

INAUGURAL - DISSERTATION

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

vorgelegt von
Herr Dipl.-Phys. Michael Bach
aus
Ravensburg

Tag der mündlichen Prüfung: 20. November 2013

Hochaufgelöste diffusionsgewichtete
Magnetresonanztomographie:
Effekte bei Messung, Rekonstruktion
und Auswertung der
Diffusionscharakteristik

Gutachter: Prof. Dr. Uwe Oelfke

Prof. Dr. Lothar Rudi Schad

Hochaufgelöste diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie: Effekte bei Messung, Rekonstruktion und Auswertung der Diffusionscharakteristik

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (MRT) verfügt über das Potential die Charakterisierung neurodegenerativer Krankheiten zu verbessern. Aufgrund der endlichen Auflösung kommt es aber zu Fehlern. Diese werden hier analysiert und potentielle Lösungen präsentiert. Das ist ein wichtiger Schritt, um das volle Potential der Technik im klinischen Kontext nutzen zu können. Zuerst wird der Zusammenhang zwischen Auflösung und gemessenen Mikrostrukturparametern untersucht. Anhand realer Daten wird mittels eines neu entwickelten hochpräzisen Messobjektes gezeigt, dass die gemessenen mikrostrukturellen Parameter eines Faserstranges stark von dessen relativer Lage zur Bildmatrix abhängig sind. Daraus folgt, dass Auswertemethoden von der Lage des zu untersuchenden Objektes und der verwendeten Auflösung abhängig sind und dies berücksichtigt werden muss. Kreuzende Fasern stellen eine besondere Herausforderung in der Diffusionsbildgebung dar. In dieser Arbeit werden zwei sich kreuzende Faserstränge untersucht und gezeigt, dass systematischen Unter- und Überschätzungen des Kreuzungswinkels von bis zu 15° auftreten können. Um einen systematischen Fehler kleiner als 5° zu erreichen, müssen Kugelflächenfunktionen bis zur Ordnung $L = 10$ verwendet werden. Potentielle Fehlerquellen liegen nicht nur in der Messtechnik sondern auch in der Auswertung von Diffusionsdaten. Mikrostrukturelle Parameter werden häufig im Gruppenvergleich untersucht und der momentane Stand der Technik dafür ist das TBSS Verfahren. Es werden fundamentale Mängel dieser Technik identifiziert (z.B. Vermischung von Nervenbahnen, Benutzerabhängigkeit) und mögliche Weiterentwicklungen diskutiert.

High-resolution diffusion-weighted magnetic resonance imaging: Effects of measurement, reconstruction and analysis

Diffusion weighted magnetic resonance imaging (MRI) potentially improves the characterization of neurodegenerative diseases. However, errors caused by the finite resolution occur. These errors are analyzed here and potential solutions are presented. This is an important step to use the full potential of the technique in a clinical context. First, the relation between resolution and measured microstructural parameters is analyzed. By the use of real data, acquired with a novel high precisions measurement object, it is shown that microstructural parameters of a fiber strand strongly depend on its orientation relative to the imaging matrix. Thus, post-processing methods depend on the orientation of the analyzed object and the used resolution. This effect must be taken into account. Crossing fibers are a particular challenge in diffusion MRI. In this work two crossing fibers are analyzed. It is shown, that systematic deviations of the crossing angle up to 15° occur. To reach a systematic deviations smaller than 5° the use of spherical harmonics up to an order $L = 10$ is necessary. Not only is the measurement technique a potential source of errors, but also the analysis methods. Microstructural parameters are often investigated by group comparisons and TBSS is the state of the art method. Fundamental shortcomings of this technique are identified (e.g. mixture of neural pathways, user dependence) and possible future developments are discussed.

*Meinen Eltern
und
meiner Frau Dione Catherine*

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	5
2.1 Magnetresonanztomographie	5
2.1.1 Kernspinresonanz	5
2.1.2 Makroskopische Magnetisierung	6
2.1.3 Zeitliche Entwicklung der Magnetisierung	7
2.1.4 Anregung der Magnetisierung mittels RF - Pulsen	8
2.1.5 Relaxationseffekte und Bloch - Gleichungen	9
2.1.6 Ortskodierung und k - Raum	10
2.1.7 Gesichtsfeld und Auflösung	12
2.1.8 Bildgebungssequenzen	13
2.2 Diffusion	13
2.2.1 <i>Random Walk</i> - Beschreibung der freien Diffusion	14
2.2.2 Eingeschränkte Diffusion	16
2.2.3 Messung der Diffusion mittels MRT	17
2.3 Rekonstruktion der dreidimensionalen Diffusionscharakteristik	21
2.3.1 Diffusions - Tensor - Bildgebung	21
2.3.2 q - Raum Bildgebung	22
2.3.3 Orientation Distribution Function	24
2.3.4 q - Ball Bildgebung	24
2.4 Compressed Sensing	25

3	Material und Methoden	29
3.1	Untersuchung von Auflösungseffekten mit einem speziellen DTI Phantom	30
3.1.1	Auflösungsphantom	30
3.1.2	Datenaufnahme	33
3.1.3	Auswertemethoden	34
3.2	Rekonstruktion der Diffusionscharakteristik - Kreuzungswinkel .	35
3.2.1	Computersimulationen	35
3.2.2	Reale Phantomdaten	36
3.2.3	Rekonstruktionsmethoden	38
3.3	Methodische Betrachtungen zu TBSS	42
3.3.1	Verwendete Datensätze	42
3.3.2	Experimente	43
4	Ergebnisse	49
4.1	Untersuchung von Auflösungseffekten mit einem speziellen DTI Phantom	49
4.1.1	Effekte der Auflösung und Bildmatrixposition	50
4.1.2	Modulation der <i>FA</i> - Werte	53
4.1.3	Modulation der Traktografie - Ergebnisse	53
4.1.4	Modulation der TBSS - Skelettform	56
4.1.5	Modulation der VBM - und TBSS - Ergebnisse	58
4.2	Rekonstruktion der Diffusionscharakteristik – Kreuzungswinkel .	63
4.2.1	Systematische Fehler bei der q - Ball Bildgebung	64
4.2.2	q - Raum Bildgebung und Compressed Sensing	77
4.3	Methodische Betrachtungen zu TBSS	89
4.3.1	Einfluss benachbarter Nervenbahnen	91
4.3.2	Einfluss von PVEs und der Skelettform	94
4.3.3	Einfluss von Bildrauschen	98
4.3.4	Einfluss des Benutzers	98
5	Diskussion	103
5.1	Untersuchung von Auflösungseffekten mit einem speziellen DTI Phantom	103
5.2	Rekonstruktion der Diffusionscharakteristik – Kreuzungswinkel .	106

5.3	Methodische Betrachtungen zu TBSS	109
5.4	Zusammenfassung	113
	Veröffentlichungen	117
	Literaturverzeichnis	119

Abbildungsverzeichnis

2.1	Echo Planare Bildgebung und entsprechende k - Raum Trajektorie	14
2.2	Eingeschränkte Diffusion	16
2.3	Messung der Diffusion mittels MRT	18
2.4	Zusammenhang zwischen Signalabfall und b - Wert	20
2.5	Diffusionsellipsoid	22
2.6	Signal im q - Raum und Funk - Radon - Transformation	25
2.7	Prinzip der CS - Technik	27
3.1	Überblick über die Diffusionsbildgebung	31
3.2	Spindel des Auflösungsphantoms	32
3.3	Kreuzungsphantom	37
3.4	Abtastwahrscheinlichkeiten und entsprechende Abtastungsmuster im q-Raum	41
3.5	Synthetische <i>FA</i> - Karte einer Faserkreuzung	44
3.6	Segmentierung von CB und CC	45
3.7	Zwei unterschiedliche Voxelpositionen bei der Bestimmung des <i>FA</i> - Skelettes	47
4.1	Phantomspindel und <i>FA</i> - Karten unterschiedlicher Auflösung	52
4.2	PVEs und ihr Einfluss auf <i>FA</i> - Karten	54
4.3	Histogramm der Verteilung der <i>FA</i> - Werte des gesamten Phantomvolumens	55
4.4	Traktografie Ergebnisse dreier verschiedener Algorithmen	57
4.5	Auswirkungen von PVEs auf das TBSS <i>FA</i> - Skelett	59
4.6	Einfluss von PVEs auf VBM und TBSS Analysen in Abhängigkeit der Strangdicke	61
4.7	Darstellung der <i>ODF</i>	65

4.8	Verlauf des Diffusionssignals S sowie von $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$	66
4.9	Fehler bei der Darstellung des Diffusionssignals durch SHs	67
4.10	Systematische Aufweitung des Kreuzungswinkels durch Fehler in der SHs-Darstellung	69
4.11	Fehler des Kreuzungswinkels bei der Bestimmung nach Aganj	70
4.12	Unterschätzung des Kreuzungswinkels aufgrund der Überlage- rung der <i>ODF</i> -Peaks	72
4.13	Fehler des Kreuzungswinkels aufgrund der Überlagerung der <i>ODF</i> - Peaks und der SHs Darstellung bei dem Verfahren nach Descoteaux	74
4.14	Fehler des Kreuzungswinkels aufgrund der Überlagerung der <i>ODF</i> -Peaks bei Descoteaux	75
4.15	Fehler des durch QBI bestimmten Kreuzungswinkels - reale Phan- tomdaten	76
4.16	Artefakte der DFT	79
4.17	Rekonstruktionsfehler in Abhängigkeit der Größe des immer ab- getasteten q -Raum Zentrums	81
4.18	Rekonstruktionsfehler in Abhängigkeit der zu untersuchenden Struktur und des Beschleunigungsfaktors	83
4.19	Abhängigkeit der 'Dictionary Learning'-Methode vom verwen- deten Trainingsdatensatz	84
4.20	Rekonstruktionsfehler bildlich	85
4.21	Fehler des Kreuzungswinkels in Abhängigkeit des Kreuzungs- winkels beim QSI	87
4.22	Voxelfehlzuweisungen zwischen CB und CC	92
4.23	Potentielle Ursache für Voxelfehlzuweisungen	93
4.24	Möglicher Einfluss der Voxelfehlzuweisung auf die statistischen Ergebnisse	94
4.25	Einfluss von PVEs und Skelettform	96
4.26	<i>FA</i> - Skelett und dessen Übereinstimmung mit anatomischen Gegebenheiten	97
4.27	Einfluss des Bildrauschens	99
4.28	Einfluss des Benutzers	101

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
Ax	Beschleunigungsfaktor
CB	Cingulum
CC	Corpus Callosum
CS	<i>Compressed Sensing</i>
DFT	diskrete Fourier - Transformation
DTI	Diffusions - Tensor - Bildgebung, engl. <i>Diffusion - Tensor - Imaging</i>
DTV	<i>Digital Total Variation Filtering</i>
Dict	<i>Dictionary - Learning</i>
EPI	Echo Planare Bildgebung
FA	Fraktionale Anisotropie
FOV	Gesichtsfeld, engl. <i>field of view</i>
FRT	Funk - Radon - Transformation
FSL	FMRIB's Software Bibliothek
FT	Fourier - Transformation
Gl.	Gleichung
MD	mittlere Diffusivität
MRT	Magnetresonanztomographie

MR	Magnetresonanz
ODF	<i>Orientation Distribution Function</i>
POM	Polyoxymethylen
PVEs	Partialvolumeneffekte
QBI	q - Ball Bildgebung, engl. <i>q - Ball Imaging</i>
QSI	q - Raum Bildgebung, engl. <i>q - Space Imaging</i>
RF	Radiofrequenz
RMSE	Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung
SHs	Kugelflächenfunktionen, engl. <i>Spherical Harmonics</i>
SNR	Signal zu Rausch Verhältnis
TBSS	<i>Tract - Based Spatial Statistics</i>
TE	Echozeit
TFCE	<i>Threshold - Free Cluster Enhancement</i>
TR	Puls - Wiederholungszeit
TV	<i>Total - Variation</i>
VBM	voxel-basierte Morphometrie

Kapitel 1

Einleitung

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (MRT) ist besonders geeignet, um den Selbstdiffusionskoeffizienten von Teilchen mit einem nicht verschwindenden Kernspin präzise zu messen. Im Gegensatz zu anderen Verfahren werden keine Tracer benötigt, da gleiche Teilchen durch ein ortsabhängiges Magnetfeld und der damit ortsabhängigen Präzessionsfrequenz ihres Kernspins unterscheidbar werden. Die Bewegung der Teilchen hängt von der sie umgebenden Struktur ab und die Messung der Diffusionscharakteristik lässt Rückschlüsse auf die Struktur im Mikrometerbereich zu. Damit ermöglicht die diffusionsgewichtete MRT Einblicke in das lebende menschliche Gehirn, insbesondere in die Anatomie der weißen Substanz und liefert quantitative Parameter, die mit der Mikrostruktur des Gewebes in Zusammenhang stehen [72].

Jedoch ist die Mikrostruktur des Gewebes nicht der einzige modulierende Faktor. Die relative grobe Auflösung eines Ganzkörpertomographen im Millimeterbereich führt zu Partialvolumeneffekte (PVEs). Diese treten immer dann auf, wenn ein Voxel verschiedene Gewebearten enthält. Auch durch sie werden die Diffusionsmaße beeinflusst. Besonders stark sind dabei feine Strukturen betroffen, die an der Auflösungsgrenzen des MRT - Scanners liegen. Gleichzeitig sind solche Strukturen aber von großem wissenschaftlichen Interesse. So sind die Diffusionsmaße des Cingulum (CB) oder des Fornix mögliche Indikatoren für Alzheimer [53, 63]. Die Untersuchung von Auflösungseffekten erfolgte bislang nahezu ausschließlich durch Computersimulationen und in vivo Daten [52, 75, 4]. Computersimulationen haben den Vorteil, dass die Ground Truth

mit beliebiger Genauigkeit bekannt ist, jedoch können die realen Messbedingungen (z.B. Magnetfeldinhomogenitäten, Scannervibrationen) nur begrenzt simuliert werden. Diese Effekte sind in in vivo Messungen enthalten aber hier fehlt der Goldstandard. Es wird hier ein Testobjekt (Phantom) vorgestellt, dessen Aufbau genau bekannt ist. Dieses Auflösungsphantom liefert erstmals präzise definierte Faserstränge, bis hinunter zu einer Strangdicke von nur einem Millimeter. Mit Hilfe dieses Goldstandards werden Effekte gezeigt, die bei der Untersuchung feiner Faserstränge auftreten. Beispielsweise werden die Diffusionsmaße dünner Faserstränge von deren Lage relativ zur Bildmatrix abhängig.

Die diffusionsgewichtete MRT kann als sechsdimensionales Bildgebungsverfahren interpretiert werden. Zu den drei Dimensionen des Ortsraumes fügen sich noch die drei Dimensionen des Diffusionsraumes hinzu. Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der hochaufgelösten Messung des Diffusionsraumes. Hier geht es insbesondere um die Effekte die auftreten, wenn ein Voxel zwei sich kreuzende Faserstränge enthält und der Kreuzungswinkel durch Diffusionsmessungen bestimmt wird. Es ist ein Wettstreit darüber entbrannt, wer mit möglichst wenigen Messwerten solche Faserkreuzungen zu rekonstruieren vermag [73, 36, 19, 2, 71, 50, 51]. Dabei liegt der Fokus darauf, zu zeigen, dass eine Kreuzung überhaupt aufgelöst werden kann, nicht aber welche Fehler bei der Bestimmung des Kreuzungswinkels auftreten. In diesem Teil der Arbeit werden systematische Fehler, die bei der Rekonstruktion von Faserkreuzungen auftreten erklärt und quantifiziert.

Der Großteil des Wissens, welches mittels diffusionsgewichteter MRT über die Veränderungen in der weißen Substanz erlangt werden konnte, fußt auf Studien, die Diffusionsmaße zwischen bestimmten Gruppen vergleichen. Üblicherweise handelt es sich dabei um einen Vergleich zwischen Gesunden und Erkrankten oder auch zwischen Jungen und Alten. Solche Gruppenvergleiche stellen eine große Herausforderung dar. Es muss trotz Variationen in der Anatomie und Lageposition der einzelnen Subjekte gewährleistet werden, dass stets die gleichen Hirnregionen miteinander verglichen werden. Darüber hinaus liegen die untersuchten Strukturen und die Auflösung bei klinischen, diffusionsgewichteten MRT Messungen im selben Größenbereich, was es durch die auftretenden PVEs zusätzlich erschwert, quantitative Aussagen zu treffen. *Tract -*

Based Spatial Statistics (TBSS) verspricht genau dies räumlich hochaufgelöst zu ermöglichen. Insbesondere sollen Auflösungseffekte bei der Untersuchung feiner Strukturen minimiert werden. Das Verfahren erfreut sich seit seiner Veröffentlichung einer ständig wachsenden Beliebtheit und ist mittlerweile das etablierte Standardverfahren. Der letzte Teil der Arbeit zeigt einen tieferen Blick unter die Oberfläche, der mit TBSS abgeleiteten Ergebnisse. Es werden hier fundamentale Mängel dieser Technik, wie die Ununterscheidbarkeit benachbarter Nervenbahnen, identifiziert und mögliche Weiterentwicklungen diskutiert.

Kapitel 2

Grundlagen

2.1 Magnetresonanztomographie

Die MRT liefert Schnittbilder von der inneren räumlichen Struktur eines Objektes. Sie kommt dabei ganz ohne ionisierende Strahlung aus und beruht auf der gezielten Anregung der Kernspins.

2.1.1 Kernspinresonanz

Als Kernspinresonanz bezeichnet man das Absorbieren und Emittieren elektromagnetischer Wechselfelder durch Atomkerne in einem statischen Magnetfeld. Im Folgenden werden die Grundlagen kurz erläutert. Eine ausführlichere Behandlung findet sich in [1].

Der Kernspin \mathbf{I} setzt sich zusammen aus den Spins \mathbf{s}_i und den Bahndrehimpulse \mathbf{l}_i der n Kernbausteine.

$$\mathbf{I} = \sum_{i=1}^n (\mathbf{s}_i + \mathbf{l}_i) \quad (2.1)$$

Unmittelbar mit dem Kernspin ist ein magnetisches Moment $\boldsymbol{\mu}$ verknüpft.

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \mathbf{I} \quad (2.2)$$

Das gyromagnetische Verhältnis γ ist eine Materialkonstante und nimmt für Wasserstoff mit $\gamma = 42,576 \text{ Hz/T}$ den größten Wert aller stabilen Kerne an.

Eine Wechselwirkung des magnetischen Momentes mit einem äußeren Magnetfeld \mathbf{B} kann durch den Hamiltonoperator H beschrieben werden. Bei der

MRT wirkt in einer Raumrichtung ein statisches Magnetfeld ($\mathbf{B} = (0, 0, B_0)$) somit ergibt sich:

$$H = -\boldsymbol{\mu}\mathbf{B} = -\gamma I_z B_0. \quad (2.3)$$

Damit kann das System durch die Basis der drei kommutierenden Größen $\{H, \mathbf{I}^2, I_z\}$ beschrieben werden, deren Eigenwerte durch

$$\begin{aligned} \langle H \rangle &= -m\hbar\gamma B_0 \\ \langle \mathbf{I}^2 \rangle &= I(I+1)\hbar^2 \\ \langle I_z \rangle &= m\hbar \end{aligned} \quad (2.4)$$

gegeben sind. Dabei ist m die magnetische Quantenzahl. Sie durchläuft die Werte von I .

$$m \in \{-I, -I+1, \dots, I-1, I\} \quad (2.5)$$

Das äußere Magnetfeld bewirkt also eine Aufspaltung in $(2I+1)$ Energieniveaus. Die hier durchgeführten Messungen beruhen auf dem Spin des Protons, welches ein Spin 1/2 System ist. In dem statischen Magnetfeld des Magnetresonanz (MR) - Scanners sind also zwei Energieniveaus vorhanden. Ihr Abstand ΔE beträgt:

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

Dabei ist ω_0 die Larmorfrequenz. Wird senkrecht zum Magnetfeld eine elektromagnetische Welle der Frequenz $f = \frac{\omega_0}{2\pi}$ eingestrahlt, so können Übergänge zwischen den Energieniveaus induziert werden. Für ein statisches Magnetfeld von 3 T ergibt sich für das Proton eine Frequenz von 127,8 MHz.

2.1.2 Makroskopische Magnetisierung

Die der MRT zugängliche Größe ist die makroskopische Magnetisierung \mathbf{M} . Wird ein Objekt mit N Kernspins in ein äußeres Magnetfeld gebracht, so verteilen sich die Spins gemäß der Boltzmann - Statistik auf die Energieniveaus E_m mit der jeweiligen Wahrscheinlichkeit p_m .

$$p_m = \frac{1}{Z} \exp\left(-\frac{\gamma\hbar m B_0}{k_B T}\right) = \frac{1}{Z} \exp\left(-\frac{E_m}{k_B T}\right) \quad (2.7)$$

Dabei ist k_B die Boltzmann - Konstante, T die Temperatur und Z die Zustandssumme:

$$Z = \sum_{m=-I}^{+I} \exp\left(-\frac{E_m}{k_B T}\right). \quad (2.8)$$

Für die zwei Spinzustände des Wasserstoffatoms (N_+ und N_-) und Körpertemperatur ($T = 310\text{ K}$) ergibt sich für $B_0 = 3\text{ T}$:

$$\frac{N_- - N_+}{N} \approx 2 \times 10^{-6} \quad (2.9)$$

Trotz dieses geringen Wertes baut sich aufgrund der hohen Dichte der Wasserstoffatome im menschlichen Körper eine makroskopische Magnetisierung auf. Sie ist durch die Vektorsumme der Erwartungswerte der magnetischen Momente pro Volumen V gegeben:

$$\mathbf{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \langle \boldsymbol{\mu}_i \rangle = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \gamma \langle \mathbf{I}_i \rangle. \quad (2.10)$$

Die Erwartungswerte für die Kernspinkomponenten senkrecht zum B_0 Feld (x- und y- Komponente) verschwinden. Die makroskopische Magnetisierung ist damit parallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichtet. Sie erreicht ihren Maximalwert M_0 im thermischen Gleichgewicht:

$$M_0 = \frac{N\gamma\hbar}{V} \sum_{m=-I}^{+I} m p_m. \quad (2.11)$$

Bei Raumtemperatur gilt $E_m \ll k_B T$ und die Exponentialfunktionen in der Boltzmann - Verteilung kann durch eine Taylorentwicklung erster Ordnung angenähert werden. Damit erhält man:

$$M_0 \approx \frac{N}{V} \frac{I(I+1)\gamma^2\hbar^2}{3k_B T} B_0. \quad (2.12)$$

Die makroskopische Magnetisierung ist damit proportional zur Spindichte und zu γ^2 . Deswegen sind Wasserstoffkerne besser zu Bildgebung geeignet als andere Kerne mit nicht verschwindenden Kernspin (^{23}Na , ^{13}C , ^{31}P oder ^{19}F). Zudem ist M_0 auch proportional zu B_0 , weswegen MR - Scanner mit einem höheren statischen Magnetfeld ein höheres Signal zu Rausch Verhältnis (SNR) erreichen können, als Scanner mit geringerem B_0 .

2.1.3 Zeitliche Entwicklung der Magnetisierung

Die makroskopische Magnetisierung ist direkt mit dem Erwartungswert des magnetischen Momentes verknüpft (Gleichung (Gl.) 2.10). Dessen zeitliche

Entwicklung lässt sich in der Quantenmechanik durch die von - Neumann - Gleichung beschreiben:

$$\frac{d\langle \boldsymbol{\mu} \rangle}{dt} = \langle -\frac{i}{\hbar} [\boldsymbol{\mu}, H] \rangle. \quad (2.13)$$

Mit Gl. 2.10 und den Kommutatorrelationen für Drehimpulsoperatoren ergibt sich für die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}. \quad (2.14)$$

Dieser Ausdruck ist analog zur klassischen Kreiselgleichung und es gilt:

$$\left| \frac{d\mathbf{M}}{dt} \right| = \gamma |\mathbf{M}| |\mathbf{B}| \sin(\alpha) = \omega |\mathbf{M}| \sin(\alpha). \quad (2.15)$$

Dabei ist α der Winkel zwischen \mathbf{M} und \mathbf{B} . Für ein zeitlich konstantes Magnetfeld in z - Richtung $\mathbf{B} = (0, 0, B_0)$ präzediert \mathbf{M} mit der Larmorfrequenz ω_0 (Gl. 2.6) um \mathbf{B} . Im thermischen Gleichgewicht gilt allerdings $\mathbf{M} = (0, 0, M_0)$ und die zeitliche Ableitung verschwindet.

