.* 12 (1999), S. 335–344
- Assaf und Cohen 2000** ASSAF, Y. ; COHEN, Y.: Assignment of the water slow-diffusing component in the central nervous system using *q*-space diffusion MRS: Implications for fiber tract imaging. In: *Magn. Reson. Med.* 43 (2000), S. 191–199
- Assaf u. a. 2000** ASSAF, Y. ; MAYK, A. ; COHEN, Y.: *q*-space diffusion MRI of demyelination in stroke prone spontaneously hypertensive rats. In: *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Eighth Scientific Meeting and Exhibition* Bd. 8 International Society for Magnetic Resonance in Medicine (Veranst.), 2000, S. 470
- Bastin u. a. 1998** BASTIN, M. E. ; ARMITAGE, P. A. ; MARSHALL, I.: A theoretical study of the effect of experimental noise on the measurement of anisotropy in diffusion imaging. In: *Magn. Reson. Imaging* 16 (1998), S. 773–785

- Bergmann und Schaefer 1992** BERGMANN, L. ; SCHAEFER, C. ; RAITH, W. (Hrsg.): *Lehrbuch der Experimentalphysik*. Bd. 4: *Teilchen*. Berlin : Walter de Gruyter, 1992
- Bernstein u. a. 1989** BERNSTEIN, M. A. ; THOMASSON, D. M. ; PERMAN, W. H.: Improved detectability in low signal-to-noise ratio magnetic resonance images by means of a phase-corrected real reconstruction. In: *Med. Phys.* 16 (1989), S. 813–817
- Bloch 1946** BLOCH, F.: Nuclear induction. In: *Phys. Rev.* 70 (1946), Oktober, Nr. 7 und 8, S. 460–474
- Bloch u. a. 1946a** BLOCH, F. ; HANSEN, W. W. ; PACKARD, M.: Nuclear induction. In: *Phys. Rev.* 69 (1946), S. 127
- Bloch u. a. 1946b** BLOCH, F. ; HANSEN, W. W. ; PACKARD, M.: The nuclear induction experiment. In: *Phys. Rev.* 70 (1946), Oktober, Nr. 7 und 8, S. 474–485
- Bottomley u. a. 1984** BOTTOMLEY, P. A. ; FOSTER, T. H. ; ARGERSINGER, R. E. ; PFEIFER, L. M.: A review of normal tissue NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1–100 MHz: Dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age. In: *Med. Phys.* 11 (1984), Juli–August, Nr. 4, S. 425–448
- Brownstein und Tarr 1979** BROWNSTEIN, K. R. ; TARR, C. E.: Importance of classical diffusion in NMR studies of water in biological cells. In: *Phys. Rev. A* 19 (1979), Nr. 6, S. 2446–2453
- Callaghan 1991** CALLAGHAN, P. T.: *Principles of nuclear magnetic resonance microscopy*. Oxford, Großbritannien : Clarendon Press, 1991
- Callaghan 1995** CALLAGHAN, P. T.: Pulsed-gradient spin-echo NMR for planar, cylindrical, and spherical pores under conditions of wall relaxation. In: *J. Magn. Reson. A* 113 (1995), S. 53–59
- Callaghan 1996** CALLAGHAN, P. T.: NMR imaging, NMR diffraction and applications of pulsed gradient spin echoes in porous media. In: *Magn. Reson. Imaging* 14 (1996), Nr. 7/8, S. 701–709
- Callaghan u. a. 1991** CALLAGHAN, P. T. ; COY, A. ; MACGOWAN, D. ; PACKER, K. J. ; ZELAYA, F. O.: Diffraction-like effects in NMR diffusion studies of fluids in porous solids. In: *Nature* 351 (1991), S. 467–469
- Carr und Purcell 1954** CARR, H. Y. ; PURCELL, E. M.: Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. In: *Phys. Rev.* 94 (1954), Mai, Nr. 3, S. 630–638
- Cooley und Tukey 1965** COOLEY, J. W. ; TUKEY, J. W.: An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. In: *Math. Comput.* 19 (1965), S. 297–301