2.1.4 Anregung der Magnetisierung mittels RF - Pulsen

Durch die Einstrahlung eines elektromagnetischen Pulses mit der Larmorfrequenz (Radiofrequenz (RF) - Bereich; z.B. $f = 127,8$ MHz für Protonen bei 3 T; siehe Gl. 2.6), kann die Magnetisierung aus ihrer Gleichgewichtsposition ausgelenkt werden, da Übergänge zwischen den einzelnen Energieniveaus induziert werden. Damit verfügt sie über eine Komponente senkrecht zum statischen Magnetfeld, die mit einer Empfangsspule detektiert werden kann. Die makroskopische Magnetisierung kann durch RF - Pulse nicht nur aus ihrer Gleichgewichtslage ausgelenkt, sondern es kann vielmehr der Winkel zwischen \mathbf{M} und \mathbf{B} beliebig variiert werden. Um dies zu sehen, soll eine zirkular polarisierte elektromagnetische Welle eingestrahlt werden:

$$\mathbf{B}_1(t) = B_1 \begin{pmatrix} \cos(\omega_1 t) \\ \sin(\omega_1 t) \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (2.16)$$

Dieses Magnetfeld überlagert sich mit dem statischen Magnetfeld $\mathbf{B}_0 = (0, 0, B_0)$ zu einem effektiven Magnetfeld $\mathbf{B}_{\text{eff}} = \mathbf{B}_1 + \mathbf{B}_0$. Einsetzen in Gl. 2.14 ergibt:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_1 t) \\ B_1 \sin(\omega_1 t) \\ B_0 \end{pmatrix}. \quad (2.17)$$

Durch Transformation in ein mit ω_1 rotierendes Koordinatensystem lässt sich die Präzession der Magnetisierung sowie die Zeitabhängigkeit von \mathbf{B}_1 eliminieren:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 - \frac{\omega_1}{\gamma} \end{pmatrix} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}'_{\text{eff}}. \quad (2.18)$$

Dieser Ausdruck ist analog zu Gl. 2.14. Im rotierenden Koordinatensystem unterliegt die makroskopische Magnetisierung also einer Präzessionsbewegung um die Achse von \mathbf{B}'_{eff} mit der Kreisfrequenz $\omega_{\text{eff}} = \gamma B'_{\text{eff}}$.

Entspricht die Frequenz des eingestrahlten Feldes der Larmorfrequenz ($\omega_1 = \gamma B_0$), so hat \mathbf{B}'_{eff} nur noch eine von null verschiedene Komponente.

$$\mathbf{B}'_{\text{eff}} = \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.19)$$

Wirkt der RF - Puls über die Zeit t , so präzediert \mathbf{M} währenddessen um die x' - Achse. Der resultierende Winkel mit der z' - Achse (Flipwinkel ϕ) berechnet sich zu:

$$\phi = \gamma B_1 t. \quad (2.20)$$

Damit kann der Winkel zwischen makroskopische Magnetisierung und statischen Magnetfeld jeden Winkel ϕ einnehmen, der über die Amplitude und Dauer des RF - Pulses beliebig eingestellt werden kann.

2.1.5 Relaxationseffekte und Bloch - Gleichungen

Die in Kapitel 2.1.3 dargestellte zeitliche Entwicklung der Magnetisierung berücksichtigt keine Wechselwirkung der Spins untereinander (Spin - Spin) oder mit ihrer Umgebung (Spin - Gitter). Diese Wechselwirkungen führen dazu, dass die Magnetisierung nach einer Anregung wieder in ihre Gleichgewichtslage zurückkehrt. Die Präzession sowie die Relaxationsprozesse der Magnetisierung

können durch die empirisch eingeführten Bloch - Gleichungen [12] beschrieben werden:

$$\begin{aligned}\frac{dM_x}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_z - \frac{M_0 - M_z}{T_2}\end{aligned}\quad (2.21)$$

Für den zeitlichen Verlauf der Magnetisierung nach einer RF - Anregung in dem statischen Magnetfeld $\mathbf{B} = (0, 0, B_0)$ ergibt sich dann:

$$\begin{aligned}M_{xy}(t) &= M_{xy}(0) \exp(i\omega_0 t) \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \\ M_z(t) &= M_0 - (M_0 - M_z(0)) \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right)\end{aligned}\quad (2.22)$$

Dabei bezeichnet M_{xy} die Transversalmagnetisierung und M_z die Longitudinalmagnetisierung. T_1 wird als longitudinal oder Spin - Gitter - Relaxationszeit bezeichnet. Bei der T_1 - Relaxation wird Energie vom Spinsystem auf die Umgebung (Gitter) übertragen und so der Gleichgewichtszustand wieder hergestellt. T_2 wird als transversale oder Spin - Spin Relaxationszeit bezeichnet. Durch die Dipol - Dipol Wechselwirkung der Spins wird deren Phasenkohärenz aufgehoben und es erfolgt ein Übergang der Transversalmagnetisierung in den Gleichgewichtszustand $M_{xy} = 0$.

Die Transversalmagnetisierung präzediert mit der Larmorfrequenz um die Achse des statischen \mathbf{B}_0 Feldes. Dadurch wird in einer passend ausgerichteten Empfangsspule eine Wechselspannung induziert, deren Amplitude proportional zur Transversalmagnetisierung ist. Auf Messung dieses Signals beruht die MRT.

2.1.6 Ortskodierung und \mathbf{k} - Raum

Das durch die Transversalmagnetisierung erzeugte Signal enthält noch keine Ortsinformation, das heißt es kann noch keine Aussage über die räumliche Verteilung von Größen wie der Spindichte oder der Relaxationsparameter T_1 und T_2 getroffen werden. Die räumlich aufgelöste Messung dieser Größen ist Grundlage für den überragenden Weichteilkontrast der MRT. Die zugrundeliegenden

Prinzipien werden hier kurz beschrieben. Eine ausführliche Behandlung findet sich in [32, 74, 10].

Wird dem statischen Magnetfeld ein Gradientenfeld \mathbf{G} der Form

$$\mathbf{G} = \frac{\delta B_z}{\delta x} \mathbf{e}_x + \frac{\delta B_z}{\delta y} \mathbf{e}_y + \frac{\delta B_z}{\delta z} \mathbf{e}_z = G_x \mathbf{e}_x + G_y \mathbf{e}_y + G_z \mathbf{e}_z \quad (2.23)$$

überlagert, so werden das Gesamtmagnetfeld und damit die Larmorfrequenz ortsabhängig:

$$\omega(\mathbf{r}, t) = \gamma B_z(\mathbf{r}, t) = \gamma(B_0 + \mathbf{r}\mathbf{G}(t)) \quad (2.24)$$

Mit diesem zusätzlichen Gradientenfeld folgt für die Bloch - Gleichungen im rotierenden Koordinatensystem:

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \gamma \mathbf{r}\mathbf{G}(t)M_y - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma \mathbf{r}\mathbf{G}M_x - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \frac{M_0 - M_z}{T_1}. \end{aligned} \quad (2.25)$$

Die transversale und longitudinale Magnetisierung ergeben sich wieder durch Integration:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(t_0)e^{-i\phi(\mathbf{r},t)}e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.26)$$

$$M_z(t) = M_z(t_0)e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right). \quad (2.27)$$

Dabei bezeichnet $\phi(\mathbf{r}, t)$ die Phase, die sich nach der Zeit t am Ort \mathbf{r} aufgebaut hat.

$$\phi(\mathbf{r}, t) = -\gamma \int_{t_0}^t \mathbf{r}\mathbf{G}(t')dt' + \phi(t_0) = -2\pi\mathbf{k}(t)\mathbf{r} + \phi(t_0) \quad (2.28)$$

Es wurde der Wellenzahlvektor $\mathbf{k}(t)$ eingeführt:

$$\mathbf{k}(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_{t_0}^t \mathbf{G}(t')dt'. \quad (2.29)$$

Das Signal aus einem Probenvolumen V ist proportional zu dessen Transversalmagnetisierung. Sie ergibt sich durch Integration von Gl. 2.26 über das gesamte Probenvolumen und unter Vernachlässigung der T_2 Relaxation zu:

$$S(\mathbf{k}(t), t) \propto \int_V M_{xy}(\mathbf{r}, t_0)e^{-i\mathbf{k}(t)\mathbf{r}}d^3\mathbf{r}. \quad (2.30)$$

Damit ist das im \mathbf{k} - Raum gemessene Signal $S(\mathbf{k}(t), t)$ über die Fourier - Transformation (FT) mit der räumlichen Verteilung der Transversalmagnetisierung

verknüpft. Nach Messung des Signals im \mathbf{k} - Raum kann also die räumliche Verteilung der Transversalmagnetisierung durch eine inverse Fouriertransformation rekonstruiert werden.

$$M_{xy}(\mathbf{r}) \propto \int S(\mathbf{k}(t), t) e^{i\mathbf{k}(t)\mathbf{r}} d^3\mathbf{k} \quad (2.31)$$

Wie in Gl. 2.29 zu sehen ist, hängt $\mathbf{k}(t)$ von dem angelegten Gradientenfeld ab. Durch drei Gradientenspulen kann das Magnetfeld in allen Raumrichtungen variiert und das \mathbf{k} - Raum Signal an beliebigen Stellen $\mathbf{k}(t)$ abgetastet werden. Durch anschließende FT erhält man ein orts aufgelöstes Bild.

2.1.7 Gesichtsfeld und Auflösung

In der Realität kann \mathbf{k} nicht kontinuierlich abgetastet werden, sondern nur in N diskreten Schritten mit dem Abstand $\Delta k = \gamma G \Delta t$. Das hat einen direkten Einfluss auf das Gesichtsfeld, engl. *field of view* (FOV), wie im Folgenden anhand einer Dimension dargestellt wird. Mathematisch kann die diskrete Abtastung durch eine Multiplikation des kontinuierlichen Signals $S(k)$ mit einer Abtastfunktion $a(k)$ dargestellt werden, die einer Serie von Diracschen Deltafunktionen mit Abstand Δk entspricht (Dirac - Kamm).

$$a(\mathbf{k}) = \sum_{n=-N/2}^{N/2} \delta(k - n\Delta k) \quad (2.32)$$

Nach dem Faltungs - Theorem [14] entspricht die Multiplikation des Signals im \mathbf{k} - Raum mit $a(k)$ einer Faltung des Bildes im Ortsraum mit $FT(a(k))$. Die Fouriertransformierte des Dirac - Kammes ist wieder ein Dirac - Kamm mit den inversen Abständen $1/\Delta k$. Die Fouriertransformierte des diskret abgetasteten Signals führt folglich zu einer periodischen Replikation des Bildes im Ortsraum. Dadurch ist die maximale mögliche Ausdehnung des untersuchten Objektes festgelegt.

$$FOV = \frac{1}{\Delta k} \quad (2.33)$$

Wird dieses FOV überschritten, so kommt es zu „aliasing“ oder Einfaltartefakten. Die Abtastrate im \mathbf{k} - Raum muss also mindestens dem FOV entsprechen (Nyquist - Kriterium [56]).

Die Auflösung im Ortsraum Δx ist durch die k - Raum Breite $k_{\max} = \frac{N\Delta k}{2}$ gegeben:

$$\Delta x = \frac{FOV}{N} = \frac{1}{2k_{\max}}. \quad (2.34)$$

2.1.8 Bildgebungssequenzen

Unter einer Bildgebungssequenz versteht man die zeitliche Abfolge von RF - Pulsen und Magnetfeldgradienten, die MRT - Aufnahmen möglich machen. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen sind sehr sensitiv gegenüber Bewegungen und ermöglichen so die Messung der Selbstdiffusion. Unter realen Messbedingungen sind aber auch immer makroskopische Bewegungen vorhanden. Sie werden verursacht durch Scannervibrationen und bei in vivo Messungen zusätzlich durch Atmung und Herzschlag. Damit die mikroskopischen Bewegungen der Diffusion hierbei nicht vollkommen untergehen, muss die Bildgebung so schnell sein, dass die makroskopischen Bewegungen einfrieren. Die Echo Planare Bildgebung (EPI) ermöglicht die Aufnahme eines Bildes in weniger als 100 ms. Sie ist schematisch in Abb. 2.1a dargestellt. Der Schichtselektionsgradient G_z moduliert das Magnetfeld und damit die Resonanzfrequenz in z - Richtung. Über die geeignete Wahl des Frequenzbereiches des RF - Anregungspulses werden somit nur Spins in einer beliebigen Schicht senkrecht zur z - Richtung angeregt. Anschließend wird der k - Raum mit den Gradienten G_x und G_y entlang einer kartesischen Trajektorie durchfahren (Abb. 2.1b) und währenddessen das Signal $S(\mathbf{k}(t))$ aufgenommen.

2.2 Diffusion

Der schottische Botaniker Robert Brown beobachtete im Jahre 1827 die unregelmäßige Bewegung von Pollen in einem Wassertropfen. Die „brownsche Bewegung“ beobachteten schon andere vor Brown, beispielsweise beschrieb im Jahre 1785 der niederländische Arzt und ebenfalls Botaniker Jan Ingenhousz das stochastische Verhalten von Kohlestaub auf Alkohol. Es folgten viele Wissenschaftler, die sich mit diesem Phänomen auseinandersetzten. Einsteins Arbeiten dazu gehören zu den meist zitierten aus dem „Wunderjahr“ 1905. Dank seiner Arbeit wurde die Existenz von Atomen allgemein akzeptiert und wir

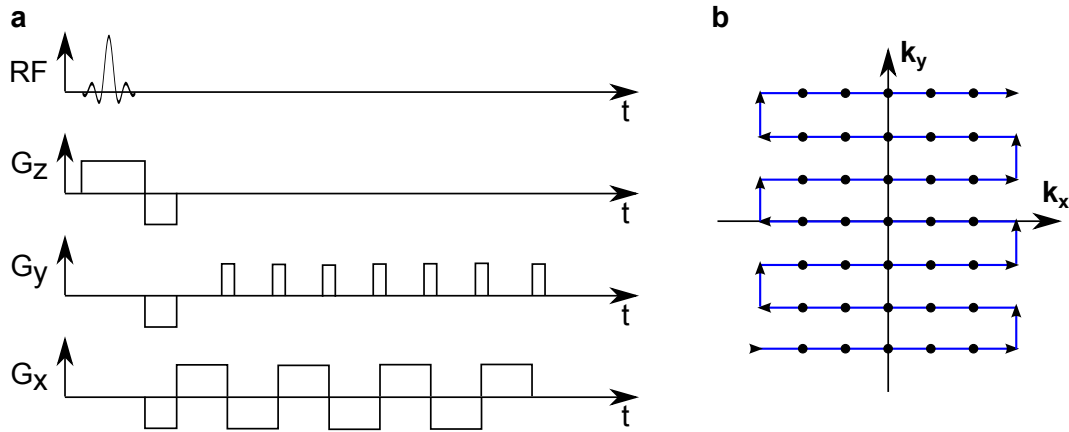


Abbildung 2.1: Echo Planare Bildgebung und entsprechende k - Raum Trajektorie. **a**: Sequenzschema. Nach einer schichtselektiven (G_z) Anregung durch den RF - Puls wird der k - Raum durch die Gradienten G_x und G_y kartesisch abgetastet. Die k - Raum Trajektorie ist in **b** gezeigt.

wissen heute: Die Atome sind aufgrund ihrer thermischen Energie in Bewegung. Stöße mit anderen Atomen führen zu einer zufälligen Bewegung, über die nur noch Wahrscheinlichkeitsaussagen getroffen werden können.

2.2.1 *Random Walk* - Beschreibung der freien Diffusion

Die zufällige Bewegung der Teilchen kann durch einen sogenannten „Random Walk“ beschrieben werden, hierbei wird nach jedem Schritt die Richtung des nächsten Schrittes zufällig gewählt. Es sollen die Gesetzmäßigkeiten des freien Diffusionsprozesses zunächst anhand des eindimensionalen Random Walks hergeleitet werden. Ohne Beschränkung der Allgemeinheit soll dieser Weg aus N Schritten bestehen, wobei N eine gerade Zahl sei. Die Schrittweite ist dabei $\pm l$. Der Ort eines Teilchens nach N Schritten berechnet sich dann aus der Differenz zwischen der Gesamtzahl an Vorwärtsschritten V und der Gesamtzahl an Rückwärtsschritten R . Damit ein Teilchen nach N Schritten am Ort $x = +nl$ zu finden ist, muss also gelten: $V - R = n$ und $V + R = N$. Daraus folgt unmittelbar, dass $V = \frac{1}{2}(N + n)$ und $R = \frac{1}{2}(N - n)$, wobei n gerade sein muss. Die Reihenfolge der Schritte spielt dabei keine Rolle und so ergibt sich für die Wahrscheinlichkeit nach N Schritten am Ort $x = nl$ angelangt zu sein:

$$p_N(n) = \frac{n!}{\left(\frac{1}{2}(N - n)\right)! \left(\frac{1}{2}(N + n)\right)!} \quad (2.35)$$

Für große N, n gilt die Stirling'sche Näherung $n! \approx (2\pi n)^{\frac{1}{2}} \left(\frac{n}{e}\right)^n$ und es folgt:

$$p_N(n) = \frac{2}{\sqrt{2\pi N}} \exp\left(-\frac{n^2}{2N}\right) \quad (2.36)$$

Das entspricht einer, um $n = 0$ zentrierten, gaußförmigen Wahrscheinlichkeitsverteilung. Für die mittlere quadratische Verschiebung gilt $\langle n^2 \rangle = N$ oder anders ausgedrückt:

$$\langle x^2 \rangle = Nl^2 \quad (2.37)$$

Für große N ist die endliche Schrittweite gegenüber der Wurzel aus der mittleren quadratischen Verschiebung vernachlässigbar. Da n gerade sein muss, ist das Intervall zwischen zwei diskreten Ergebnissen $dx = 2l$. Man kann nun zu einer kontinuierlichen Variablen x und einer Wahrscheinlichkeitsverteilung $p(x, t)$ übergehen, indem $p_N(n) = 2lp(x)$ verwendet und zudem eine Zeit einführt, indem man annimmt, dass N Schritte in der Zeit t erfolgen.

$$p(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right) \quad (2.38)$$

Dabei ist $D = \frac{Nl^2}{2t}$ und die mittlere quadratische Verschiebung ergibt sich damit zu:

$$\langle x^2 \rangle = 2Dt \quad (2.39)$$

Die Ergebnisse lassen sich einfach auf drei Dimensionen erweitern, da ein dreidimensionaler Random Walk mit dem Schrittvektor $(\pm l, \pm l, \pm l)$ einfach als Produkt von drei eindimensionalen Random Walks aufgefasst werden kann. Das Produkt dreier eindimensionalen Diffusionsgleichungen (Gl. 2.38), jeweils für die Raumrichtung x, y und z ergibt:

$$p(r, t) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{3/2}} \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt}\right) \quad (2.40)$$

Dabei ist $r^2 = x^2 + y^2 + z^2$. Für die mittlere quadratische Verschiebung ergibt sich im dreidimensionalen Fall:

$$\langle r^2 \rangle = 6Dt \quad (2.41)$$

In Bezug auf sich bewegende Atome oder Moleküle hängt die Diffusionskonstante D von der Masse des Moleküls, der Viskosität des Mediums und der Temperatur ab. Für frei diffundierende Wassermoleküle ist $D \approx 3 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ [48]. Damit ist bei einer Diffusionszeit $t = 50 \text{ ms}$ und dreidimensionaler Diffusion $\sqrt{\langle r^2 \rangle} = 30 \mu\text{m}$. Das entspricht der Strecke die 32 % der Moleküle erreichen, während nur 5 % mehr als $59 \mu\text{m}$ zurücklegen.

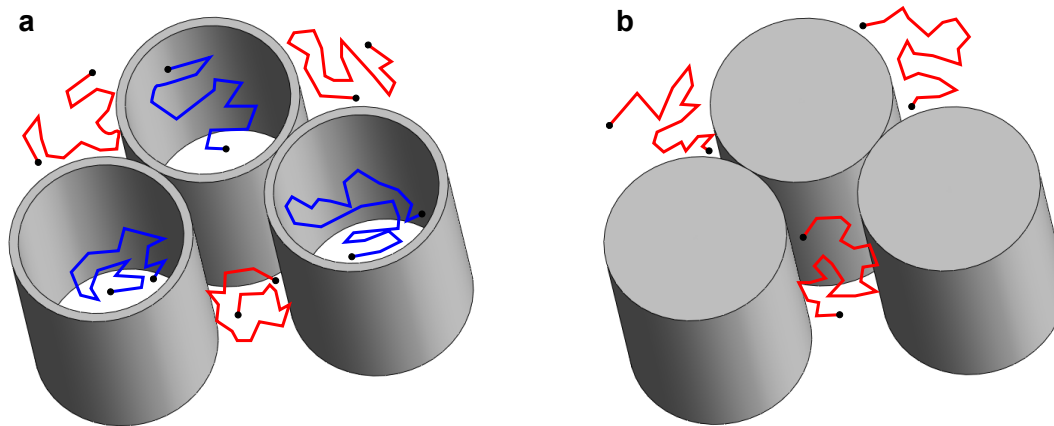


Abbildung 2.2: Eingeschränkte Diffusion. **a**: Schematische Darstellung dreier Axone (grau) einer Nervenbahn. Aufgrund der Einschränkungen durch die Zellmembran, kann Wasser nicht frei diffundieren. Sowohl innerhalb (blau) als auch außerhalb (rot) der Nervenzelle herrscht eine anisotrope Diffusion. Dabei ist die Diffusion entlang der Nervenbahn größer, als senkrecht dazu. **b**: Die Polyesterfasern (grau) eines Diffusionsphantoms führen ebenfalls zu einer stark anisotropen Diffusion. Hier kann Wasser nur außerhalb der Fasern diffundieren.

2.2.2 Eingeschränkte Diffusion

Die Anwendungen der diffusionsgewichteten MRT beruhen auf der Tatsache, dass Strukturen wie Zellmembranen und Makromoleküle die Bewegung der Wassermoleküle und damit deren Diffusion einschränken. Abb. 2.2a zeigt schematisch drei parallel verlaufende Nervenzellen einer Nervenbahn. Sowohl innerhalb und außerhalb der Zellen diffundieren Wassermoleküle. Dabei ist die Beweglichkeit entlang der Nervenbahn größer als senkrecht dazu ($D_{\parallel} > D_{\perp}$). Durch Messung der Diffusionskonstante entlang verschiedener Richtungen können sowohl Aussagen über den Verlauf der Nervenbahn, als auch über deren Integrität getroffen werden. Ein Absterben von Nervenzellen geht nämlich mit einer Erhöhung von D_{\perp} einher. Abb. 2.2b zeigt schematisch einen Schnitt durch den Faserstrang des hier vorgestellten Auflösungsphantoms. Die drei gezeigten Polyesterfasern haben einen Durchmesser von 15 μm zwischen ihnen ist Wasser eingebettet. Auch wenn hier nur ein „extrazelluläres“ Kompartiment vorhanden ist, ähnelt das Diffusionsverhalten dem einer Nervenbahn.

2.2.3 Messung der Diffusion mittels MRT

Die diffusionsgewichtete MRT ist das einzige Verfahren, mit dem die Selbstdiffusion von Atomen / Moleküle mit nicht verschwindenden Kernspin in vivo und nicht invasiv gemessen werden kann. Bei der Messung der Diffusion mittels MRT werden gleiche Teilchen aufgrund ihrer Position unterscheidbar. Dazu wird ein ortsabhängiges Magnetfeld aufgeprägt. Da die Präzisionsfrequenz des Kernspins proportional zum Magnetfeld ist, ist diese ebenfalls ortsabhängig. Durch die Stejskal - Tanner Sequenz [69, 68] wird die Signalintensität abhängig von der Bewegung der Teilchen. Je weiter sich die Teilchen in einem Voxel bewegen, desto geringer wird das Signal aus diesem Voxel.

Das Prinzip einer diffusionsgewichteten MR Sequenz ist in Abb. 2.3 skizziert. Abb. 2.3a zeigt den zeitlichen Ablauf. Nach einer Anregung der Spins durch einen RF Impuls werden die sogenannten Diffusionsgradienten geschaltet. Sie erzeugen ein zusätzliches Magnetfeld, dessen Amplitude vom Ort abhängt (Abb. 2.3b). Abb. 2.3c zeigt das Verhalten der Spins, wenn keine Bewegung erfolgt ($D = 0$). Unmittelbar nach der Anregung sind alle Spins in Phase, die Transversalmagnetisierung und damit das messbare Signal ist jetzt am größten. Werden die Diffusionsgradienten eingeschaltet, so erzeugen sie in einer Raumrichtung ein ortsabhängiges Magnetfeld. Unterscheiden sich die Spins bezüglich dieser Raumrichtung in ihrer Position, wie in Abb. 2.3c gezeigt, so präzedieren sie unterschiedlich schnell und es baut sich ein Phasenunterschied auf. Ihre Vektorsumme oder anders ausgedrückt die Transversalmagnetisierung nimmt ab. Erfolgt keine Bewegung so kann der zweite Diffusionsgradient den ersten vollständig kompensieren. Die Spins, die zuvor schneller präzedierten, präzedieren nun langsamer und andersherum. Es kommt zu einer Rephasierung. Die Transversalmagnetisierung und damit das messbare Signal erreicht ihren Ausgangswert. Anders verhält es sich, wenn die Spins sich während des Experimentes bewegen ($D \neq 0$, Abb. 2.3d). Sie erfahren dann nicht das Magnetfeld, welches dem ersten genau entgegengesetzt ist. Es kann keine vollständige Rephasierung erreicht werden. Die Transversalmagnetisierung nimmt ab. Die Bewegung der Teilchen entlang der Richtung des Gradienten hat somit zu einer Abnahme im MR Signal geführt.

Mathematisch kann dieses Verhalten durch die Ergänzung der Blochgleich-

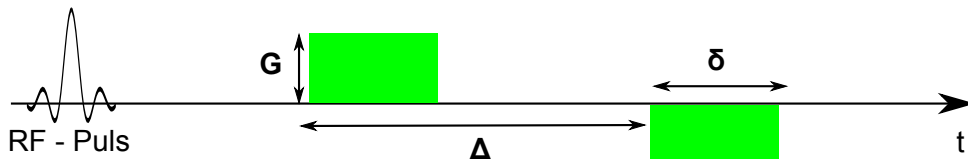
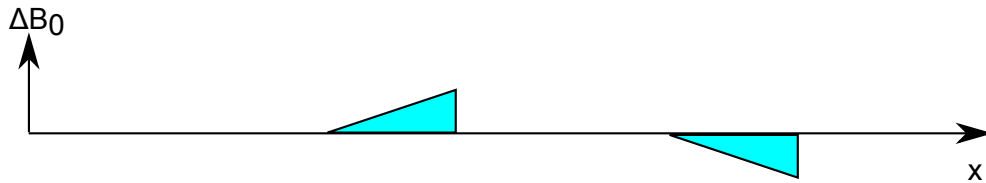
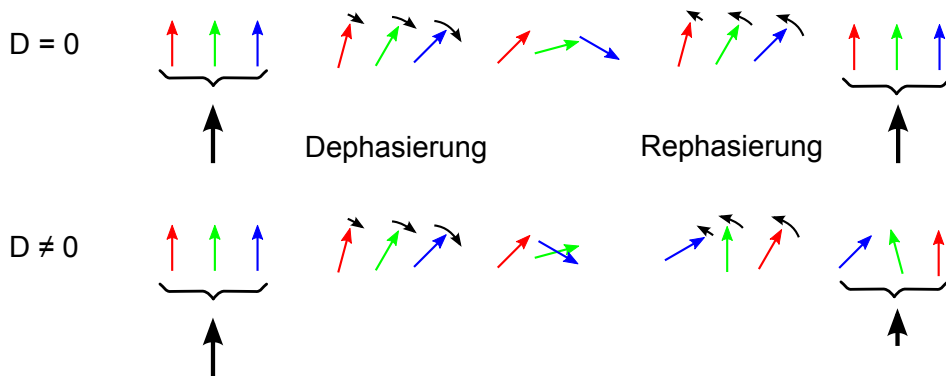
a Schema Diffusionswichtung**b** Variation des statischen Magnetfeldes**c** Phasenbeziehung der Spins

Abbildung 2.3: Messung der Diffusion mittels MRT. **a**: Schematische Darstellung einer Diffusionswichtung. Sie erfolgt vor der Aufnahme des Bildes. Die Diffusionsgradienten mit der Amplitude G , der Dauer δ und dem Abstand Δ sind in gelb dargestellt. **b**: Ortsabhängige Variation des Magnetfeldes. **c**: Resultierende Phasenbeziehung der Spins ohne ($D = 0$) und mit ($D \neq 0$) Diffusion. In beiden Fällen sind nach einer Anregung durch den RF - Puls die Spins in Phase. Die Magnetisierung (schwarzer Pfeil) ist hier maximal. Der erste Diffusionsgradient bewirkt eine Dephasierung der Spins. Bewegen sich die Spins nicht ($D = 0$), so kann der zweite Diffusionsgradient den ersten vollständig kompensieren. Die Magnetisierung erreicht wieder ihren Ausgangswert. Ist $D \neq 0$ so bewegen sich die Spins (blauer Pfeil) und der zweite Diffusionsgradient kann den ersten nicht mehr kompensieren. Die resultierende Magnetisierung ist geringer. Die Diffusion kann somit über eine Signalabnahme gemessen werden. Nach [62].

chungen um einen Diffusionsterm beschrieben werden [70].

$$\frac{\delta \mathbf{M}}{\delta t} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B} - \begin{pmatrix} 1/T_2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/T_2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/T_1 \end{pmatrix} \mathbf{M} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1/T_1 \end{pmatrix} \mathbf{M}_0 + \nabla(\mathbf{D}\nabla\mathbf{M}). \quad (2.42)$$

Die Transversalmagnetisierung $M_{xy}(\mathbf{r}, t)$ ist somit:

$$\frac{\delta M_{xy}}{\delta t} = -i\gamma(B_0 + \mathbf{r}\mathbf{G}(t)) - \frac{M_{xy}}{T_2} + \nabla(\mathbf{D}\nabla M_{xy}). \quad (2.43)$$

Durch die folgende Substitution kann die Larmorpräzession und der T_2 Zerfall eliminiert werden.

$$m_{xy}(\mathbf{r}, t) = M_{xy}(\mathbf{r}, t) \exp(i\gamma B_0 t + t/T_2) \quad (2.44)$$

Somit gilt:

$$\frac{\delta m_{xy}}{\delta t} = -i\gamma \mathbf{r}\mathbf{G}(t)m_{xy} + \nabla(\mathbf{D}\nabla m_{xy}). \quad (2.45)$$

Die weitere Substitution

$$M(t) = m_{xy}(\mathbf{r}, t) \exp(i\mathbf{r}\mathbf{k}(t)), \quad \text{mit } \mathbf{k}(t) = \gamma \int_0^t \mathbf{G}(t') dt' \quad (2.46)$$

ermöglicht eine Aufspaltung von m_{xy} in Magnituden- und Phasenanteil. Für die Ableitung von $M(t)$ nach t folgt damit:

$$\begin{aligned} \frac{\delta M(t)}{\delta t} &= \left(\frac{\delta m_{xy}}{\delta t} + m_{xy} \cdot i\gamma \mathbf{r}\mathbf{G} \right) \exp(i\mathbf{r}\mathbf{k}) = (\nabla(\mathbf{D}\nabla m_{xy})) \exp(i\mathbf{r}\mathbf{k}) \\ &= (\nabla(\mathbf{D}\nabla M(t) \exp(-i\mathbf{r}\mathbf{k}))) \exp(i\mathbf{r}\mathbf{k}) \\ &= -M(t) \mathbf{k}(t)^T \mathbf{D}\mathbf{k}(t). \end{aligned} \quad (2.47)$$

Die Integration liefert:

$$M(t) = M(0) \exp\left(-\int_0^t \mathbf{k}(t')^T \mathbf{D}\mathbf{k}(t') dt'\right). \quad (2.48)$$

Dabei entspricht $t = 0$ dem Zeitpunkt direkt nach der Anregung durch einen RF - Puls. Für isotrope Diffusion erhält man:

$$\frac{M(TE)}{M(0)} = \exp\left(-D \int_0^{TE} \mathbf{k}(t')^T \mathbf{k}(t') dt'\right). \quad (2.49)$$

Führt man nun noch den b - Wert

$$b = \int_0^{TE} \mathbf{k}(t')^T \mathbf{k}(t') dt' \quad (2.50)$$

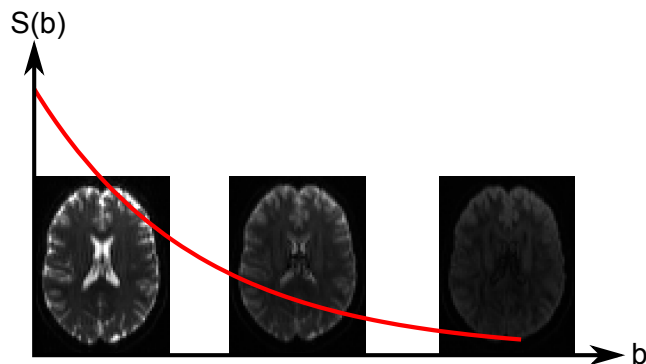


Abbildung 2.4: Zusammenhang zwischen Signalabfall und b - Wert. Das Signal $S(b)$ nimmt mit steigendem b - Wert exponentiell ab (rote Kurve). Auf der b - Achse ist ein Schnittbild des menschlichen Gehirns bei verschiedenen b - Werten zu sehen.

ein, welcher die Stärke der Diffusionswichtung beschreibt, so findet man den wichtigen Zusammenhang:

$$\frac{M(TE)}{M(0)} = e^{-bD} \quad (2.51)$$

Für die in Abb. 2.3 dargestellten, rechteckigen Diffusionsgradienten berechnet sich der b - Wert zu:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3). \quad (2.52)$$

Wie das Ergebnis aus Gl. 2.51 zeigt, fällt das Signal exponentiell mit dem b - Wert ab. Dieser Zusammenhang ist bildlich in Abb. 2.4 dargestellt. Zu jedem Voxel, der auf der b - Achse gezeigten Schnittbilder eines menschlichen Gehirns, kann durch Messung der Signalstärke bei mindestens zwei verschiedenen b - Werten die Diffusionskonstante bestimmt werden.

$$D = \frac{\ln(S_{b1}/S_{b2})}{b1 - b2} \quad (2.53)$$

Da es sich nicht notwendig um freie Diffusion handelt, welche durch eine gaußförmige Wahrscheinlichkeitsverteilung charakterisiert wird, ist D ein scheinbarer Diffusionskoeffizient. Er repräsentiert die komplexen Diffusionsprozesse innerhalb eines Voxels. Es soll auch betont werden, dass es sich dabei um die Diffusion in Richtung der geschalteten Diffusionsgradienten handelt. Soll das dreidimensionale Diffusionsverhalten beschrieben werden, so ist die Aufnahme verschiedener, diffusionsgewichteter Richtungen erforderlich.

2.3 Rekonstruktion der dreidimensionalen Diffusionscharakteristik

Durch die diffusionsgewichtete MRT wird die Selbstdiffusion (z.B. von Wasser) in jede Raumrichtung messbar. Es gibt nun verschiedene Ansätze, um aus der Messung der Diffusionskonstante entlang verschiedener Raumrichtungen die dreidimensionale Diffusionscharakteristik zu rekonstruieren. Die für diese Arbeit relevanten Verfahren werden in diesem Abschnitt vorgestellt.

2.3.1 Diffusions - Tensor - Bildung

Die dreidimensionale Diffusionscharakteristik kann durch den symmetrischen 3×3 Diffusionstensor \mathbf{D} angenähert werden.

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (2.54)$$

Er kann durch einen Ellipsoiden veranschaulicht werden, der durch $\mathbf{u}^T \mathbf{D} \mathbf{u} = 1$ definiert wird. Dabei steht \mathbf{u} für die Raumrichtungen. Ein Beispiel eines Diffusionsellipsoiden ist in Abb. 2.5 dargestellt. Die längste Achse (λ_1) zeigt in Richtung der größten Diffusion. Diese Hauptdiffusionsrichtung entspricht bei Nervenbahnen der Richtung, in die sie verlaufen. Die beiden anderen Achsen werden mit λ_2 und λ_3 bezeichnet. Im Falle isotroper Diffusion gilt $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$. Der Diffusionsellipsoid ist dann eine Kugel und kann allein durch eine Diffusionskonstante beschrieben werden.

Im Allgemeinen sind zur Bestimmung der sechs unabhängigen Tensorelemente mindestens eine ungewichtete (S_0) und sechs diffusionsgewichtete ($S_b(\mathbf{u})$) Messungen entlang sechs linear unabhängiger Raumrichtungen (\mathbf{u}) nötig (Diffusions - Tensor - Bildung, engl. *Diffusion - Tensor - Imaging* (DTI)). Über die Beziehung

$$\ln \left(\frac{S_b(\mathbf{u})}{S_0} \right) = -b \mathbf{u}^T \mathbf{D} \mathbf{u} \quad (2.55)$$

kann dann der Diffusionstensor berechnet werden.

Von dem Diffusionstensor werden wichtige skalare Maße abgeleitet, die das Diffusionsverhalten charakterisieren. Die mittlere Diffusivität (MD) ist ein

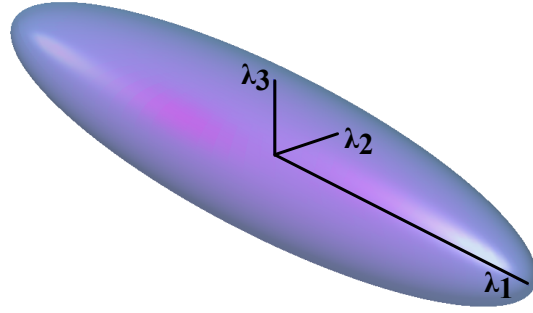


Abbildung 2.5: Diffusionsellipsoid. Mit Hilfe des Diffusionsellipsoiden kann anisotrope Diffusion beschrieben werden. Seine Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 geben die Diffusion entlang der entsprechenden Eigenvektoren an. λ_1 ist hier der größte Eigenwert und die entsprechende Richtung die Hauptdiffusionsrichtung.

Maß für die Stärke der Diffusion.

$$MD = \langle \lambda \rangle = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (2.56)$$

Ein Maß für die Anisotropie des Diffusionsverhaltens ist die Fraktionale Anisotropie (FA).

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (2.57)$$

Sie nimmt Werte zwischen null und eins an. Dabei entspricht null isotroper Diffusion und eins einer maximal anisotropen Diffusion, bei der der Diffusionstensor nur einen von null verschiedenen Eigenwert besitzt und sich der Diffusionsellipsoid zu einer Linie entlang des entsprechenden Eigenvektors reduziert.

2.3.2 q - Raum Bildgebung

Um ein Verständnis für die q - Raum Bildgebung, engl. *q - Space Imaging* (QSI) [77] zu erlangen, erweist sich ein etwas anderer Ansatz als die Bloch - Torrey Gleichungen zur Beschreibung des Diffusionssignals als geeigneter. Durch eine wie in Abb. 2.3 dargestellt Diffusionswichtung wird erreicht, dass das MR Signal proportional zu der über den Voxel gemittelten ($\langle \cdot \rangle$) Dephasierung ist. Diese mittlere Dephasierung hängt von der Diffusionszeit Δ ab, die der Zeit zwischen dem Beginn des ersten und des zweiten Diffusionsgradienten entspricht.

$$S_\Delta = S_0 \langle e^{i\phi} \rangle \quad (2.58)$$

Dabei ist S_0 das Signal ohne Diffusionswichtung. Die Phasenverschiebung ϕ eines Spins berechnet sich dabei wie folgt:

$$\phi = \gamma \mathbf{G} \left(\int_0^\delta \mathbf{x}(t) dt - \int_\Delta^{\Delta+\delta} \mathbf{x}(t) dt \right). \quad (2.59)$$

Die Gradientenamplitude ist dabei gemäß Abb. 2.3 über ihre gesamte Dauer konstant und $\mathbf{x}(t)$ bezeichnet die räumliche Position des Teilchens. Der erste Term entspricht der Phasenverschiebung aufgrund des ersten Diffusionsgradienten und der zweite Term der Phasenverschiebung aufgrund des zweiten Diffusionsgradienten. Unter der Verwendung der Annahme, dass die Pulsdauer im Vergleich zur Diffusionszeit vernachlässigbar gering ist ($\delta \ll \Delta$) ergibt sich:

$$\phi = \gamma \mathbf{G} \delta (\mathbf{x}(\Delta) - \mathbf{x}(\delta)). \quad (2.60)$$

Die Dephasierung ist also proportional zur Verschiebung $\mathbf{r} = \mathbf{x}(\Delta) - \mathbf{x}(\delta)$ des Teilchens. Mit der Definition des Gradienten - Wellenvektors $\mathbf{q} = \gamma \delta \mathbf{G}$ lässt sich die Phasenverschiebung folgendermaßen schreiben:

$$\phi = \mathbf{q} \mathbf{r}. \quad (2.61)$$

Betrachtet man die Mittlung über den gesamten Voxel als Erwartungswert $E(\cdot)$, dann ergibt sich für das MR Signal:

$$\begin{aligned} S_\Delta(\mathbf{q}) &= S_0 E(e^{i\mathbf{q}\mathbf{r}}) \\ &= S_0 \int_{\mathbb{R}^3} P_\Delta(\mathbf{r}) e^{i\mathbf{q}\mathbf{r}} d^3\mathbf{r}. \end{aligned} \quad (2.62)$$

Dabei bezeichnet $P_\Delta(\mathbf{r})$ den Diffusionspropagator. Er gibt an mit welcher, über den Voxel gemittelten, Wahrscheinlichkeit ein Teilchen sich in der Zeit Δ um \mathbf{r} bewegt hat. Gemäß Gl. 2.62 ist der Diffusionspropagator über die FT mit dem Diffusionssignal verknüpft. Durch Messung von $S_\Delta(\mathbf{q})$ und anschließender FT kann somit der Diffusionspropagator bestimmt werden.

In der Praxis ist $\delta \ll \Delta$ nicht erfüllt und es gilt vielmehr $\delta \approx \Delta$. Deshalb muss der Verschiebungsvektor \mathbf{r} durch die mittlere Verschiebung eines Teilchens ersetzt werden:

$$\mathbf{r} = \frac{1}{\delta} \int_\Delta^{\Delta+\delta} \mathbf{x}(t) dt - \frac{1}{\delta} \int_0^\delta \mathbf{x}(t) dt. \quad (2.63)$$

\mathbf{r} ist nun die Distanz zwischen der mittleren Position des Teilchens, während des ersten Diffusionsgradienten und seiner mittleren Position, während des zweiten.

2.3.3 Orientation Distribution Function

Häufig ist man nicht an dem radialen Verlauf des Diffusionspropagators $P_{\Delta}(r\mathbf{u})$ interessiert, sondern möchte lediglich Aussagen über die Diffusionswahrscheinlichkeit entlang einer Richtung \mathbf{u} treffen. Dazu kann die *Orientation Distribution Function* (*ODF*) berechnet werden.

$$ODF(\mathbf{u}) = \int_0^{\infty} P_{\Delta}(r\mathbf{u})r^2 dr \quad (2.64)$$

$ODF(\mathbf{u})d\Omega$ gibt dann die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Teilchen in Richtung \mathbf{u} durch den Raumwinkel $d\Omega$ diffundiert.

2.3.4 q - Ball Bildgebung

Im Jahre 2004 konnte Tuch [73] zeigen, dass sich die *ODF* direkt aus dem Diffusionssignal auf der Kugeloberfläche abschätzen lässt (q - Ball Bildgebung, engl. *q - Ball Imaging* (QBI)).

$$ODF(\mathbf{u}) = \frac{1}{Z} FRT(S(\mathbf{q})), \quad |\mathbf{q}| = \text{konstant} \quad (2.65)$$

FRT bezeichnet dabei die Funk - Radon - Transformation. Die Funk - Radon - Transformation (*FRT*) ist eine Transformation von der Kugel auf die Kugel. Gegeben sei ein Funktion $f(\mathbf{p})$ auf der Kugel, wobei \mathbf{p} ein Einheitsvektor ist. Die *FRT* von $f(\mathbf{p})$ in Richtung \mathbf{u} ist das Integral über den Äquator zu \mathbf{u} .

$$FRT[f(\mathbf{p})](\mathbf{u}) = \int_{\mathbf{p} \in \mathbf{u}^{\perp}} f(\mathbf{p}) d\mathbf{p} \quad (2.66)$$

Abb. 2.6 veranschaulicht diesen Sachverhalt. Gezeigt ist das Diffusionssignal eines Einzelstranges (anisotrope Diffusion, Hauptdiffusionsrichtung entspricht \mathbf{u}) auf der Kugel. Der zu \mathbf{u} gehörige Äquator ist durch die cyanfarbene Linie dargestellt. Der Wert der *FRT* des Diffusionssignals im cyanfarbenen Punkt entspricht dem Integral entlang des Äquators.

Die Betrachtung von Tuch ignoriert allerdings den Faktor r^2 in Gl. 2.64. Aganj [2] konnte diesen Faktor berücksichtigen und folgenden Ausdruck für die *ODF* ableiten:

$$ODF(\mathbf{u}) = \frac{1}{4\pi} + \frac{1}{16\pi^2} FRT[\Delta_b \ln(-\ln(S(\mathbf{q})))] \quad (2.67)$$

Dabei ist Δ_b der auf der Kugel definierte Laplace - Beltrami Operator.

$$\Delta_b = \frac{1}{\sin(\theta)} \frac{\delta}{\delta\theta} \left(\sin(\theta) \frac{\delta}{\delta\theta} \right) + \frac{1}{\sin^2(\theta)} \frac{\delta^2}{\delta\phi^2} \quad (2.68)$$

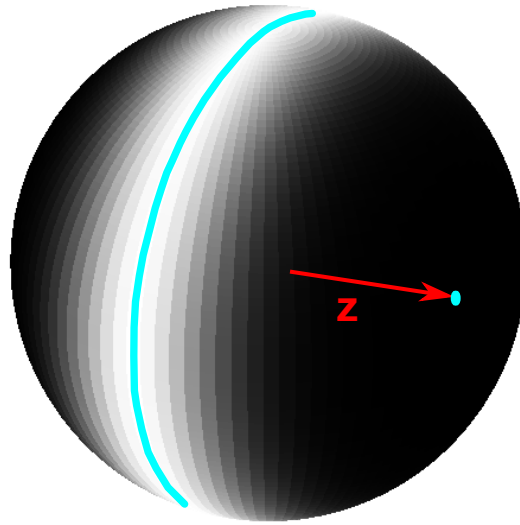


Abbildung 2.6: Signal im q - Raum und Funk - Radon - Transformation. Gezeigt ist das Signal eines Faserstranges auf einer Kugel im q - Raum. Der Strang ist in Richtung z (roter Pfeil) orientiert. Senkrecht zu dem Faserstrang ist das Signal am Größten (hell), in Faserrichtung am Geringsten (dunkel). So ergeben sich der helle Kreis auf der Kugel. Der Wert der FRT im cyanfarbenen Punkt ergibt sich durch Integration des Signals über den entsprechenden Äquator (cyanfarbener Kreis).

2.4 Compressed Sensing

Ein wichtiges Problem ist die möglichst genaue Abschätzung des Diffusions-signals und des damit verknüpften Diffusionspropagator auf Basis möglichst weniger Messwerte. *Compressed Sensing* (CS) ist eine Technik, die es ermöglicht, Signale auch aus deren unterabgetasteten Messungen zu rekonstruieren [20, 49, 16]. Dazu müssen drei zentrale Voraussetzungen erfüllt sein:

- Inkohärente Unterabtastungs - Artefakte: Werden weniger Datenpunkte als nach dem Nyquist - Shannon Theorem gefordert aufgenommen, so kommt es zu Artefakten. Diese müssen inkohärent (rauschartig) sein.
- Komprimierbarkeit: Es gibt eine Transformation des zu Rekonstruieren- den Signals, unter der es durch möglichst wenige von null verschiedenen Koeffizienten dargestellt werden kann.
- geeigneter Rekonstruktionsalgorithmus. Der Rekonstruktionsalgorithmus erzwingt sowohl die Komprimierbarkeit als auch die Konsistenz mit den gemessenen Werten.

Die Qualität der CS Rekonstruktion hängt unter anderem von dem Grad der Komprimierbarkeit ab. Je besser die gewählte Transformation das Signal komprimiert, desto höher die erreichbare Rekonstruktionsqualität. Weiter beeinflusst auch der Grad der Inkoherenz die Rekonstruktionsqualität, je inkoherenter die Aliasing - Artefakte, desto besser die Rekonstruktionsqualität. Die Art der Artefakte hängt von der Wahl der Messwerte ab. Eine zufällige Wahl der Messwerte bei der Unterabtastung des Signal führt zu inkoherenten Artefakten.