- Damadian u. a. 1977** DAMADIAN, R. ; GOLDSMITH, M. ; MINKOFF, L.: NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. In: *Physiol. Chem. Phys.* 9 (1977), Nr. 1, S. 97–100

- Das und Saha 1954** DAS, T. P. ; SAHA, A. K.: Mathematical analysis of the Hahn spin-echo experiment. In: *Phys. Rev.* 93 (1954), Februar, Nr. 4, S. 749–756
- Dietrich 1997** DIETRICH, O.: *Bewegungskorrektur von diffusionsgewichteten MR-Aufnahmen mit dem Navigatorechoverfahren*. Universität Heidelberg, Fakultät für Physik und Astronomie, Diplomarbeit, 1997
- Dietrich u. a. 2001** DIETRICH, O. ; HEILAND, S. ; SARTOR, K.: Noise correction for the exact determination of apparent diffusion coefficients at low SNR. In: *Magn. Reson. Med.* (2001). – im Druck
- Edelstein u. a. 1984** EDELSTEIN, W. A. ; BOTTOMLEY, P. A. ; PFEIFER, L. M.: A signal-to-noise calibration procedure for NMR imaging systems. In: *Med. Phys.* 11 (1984), S. 180–185
- Estermann u. a. 1937** ESTERMANN, I. ; SIMPSON, O. C. ; STERN, O.: The magnetic moment of the proton. In: *Phys. Rev.* 52 (1937), September, S. 535–545
- Frahm u. a. 1985** FRAHM, J. ; MERBOLDT, K. D. ; HÄNICKE, W. ; HAASE, A.: Stimulated echo imaging. In: *J. Magn. Reson.* 64 (1985), S. 81–93
- Frisch und Stern 1933** FRISCH, R. O. ; STERN, O.: Über die magnetische Ablenkung von Wasserstoffmolekülen und das magnetische Moment des Protons. I. In: *Z. Phys.* 85 (1933), S. 4–16
- Gentleman und Sande 1966** GENTLEMAN, W. M. ; SANDE, G.: Fast Fourier transform—for fun and profit. In: *Proc. AFIPS 1966 Fall Joint Computer Conference* Bd. 29. Washington, USA : Spartan Books, 1966, S. 503
- Gibbs 1997** GIBBS, S. J.: Observations of diffusive diffraction in a cylindrical pore by PFG NMR. In: *J. Magn. Reson.* 124 (1997), S. 223–226
- Gudbjartsson u. a. 1996** GUDBJARTSSON, H. ; MAIER, S. E. ; MULKERN, R. V. ; MÓROCZ, I. A. ; PATZ, S. ; JOLESZ, F. A.: Line scan diffusion imaging. In: *Magn. Reson. Med.* 36 (1996), Oktober, Nr. 4, S. 509–519
- Gudbjartsson und Patz 1995** GUDBJARTSSON, H. ; PATZ, S.: The Rician distribution of noisy MRI data. In: *Magn. Reson. Med.* 34 (1995), S. 910–914
- Haacke u. a. 1999** HAACKE, E. M. ; BROWN, R. W. ; THOMPSON, M. R. ; VENKATESAN, R.: *Magnetic resonance imaging: Physical principles and sequence design*. New York, USA : John Wiley & Sons, 1999
- Haase u. a. 1986** HAASE, A. ; FRAHM, J. ; MATTHAEI, D. ; HÄNICKE, W. ; BOMSDORF, H. ; KUNZ, D. ; TISCHLER, R.: MR imaging using stimulated echoes (STEAM). In: *Radiology* 160 (1986), S. 787–790
- Hahn 1950** HAHN, E. L.: Spin echoes. In: *Phys. Rev.* 80 (1950), November, Nr. 4, S. 580–594

- Hajnal u. a. 1991** HAJNAL, J. V. ; DORAN, M. ; HALL, A. S. ; COLLINS, A. G. ; OATRIDGE, A. ; PENNOCK, J. M. ; YOUNG, I. R. ; BYDDER, G. M.: MR imaging of anisotropically restricted diffusion of water in the nervous system: Technical, anatomic, and pathologic considerations. In: *J. Comput. Assist. Tomogr.* 15 (1991), S. 1–18
- Henkelman 1985** HENKELMAN, R. M.: Measurement of signal intensities in the presence of noise in MR images. In: *Med. Phys.* 12 (1985), S. 232–233
- Hockings und Rogers 1994** HOCKINGS, P. D. ; ROGERS, P. J.: ^1H NMR determination of intracellular volume in cell suspensions. In: *Arch. Biochem. Biophys.* 311 (1994), Nr. 2, S. 383–388