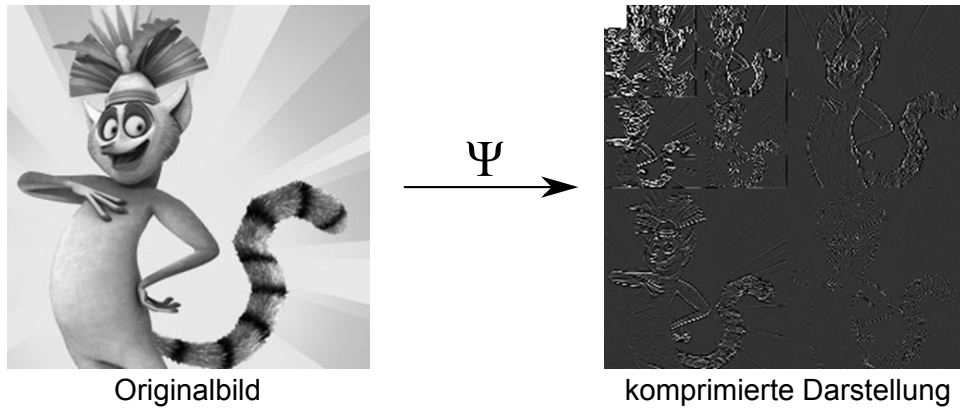
In Abb.2.7 ist das Prinzip der CS Rekonstruktion anhand von Bilddaten gezeigt. Die komprimierende Transformation ist hier die Wavelet Transformation, auf ihr basiert auch der Kompressionsstandard JPEG 2000. Die Messwerte liegen dabei im k - Raum, der über eine FT mit dem Ortsraum in Beziehung steht. Es werden nur 12 % der k - Raum Punkte abgetastet. Dabei ist die Abtastwahrscheinlichkeit im Zentrum am höchsten und nimmt nach außen hin gaußförmig ab. Die Artefakte aufgrund der Unterabtastung sind inkohärent und äußern sich als rauschähnliche Bildstörungen. Durch einen geeigneten Rekonstruktionsalgorithmus, der

$$\|\Psi \mathbf{m}\|_1 \tag{2.69}$$

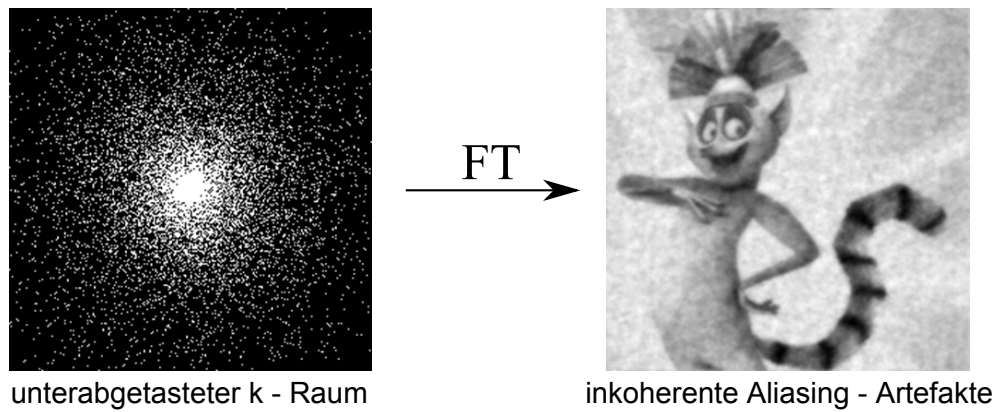
$$\|FT_u \mathbf{m} - \mathbf{y}\|_2 \tag{2.70}$$

minimiert, kann das Bild aus unterabgetasteten Daten rekonstruiert werden. Dabei bezeichnet Ψ die komprimierende Transformation, \mathbf{m} die rekonstruierten Bilddaten, FT_u den unterabgetasteten Fourieroperator und \mathbf{y} die gemessenen Werte. Bei der Minimierung von 2.69 wird ausgenutzt, dass das Bild unter der Transformation Ψ komprimierbar ist. Die Minimierung von 2.70 stellt die Konsistenz mit den gemessenen Werte sicher.

1. zu rekonstruierendes Signal ist komprimierbar



2. inkohärente Artefakte



3. geeigneter Rekonstruktionsalgorithmus



Abbildung 2.7: Prinzip der CS - Technik. Unter der Voraussetzung, dass das zu rekonstruierende Bild durch die Transformation Ψ komprimierbar ist und die Artefakte aufgrund der Unterabtastung inkohärent sind, kann mit einem geeigneten Algorithmus das Bild rekonstruiert werden. FT bezeichnet dabei die Fouriertransformation.

Kapitel 3

Material und Methoden

Der einzelnen Schritte einer Untersuchung mit Hilfe der diffusionsgewichteten MRT ist in Abb. 3.1 skizziert. Der Ablauf der Auswertung ist derselbe, egal ob Menschen oder physikalische Phantome untersucht werden, jedoch ist der große Vorteil von Phantomen, dass man deren Struktur genau kennt und weiß, welche Ergebnisse zu erwarten sind, während bei in vivo Daten dieser Goldstandard fehlt. Nach der Aufnahme diffusionsgewichteter Bilder, deren Anzahl und Wichtung von der gewählten Rekonstruktionstechnik (DTI, QBI, QSI) abhängen, können charakteristische Merkmale der Diffusion rekonstruiert werden. So kann die Hauptdiffusionsrichtung identifiziert werden, welche den Verlauf der Nervenbahn bzw. des Faserstranges angibt. Kreuzen sich Nervenbahnen, dann kann auch der Kreuzungswinkel rekonstruiert werden. Die *FA* ist ein Maß für die Anisotropie der Diffusion und ermöglicht Aussagen über die Integrität von Nervenbahnen. Die Ergebnisse der Auswertungen werden zum Beispiel in *FA* - Karten oder Traktografie - Bildern dargestellt. Ein weiteres, in seiner Bedeutung nicht zu überschätzendes Werkzeug, ist der Gruppenvergleich von Diffusionsmaßen. Hier werden beispielsweise mit TBSS *FA* - Karten von Patienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen und somit Erkenntnisse über die durch die Krankheit hervorgerufenen Änderungen im Gehirn erzielt.

In der vorliegenden Arbeit werden drei Themen behandelt, die unterschiedliche Aspekte der diffusionsgewichteten MRT abdecken. Zuerst wird ein neues Phantom vorgestellt und mit Hilfe dieses Goldstandards Auswirkungen von Auflösungseffekten auf die Auswertung der Diffusionscharakteristik demons-

triert. Anschließend folgt eine detaillierte Evaluation dreier Rekonstruktionsverfahren hinsichtlich ihrer Fähigkeit, den Faserkreuzungswinkel zu messen. Zuletzt folgen methodische Betrachtungen zu einem modernen Verfahren, um Gruppenvergleiche von DTI - Parametern durchzuführen.

3.1 Untersuchung von Auflösungseffekten mit einem speziellen DTI Phantom

3.1.1 Auflösungsphantom

Das Auflösungsphantom besteht aus einer Kunststoffspindel (Polyoxymethylen (POM)) mit sechs eingefrästen Spalten quadratischen Querschnitts (siehe Abb. 3.2). Auf die Spalten wird ein Polyesterfaden gewickelt bis diese vollständig ausgefüllt sind. Bevor der Faden auf die Spindel gewickelt wird, durchläuft er eine Salzlösung (83 g NaCl pro 1 l Wasser). Diese Lösung verfügt über die selbe Suszeptibilität wie Polyester und minimiert Variationen im B_0 - Feld [47]. Des Weiteren besteht der Faden aus Fasern mit einem Durchmesser von 15 μm . Diese wasserundurchlässigen Fasern schränken die Bewegung der Wassermoleküle ein und bewirken so ein anisotropes Diffusionsverhalten. Abhängig von der Fadenspannung und damit von der Packungsdichte der Fasern können FA -Werte über 0,9 erreicht werden [55].

Ein homogener Druck auf die Fasern und damit eine homogene FA entlang der Faserstränge wird durch den kreisförmigen Querschnitt der Spindel erreicht. Eine wichtige Anforderung an das Spindelmaterial ist, dass seine Form dem Druck der Fasern standhalten muss. Plexiglas verfügt über eine sehr gute Formstabilität, bricht aber unter dem hohen Druck der Fasern. Polyethylen zeichnet sich durch eine höhere Zähigkeit und Bruchfestigkeit aus, zeigt aber auch deutliche Deformationen. Letztlich erwies sich Polyoximethylen als geeignetes Spindelmaterial, da es eine hohe Festigkeit, Härte und Starrheit über einen weiten Temperaturbereich aufweist. Diese Eigenschaften gewährleisten, dass die Spalten ihre, in Abb. 3.2 gezeigte, Form beibehalten.

Die Abmessungen der quadratischen Querschnitte der Spalten betragen $5 \times 5 \text{ mm}^2$, $3 \times 3 \text{ mm}^2$, $2,5 \times 2,5 \text{ mm}^2$, $2 \times 2 \text{ mm}^2$, $1,5 \times 1,5 \text{ mm}^2$ und $1 \times 1 \text{ mm}^2$. Im Folgenden werden die entsprechenden Stränge als 5 mm Strang, 3 mm Strang

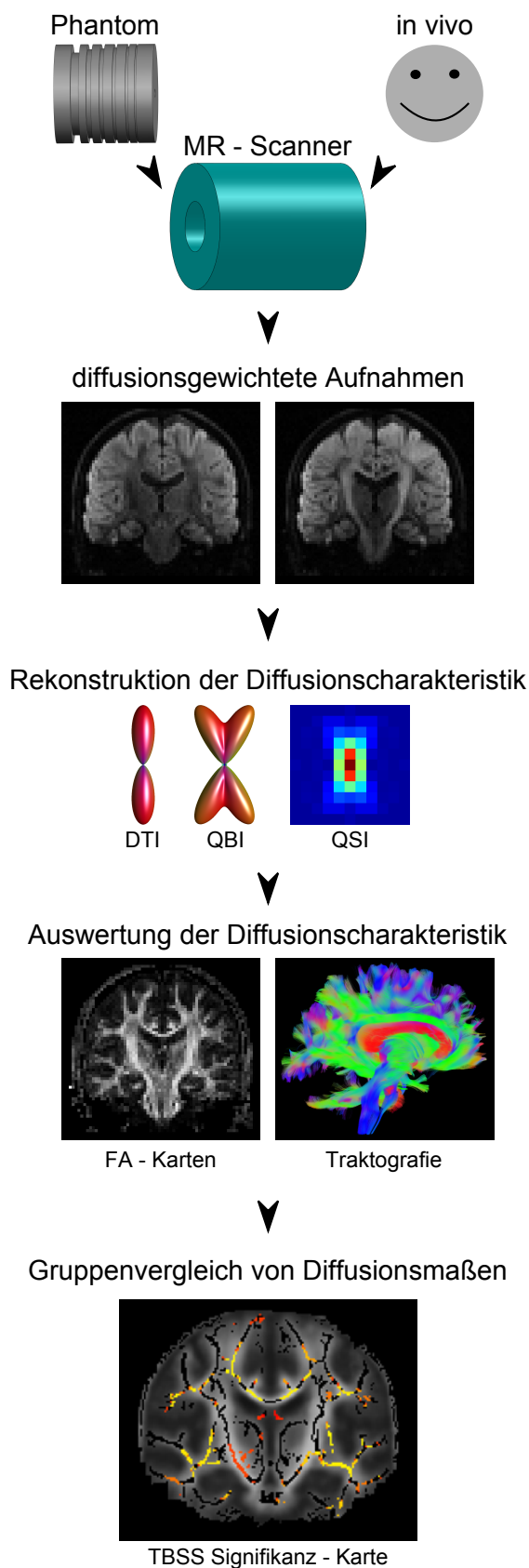


Abbildung 3.1: Überblick über die Diffusionsbildgebung. Ausgehend von Phantomen oder in vivo Messungen werden mit dem Magnetresonanz (MR) - Scanner diffusionsgewichtete Aufnahmen generiert. Aus ihnen kann mit verschiedenen Verfahren (DTI, QBI, QSI) die Diffusionscharakteristik rekonstruiert werden. Während mit der DTI keine Faserkreuzungen aufgelöst werden können, ist dies mit der QBI möglich. Die QBI liefert aber im Gegensatz zur QSI keine Information über den Radialanteil der Diffusionswahrscheinlichkeit. Nach der Rekonstruktion kann die Diffusion weiter charakterisiert werden. So zeigt die *FA* - Karte Bereiche, in denen hoch anisotrope Diffusion herrscht hell. Das nebenstehende Traktografie Bild zeigt eine Rekonstruktion der Nervenbahnverläufe, die auf Basis der Hauptdiffusionsrichtungen gewonnen wurden. Von großem Interesse sind auch Gruppenvergleiche von Diffusionsmaßen. Hier werden beispielsweise die *FA* - Karten von Patienten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen um zu sehen, an welchen Stellen die Krankheit zu signifikanten Unterschieden in der weißen Substanz führen. Im untersten Bild wurde mit TBSS eine Signifikanz - Karte erstellt. Die Stellen, an denen signifikante Unterschiede auftreten sind durch Farben zwischen rot und gelb gekennzeichnet.

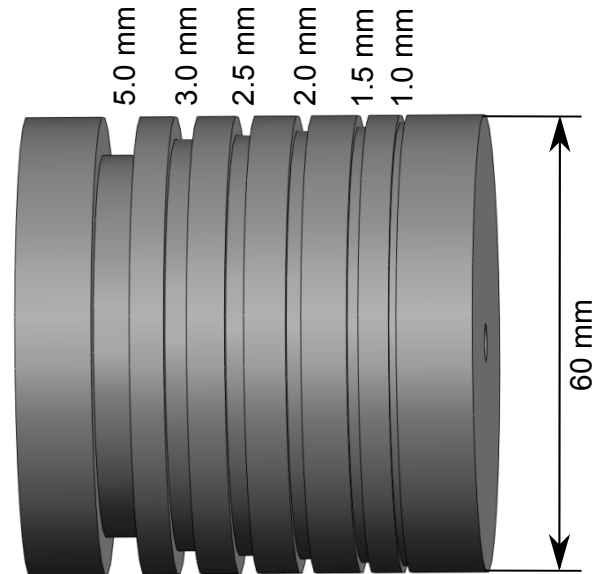


Abbildung 3.2: Spindel des Auflösungsphantoms. Auf die Spalten, mit den quadratischen Querschnitten $5 \times 5 \text{ mm}^2$, $3 \times 3 \text{ mm}^2$, $2.5 \times 2.5 \text{ mm}^2$, $2 \times 2 \text{ mm}^2$, $1.5 \times 1.5 \text{ mm}^2$ und $1 \times 1 \text{ mm}^2$, werden nasse Polyesterfäden gewickelt. Somit entstehen Faserstränge in denen anisotrope Diffusion herrscht (Diffusionskonstante in Faserrichtung höher als senkrecht dazu).

und so weiter bezeichnet. Der Außendurchmesser der Spindel beträgt 60 mm. Die Abständen zwischen den Spalten wurden so gewählt, dass eine Spalte immer bei einem Vielfachen von 2,5 mm startet, gemessen von dem Anfang der dicksten Spalte. Somit kann, bei Verwendung einer Auflösung von 2,5 mm, das Phantom so aufgenommen werden, dass jeder Strang in einem neuen Voxel beginnt. Durch Variation der relativen Lage zwischen Bildmatrix und Phantom, können PVEs variiert werden.

Das Phantom ist mit Heißkleber versiegelt, um ein Austrocknen der Stränge zu verhindern. Da das zwischen den Fasern befindliche Wasser nicht ausreicht, um einen klinischen MR - Scanner mit handelsüblichen Spulen zu kalibrieren, wird das Phantom im letzten Produktionsschritt in Agarosegel eingebettet. Das Gel erleichtert außerdem die Korrektur von Magnetfeldinhomogenitäten („shimming“) innerhalb des Phantomvolumens.

3.1.2 Datenaufnahme

Alle Messungen wurden an einem 3 T Magnetom Trio Scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer 8-Kanal Kniespule aufgenommen. Die Aufnahme der diffusionsgewichteten Bilder erfolgte mit einer diffusionsgewichteten (monopolares Gradientenschema) „single-shot“ EPI. Es wurden folgende vier Parametersätze verwendet:

Parametersatz I.1, hochaufgelöster Datensatz von Abb. 4.1: Auflösung 1 mm isotrop, FOV 240 mm, FOV in Phasenrichtung 35 %, Echozeit (TE) 77 ms, Puls - Wiederholungszeit (TR) 3400 ms, Bandbreite 1158 Hz/px, GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2, 30 Diffusionsrichtungen mit $b = 400 \text{ s/mm}^2$ und 3 $b = 0 \text{ s/mm}^2$ Bilder, jeweils 20 Mittlungen.

Parametersatz I.2, hochaufgelöster Traktografie - Datensatz: Auflösung 1,3 mm isotrop, FOV 160 mm, FOV in Phasenrichtung 62 %, TE 78 ms, TR 5700 ms, Bandbreite 1158 Hz/px, GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2, 180 Diffusionsrichtungen mit $b = 500 \text{ s/mm}^2$ und 20 $b = 0 \text{ s/mm}^2$ Bilder.

Parametersatz I.3, niedrig aufgelöster Datensatz um PVEs zu analysieren: Auflösung 2,5 mm isotrop, FOV 160 mm, FOV in Phasenrichtung 100 %, TE 78 ms, TR 2900 ms, Bandbreite 2004 Hz/px, GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2, 180 Diffusionsrichtungen mit $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ und 20 $b = 0 \text{ s/mm}^2$ Bilder.

Parametersatz I.4, Datensätze für den Vergleich zwischen TBSS und voxelbasierte Morphometrie (VBM) [6]: Auflösung 2,5 mm isotrop, FOV 160 mm, FOV in Phasenrichtung 100 %, TE 78 ms, TR 2900 ms, Bandbreite 2004 Hz/px, GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2, 30 Diffusionsrichtungen mit $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ und 3 $b = 0 \text{ s/mm}^2$ Bilder, jeweils vier Mittlungen. Um die Datenmenge auf einem handlichen Niveau zu halten, wurde hier die Anzahl der Diffusionsrichtungen, im Vergleich zu Parametersatz I.3, reduziert.

Für jede Aufnahme wurde eine Korrektur von Wirbelstromeffekten mit FMRIB's Software Bibliothek (FSL) [67, 78] durchgeführt. Alle Voxel, deren Intensität im $b = 0 \text{ s/mm}^2$ Bild geringer ist als der dreifache Wert der Rauschschwelle, werden von der Tensorberechnung ausgeschlossen und sind in schwarz dargestellt.

3.1.3 Auswertemethoden

Drei verschiedene Traktografie - Algorithmen wurden benutzt.

- (i) Gibbs Traktografie [45]: Sie wurde mit der hauseigenen, frei verfügbaren Software „MITK-Diffusion“ (www.mitk.org) durchgeführt. Dabei wurden folgende Parameter verwendet: Partikellänge 1,6 mm, Partikelweite 1 mm, Partikelwichtung 0.002, minimale Faserlänge 10 mm, Iterationen 10^8 .
- (ii) Streamline Traktografie [54]: Es wurde die Implementierung in MITK-Diffusion mit folgenden Parametern verwendet: *FA* - Schwellwert 0,2, minimale Faserlänge 10 mm, 10 Saatpunkte pro Voxel, Schrittweite 0,1 mal die Voxelkantenlänge, minimaler Krümmungsradius 0,2 mm.
- (iii) Probabilistische Traktografie [27]: Sie wurde mit Hilfe des frei verfügbaren Softwarepaketes „Camino“ (<http://cmic.cs.ucl.ac.uk/camino>) [57] durchgeführt. Die Parameter stimmen mit denen für die Streamline Traktografie überein (wenn anwendbar) und es werden 5×10^4 Iterationen verwendet.

Weiter wurde FSL genutzt, um TBSS und VBM Analysen durchzuführen. TBSS hat sich mittlerweile als Standardmethode bei Gruppenvergleichen von DTI Daten etabliert. Die Methode zielt darauf ab, gleiche Bereiche gleicher Nervenbahn unterschiedlicher Subjekte miteinander zu vergleichen, was eine der Hauptmängel in VBM Untersuchungen ist, bei denen lediglich Voxel gleicher Positionen miteinander verglichen werden, ungeachtet davon, dass auch nach einer Registrierung die einzelnen Subjekte nicht perfekt aufeinander ausgerichtet sind. Nach einer nichtlinearen Registrierung, berechnet TBSS auf Basis der *FA* - Werte das sogenannte *FA* - Skelett. Der Skelettierungsprozess funktioniert dabei wie folgt: Der TBSS - Algorithmus berechnet den *FA* - Gradienten für jeden Voxel und findet dann das lokale *FA* - Maximum in dieser Richtung. Der dazugehörige Voxel wird dann als Skelettvoxel klassifiziert. Anschließend wird jedes Subjekt auf das erzeugte *FA* - Skelett projiziert. Abschließend können mit statistischen Tests Aussagen darüber getroffen werden, ob und wo signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Subjektgruppen auftreten. Für weitere Details siehe [66]. Die Parameter für die TBSS - Analyse sind: Interpolation auf eine isotrope Auflösung von 1 mm, *FA* - Schwellwert für das *FA* - Skelett 0,2, keine tubuläre Maske, für die statistischen Tests (TBSS

und VBM) wurden 5000 Permutationen und *Threshold - Free Cluster Enhancement* (TFCE) verwendet.

Alle Datensätze wurden nacheinander während desselben MR - Experimentes aufgenommen. Aufgrund der nicht vorhandenen Bewegung, sind die Datensätze somit schon bestmöglich aufeinander ausgerichtet und es wurde für die VBM - Analyse weder eine Interpolation noch eine Registrierung durchgeführt.

3.2 Rekonstruktion der Diffusionscharakteristik - Kreuzungswinkel

Die Validierung der Bestimmung des Faserkreuzungswinkels erfolgt mit Hilfe von Computersimulationen sowie mit realen Messdaten der bereits vorgestellten Kreuzungsphantome.

3.2.1 Computersimulationen

Der Simulation des Diffusionssignals liegt das weit verbreitete multi - Tensormodell zugrunde. Dabei wird das Diffusionssignal $S(\mathbf{q})$ von n Faserstränge als Summe über die Einzelstrangsignale berechnet, wobei diese wiederum durch das Diffusionstensormodell beschrieben werden. Somit ergibt sich das Signal in Richtung \mathbf{u} für den b - Wert b und die Diffusionstensoren \mathbf{D}_i zu:

$$S(\mathbf{u}) = \sum_{i=1}^n p_i e^{-b\mathbf{u}^T \mathbf{D}_i \mathbf{u}} \quad (3.1)$$

Dabei ist p_i ein Wichtungsfaktor, der den Anteil des jeweiligen Einzelstranges am Gesamtsignal beschreibt ($\sum_i p_i = 1$). Die Diffusionstensoren wurden so konstruiert, dass die Diffusionskonstante in Faserrichtung (D_{\parallel}) sowie die gewünschte FA vorgegeben werden. Desweiteren wurde angenommen, dass die Diffusionskonstanten entlang der zweiten und dritten Hauptachse des Diffusionsellipsoiden gleich sind (Zeppelin-Modell). Damit ergibt sich die Diffusionskonstante senkrecht zur Faser (D_{\perp}) eindeutig aus der FA und D_{\parallel} gemäß:

$$D_{\perp} = D_{\parallel} \frac{\sqrt{3FA^2 - 2FA^4 - 1}}{2FA^2 - 1} \quad (3.2)$$

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Bestimmung des Kreuzungswinkel zwischen zwei gleichen Fasersträngen untersucht ($n = 2, p_1 = p_2 = 0,5, D_{1\parallel} = D_{2\parallel}$ und $FA_1 = FA_2$). Beliebige Kreuzungswinkel lassen sich realisieren, indem die Diffusionstensoren durch eine Rotationsmatrix \mathbf{R} gegeneinander verdreht werden.

$$\mathbf{D}_2 = \mathbf{R}\mathbf{D}_1\mathbf{R}^T \quad (3.3)$$

Damit kann das Diffusionssignal nun für beliebige Richtungen \mathbf{u} und beliebige Kreuzungswinkel berechnet werden. Um eine hohe Winkelauflösung zu erhalten, wurden bei der QBI hohe b-Werte von $b = 5000, 10\,000 \text{ s/mm}^2$ verwendet. Bei der QSI ist die Auflösung des Diffusionspropagators bei einem maximalen b-Wert von 5000 s/mm^2 zu gering, um eine gute Winkelauflösung zu gewährleisten, weswegen für die QSI-Aufnahmen stets b-Werte bis $10\,000 \text{ s/mm}^2$ verwendet werden. Die verwendeten Parametersätze sind im Folgenden aufgeführt.

Parametersatz II.1, QBI-Simulationen: $b = 5000$ bzw. $10\,000 \text{ s/mm}^2$, beliebig viele Richtungen \mathbf{u} (wird an der jeweiligen Stelle im Text explizit angegeben), Diffusionskonstante in Faserrichtung $D_{\parallel} = 2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Parametersatz II.2, QSI-Simulationen: $b = 0$ bis $10\,000 \text{ s/mm}^2$, 515 - Messwerte (voll abgetasteter q-Raum), Diffusionskonstante in Faserrichtung $D_{\parallel} = 2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

3.2.2 Reale Phantomdaten

Gemessen wurde ein 45° -Kreuzungsphantom [55], welches nach dem gleichen Verfahren produziert wurde wie das Auflösungsphantom. Eine Phantomspindel eines 45° - Phantomes ist in Abb. 3.3a gezeigt. Wieder werden in eine Salzlösung getränkte Polyesterfäden auf die Spalten der Spindel gewickelt. In den entstehenden Fasersträngen (gelbe Pfeile Abb. 3.3b) herrscht eine hoch anisotrope Diffusion. Die Überlagerung beider Stränge im Kreuzungsbereich (z.B. rot markierter Voxel in Abb. 3.3b), führt zu einer Diffusionscharakteristik mit zwei Hauptdiffusionsrichtungen (jeweils entlang des Faserstranges).

Gemessen wurde an einem 3 T Magnetom Trio Scanner (Siemens Medical

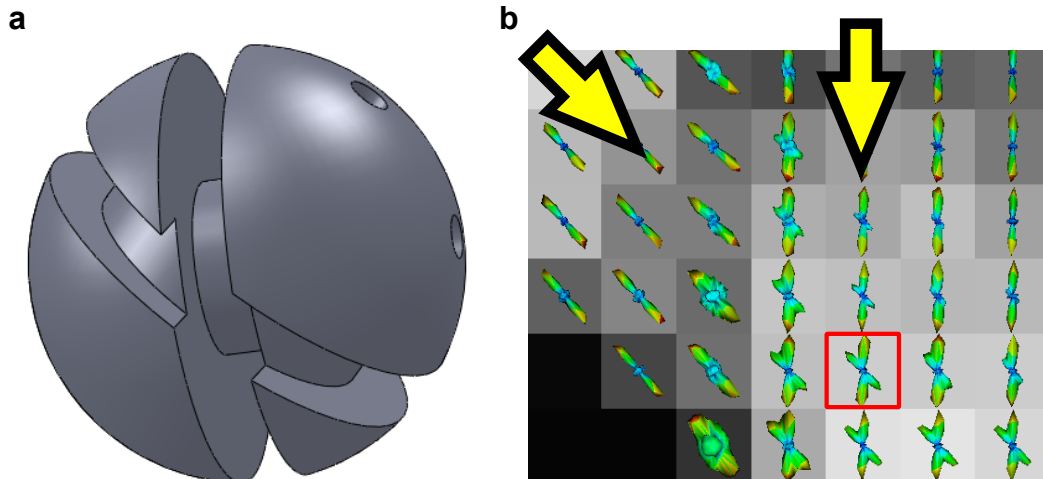


Abbildung 3.3: Kreuzungsphantom. **a**: Phantomspindel des Kreuzungsphantoms. **b**: Im Hintergrund zu sehen ist das $b = 0 \text{ s/mm}^2$ - Bild des Kreuzungsbereiches. Diesem überlagert sind die *ODFs*. Die Richtung der gelben Pfeile entspricht der Strangrichtung. Die *ODF* in Voxeln, die nur einen der beiden Stränge enthalten, zeigt klar in Richtung des Faserstranges. Das rote Quadrat markiert einen Voxel, in dem sich die beiden Stränge kreuzen. Die *ODF* hat hier zwei Peaks.

Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer 8-Kanal Kniespule. Die Aufnahme der diffusionsgewichteten Bilder erfolgte mit einer diffusionsgewichteten (monopolares Gradientenschema) „single-shot“ Echo Planaren Bildgebungssequenz. Des Weiteren wurden folgende Parameter verwendet:

Parametersatz II.3, QBI: FOV 160x160 mm, Voxelgröße 2,5 mm isotrop, TE 138 ms, TR 2000 ms, Bandbreite 1906 Hz/px, GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2 und 24 Referenzzeilen, b-Wert 0, 5000 s/mm^2 , wobei 20 $b = 0 \text{ s/mm}^2$ Bilder und 180 $b = 5000 \text{ s/mm}^2$ gleichmäßig auf der Halbkugel verteilte Messwerte aufgenommen wurden.

Parametersatz II.4, QBI: wie Parametersatz II.3, aber mit einer $b = 0 \text{ s/mm}^2$ Aufnahme und 60 $b = 5000 \text{ s/mm}^2$ Aufnahmen.

Parametersatz II.5, QSI: FOV 160x160 mm^2 , Voxelgröße 2,5 mm isotrop, TE 138 ms, TR 2000 ms, Bandbreite 1906 Hz/px, GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2 und 24 Referenzzeilen, b-Wert 0 bis 10 000 s/mm^2 , 515-Messwerte (voll abgetasteter q-Raum).

Zur Bestimmung der Fehler des Kreuzungswinkels auf Basis realer Phantomdaten wurden neun Kreuzungsvoxel ausgewertet. Der rekonstruierte Winkel

und dessen Fehler ergeben sich dann aus Mittelwert und Standardabweichung der so gefundenen Werte.

3.2.3 Rekonstruktionsmethoden

Zur Rekonstruktion der Diffusionscharakteristik, zwecks anschließender Bestimmung des Faserkreuzungswinkels, wurden drei verschiedene Methoden getestet. Zuerst wurden die beiden Standardverfahren der QBI nach Aganj [2] und Descoteaux [19] getestet. Anschließend folgt die Evaluation einer noch jungen Methode, nämlich die Anwendung von CS auf die QSI [50, 11].

QBI

Bei dem Rekonstruktionsverfahren nach Tuch [73] bzw. Descoteaux ergibt sich die *ODF* aus dem q-Raum Signal $S(\mathbf{q})$ direkt durch die *FRT* (Gl. 2.65).

Bei dem Rekonstruktionsverfahren nach Aganj hingegen wird das q-Raum Signal doppelt logarithmiert und der Laplace - Beltrami - Operator Δ_b angewendet, bevor sich durch die *FRT* schließlich die *ODF* ergibt (Gl. 2.67).

Nach einer Darstellung von $S(\mathbf{q})$ bzw. $\ln(-\ln(S(\mathbf{q})))$ durch Kugelflächenfunktionen, engl. *Spherical Harmonics* (SHs) können für beide Verfahren die *ODFs* analytisch berechnet werden, da die Kugelflächenfunktionen sowohl zu der *FRT* als auch zu Δ_b Eigenfunktionen sind (siehe [19]). Die Anpassung der Kugelflächenfunktionen an das Diffusionssignal erfolgt dabei durch die Methode der kleinsten Quadrate. Die maximale Ordnung L_{\max} der verwendeten Kugelflächenfunktionen ist durch die Anzahl n der gemessenen Daten begrenzt und es gilt [36]:

$$n \geq \frac{(L_{\max} + 1)(L_{\max} + 2)}{2} \quad (3.4)$$

Unter Verwendung des gaußförmigen Diffusionspropagators

$$P(\mathbf{r}) = \frac{1}{(2\pi)^{3/2} |\mathbf{D}|^{1/2}} e^{-\frac{1}{2} \mathbf{r}^T \mathbf{D}^{-1} \mathbf{r}} \quad (3.5)$$

lässt sich ebenfalls eine analytische Lösung für die *ODF* finden. Für des Verfahren nach Aganj ($ODF_A(\mathbf{u})$) ergibt sich:

$$ODF_A(\mathbf{u}) = \frac{1}{4\pi |\mathbf{D}|^{1/2} (\mathbf{u}^T \mathbf{D}^{-1} \mathbf{u})^{3/2}}. \quad (3.6)$$

Bei Descoteaux ($ODF_D(\mathbf{u})$) erhält man den Ausdruck

$$ODF_D(\mathbf{u}) = \frac{1}{Z} \frac{1}{4\pi |D|^{1/2} (\mathbf{u}^T D^{-1} \mathbf{u})^{1/2}}. \quad (3.7)$$

mit der erforderlichen Normalisierungskonstante Z . Diese beiden Ausdrücke dienen als Goldstandard für die durchgeführten Computersimulationen und werden im Folgenden als „analytisch berechnete $ODFs$ “ bezeichnet.

CS-QSI

Die beiden verwendeten CS-Methoden werden im folgenden kurz beschrieben, bevor dann die Anzahl der gemessenen q-Raum Punkte, die Wahl des Abtastungsmusters und schließlich die Bestimmung des Rekonstruktionsfehlers näher erläutert werden.

Total - Variation (TV)-Methode: Bei der iterativen Rekonstruktion des Diffusionspropagators $P(\mathbf{r})$ aus dem unterabgetasteten Signal S_u wird hier, neben der Gewährleistung der Datenkonsistenz, die TV von $P(\mathbf{r})$ minimiert. Dazu wurde der Algorithmus von M. Lustig [49] verwendet, der folgenden Ausdruck minimiert:

$$\|FT_u P(\mathbf{r}) - S_u\|_2^2 + \lambda TV(P(\mathbf{r})) \quad (3.8)$$

FT_u bezeichnet den unterabgetasteten Operator der FT und λ ist ein Regularisierungsparameter. Gute Rekonstruktionsergebnisse werden bei den hier verwendeten Daten mit $\lambda = 0,002$ erzielt. Die Minimierung des ersten Terms stellt die Konsistenz mit den gemessenen Werten von $S(\mathbf{q})$ sicher. Die Minimierung des zweiten Terms führt zu einer minimierten TV des Propagators.

Dictionary - Learning (Dict)-Methode: Hier wird anhand von typischen Propagatoren, mithilfe des K-SVD Algorithmus [3], eine Basis gefunden, mit der die Trainings - Propagatoren jeweils durch möglichst wenige, von null verschiedene Koeffizienten dargestellt werden können [11]. Der FOCUSS Algorithmus [28] rekonstruiert dann aus dem unterabgetasteten Signal S_u die Koeffizienten k durch Lösung des folgenden Ausdrucks:

$$\min \|k\|_1 \text{ so dass } FT_u Dk = S_u \quad (3.9)$$

Dabei steht D für die Transformation von dem „Dictionary“-Raum, in dem der Propagator durch die Koeffizienten k dargestellt wird, zurück in den Propagator-Raum. Der erste Term nutzt die Annahme aus, dass durch den Trainingsdatensatz eine Basis gefunden wurde, mit der die zu rekonstruierenden Propagatoren durch möglichst wenige von Null verschiedene k dargestellt werden können. Der zweite Term stellt die Konsistenz mit den gemessenen Daten sicher.

Es ist naheliegend, dass die Rekonstruktionsqualität entscheidend davon abhängt, wie gut die zu rekonstruierenden Propagatoren durch den Trainingsdatensatz repräsentiert werden. Um dies zu demonstrieren werden zwei unterschiedliche Trainingsdatensätze verwendet. Der eine Trainingsdatensatz basiert auf Computersimulationen, in denen 10^4 zufällig orientierte Einzelstrang-Propagatoren mit zufällig gewählter FA erzeugt werden. Der q -Raum wird dabei stets voll abgetastet. Die weiteren Simulationsparameter sind wie im Parametersatz II.2 (Seite 36). Der zweite Trainingsdatensatz wird unter (<http://web.mit.edu/berkin/www/>) zur Verfügung gestellt und basiert auf einer in vivo Messung mit folgenden Parametern: FOV $220 \times 220 \times 130 \text{ mm}^3$, Voxelgröße $2,3 \text{ mm}$ isotrop, TE 60 ms , TR $5,4 \text{ s}$, GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2, $b_{\max} = 8000 \text{ s/mm}^2$, 515 Richtungen.

Anzahl der q -Raum Punkte: Die hier verwendete Anzahl an q -Raum Punkten entspricht der in der Literatur üblichen 515 [15, 33, 50, 11]. Das heißt, der q -Raum wird innerhalb einer Kugel mit Radius fünf entlang eines kartesischen $11 \times 11 \times 11$ Gitters abgetastet. Bei voller Abtastung ergeben sich somit 515 Abtastpunkte.

Wahl des Abtastungsmusters: Die Frage nach dem optimalen Abtastungsmuster zur Anwendung des CS-Verfahrens ist in der Literatur noch nicht abschließend beantwortet. Es werden drei vielversprechende Typen von Abtastungsmustern [49, 50] bezüglich ihrer Eignung für die CS - QSI - Rekonstruktion analysiert und das, in diesem Rahmen für die Rekonstruktion von Faserkreuzungen optimale Abtastungsmuster identifiziert. Die Abtastungsschemata sind rein zufällig, zufällig aber mit immer abgetasteten q -Raum Zentrum und gaußförmig (siehe Abb. 3.4). Die optimale Größe des immer abzutastenden q -Raum



Abbildung 3.4: Abtastwahrscheinlichkeiten und entsprechende Abtastungsmuster im q-Raum. **Erste Zeile:** Abtastwahrscheinlichkeiten im q-Raum, gezeigt an dessen zentraler Schicht, für einen Beschleunigungsfaktor von zwei, kodiert in Graustufen (weiß: Wahrscheinlichkeit 1, schwarz: Wahrscheinlichkeit 0). Von links nach rechts: gaußförmig, rein zufällige und zufällige aber mit immer abgetasteten q-Raum Zentrum. **Zweite Zeile:** Exemplarisch jeweils ein entsprechendes Abtastungsmuster.

Zentrums muss dabei zuerst bestimmt werden. Zu jedem Abtastungsmuster wird die entsprechende Wahrscheinlichkeitsverteilung der q-Raum Abtastung berechnet (Abb. 3.4 erste Zeile). Aus ihr können dann die Abtastpunkte gemäß dieser Wahrscheinlichkeitsdichte gezogen und somit ein konkretes Abtastmuster erzeugt werden (Abb. 3.4 zweite Zeile).

Bestimmung des Rekonstruktionsfehlers: Der Rekonstruktionsfehler wird berechnet als Wurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung (RMSE) zwischen dem rekonstruierten Propagator $P(\mathbf{r})$ und dem Goldstandard Propagator $P_{\text{ref}}(\mathbf{r})$. Dieser entspricht dem Propagator, der sich bei Abtastung aller 515 q-Raum Punkte ergibt. Die Propagatoren sind dabei so normiert, dass die Summe über alle Wahrscheinlichkeiten eins ergibt. Die Anzahl n der rekon-

struierten Propagatorwerte P_i beträgt 515.

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (P_i - P_{\text{ref},i})^2}{n}} \quad (3.10)$$

Es werden stets 1000 Abtastungsmuster erzeugt. Für jedes Abtastungsmuster wird der Rekonstruktionsfehler berechnet. Der resultierende Rekonstruktionsfehler für ein bestimmtes Abtastungsschema ergibt sich dann aus dem Mittelwert und dessen Standardabweichung, berechnet auf Basis der erzeugten Abtastungsmuster.

3.3 Methodische Betrachtungen zu TBSS

Drei Datensatztypen (in vivo, physikalisches Phantom, synthetischer Datensatz) wurden benutzt, um verschiedenen Experimente durchzuführen, die den Einfluss von benachbarten Nervenbahnen, von PVEs und Skelettform, von Rauschen sowie von dem Benutzer auf die TBSS - Ergebnisse demonstrieren.

In allen Experimenten wurde TBSS mit den empfohlenen Parametern verwendet. Für die in vivo Datensätze wurde ein Permutationstest mit $n = 5000$ (korrigiert auf mehrfaches Testen und mit TFCE) verwendet, um die Patienten mit der Kontrollgruppe zu vergleichen. Dabei war der Signifikanzschwellwert $p = 0,05$. Wenn nicht anders betont, wird stets ein FA - Schwellwert von 0,2 und als Registrierungsvorlage der „FMRIB58“ Datensatz verwendet (http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FMRIB58_FA).

3.3.1 Verwendete Datensätze

In vivo Datensätze

Für die in vivo Datensätze wurden an einem 1,5 T MR - Scanner (Symphony, Siemens Medical Solution, Erlangen, Deutschland) 15 Alzheimer - Patienten und 15 gesunde Probanden, unter Verwendung einer zweimal refokussierten „single-shot“ EPI aufgenommen. Parameter: TR 4700 ms, TE 78 ms, FOV 240 mm, Auflösung 2,5 mm isotrop, 50 axiale Schichten, 6 Diffusionsrichtungen ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) und ein $b = 0 \text{ s/mm}^2$ Bild, jeweils 10 Mittlungen. Die Nachbearbeitung beinhaltet die Bewegungs- und Wirbelstromkorrektur (FSL [38], FLIRT [30, 37, 39] und die Maskierung der Bilder (FSL, BET [65])).

reale Phantomdatensätze

Gemessen wurde das, in Kapitel 3.1.1 vorgestellte, Auflösungsphantom an einem 3 T Magnetom Trio MR - Scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit einer 8-Kanal Kniespule. Des Weiteren wurde eine EPI mit monopolen Gradientenschema und den folgenden Parametern verwendet: Auflösung 2,5 mm isotrop, FOV 160x160 mm², TR 2900 ms, TE 78 ms, 180 Diffusionsrichtungen mit $b = 1000 \text{ s/mm}^2$, 20 $b = 0 \text{ s/mm}^2$ Bilder, Bandbreite 2004 Hz/px, GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2. Alle Aufnahmen wurden mit FSL auf wirbelstrom-induzierte Artefakte korrigiert. Alle Voxel, deren Intensität im $b = 0 \text{ s/mm}^2$ Bild unterhalb dem dreifachen Wert der Rauschschwelle (bestimmt aus der mittleren Intensität des Hintergrundsignals) liegen, werden von der Tensorberechnung ausgeschlossen und sind in schwarz dargestellt.

synthetische *FA* - Karte

Eine synthetische *FA* - Karte zweier sich kreuzender Faserstränge wurde durch ein Graustufen Bildvolumen mit einer isotropen Voxelgröße von einem Millimeter nachgeahmt. Ein kleiner linearer *FA* - Gradient von der Strangmitte zu dessen Rändern wird verwendet, damit TBSS die Strangmitte richtig identifizieren kann. Die beiden Faserstränge kreuzen sich unter einem Winkel von 90°. Sie unterscheiden sich in ihrer *FA* (0,9 und 0,6) und ihrer Dicke (15 mm und 5 mm) (Abb. 3.5). Die beiden Faserstränge sind durch eine 1 mm breite Lücke voneinander getrennt. Diese Bedingungen sind ähnlich zu denen zwischen CB und Corpus Callosum (CC).

3.3.2 Experimente

Einfluss benachbarter Nervenbahnen

Bis jetzt ist es nicht klar, bis zu welchem Grad TBSS tatsächlich Nervenbahn - spezifisch ist, das heißt, in wie weit es tatsächlich gleiche Nervenbahnen unterschiedlicher Subjekte vergleicht. Um dieser Frage nachzugehen, werden zwei prominente Nervenbahnen (CB und CC), in allen Subjekten und noch vor der Registrierung, segmentiert. Die Segmentierung erfolgt automatisch auf Basis der Hauptdiffusionsrichtung, welche sich für die beiden Nervenbahnen in etwa

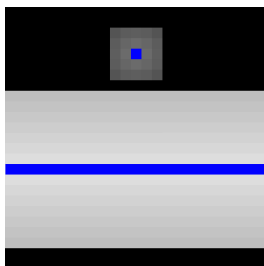


Abbildung 3.5: Synthetische *FA* - Karte einer Faserkreuzung. Das Graustufenbild ahmt zwei, sich in einem Winkel von 90° kreuzende Stränge, unterschiedlicher *FA* (0,9 und 0,6) und unterschiedlicher Dicke (15 mm und 5 mm) nach. Dabei verläuft der dicke Strang von links nach rechts und der dünne Strang senkrecht zur Papierebene. Ein geringer Gradient von der Strangmitte zu den Strangrändern gewährleistet die Detektion der Strangmitte (blau) durch TBSS.

um 90° unterscheidet. Der Algorithmus arbeitet dabei folgendermaßen: Voxel mit einer *FA* $> 0,4$ in der untersuchten Hirnregion (Abb. 3.6a) werden als CB Voxel klassifiziert, wenn die Hauptdiffusionsrichtung nicht mehr als 30° von der anterior-posterior Richtung abweicht und als CC Voxel, wenn sie nicht mehr als 30° von der links - rechts Richtung abweicht. Indem auf jede der beiden binären Segmentierungen dieselben Transformationen angewendet werden, wie auf die dazugehörigen *in vivo* Datensätze während der TBSS - Analyse (Abb. 3.6b-d), erhält man abschließend die Information wo und zu welchem Anteil CB- und CC- Voxel auf das *FA* - Skelett projiziert werden. Dieser Anteil muss nicht binär sein, sondern kann beliebige Bruchzahlen annehmen, da eine nicht-lineare Registrierung und Interpolation der Eingangsdaten Bestandteil der TBSS - Analyse ist.

Um die einer Fehlzuzuweisung der Voxel zwischen benachbarten Nervenbahnen zugrunde liegenden Ursachen näher zu untersuchen, werden zwei mögliche Faktoren genauer betrachtet. Zum einen die Projektion der *FA* - Werte auf das *FA* - Skelett und zum anderen die Qualität der Registrierung. Dazu wird in einem ersten Experiment eine konzeptionelle Schwäche des TBSS Skelettierungs- und Projizierungsschrittes demonstriert, indem genau diese beiden Schritte auf die synthetische *FA* - Karte angewendet werden. In einem zweiten Experiment, welches auf den *in vivo* Daten beruht, wird ein alternativer Registrierungsalgorithmus verwendet (DTI-TK [83]) und anschließend wieder der Weg der CB und CC Segmentierungen durch die TBSS Analyse nachverfolgt, um den

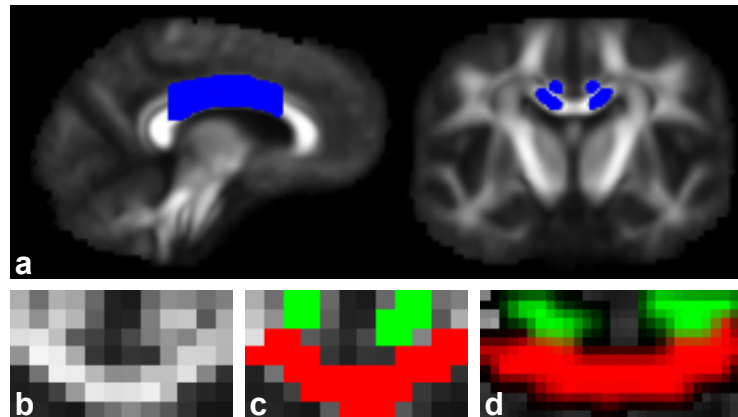


Abbildung 3.6: Segmentierung von CB und CC. **a:** Sagittale und Coronale Ansicht einer beispielhaften *FA* - Karte in die der untersuchte Bereich blau markiert ist. **b:** Coronale Schicht aus dem untersuchten Bereich. **c:** Segmentierung des CB (grün), sowie des CC (rot). **d:** Segmentierung nach Registrierung und Interpolation.

Einfluss der Registrierungsqualität auf das Problem der Voxelfehlzuweisungen bewerten zu können. Im Gegensatz zu der standard TBSS Registrierung (FNIRT), nutzt DTI-TK die komplette Tensorinformation zur Registrierung. Die Wahl fiel auf DTI-TK, da es den Gesamtsieg in einem zuvor veröffentlichten Vergleich verschiedener Registrierungsalgorithmen erringen konnte [76]. Darüber hinaus konnte Zhang et al. [81] zeigen, dass die Verwendung der vollen Tensorinformation eine bessere Ausrichtung der Nervenbahnen aufeinander sowie eine bessere Detektion von Änderungen in der weißen Substanz ermöglicht, als dies allein auf Basis von Diffusionstensor - abgeleiteten Maßen, wie der *FA*, möglich ist. Da für DTI-TK ein Referenzdatensatz für die Registrierung nötig ist, welcher die komplette Tensorinformation enthält, wurde das „IXI adult template“ (78 Subjekte, 40 Frauen / 38 Männer, mittleres Alter: $39,5 \pm 12$ Jahre, www.nitrc.org/projects/dtitk) für die DTI-TK Registrierung verwendet und dessen *FA* - Karte für die Standard TBSS - Registrierung.

In einem letzten Experiment soll der Einfluss der Voxelfehlzuweisungen auf die statistischen Ergebnisse von TBSS abgeschätzt werden. Dazu werden die TBSS - Karten, welche statistisch signifikante Unterschiede anzeigen, bei unterschiedlich häufig auftretenden Fehlzuweisungen, erzeugt und verglichen.

Einfluss von PVEs und der Skelettform

Das in Kapitel 3.1.1 vorgestellte Auflösungsphantom wird benutzt, um mögliche Auswirkungen von PVEs auf die TBSS - Ergebnisse zu untersuchen. Abb. 3.7 zeigt nochmal die Phantomspindel (Abb. 3.7a) und zwei FA - Karten (Abb. 3.7b), die für zwei verschiedene Voxelpositionen (Abb. 3.7c) aufgenommen wurden. In der einen Position wird die Faserstrangdicke über zwei Voxel verteilt (grüne Quadrate), in der anderen Position wird die gesamte Strangdicke von nur einem Voxel überdeckt (rote Quadrate). So wird ein und derselbe Strang mit unterschiedlichen PVEs abgebildet. Dies wird an den *FA* - Karten (Abb. 3.7b) deutlich, in denen die Stränge unterschiedlich dick erscheinen.