- Hürlimann u. a. 1994** HÜRLIMANN, M. D. ; HELMER, K. G. ; LATOUR, L. L. ; SOTAK, C. H.: Restricted diffusion in sedimentary rocks. Determination of surface-area-to-volume ratio and surface relaxivity. In: *J. Magn. Reson. A* 111 (1994), S. 169–178
- Ishida u. a. 1995** ISHIDA, N. ; OGAWA, H. ; KANO, H.: Diffusion of cell-associated water in ripening barley seeds. In: *Magn. Reson. Imaging* 13 (1995), Nr. 5, S. 745–751
- Jerosch-Herold u. a. 1994** JEROSCH-HEROLD, M. ; THOMANN, H. ; THOMPSON, A. H.: Combined proton T_{1N} and CPMG T_{2N} studies of water saturated sandstone core plugs. In: *Magn. Reson. Imaging* 12 (1994), Nr. 2, S. 369–373
- Kimmich 1997** KIMMICH, R.: *NMR tomography, diffusometry, relaxometry*. Berlin : Springer-Verlag, 1997
- King u. a. 1997** KING, M. D. ; HOUSEMAN, J. ; GADIAN, D. G. ; CONELLY, A.: Localized q -space imaging of the mouse brain. In: *Magn. Reson. Med.* 38 (1997), S. 930–937
- Kinsey u. a. 1999** KINSEY, S. T. ; LOCKE, B. R. ; PENKE, B. ; MOERLAND, T. S.: Diffusional anisotropy is induced by subcellular barriers in skeletal muscle. In: *NMR Biomed.* 12 (1999), S. 1–7
- Knauss u. a. 1996** KNAUSS, R. ; FLEISCHER, G. ; GRÜNDER, W. ; KÄRGER, J. ; WERNER, A.: Pulsed field gradient NMR and nuclear magnetic relaxation studies of water mobility in hydrated collagen II. In: *Magn. Reson. Med.* 36 (1996), S. 241–248
- Knauss u. a. 1999** KNAUSS, R. ; SCHILLER, J. ; FLEISCHER, G. ; KÄRGER, J. ; ARNOLD, K.: Self-diffusion of water in cartilage and cartilage components as studied by pulsed field gradient NMR. In: *Magn. Reson. Med.* 41 (1999), S. 285–292
- Kuchel u. a. 1997** KUCHEL, P. W. ; COY, A. ; STILBS, P.: NMR “diffusion-diffraction” of water revealing alignment of erythrocytes in a magnetic field and their dimensions and membrane transport characteristics. In: *Magn. Reson. Med.* 37 (1997), S. 637–643
- Kusch u. a. 1939** KUSCH, P. ; MILLMAN, S. ; RABI, I. I.: The nuclear magnetic moments of N^{14} , Na^{23} , K^{39} and Cs^{133} . In: *Phys. Rev.* 55 (1939), Juni, S. 1176–1181
- Latour u. a. 1994** LATOUR, L. L. ; SVOBODA, K. ; MITRA, P. P. ; SOTAK, C. H.: Time-dependent diffusion of water in a biological model system. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (1994), Februar, S. 1229–1233

- Lauterbur 1973** LAUTERBUR, P. C.: Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. In: *Nature* 242 (1973), März, S. 190–191
- Le Bihan 1991** LE BIHAN, D.: Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. In: *Magn. Reson. Q.* 7 (1991), S. 1–30
- Le Bihan 1995** LE BIHAN, D.: Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. In: *NMR Biomed.* 8 (1995), November–Dezember, Nr. 7–8, S. 375–386
- Li und Sotak 1992** LI, L. ; SOTAK, C. H.: A method for evaluating anisotropic and restricted diffusion by simultaneous use of spin and stimulated echoes. In: *J. Magn. Reson.* 96 (1992), S. 501–513
- Mansfield 1977** MANSFIELD, P.: Multiplanar image formation using NMR spin echoes. In: *J. Phys. C* 10 (1977), S. L55–L58
- Mansfield und Granell 1973** MANSFIELD, P. ; GRANELL, P.: NMR ‘diffraction’ in solids? In: *J. Phys. C* 6 (1973), S. L422–L426