In einer ersten Evaluierung wurden die *FA* - Skelette verglichen, die sich für die beiden Voxelpositionen ergeben. In einem zweiten Experiment wurden die *FA* - Werte auf den Skeletten verglichen, um den Einfluss zu überprüfen, den die Skelettform auf den Projizierungsschritt hat. Abschließend werden die Ergebnisse anhand von in vivo Daten evaluiert.

Einfluss des Bildrauschens

Verschiedene Untermengen der 10 Wiederholungen bei der Aufnahme der in vivo Datensätze werden benutzt, um den Einfluss von Rauschen auf die TBSS - Ergebnisse zu untersuchen. In einem ersten Experiment wird die Anzahl, der für die Tensorrekonstruktion benutzten Wiederholungen, zwischen eins (starker Einfluss des Rauschens) und zehn (geringster Einfluss des Rauschens), variiert. In einem zweiten Experiment werden unterschiedliche Untermengen mit je zwei Wiederholungen betrachtet, um die Zuverlässigkeit von TBSS zu untersuchen. In beiden Experimenten wird eine TBSS - Analyse mit Standardparametern (siehe oben) durchgeführt.

Einfluss des Nutzers

Zwei Parameter (Datensatz auf den registriert wird, *FA* - Schwellwert bei der Skelettierung), in denen sich TBSS - Studien üblicherweise unterscheiden, werden variiert, um zu sehen, wie stark die TBSS - Ergebnisse von den Benutzereingaben abhängen. In einem ersten Experiment wird der Zieldatensatz der Registrierung zwischen zwei Optionen variiert. Die erste Option ist die Verwen-

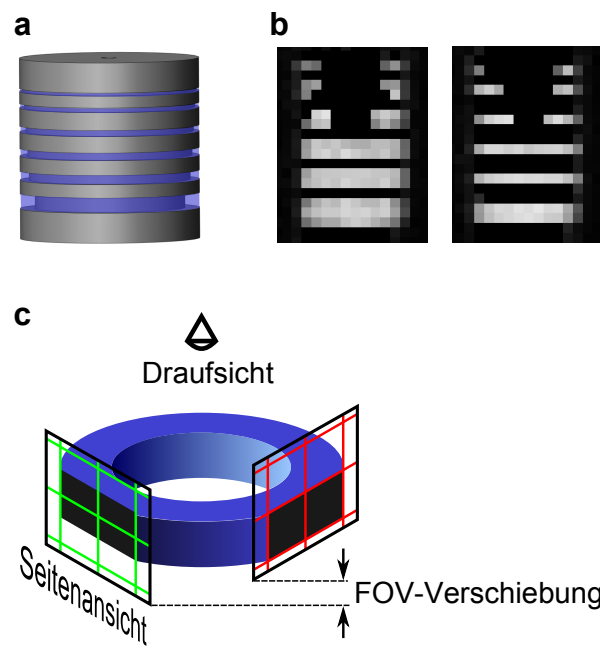


Abbildung 3.7: Zwei unterschiedliche Voxelpositionen bei der Bestimmung des *FA*-Skelettes. **a**: Spindel des Auflösungsphantoms. **b**: *FA*-Karten zu den beiden in **c** dargestellten Voxelpositionen. In der durch die grünen Quadrate symbolisierte Position wird die Faserstrangdicke durch zwei Voxel überdeckt. In der dazugehörigen *FA*-Karte ((b), links) erscheinen die Faserstränge dicker als in der rechten *FA*-Karte, die zu der durch die roten Quadrate symbolisierten Voxelposition gehört.

dung des, mit TBSS mitgelieferten, FMRIB58 Datensatzes. Die zweite Option ist auf den Datensatz zu registrieren, der zu dem repräsentativsten Subjekt der vorliegenden Studie gehört. Das repräsentativste Subjekt wird dabei von TBSS identifiziert und zeichnet sich dadurch aus, dass bei der Registrierung aller anderen Subjekte auf dieses Subjekt die erforderlichen Änderungen am geringsten sind. In einem zweiten Experiment wird der *FA* - Schwellwert des Skelettierungsschrittes zwischen 0,15 und 0,3 variiert.

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Untersuchung von Auflösungseffekten mit einem speziellen DTI Phantom

Die DTI liefert Diffusionsmaße wie die radiale Diffusivität oder die *FA*. Diese Parameter werden durch die Mikrostruktur des Gewebes beeinflusst und sind häufig mit Gewebeparametern wie Faserdichte, Faserkohärenz und Faserintegrität verknüpft [40].

Jedoch ist die Mikrostruktur des Gewebes nicht der einzige modulierende Faktor. Beispielsweise beeinflussen auch PVEs die Diffusionsmaße. PVEs treten auf, wenn ein Voxel verschiedene Gewebearten enthält. Werden relative große Strukturen wie das CC untersucht, so können PVEs minimiert werden, indem die Randbereiche von der Auswertung ausgeschlossen werden. Für feinere Strukturen ist das allerdings nicht mehr möglich. Beispiele solcher Strukturen sind das CB oder der Fornix. Sie sind in den Fokus neuer Studien [53, 63] getreten, da die in diesen Strukturen gemessenen DTI Parameter mögliche Indikatoren für Alzheimer sind.

Die Erforschung feiner und gekrümmter Strukturen mit Techniken, die intrinsisch über ein niedriges SNR verfügen (z.B. die DTI) sind besonders anfällig gegenüber PVEs. Ein geringes SNR und eine begrenzte Messzeit erzwingen die Verwendung relativ großer Voxel (typische Kantenlänge 2 – 3 mm). Folglich liegt der Querschnitt feiner Strukturen wie der Fornix oder das CB im Bereich der Voxelgröße und es muss davon ausgegangen werden, dass die gemessenen

Diffusionsmaße entlang dieser Strukturen erheblich von PVEs beeinflusst werden.

Vorangegangene Studien [52, 75, 4] benutzten Computersimulationen, um tiefere Einblicke in die Modulation von DTI - Studien durch PVEs zu erhalten. Der große Vorteil von Computersimulationen ist, dass die Ground Truth mit jeder gewünschten Genauigkeit bekannt ist. Viele Effekte, die mit der Datenaufnahme verknüpft sind wie Gibbs - Ringing, Wirbelströme, Rauschen, Scannervibrationen und Magnetfeldinhomogenitäten spielen eine wichtige Rolle bei MR - Messungen, können jedoch nur in begrenztem Ausmaß simuliert werden.

All diese Effekte sind in Phantommessungen enthalten, allerdings ist es viel schwieriger eine genau definierte Ground Truth herzustellen. Derzeit verfügbare Faserstrangphantome [25, 61, 24, 47, 55] verfügen über Faserstrangdicken im Zentimeterbereich ($> 0,5$ cm) und sind nicht dahingehend optimiert, exakt definierte Faserstrangdimensionen zu liefern. In diesem Teil der Arbeit wird ein Phantom vorgestellt, welches dank seines Spindeldesigns [47] über Faserstränge verfügt, deren Querschnitt bis hinunter zu der Auflösungsgrenze moderner Human - MR - Scanner reicht. Aufgrund des besonderen Designs ist es möglich, Faserstränge zu produzieren, deren Dimensionen exakt definiert sind und die über eine sehr hohe *FA* verfügen. Somit werden auftretende PVEs nicht nur deutlich sichtbar, sondern auch einstellbar durch Verschiebung des FOV. Diese Eigenschaften machen das Phantom besonders geeignet, um den gesamten Umfang der Diffusionsbildgebung, von der Datenaufnahme bis zu Auswertemethoden wie TBSS oder Traktografiealgorithmen, zu evaluieren. Es werden hier Effekte gezeigt, die bei der Untersuchung feiner Faserstränge auftreten und von deren relativer Position zur Bildmatrix abhängen.

4.1.1 Effekte der Auflösung und Bildmatrixposition

Abb. 4.1 zeigt die Phantomspindel in (a) und die mit den Parametersätzen I (1 mm Auflösung, 4.1b) und III (2,5 mm Auflösung, Abb. 4.1c) aufgenommenen *FA* - Karten. In Abb. 4.1c erscheinen die vier dünnsten Stränge (2,5; 2; 1,5 und 1 mm) aufgrund von PVEs gleich groß. Beispielsweise wird der dünnste Strang im Vergleich zu seiner tatsächlichen Größe 2,5 mal dicker dargestellt. Der Querschnitt der Faserstränge ist quadratisch, aber die beiden dicksten Stränge sind in Abb. 4.1c deformiert dargestellt (grüne Pfeile). Eine höhere

Auflösung (Abb. 4.1b) reduziert PVEs deutlich und die tatsächliche Form der Faserstränge wird viel besser wiedergegeben.

Der größere Intensitätsbereich in den zentralen Strangregionen in Abb. 4.1b zeigt eine erhöhte Variabilität in den gemessenen FA -Werten an. Eine Ursache für diesen Effekt ist ein reduziertes SNR als Folge der reduzierten Voxelgröße. Ein anderer Grund für die erhöhten Schwankungen der FA -Werte in dem hoch aufgelösten Bild ist der geringere b -Wert, der nötig ist, um zu verhindern, dass das Signal unter die Rauschschwelle fällt.

Die folgenden Abbildungen demonstrieren die Möglichkeit, mit dem hier vorgestellten Phantom, Auflösungseffekte und deren Auswirkungen auf die nachfolgenden Auswertemethoden zu untersuchen. Die rot hervorgehobene Region in Abb. 4.2a markiert den Schnitt durch die Phantomspindel, der in Abb. 4.2b-g zu sehen ist. In Abb. 4.2b-d sind die Faserstränge (weiße Balken) und der sie umgebende Kunststoff (schwarze Balken) skizziert. Die Position der Voxel ist in grün dargestellt, ihre Größe ist 2,5 mm isotrop. In Abb. 4.2b sind die Voxel auf die Faserstränge ausgerichtet (Voxelposition 1 (Pos. 1)). In Abb. 4.2c ist das FOV um 1,25 mm (halber Voxel) verschoben (Pos. 2). Abb. 4.2d zeigt eine 15° Rotation des FOV (Pos.3). Die entsprechenden FA -Karten sind in der nächsten Zeile zu sehen (Abb. 4.2e-g, Parametersatz III). Aufgrund der guten Ausrichtung der Voxel auf die Faserstränge in Abb. 4.2e sind hier die PVEs am geringsten. Die einzige Quelle für PVEs ist in diesem Fall die Krümmung der zylindrischen Spindel sowie die zu geringe Auflösung für Stränge kleiner als der 2,5 mm Strang. In Abb. 4.2f treten die PVEs stärker in Erscheinung. Die Stränge erscheinen dicker und es treten höhere Fluktuationen in den gemessenen FA -Werten auf. Zusätzlich sind diese tendenziell geringer als in Abb. 4.2e. Betrachtet man beispielsweise den dicksten Strang, so haben dort die zentralen Voxel (Voxel innerhalb des roten Rechteckes in Abb. 4.2f) eine relativ konstante FA ($FA = 0,91 \pm 0,08$), während die Voxel im Außenbereich (Voxel außerhalb des roten roten Rechteckes) höheren Fluktuationen unterliegen und deutlich reduziert sind ($FA = 0,72 \pm 0,22$).

Die Rotation des FOV hat einen ähnlichen Effekt. Die eigentlich geraden Faserstränge werden treppenstufenförmig abgebildet (Abb. 4.2g). Der Faserstrang durchläuft sukzessive die verschiedenen Voxelspalten. Die FA - Variationen sind ausgeprägter als in Abb. 4.2e und es tritt folgendes Muster auf:

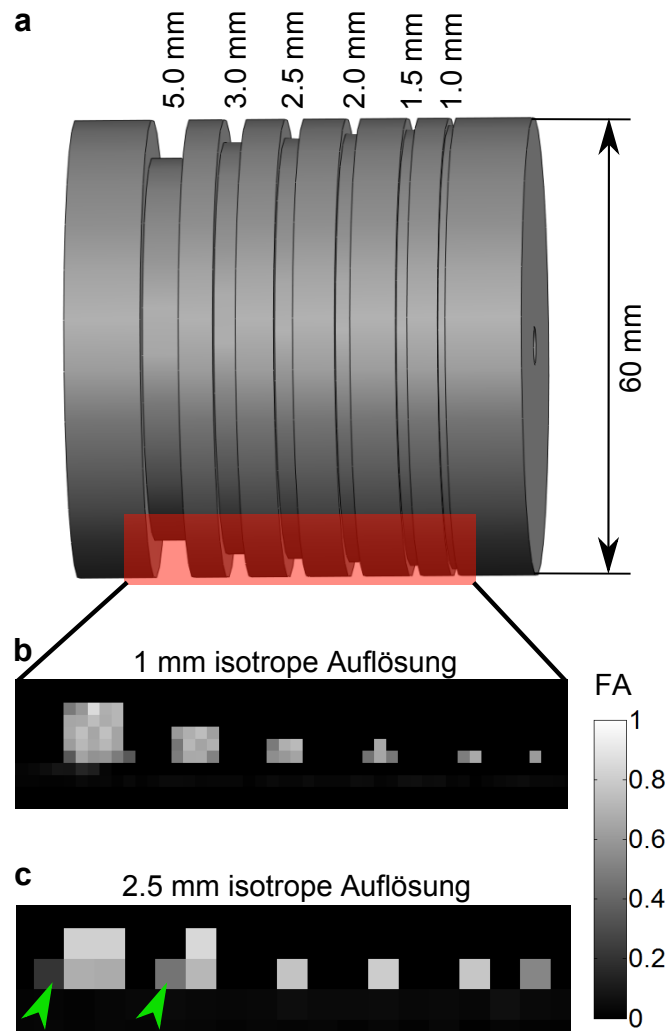


Abbildung 4.1: Phantomspindel und FA - Karten unterschiedlicher Auflösung. **a**: Phantomspindel. **b**, **c**: FA - Karten des in (a) rot markierten Bereiches. In (b) ist die Auflösung 1 mm isotrop, in (c) 2,5 mm isotrop. Die geringere Auflösung in (c) führt zu stärker ausgeprägten PVEs. Beispielsweise treten Abweichungen von dem eigentlich quadratischen Strangquerschnitt auf (grüne Pfeile).

Jede Voxelspalte startet mit einem relativ geringen FA - Wert. Weiter unten in der Spalte erreicht die FA dann ein Maximum und fällt schließlich erneut ab. Nur wenn ein Voxel ausreichend viel Faserstrangvolumen enthält, ist sein Signal hoch genug, um eine korrekte Messung der FA zu ermöglichen. Dies ist in den obersten und untersten Voxeln jeder Spalte nicht der Fall.

4.1.2 Modulation der FA - Werte

Die FA - Werte werden quantitativ in Abb. 4.3 untersucht. Das Histogramm zeigt die Verteilung der FA - Werte ab 0,6 im gesamten Phantomvolumen. Die roten Balken repräsentieren die Verteilung der FA - Werte für Voxelposition 1 (Abb. 4.2b), die grünen Balken für Voxelposition 2 (Abb. 4.2c) und die blauen Balken für Voxelposition 3 (Abb. 4.2d). Eine einfache Verschiebung des FOV um einen halben Voxel (Voxelposition 2) resultiert in einer breiteren Verteilung der FA - Werte, bei einer stärkeren Gewichtung der niedrigen FA - Werte. Außerdem ist das Maximum der Verteilung zu niedrigeren FA - Werten hin verschoben und die Gesamtanzahl an Voxeln mit einer $FA \geq 0,6$ ist für Voxelposition 2 größer, da die Faserstränge hier breiter erscheinen (Vergleich Abb. 4.2e und f). Ein ähnlicher Effekt wird durch eine Rotation des FOV (blaue Balken) hervorgerufen. In Vergleich zu Voxelposition 1, treten FA - Werte über 0,9 weniger häufig auf, die Verteilung ist breiter und deren Maximum ist erneut zu niedrigeren FA - Werten hin verschoben.

4.1.3 Modulation der Traktografie - Ergebnisse

Abb. 4.4 zeigt einen Vergleich der Leistungsfähigkeit von drei verschiedenen Traktografie - Algorithmen (Gibbs, Streamline und Probabilistisch) anhand von vier verschiedenen Datensätzen (Parametersatz I.3 mit Voxelpositionen 1 bis 3 sowie ein hochaufgelöster Datensatz gemäß Parametersatz I.2). Um den globalen Gibbs - Traktografie Algorithmus mit den auf Saatpunkten basierenden Traktografie - Algorithmen vergleichen zu können, werden nur Fasern gezeigt, die durch das graue Rechteck laufen. Dieses graue Rechteck dient als Startbereich für die anderen Traktografie - Algorithmen. Die Gibbs Traktografie (Traktografie - Parametersatz (i)) kann den kompletten Verlauf der drei dicksten Stränge mit Voxelpositionen 1 bis 3 rekonstruieren. Die besten Ergeb-

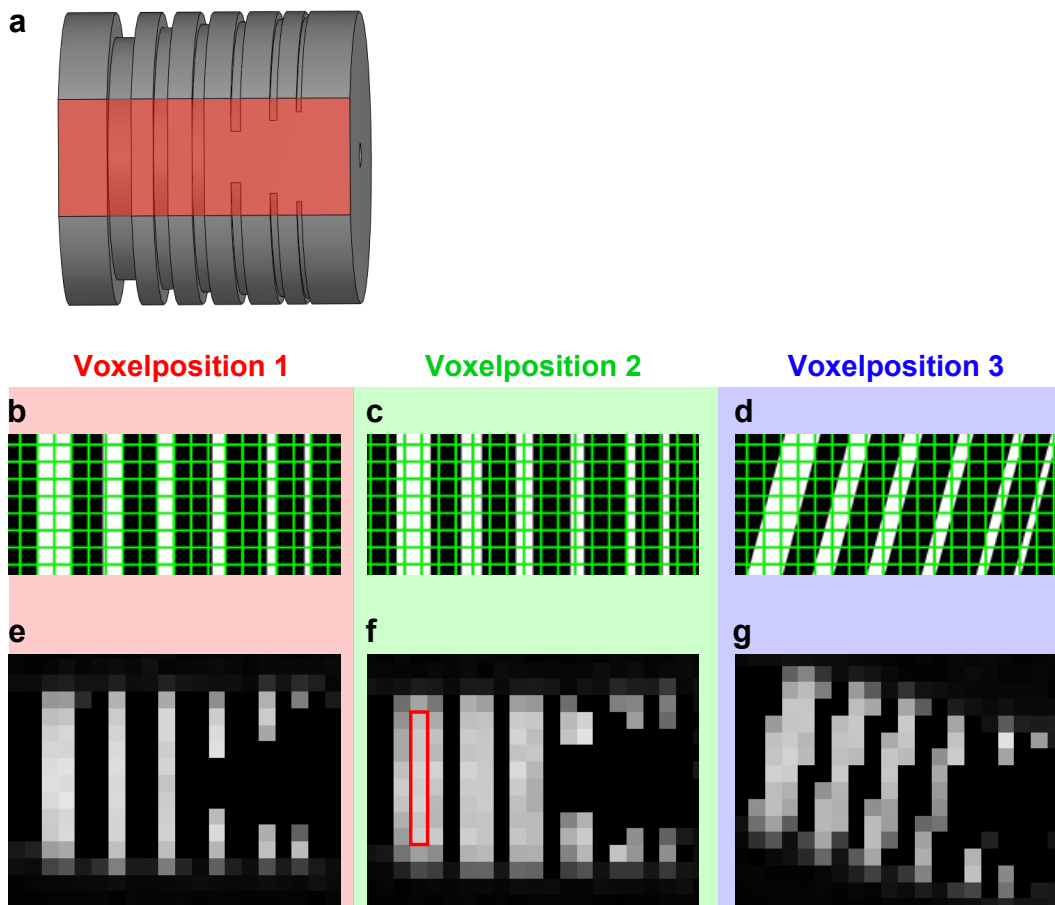


Abbildung 4.2: PVEs und ihr Einfluss auf FA - Karten. **a**: Schnitt durch das Phantom (roter Bereich), der in den FA - Karten (**e-g**) gezeigt ist. PVEs werden variiert, indem die Position der Voxel verändert wird. **b-d**: Skizzen des in (a) hervorgehobenen Phantombereiches, um die unterschiedlichen Voxelpositionen zu illustrieren. Die Faserstränge sind in weiß, der Kunststoff der Spindel in schwarz und die Voxelkanten in grün dargestellt. Die Auswirkung der unterschiedlichen Voxelpositionen auf die FA - Karten (**e-g**, selbe Farbkodierung wie in Abb. 4.1) werden gezeigt (Parametersatz I.3). Für Voxelposition 1 (**b**) sind die PVEs am geringsten und die FA zeichnet sich in (**e**) durch eine hohe Homogenität aus. Eine Verschiebung des FOV (Voxelposition 2, **c**) führt zu einer breiteren Darstellung der Faserstränge und zu höheren Fluktuationen in den gemessenen FA - Werten (**f**, innerhalb des roten Rechteckes $FA = 0,91 \pm 0,08$, außerhalb $FA = 0,72 \pm 0,22$). In (**d**) ist eine Rotation des FOV um 15° gezeigt (Voxelposition 3). Die eigentlich geraden Stränge werden treppenstufenförmig dargestellt.

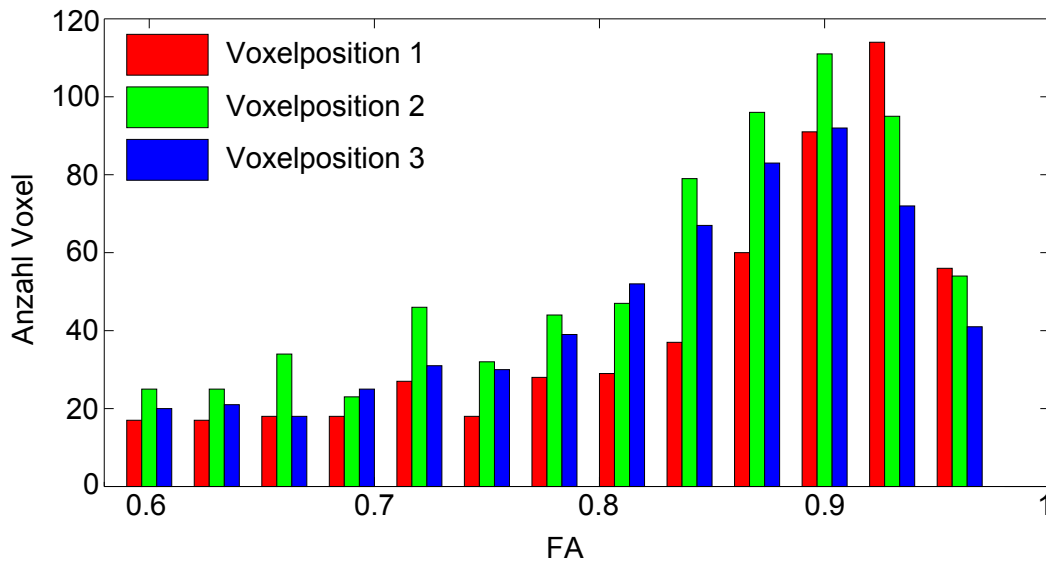


Abbildung 4.3: Histogramm der Verteilung der FA - Werte des gesamten Phantomvolumens. Die roten Balken repräsentieren die Verteilung für Voxelposition 1 (Abb. 4.2b), die grünen für Voxelposition 2 (Abb. 4.2c) und die blauen für Voxelposition 3 (Abb. 4.2d). Ein verstärktes Auftreten von PVEs resultiert in einem geringeren Auftreten hoher FA - Werte und einem verstärkten Auftreten niedriger FA - Werte.

nisse werden für Voxelposition 1 erzielt. Die Qualität sinkt für Voxelposition 3 und wird noch schlechter für Voxelposition 2. Bei Verwendung des hochaufgelösten Datensatzes kann der Gibbs Algorithmus alle, bis auf den 1 mm Faserstrang, komplett nachverfolgen und die Faserstränge sind sauber voneinander getrennt. Jedoch kommt es zu falschen Übergängen von Fasern zwischen benachbarten Strängen, insbesondere wenn die Stränge nahe beieinander liegen, wie es für Voxelposition 2 der Fall ist.

Ausgehend von einem Startbereich folgt der Streamline - Algorithmus (Traktografie Parametersatz (ii)) der Hauptdiffusionsrichtung. Für die Voxelpositionen 1 bis 3 kann nur der dickste Strang komplett nachverfolgt werden. Wieder verbessert eine höhere Auflösung die Traktografie Ergebnisse, sodass nun der komplette Umlauf des 5 mm, des 3 mm, und des 2,5 mm Stranges rekonstruiert werden kann. Wie beim Gibbs Algorithmus sind auch hier die Faserstränge für Voxelposition 2 am dicksten, können allerdings mit dem Streamline Algorithmus besser voneinander getrennt werden. Falsch rekonstruierte Übergänge von Fasern zwischen benachbarten Übergänge treten hier nicht auf.