- Mansfield und Pykett 1978** MANSFIELD, P. ; PYKETT, I. L.: Biological and medical imaging by NMR. In: *J. Magn. Reson.* 29 (1978), S. 355–373
- Mansfield u. a. 1978** MANSFIELD, P. ; PYKETT, I. L. ; MORRIS, P. G. ; COUPLAND, R. E.: Human whole body line-scan imaging by NMR. In: *Br. J. Radiol.* 51 (1978), November, S. 921–922
- Maudsley 1980** MAUDSLEY, A. A.: Multiple-line-scanning spin density imaging. In: *J. Magn. Reson.* 41 (1980), S. 112–126
- McGibney und Smith 1993** MCGIBNEY, G. ; SMITH, M. R.: An unbiased signal-to-noise ratio measure for magnetic resonance images. In: *Med. Phys.* 20 (1993), S. 1077–1078
- Merboldt u. a. 1991** MERBOLDT, K.-D. ; HÄNICKE, W. ; FRAHM, J.: Diffusion imaging using stimulated echoes. In: *Magn. Reson. Med.* 19 (1991), S. 233–239
- Messiah 1990** MESSIAH, A.: *Quantenmechanik*. Bd. 2. 3., verbesserte Auflage. Berlin : Walter de Gruyter, 1990
- Miller und Joseph 1993** MILLER, A. J. ; JOSEPH, P. M.: The use of power images to perform quantitative analysis on low SNR MR images. In: *Magn. Reson. Imaging* 11 (1993), S. 1051–1056
- Mitra und Sen 1992** MITRA, P. P. ; SEN, P. N.: Effects of microgeometry and surface relaxation on NMR pulsed-field-gradient experiments: Simple pore geometries. In: *Phys. Rev. B* 45 (1992), Januar, Nr. 1, S. 143–156
- Mitra u. a. 1992** MITRA, P. P. ; SEN, P. N. ; SCHWARTZ, L. M. ; LE DOUSSAL, P.: Diffusion propagator as a probe of the structure of porous media. In: *Phys. Rev. Lett.* 68 (1992), Juni, Nr. 24, S. 3555–3558

- Mitzithras und Strange 1994** MITZITHRAS, A. ; STRANGE, J. H.: Diffusion of fluids in confined geometry. In: *Magnetic Resonance Imaging* 12 (1994), Nr. 2, S. 261–263
- Moonen u. a. 1991** MOONEN, C. T. W. ; PEKAR, J. ; VLEESCHOUWER, M. H. M. de ; VAN GELDEREN, P. ; VAN ZIJL, P. C. M. ; DESPRES, D.: Restricted and anisotropic displacement of water in healthy cat brain and in stroke studied by NMR diffusion imaging. In: *Magn. Reson. Med.* 19 (1991), S. 327–332
- Morneburg 1995** MORNEBURG, H. (Hrsg.): *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik: Röntgendiagnostik und Angiographie, Computertomographie, Nuklearmedizin, Magnetresonanztomographie, Sonographie, Integrierte Informationssysteme.* 3. Auflage. München : Publicis-MCD-Verlag, 1995
- Moseley u. a. 1990** MOSELEY, M. E. ; COHEN, Y. ; KUCHARCZYK, J. ; MINTOROVITCH, J. ; ASGARI, H. S. ; WENDLAND, M. F. ; TSURUDA, J. ; NORMAN, D.: Diffusion-weighted MR Imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. In: *Radiology* 176 (1990), S. 439–445
- Mulkern u. a. 1999** MULKERN, R. V. ; GUDBJARTSSON, H. ; WESTIN, C. ; ZENGINONUL, H. P. ; GARTNER, W. ; GUTTMANN, C. R. G. ; ROBERTSON, R. L. ; KYRIAKOS, W. ; SCHWARTZ, R. ; HOLTZMAN, D. ; JOLESZ, F. A. ; MAIER, S. E.: Multi-component apparent diffusion coefficients in human brain. In: *NMR Biomed.* 12 (1999), S. 51–62
- Murday und Cotts 1968** MURDAY, J. S. ; COTTS, R. M.: Self-diffusion coefficient of liquid lithium. In: *J. Chem. Phys.* 48 (1968), Juni, Nr. 11, S. 4938–4945
- Neuman 1974** NEUMAN, C. H.: Spin echo of spins diffusing in a bounded medium. In: *J. Chem. Phys.* 60 (1974), Juni, Nr. 11, S. 4508–4511
- Niendorf u. a. 1994** NIENDORF, T. ; NORRIS, D. G. ; LEIBFRITZ, D.: Detection of apparent restricted diffusion in healthy rat brain at short diffusion times. In: *Magn. Reson. Med.* 32 (1994), S. 672–677
- Norris und Niendorf 1995** NORRIS, D. G. ; NIENDORF, T.: Interpretation of DW-NMR data: Dependence on experimental conditions. In: *NMR Biomed.* 8 (1995), S. 280–288
- Norris u. a. 1994** NORRIS, D. G. ; NIENDORF, T. ; HOEHN-BERLAGE, M. ; KOHNO, K. ; SCHNEIDER, E. J. ; HAINZ, P. ; HROPOT, M. ; LEIBFRITZ, D.: Incidence of apparent restricted diffusion in three different models of cerebral infarction. In: *Magn. Reson. Imaging* 12 (1994), Nr. 8, S. 1175–1182
- Pauli 1924** PAULI, W.: Zur Frage der theoretischen Deutung der Satelliten einiger Spektrallinien und ihrer Beeinflussung durch magnetische Felder. In: *Naturwiss.* 37 (1924), S. 741–743
- Pfeuffer u. a. 1998a** PFEUFFER, J. ; DREHER, W. ; SYKOVA, E. ; LEIBFRITZ, D.: Water signal attenuation in diffusion-weighted ^1H NMR experiments during cerebral ischemia: Influence of intracellular restrictions, extracellular tortuosity, and exchange. In: *Magn. Reson. Imaging* 16 (1998), Nr. 9, S. 1023–1032

- Pfeuffer u. a. 1998b** PFEUFFER, J. ; FLÖGEL, U. ; DREHER, W. ; LEIBFRITZ, D.: Restricted diffusion and exchange of intracellular water: Theoretical modelling and diffusion time dependence of ^1H NMR measurements on perfused glial cells. In: *NMR Biomed.* 11 (1998), S. 19–31
- Pfeuffer u. a. 1998c** PFEUFFER, J. ; FLÖGEL, U. ; LEIBFRITZ, D.: Monitoring of cell volume and water exchange time in perfused cells by diffusion-weighted ^1H spectroscopy. In: *NMR Biomed.* 11 (1998), S. 11–18
- Pierpaoli und Basser 1996** PIERPAOLI, C. ; BASSER, P. J.: Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. In: *Magn. Reson. Med.* 36 (1996), S. 893–906
- Pilatus u. a. 1997** PILATUS, U. ; SHIM, H. ; ARTEMOV, D. ; DAVIS, D. ; VAN ZIJL, P. C. M. ; GLICKSON, J. D.: Intracellular volume and apparent diffusion constants of perfused cancer cell cultures, as measured by NMR. In: *Magn. Reson. Med.* 37 (1997), S. 825–832
- Povh u. a. 1994** POVH, B. ; RITH, K. ; SCHOLZ, C. ; ZETSCHKE, F.: *Teilchen und Kerne*. Berlin : Springer-Verlag, 1994
- Powles u. a. 1992** POWLES, J. G. ; MALLETT, M. J. D. ; RICKAYZEN, G. ; EVANS, W. A. B.: Exact analytic solutions for diffusion impeded by an infinite array of partially permeable barriers. In: *Proc. R. Soc. Lond. A* 436 (1992), S. 391–403
- Purcell u. a. 1946** PURCELL, E. M. ; TORREY, H. C. ; POUND, R. V.: Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. In: *Phys. Rev.* 69 (1946), S. 37–38
- Rabi 1937** RABI, I. I.: Space quantization in a gyrating magnetic field. In: *Phys. Rev.* 51 (1937), April, S. 652–654
- Rabi u. a. 1939** RABI, I. I. ; MILLMAN, S. ; KUSCH, P. ; ZACHARIAS, J. R.: The molecular beam resonance method for measuring nuclear magnetic moments. In: *Phys. Rev.* 55 (1939), März, S. 526–535
- Reif 1987** REIF, F.: *Statistische Physik und Theorie der Wärme*. 3. durchgesehene Auflage. Berlin : Walter de Gruyter, 1987
- Rice 1954** RICE, S. O.: *Mathematical analysis of random noise*. In: WAX, N. (Hrsg.): *Selected papers on noise and stochastic processes*. New York : Dover Publications, 1954
- Robertson 1966** ROBERTSON, B.: Spin-echo decay of spins diffusing in a bounded region. In: *Phys. Rev.* 151 (1966), November, Nr. 1, S. 273–277