Der probabilistische Traktografie Algorithmus (Traktografie Parametersatz

(iii)) versucht für jeden Voxel die Wahrscheinlichkeit, mit einem Voxel aus dem Startbereich verbunden zu sein, zu berechnen. Diese Wahrscheinlichkeit ist in Abb. 4.4 farbkodiert dargestellt (siehe Farbbalken bei Probabilistisch, Voxelposition 1). Mit zunehmendem Abstand vom Startbereich (graues Rechteck) nimmt die Verbindungswahrscheinlichkeit ab. Wie beim Streamline Algorithmus kann auch hier nur der dickste Strang für die Voxelpositionen 1 bis 3 komplett nachverfolgt werden. Mit höherer Auflösung kann der Verlauf der beiden dicksten Stränge komplett nachvollzogen werden. Die Stränge können stets voneinander getrennt werden.

4.1.4 Modulation der TBSS - Skelettform

Abb. 4.5 zeigt den Einfluss von Partialvolumeneffekten auf das *FA* - Skelett von feinen Fasersträngen, deren Abmessungen im Bereich der Voxelgröße liegen (Parametersatz I.3). In Abb. 4.5a sind zwei zueinander senkrechte Schnittansichten durch das Phantom skizziert. Der blaue Bereich stellt einen Schnitt durch den 3mm - Strang dar. Diese Ansicht ist in Abb. 4.5c, e gezeigt und wird im Folgenden als Draufsicht bezeichnet. Abb. 4.5b, d zeigt die andere Schnittansicht durch den 3mm Strang, wie sie exemplarisch für den 2,5mm Strang in rot in Abb. 4.5a skizziert ist. Diese Ansicht wird im Folgenden als Seitenansicht bezeichnet.

Ist der Strang so ausgerichtet wie in Abb. 4.2b (Voxelposition 1), dann verläuft der *FA* - Gradient in den meisten Voxeln entlang einer Richtung senkrecht zu der Faserringebene (Abb. 4.5b, c), wie an der Abbildung der Gradienten in Abb. 4.5b links zu sehen ist. Hier ist die *FA* in Graustufen und der entsprechende *FA* - Gradient in blau, für einen Ausschnitt von Abb. 4.5b rechts, gezeigt. Deswegen hat das *FA* - Skelett in der Seitenansicht (Abb. 4.5b) eine Dicke von einem Voxel. In der Draufsicht (Abb. 4.5c) hingegen gehört beinahe jeder Voxel des Faserstranges zum *FA* - Skelett. Wird das FOV um einen halben Voxel verschoben (Voxelposition 2, Abb. 4.2c) ändert sich die Form des *FA* - Skelettes. Nun ist der *FA* - Gradient senkrecht zur Faserringebene reduziert, besonders in der Mitte des Stranges (Abb. 4.5d, links). Tatsächlich ist hier die Änderung der *FA* entlang der Richtungen größer, die in der Faserringebene radial verlaufen. Folglich wird das lokale *FA* - Maximum entlang dieser Richtung gesucht, weswegen das *FA* - Skelett in der Draufsicht nun nur ein Voxel dick

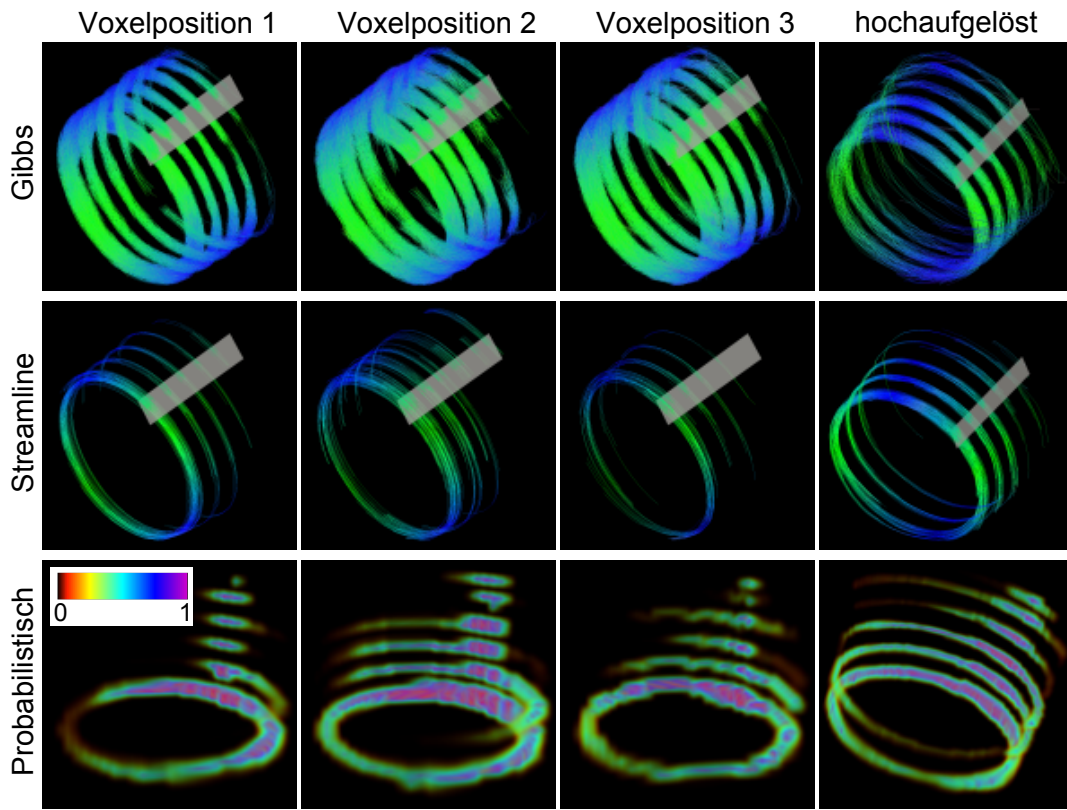


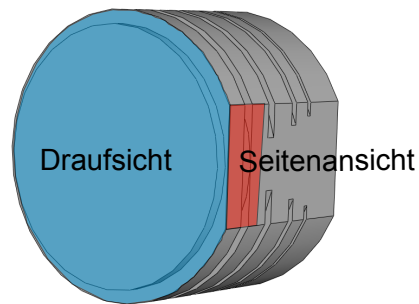
Abbildung 4.4: Traktografie Ergebnisse dreier verschiedener Algorithmen. **Erste Zeile:** Ergebnisse des Gibbs - Algorithmus. Für die Voxelpositionen 1-3 können die drei dicksten Stränge komplett nachverfolgt werden, aber es gehen fälschlicherweise auch Fasern von einem Strang auf den benachbarten Strang über, insbesondere wenn die Stränge nahe beieinanderliegen (Voxelposition 2). Die Stränge können am besten für den hochaufgelösten Datensatz nachverfolgt und voneinander getrennt werden. Nur der dünnste Strang kann hierbei nicht über den kompletten Umfang rekonstruiert werden. **Zweite Zeile:** Ergebnisse des Streamline - Algorithmus. Für Voxelposition 1-3 kann lediglich der dickste Strang komplett nachverfolgt werden. Wieder führt eine höher Auflösung zu besseren Traktografie Ergebnissen. Die Faserstränge sind klar voneinander getrennt und falsche Übergänge zwischen benachbarten Strängen treten nicht auf. **Dritte Zeile:** Ergebnisse des Probabilistischen Algorithmus. Die Verbindungswahrscheinlichkeit ist farbkodiert dargestellt (siehe Farbbalken bei Voxelposition 1). Mit zunehmenden Abstand von dem Startbereich der Traktografie nimmt die Verbindungswahrscheinlichkeit ab.

ist (Abb. 4.5e), während es in der Seitenansicht nahezu den gesamten Strang abdeckt (Abb. 4.5d). Eine Verschiebung des FOV führte zu einer Rotation der Skelettebene um 90° .

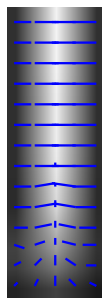
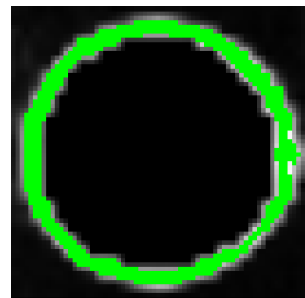
4.1.5 Modulation der VBM - und TBSS - Ergebnisse

Abb. 4.6 zeigt den Einfluss von PVEs auf VBM und TBSS Analysen. Es wurden sieben Datensätze mit Voxelposition 1 und sieben weitere Datensätze mit Voxelposition 2 (*FA* - Karten Abb. 4.6a) aufgenommen (Parametersatz I.4). Anschließend wurde VBM und TBSS benutzt, um signifikante Unterschiede in der *FA* und *MD* zwischen den beiden Gruppen zu identifizieren. *FA* - bzw. *MD* - Karten sind im Hintergrund von Abb. 4.6c-f als Graustufenbilder dargestellt. Das *FA* - Skelett ist in grün dargestellt (Abb. 4.6d/f). Die signifikanten Unterschiede sind farbkodiert dargestellt (Abb. 4.6b). Sind die Werte, der mit Voxelposition 1 aufgenommenen Datensätze höher, als die mit Voxelposition 2 aufgenommenen, so werden die signifikanten Unterschiede durch den gelb-rot Farbbereich ausgedrückt. Im gegensätzlichen Fall werden signifikante Unterschiede durch den cyan-blau Farbbereich dargestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse für die in Abb. 4.6a markierten Schichten (1-3, 8, 9) gezeigt.

In Abb. 4.6c werden die *FA* - Werte der Voxelposition 1 Datensätze mit denen der Voxelposition 2 Datensätze, unter Verwendung von VBM, miteinander verglichen. In der ersten Schicht (Abb. 4.6c, 1) nimmt der Faserstrang bei den Position 1 Voxeln ein höheres Volumen ein, als bei den Position 2 Voxeln und die *FA* ist in den Position 1 Voxeln höher. Die Bereiche signifikanter Unterschiede wurden mit einem schwarzen Rahmen versehen, um den Kontrast zu erhöhen. Eine Motivation der Entwicklung des Skelett - basierten TBSS Ansatzes ist hier deutlich zu sehen. Der Einfluss von PVEs ist in den Randbereichen des Faserstranges am größten, wohingegen in den inneren Bereichen kaum signifikante Unterschiede auftreten. In der zweiten Schicht (Abb. 4.6c, 2) ist der Einfluss von PVEs für beide Voxelpositionen gleich, wobei die Position 2 Voxel mehr im Zentrum des Stranges liegen (Abb. 4.2b/c). Tatsächlich treten signifikante Unterschiede in dieser Schicht nur sporadisch auf. In der nächsten Schicht (Abb. 4.6c, 3), tritt ein wohlbekanntes Problem der VBM - Analysen auf [13, 18]. Hier werden zwei verschiedene „Gewebetypen“

a zwei Schnittansichten des Phantoms

3 mm Strang; Voxelposition 1

b Seitenansicht**c** Draufsicht

3 mm Strang; Voxelposition 2

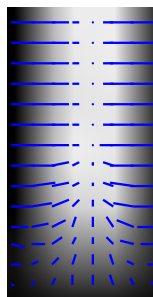
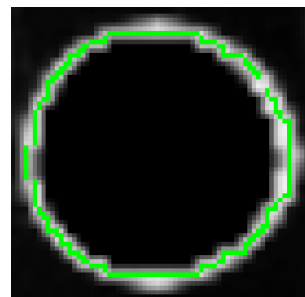
d Seitenansicht**e** Draufsicht

Abbildung 4.5: Auswirkungen von PVEs auf das TBSS FA - Skelett. **a**: Zwei Schnittansichten des Phantoms (blau: Draufsicht, rot: Seitenansicht). In **b-e** entsprechen die Graustufenbilder den interpolierten FA - Karten und das FA - Skelett ist in grün dargestellt. **b**: Seitenansicht des 3 mm - Stranges für Voxelposition 1 (Abb. 4.2b). Links: FA in Graustufen und FA - Gradient in blau für einen Ausschnitt des Bildes rechts. Die Länge der blauen Striche ist dabei proportional zur Stärke des Gradienten und ihre Richtung entspricht der Richtung des Gradienten. **c**: entsprechende Draufsicht. **d**: Seitenansicht des 3 mm - Stranges für Voxelposition 2 (Abb. 4.2c). **e**: entsprechende Draufsicht. Der einzige Unterschied zwischen (b, c) und (d, e) ist eine FOV Verschiebung um einen halben Voxel. Vor dieser Verschiebung ist das FA - Skelett dünn in der Seitenansicht (b) und dick in der Draufsicht (c). Nach der Verschiebung des FOV (d, e) ist es andersherum.

miteinander verglichen. Einerseits die Position 2 Voxel, welche sowohl den Faserstrang, als auch den Kunststoff der Spindel enthalten und andererseits die Position 1 Voxel, welche nur den Kunststoff enthalten. Offensichtlich ist die *FA* für die Position 2 Voxel. Der selbe Fall tritt in Schichtnummer neun auf (Abb. 4.6c, 9). In Schichtnummer acht beinhalten die Position 1 Voxel, im Vergleich zu den Position 2 Voxel, das doppelte Faserstrangvolumen, aber es werden nur an wenigen Stellen signifikante Unterschiede durch VBM detektiert (Abb. 4.6c, 8). Der Grund dafür ist, dass sowohl Position 1, als auch für Position 2 Voxel, für den 2,5 mm - Strang stark durch PVEs beeinflusst werden und deren Variation durch eine Verschiebung des FOV nicht ausreicht, um Änderungen zu induzieren die groß genug sind, um durch VBM über weite Strangbereiche detektiert werden zu können.

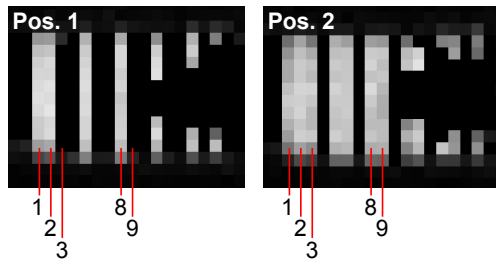
Eine TBSS - Analyse der *FA* - Werte für den 5 mm - Strang zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Voxelpositionen (Abb. 4.6d, 1-3). Bei dem 2,5 mm - Strang identifiziert TBSS eine signifikant höhere *FA* für Position 1 Voxel nahezu entlang des gesamten Faserstranges.

Abb. 4.6e und f zeigen dieselben Analysen für die *MD*, einem zur *FA* komplementären Diffusionsmaß. In Abb 4.6e, 1 ist die *MD* in den äußeren Strangbereichen für Position 2 Voxel tendenziell höher als für Position 1 Voxel, in den inneren Strangbereich ist es genau andersherum. Dies erklärt sich dadurch, dass die Position 2 Voxel im äußeren Strangbereich mehr Gel enthalten, als die entsprechenden Position 1 Voxel, weswegen ihre *MD* erhöht ist. In den inneren Strangbereichen beinhalten die Position 2 Voxel weniger Strangvolumen als die Position 1 Voxel und die *MD* wird unterschätzt, da das Diffusionsgewichtete Signal unter die Rauschschwelle fällt. In der zweiten Schicht (Abb. 4.6e, 2) sind die PVEs für beide Voxelpositionen nahezu identisch und signifikante Unterschiede werden nur selten detektiert. In der dritten Schicht (Abb. 4.6e, 3) werden wieder verschiedene „Gewebstypen“ miteinander verglichen (cyanfarbene Voxel). Am äußeren Rand des Faserstranges ist die *MD* für Position 1 Voxel höher, da sie Gel enthalten, während Position 2 Voxel zum Teil auch noch den Faserstrang beinhalten. Ein ähnliches Verhalten tritt für den 2,5 mm - Strang auf (Abb. 4.6e, 8/9). Eine TBSS Analyse (Abb. 4.6f) zeigt keine signifikanten Unterschiede in der *MD* für den 5 mm - Strang (Abb. 4.6f, 1-3). Für den 2,5 mm - Strang (Abb. 4.6f, 8/9) ist die *MD* für Position 2 Voxel

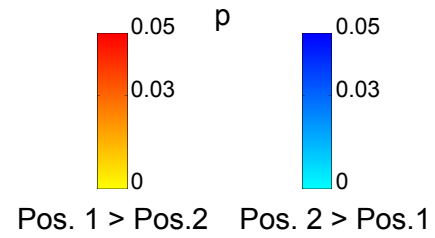
über weite Strangbereiche signifikant höher als für Position 1 Voxel. Bereiche, in denen Position 1 Voxel eine signifikant höher MD aufweisen als Position 2 Voxel treten nicht auf.

Abbildung 4.6 (*nächste Seite*): Einfluss von PVEs auf VBM und TBSS Analysen in Abhängigkeit der Strangdicke. Zwei Gruppen mit unterschiedlichen Voxelpositionen werden verglichen (**a**, Voxelposition 1 gegen Voxelposition 2). Graustufenbilder: FA - Karten (gefenstert zwischen 0 und 1) und MD - Karten (gefenstert zwischen 0 und $2\mu\text{m}^2/\text{ms}$), **b** Farbkarten zeigen signifikant höhere (gelb - rot) oder niedrigere (cyan - blau) Werte für Position 1 Voxel im Vergleich zu den Position 2 Voxeln an. In **c-f** sind die Ergebnisse der VBM und TBSS Analyse, für die in (a) markierten Schichten (1, 2, 3, 8, 9), gezeigt. **c**: Unterschiede in der FA untersucht mit VBM. Signifikante Unterschiede treten in den Randbereichen des Stranges auf (Schicht 1 und 3). Die signifikant höheren FA - Werte für Position 2 Voxel in Schicht 3 und 9 ergeben sich, da hier Position 2 Voxel, die sowohl den Faserstrang als auch den Kunststoff der Spindel enthalten mit Position 1 Voxel verglichen werden, die nur den Kunststoff der Spindel enthalten. **d**: Unterschiede in den FA - Werten untersucht mit TBSS. Das FA - Skelett ist in grün dargestellt und wurde von der mittleren FA - Karte berechnet. Änderungen in der FA , die durch PVEs induziert werden, konnten für den 5 mm Strang (Schicht 1-3) effektiv bei der TBSS Auswertung unterdrückt werden. Es treten hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Bei dem 2,5 mm - Strang detektiert TBSS Bereiche, in denen die FA - Werte der für Position 1 höher sind. **e/f**: Die selbe Analyse für die MD . Wieder detektiert VBM signifikante Unterschiede in beiden Strängen. TBSS vermeidet effektiv PVEs für den 5 mm - Strang und detektiert signifikant höhere MD - Werte für Position 2 Voxel im 2,5 mm - Strang. TBSS stellt sicher, dass nur Voxel die den Faserstrang enthalten miteinander verglichen werden, Voxel die den Faserstrang enthalten werden nicht mit Voxeln verglichen, die lediglich den Kunststoff der Spindel enthalten.

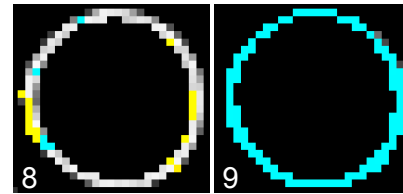
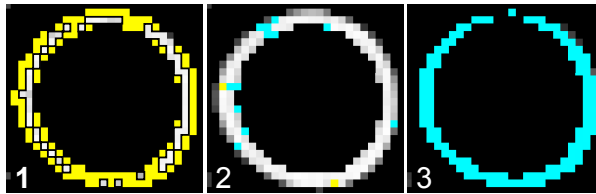
a Schichtnummern



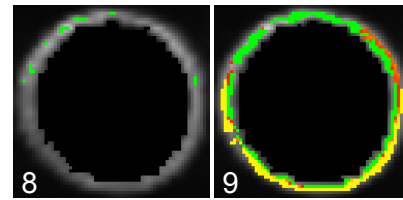
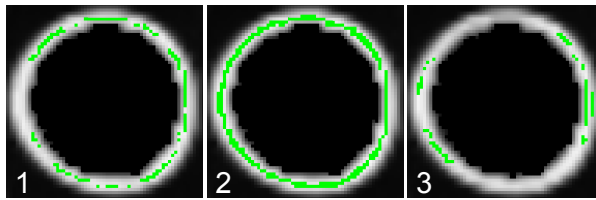
b Signifikanz der Unterschiede



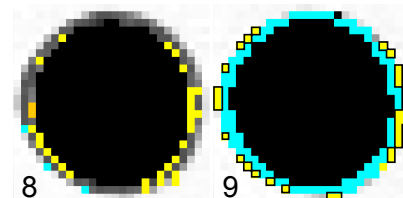
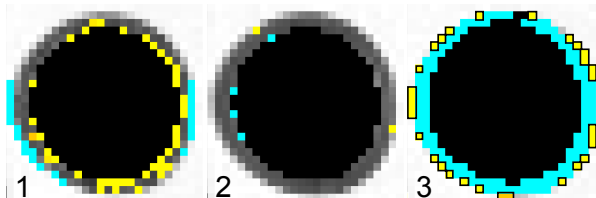
c VBM - FA



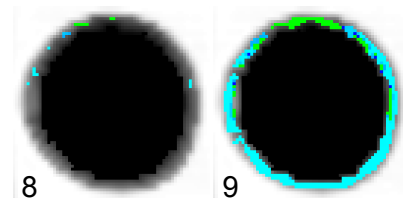
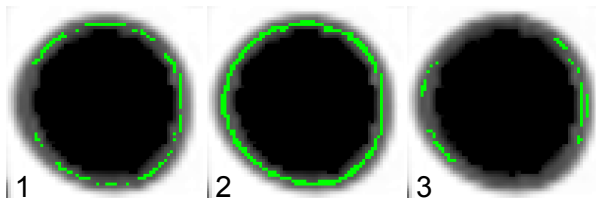
d TBSS - FA



e VBM - MD



f TBSS - MD



4.2 Rekonstruktion der Diffusionscharakteristik – Kreuzungswinkel

Die Rekonstruktion von Faserkreuzungen findet ihre Hauptanwendung bei der Rekonstruktion von Nervenbahnverläufen, der Traktografie. Hier können falsch rekonstruierte Kreuzungswinkel zu einem vorzeitigem Abbruch der Rekonstruktion der Nervenbahn oder sogar zu falschen Verbindungen führen. Damit kann die Traktografie irreführende Ergebnisse liefern, beispielsweise im Hinblick auf Analysen, die die Vernetzung verschiedener Hirnregionen untersuchen [41, 58].

Mit der DTI ist es nicht möglich, Faserkreuzungen aufzulösen. Das etablierte Standardverfahren ist hier die QBI [73, 19, 2]. Auch die QSI ist in der Lage, Faserkreuzungen abzubilden und im Gegensatz zur QBI liefert sie auch noch Informationen über den radialen Verlauf des Diffusionspropagators. Für ihre Anwendung sind allerdings deutlich mehr (etwa um einen Faktor 3) diffusionsgewichtete Aufnahmen nötig als beim QBI. Deswegen ist die Verwendung der QBI zur Rekonstruktion von Kreuzungswinkeln weitaus verbreiteter. Fortschritte auf dem Gebiet des CS und dessen Anwendung auf die QSI machen es möglich, die zur Rekonstruktion nötigen Aufnahmen zu reduzieren [50, 11, 51]. Damit hat die QSI das Potential, gleiche Winkelauflösungen und Aufnahmedauern wie die QBI zu erreichen.

Es gibt ein großes Bestreben mit möglichst wenigen Messwerten das dreidimensionale Diffusionsverhalten, die Diffusionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Richtung (*ODF*) oder zumindest die Hauptdiffusionsrichtungen zu rekonstruieren [50, 11, 51, 73, 36, 19, 2, 71]. Dabei liegt der Fokus darauf zu zeigen, dass eine Kreuzung überhaupt aufgelöst werden kann, nicht aber welche Fehler bei der Bestimmung des Kreuzungswinkels auftreten. Tuch [73] berechnete die Auflösungsgrenze aufgrund der intrinsischen Glättung bei Anwendung der *FRT*. Häufig wird das Diffusionssignal und die *ODF* durch eine begrenzte Anzahl an Kugelflächenfunktionen dargestellt. Hess et al. [36] haben dabei theoretisch den Zusammenhang zwischen der maximalen Ordnung der verwendeten Kugelflächenfunktionen und dem noch aufzulösenden Kreuzungswinkel untersucht. In [17] wurden die Fehler bei der Messung des Kreuzungswinkels mittels QBI anhand eines 45° Kapillarphantoms und in vivo Daten

untersucht. Es konnte eine systematische Unterschätzung des Kreuzungswinkels festgestellt, jedoch nicht näher erklärt werden. Auch wurde die mittlerweile standardmäßige Entwicklung in Kugelflächenfunktionen vermieden und darauf verwiesen, dass dies die Winkelauflösung möglicherweise verbessert.