- Seo u. a. 1999** SEO, Y. ; SHINAR, H. ; MORITA, Y. ; NAVON, G.: Anisotropic and restricted diffusion of water in the sciatic nerve: A ^2H double-quantum-filtered NMR study. In: *Magn. Reson. Med.* 42 (1999), S. 461–466
- Shinar und Navon 1985** SHINAR, H. ; NAVON, G.: The determination of intracellular water space by NMR. In: *FEBS Lett.* 193 (1985), Nr. 1, S. 75–78
- Stanisz u. a. 1998** STANISZ, G. J. ; LI, J. G. ; WRIGHT, G. A. ; HENKELMAN, R. M.: Water dynamics in human blood via combined measurements of T_2 relaxation and diffusion in the presence of gadolinium. In: *Magn. Reson. Med.* 39 (1998), S. 223–233

- Stanisz u. a. 1997** STANISZ, G. J. ; SZAFER, A. ; WRIGHT, G. A. ; HENKELMAN, R. M.: An analytical model of restricted diffusion in bovine optic nerve. In: *Magn. Reson. Med.* 37 (1997), S. 103–111
- Stark und Bradley 1992** STARK, D. D. ; BRADLEY, W. G.: *Magnetic resonance imaging*. 2. Auflage. St. Louis, USA : Mosby Year Book, 1992
- Stejskal 1965** STEJSKAL, E. O.: Use of spin echoes in a pulsed magnetic-field gradient to study anisotropic, restricted diffusion and flow. In: *J. Chem. Phys.* 43 (1965), November, Nr. 10, S. 3597–3603
- Stejskal und Tanner 1965** STEJSKAL, O. E. ; TANNER, J. E.: Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. In: *J. Chem. Phys.* 42 (1965), Januar, Nr. 1, S. 288–292
- Stoer 1993** STOER, J.: *Numerische Mathematik*. Bd. 1. 6. korr. Auflage. Berlin : Springer-Verlag, 1993
- Szafer u. a. 1995** SZAFER, A. ; ZHONG, J. ; ANDERSON, A. W. ; GORE, J. C.: Diffusion-weighted imaging in tissues: Theoretical models. In: *NMR Biomed.* 8 (1995), S. 289–296
- Tanner 1970** TANNER, J. E.: Use of the stimulated echo in NMR diffusion studies. In: *J. Chem. Phys.* 52 (1970), März, Nr. 5, S. 2523–2526
- Tanner 1978** TANNER, J. E.: Transient diffusion in a system partitioned by permeable barriers. Applications to NMR measurements with a pulsed field gradient. In: *J. Chem. Phys.* 69 (1978), August, Nr. 4, S. 1748–1754
- Tanner 1979** TANNER, J. E.: Self diffusion of water in frog muscle. In: *Biophys. J.* 28 (1979), Oktober, S. 107–116
- Tanner 1983** TANNER, J. E.: Intracellular diffusion of water. In: *Arch. Biochem. Biophys.* 224 (1983), Juli, Nr. 2, S. 416–428
- Tanner und Stejskal 1968** TANNER, J. E. ; STEJSKAL, E. O.: Restricted self-diffusion of protons in colloidal systems by the pulsed-gradient, spin-echo method. In: *J. Chem. Phys.* 49 (1968), August, Nr. 4, S. 1768–1777
- van Gelderen u. a. 1994** VAN GELDEREN, P. ; DESPRES, D. ; VAN ZIJL, P. C. M. ; MOONEN, C. T. W.: Evaluation of restricted diffusion in cylinders. Phosphocreatine in rabbit leg muscle. In: *J. Magn. Reson. B* 103 (1994), S. 255–260
- van Zijl u. a. 1991** VAN ZIJL, P. C. M. ; MOONEN, C. T. W. ; FAUSTINO, P. ; PEKAR, J. ; KAPLAN, O. ; COHEN, J. S.: Complete separation of intracellular and extracellular information in NMR spectra of perfused cells by diffusion-weighted spectroscopy. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88 (1991), April, S. 3228–3232
- von Meerwall und Ferguson 1981** VON MEERWALL, E. ; FERGUSON, R. D.: Interpreting pulsed-gradient spin-echo diffusion experiments with permeable membranes. In: *J. Chem. Phys.* 74 (1981), Juni, Nr. 12, S. 6956–6959

- Wayne und Cotts 1966** WAYNE, R. C. ; COTTS, R. M.: Nuclear-magnetic-resonance study of self-diffusion in a bounded medium. In: *Phys. Rev.* 151 (1966), November, Nr. 1, S. 264–272
- Woessner 1961** WOESSNER, D. E.: Effects of diffusion in nuclear magnetic resonance spin-echo experiments. In: *J. Chem. Phys.* 34 (1961), Juni, Nr. 6, S. 2057–2061
- Woessner 1963** WOESSNER, D. E.: N. M. R. spin-echo self-diffusion measurements on fluids undergoing restricted diffusion. In: *J. Phys. Chem.* 67 (1963), Juni, S. 1365–1367
- Wong u. a. 1995** WONG, E. C. ; COX, R. W. ; SONG, A. W.: Optimized isotropic diffusion weighting. In: *Magn. Reson. Med.* 34 (1995), S. 139–143
- Xing u. a. 1997** XING, D. ; PAPADAKIS, N. G. ; HUANG, C. L. ; LEE, V. M. ; CARPENTER, T. A. ; HALL, L. D.: Optimised diffusion-weighting for measurement of apparent diffusion coefficient (ADC) in human brain. In: *Magn. Reson. Imaging* 15 (1997), S. 771–784
- Zhong und Gore 1991** ZHONG, J. ; GORE, J. C.: Studies of restricted diffusion in heterogeneous media containing variations in susceptibility. In: *Magn. Reson. Med.* 19 (1991), S. 276–284

Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei all jenen bedanken, die diese Arbeit unterstützt und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. Klaus Sartor, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in der Abteilung Neuroradiologie der Universitätsklinik Heidelberg durchzuführen, und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt hat.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Josef Bille bedanken, da er freundlicherweise die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit von Seiten der Fakultät für Physik und Astronomie übernommen und den Fortgang meiner Arbeit mit Interesse verfolgt hat.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Frau Dr. Sabine Heiland für ihre Betreuung dieser Arbeit, für ihre Hilfsbereitschaft und die Durchsicht meiner Arbeit. Sie hat mit vielen anregenden Diskussionen und konstruktiven Ratschlägen ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke außerdem Herrn Prof. Joseph V. Hajnal, PhD, Hammersmith Hospital, London, für Ratschläge und viele Anregungen und für die Sammlung von Literatur, die er mir zur Verfügung gestellt hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Wayne Dannels von Marconi Medical Systems (Cleveland, USA) und bei Herrn Wolfgang Kreibich von Bruker Medical (Ettlingen) für die freundliche Unterstützung bei der Programmierung der MR-Sequenzen und für die Beantwortung vieler technischer Fragen per E-Mail und Fax.

Herrn Dr. Helmut Schröck und Herrn Dr. Johannes Vogel danke ich für die Bereitstellung der Geräte des I. Physiologischen Instituts für die lichtmikroskopischen Aufnahmen.

Danken möchte ich auch Frau Stefanie Schöppenthau und Frau Petra Freudenmacher für ihre Unterstützung bei den Arbeiten im Labor und Herrn Martin Kohl, der für die Instandhaltung und Aktualisierung der zahlreichen Rechnersysteme in der Abteilung Neuroradiologie gesorgt hat.

Ferner sei der gesamten Abteilung Neuroradiologie für das gute Arbeitsklima sowie die kooperative Zusammenarbeit gedankt.