In diesem Teil der Arbeit werden systematischen Fehler, die beim QBI auftreten erklärt und quantifiziert. Die jüngsten Fortschritte bei den CS - QSI Methoden lassen diese zu einer potentiellen Alternative zu der QBI werden. Deshalb werden auch zwei CS - QSI Methoden [50, 11] im Hinblick auf ihrer Fähigkeit den Faserkreuzungswinkel zu bestimmen evaluiert.

4.2.1 Systematische Fehler bei der q - Ball Bildgebung

Nachdem durch die Kreuzungsphantome die Herstellung von sehr präzise definierten Faserkreuzungen möglich wurde, drängte sich die Frage auf, mit welcher Genauigkeit der Kreuzungswinkel durch die etablierten Standardverfahren zur q-Ball Bildgebung rekonstruiert werden kann. Die Ergebnisse werden im Folgenden gezeigt. Dabei wurde zur besseren Darstellung der Schnitt durch die Kreuzungsebene der dreidimensionale *ODF* abgebildet. In Abb. 4.7 ist dies anhand der *ODF* eines Einzelstranges gezeigt, die für die Präsentation der Ergebnisse gewählte Darstellung ist die in Abb. 4.7c. Alle Computersimulationen in diesem Abschnitt erfolgten mit Parametersatz II.1 (Seite 36).

Probleme bei der Darstellung des Diffusionssignals durch Kugelflächenfunktionen

Die beiden durch die Kugelflächenfunktionen anzunähernden Funktionen sind in Abb. 4.8 am Beispiel einer 45°-Kreuzung gezeigt (Extrema bei 0° und -45°). Zur Messung des Kreuzungswinkels nach Descoteaux ist bei $S(\mathbf{q})$ die relative Lage der Maxima entscheidend, da sich die *ODF* hier direkt durch die Anwendung der *FRT* auf das Signal ergibt (Gl. 2.65) und die *FRT* die relative Lage der Maxima bei der hier vorliegenden Signalform nicht ändert. Bei der Messung des Kreuzungswinkels nach Aganj hingegen kommt es nicht nur auf die Lage der Minima von $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$ an, sondern auf die genaue Kurvenform in diesem Bereich, da auf $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$ noch der Laplace-Beltrami-Operator angewendet wird, bevor sich die *ODF* schließlich durch Anwendung der *FRT*

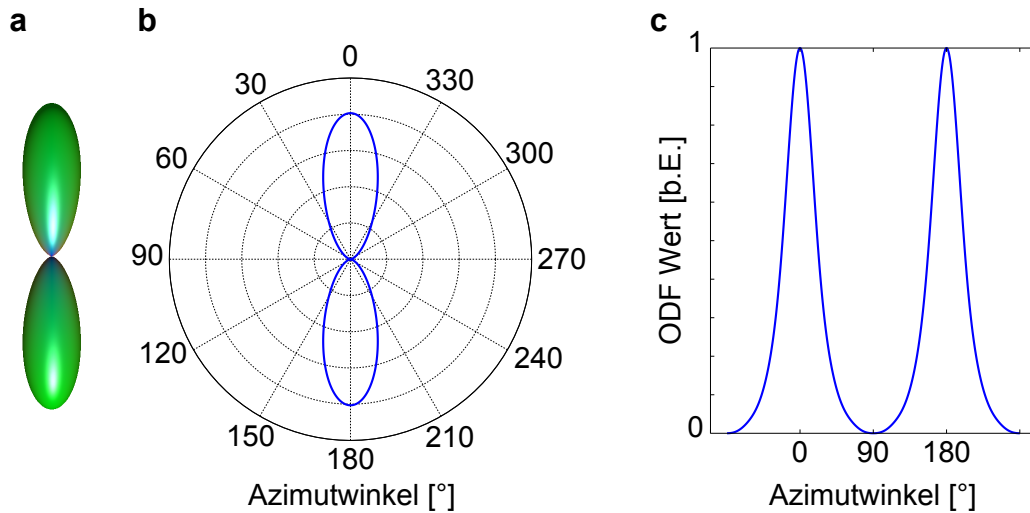


Abbildung 4.7: Darstellung der *ODF*. **a**: 3D-Darstellung der Einzelstrang - *ODF* bei einer *FA* von 0,9. **b**: Schnitt der *ODF* durch die spätere Kreuzungsebene, dargestellt in einem Polardiagramm. **c**: Die Werte der *ODF* aufgetragen gegenüber dem Azimutwinkel. Anhand dieser Darstellung werden im Folgenden die Ergebnisse präsentiert.

ergibt (Gl. 2.67).

Abb. 4.9a zeigt das simulierte Diffusionssignal in schwarz sowie die Annäherung des Signals durch Kugelflächenfunktionen in blau. Dabei wurden Kugelflächenfunktionen bis zur Ordnung $L_{\max} = 6$ bzw. 8 verwendet. In der Literatur üblich sind meist relativ geringe Ordnungen, zum Beispiel $L_{\max} = 4$ in [2] oder $L_{\max} = 4, 6, 8, 10$ in [19]. Bei $L_{\max} = 6$ sind merkliche Abweichungen zwischen dem Signal und seiner Annäherung durch Kugelflächenfunktionen zu sehen, während diese für $L_{\max} = 8$ deutlich zurückgehen.

Ein ähnliches Bild zeigt sich für $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$ (Abb. 4.9b). Auch hier kommt es für $L_{\max} = 6$ zu deutlichen Abweichungen, die aber für $L_{\max} = 8$ schon wesentlich geringer ausfallen. Tatsächlich sind es aber diese, auf den ersten Blick minimale Abweichungen, die zu systematischen Fehlern bei der Berechnung des Kreuzungswinkels führen. Dabei ist die Bestimmung der *ODF* nach Aganj, empfindlicher gegenüber Fehlern in der Darstellung des Signalverlaufes, da hier im Gegensatz zum Verfahren nach Descoteaux, noch der Laplace-Beltrami-Operator auf $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$ angewendet wird.

Diesen Effekt demonstriert Abb. 4.10. Die relativ geringe Abweichung zwischen $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$ (schwarze Kurve) und dessen Darstellung durch endlich viele Kugelflächenfunktionen (blaue Kurve) führt zu einer systematischen Auf-

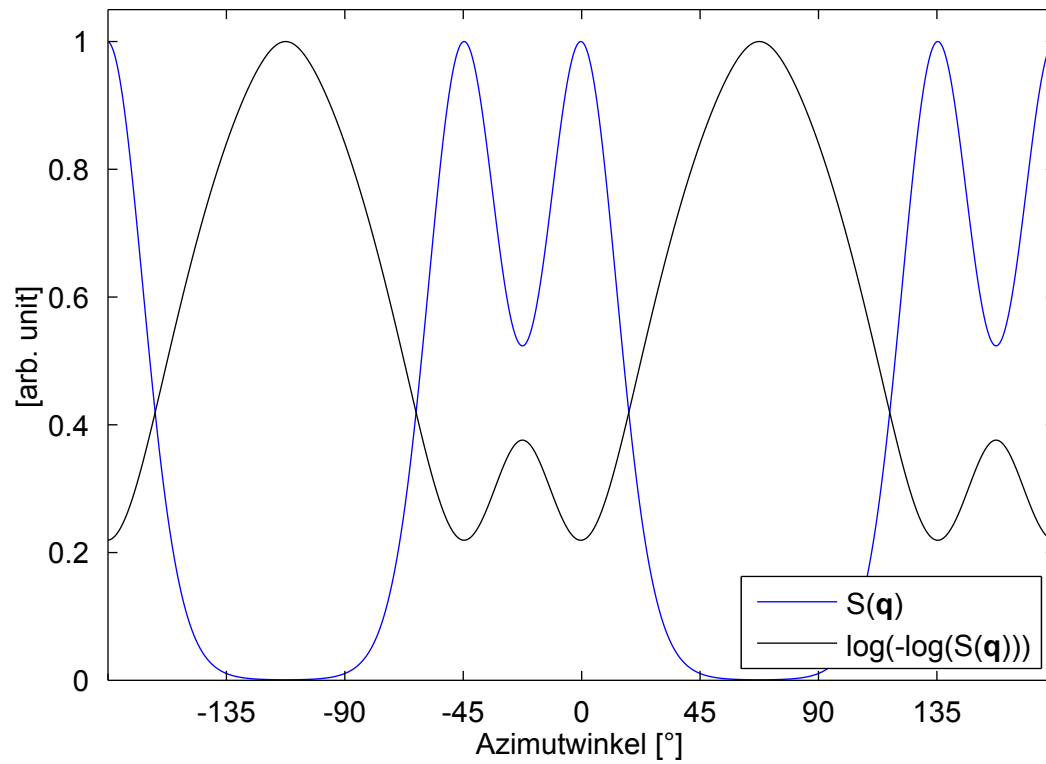


Abbildung 4.8: Verlauf des Diffusionssignals S sowie von $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$. Der Signalverlauf ist in blau dargestellt und der Verlauf von $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$ in schwarz. Die Kurven sind dabei so normiert, dass das Maximum von $S(\mathbf{q})$ und das Maximum von $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$ gleich 1 ist. Dargestellt ist hier eine 45° -Kreuzung. Dies zeigt sich durch die Lage der Maxima von $S(\mathbf{q})$ bei 0° und -45° (bzw. die gegenüberliegenden Maxima bei $0^\circ + 180^\circ$ und $-45^\circ + 180^\circ$).

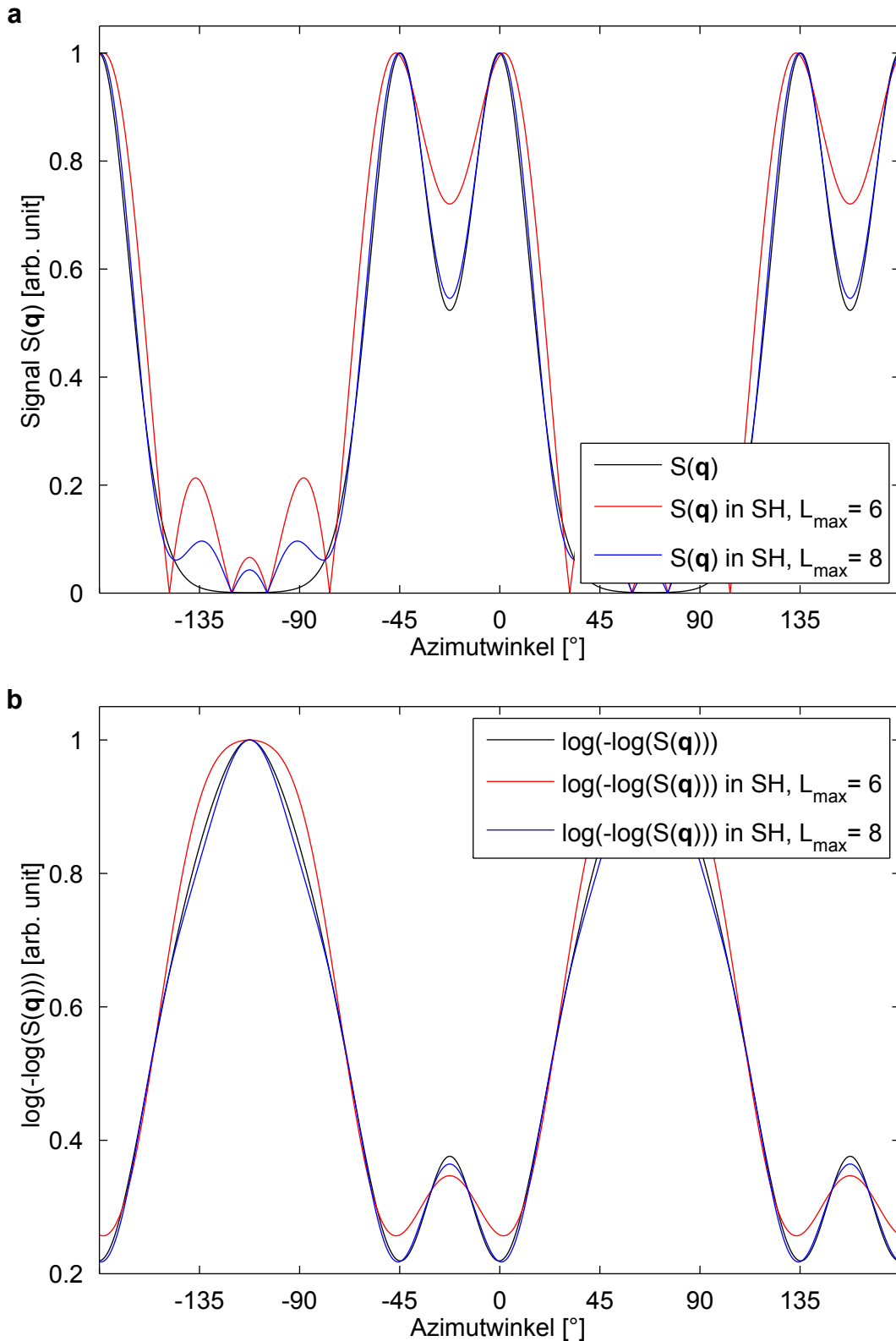


Abbildung 4.9: Fehler bei der Darstellung des Diffusionssignals durch SHs. **schwarz**: Verlauf des tatsächlichen Diffusionssignals S (a), bzw. $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$ (b). **rot, blau**: Darstellung durch SHs bis zu einer Ordnung von $L_{\max} = 6$ bzw. 8. Während es für $L_{\max} = 6$ noch deutliche Abweichungen zwischen dem tatsächlichen Verlauf und der Annäherung durch SHs auftreten, sind diese bereits für $L_{\max} = 8$ deutlich reduziert.

weitung des Kreuzungswinkels (Maxima der grünen Kurve im Vergleich zu den Maxima der roten Kurve).

Ob der Kreuzungswinkel bei Aganj systematisch über- oder unterschätzt wird, hängt von L_{\max} und dem Kreuzungswinkel selbst ab. Die Zusammenhänge sind in Abb. 4.11 gezeigt. Dabei sind Kurvenverläufe für $b = 5000 \text{ s/mm}^2$ (a) und $b = 10000 \text{ s/mm}^2$ (b) nahezu gleich. Für $L_{\max} = 6$ wird der 45° Kreuzungswinkel um mehr als 15° überschätzt. Mit einer Vergrößerung des Kreuzungswinkels geht eine Verkleinerung des Fehlers einher, bis dieser schließlich bei 90° ganz verschwindet. Ein 90° Kreuzungswinkel kann für alle L_{\max} perfekt rekonstruiert werden. Bei Verwendung von $L_{\max} \geq 8$ wird der Kreuzungswinkel mit steigender Gradzahl zunächst überschätzt, dann unterschätzt und für $L_{\max} = 12$ anschließend erneut überschätzt, bevor er schließlich gegen Null geht.

Die cyanfarbene Kurve entspricht dem Fehler des Kreuzungswinkels, wenn die *ODF* nach Aganj analytisch berechnet wird und keine Darstellung durch SHs erfolgt (Gl. 3.6). Lediglich für Kreuzungswinkel nahe 45° kommt es zu geringen Abweichungen. Diese rühren daher, dass sich für diese Kreuzungswinkel die *ODF* - Maxima der Einzelstränge zu überlagern beginnen und der Kreuzungswinkel nicht mehr fehlerfrei aufgelöst werden kann. Dieser Effekt wird im folgenden Abschnitt behandelt.

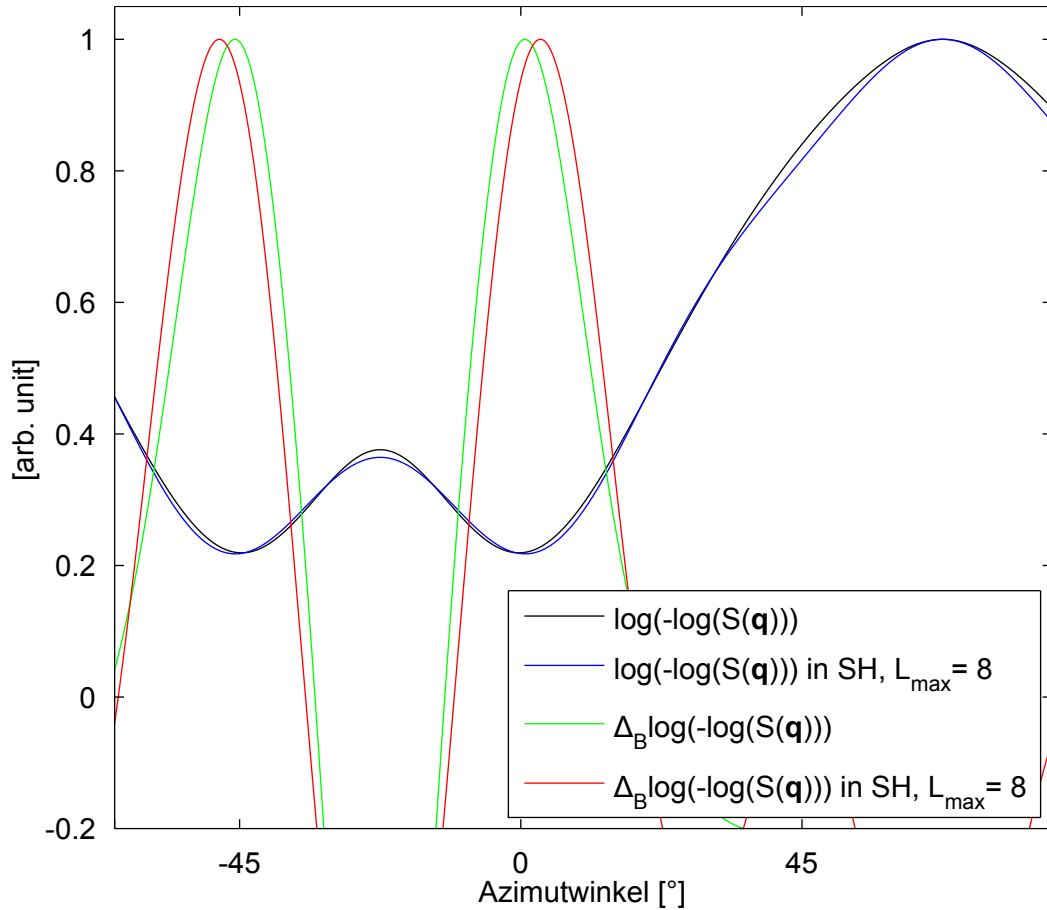


Abbildung 4.10: Systematische Aufweitung des Kreuzungswinkels durch Fehler in der SHs-Darstellung. **schwarz**: tatsächlicher Verlauf von $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$, **blau**: Verlauf bei einer Darstellung durch Kugelflächenfunktionen mit $L_{\max} = 8$. Wird der Laplace-Beltrami-Operator (Δ_B) auf den tatsächlichen Kurvenverlauf angewendet, ergibt sich aus der relativen Lage der Maxima, der korrekte Kreuzungswinkel von 45° (**grün**). Die Anwendung von Δ_B auf den angenäherten Signalverlauf führt zu einer systematischen Aufweitung des Kreuzungswinkels (**rot**).

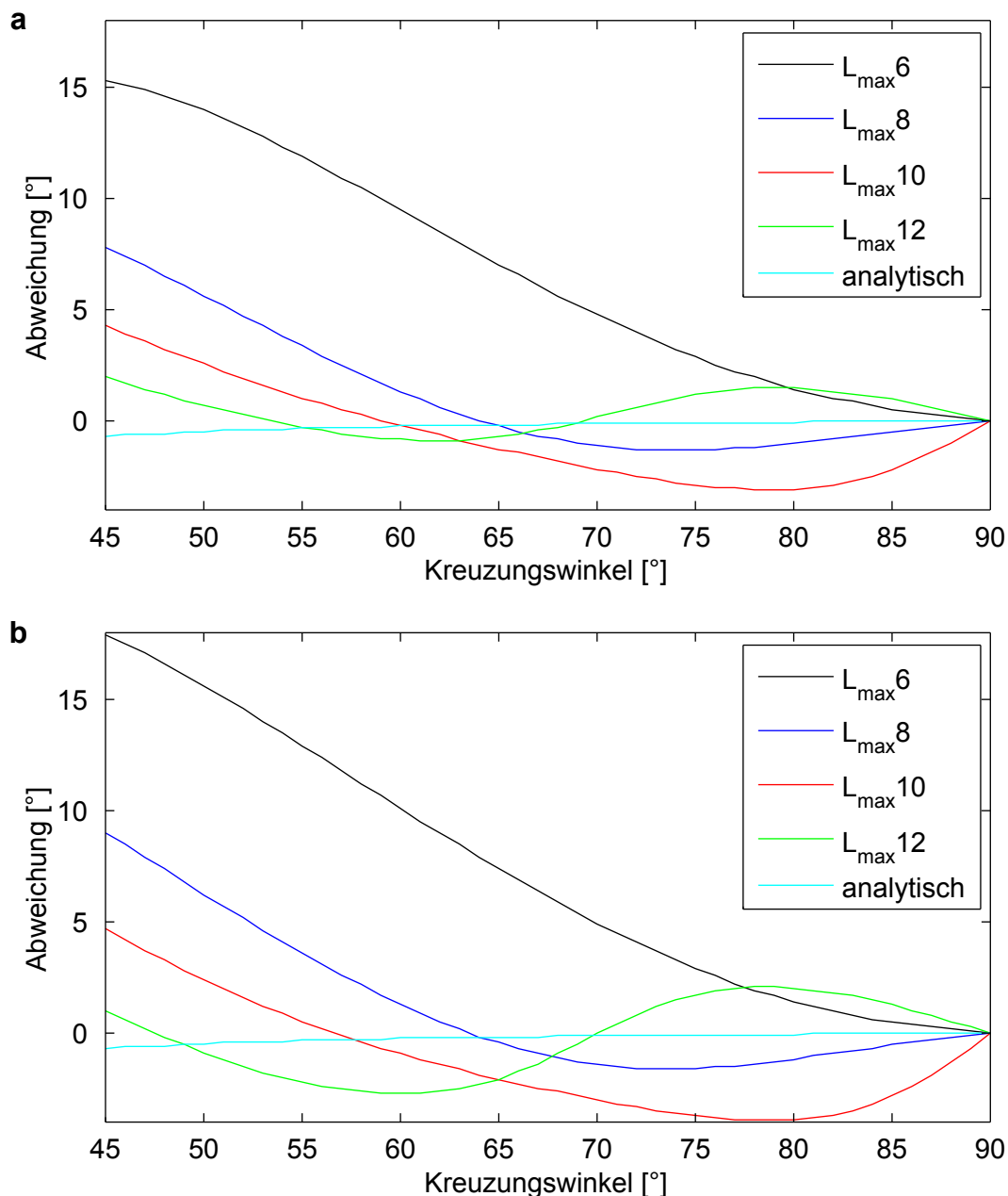


Abbildung 4.11: Fehler des Kreuzungswinkels bei der Bestimmung nach Aganj. Aufgetragen ist der Fehler des Kreuzungswinkels in Abhängigkeit des Kreuzungswinkels. Die Kurven unterschiedlicher Farben stehen für unterschiedliche Ordnungen L_{\max} bei der Darstellung von $\log(-\log(S(\mathbf{q})))$ in SHs. Die cyanfarbene Kurve gibt den Fehler an, wenn die *ODF* nach Aganj analytisch berechnet wird und keine Darstellung durch SHs erfolgt. Wegen der Überlagerung der *ODF* - Peaks kommt es nahe 45° zu einer leichten Unterschätzung des Kreuzungswinkels. Die Entwicklung in SHs führt zu Fehlern, die von L_{\max} und dem Kreuzungswinkel abhängig sind. Eine Verdopplung des b-Wertes (b im Vergleich zu a) beeinflusst die Fehler nur geringfügig.

Überlagerung der Einzelstrang ODFs

Neben den Fehlern bei der Darstellung des Signals durch SHs spielt auch die Überlagerung der *ODF*-Peaks eine Rolle bei der Bestimmung des Kreuzungswinkels. Die *ODF*s, welche gemäß dem Aganj Verfahren berechnet wurden, zeichnen sich durch wesentlich schärfere Peaks aus, als die nach dem Descoteaux-Verfahren berechneten [2], weswegen die Auswirkungen einer Überlagerung der *ODF*-Peaks bei dem Verfahren nach Descoteaux deutlich ausgeprägter in Erscheinung treten.

Das Signal $S(\mathbf{q})$ einer Faserkreuzung setzt sich bei den hier durchgeführten Computersimulationen aus den Signalen der Einzelstränge ($S1(\mathbf{q})$ und $S2(\mathbf{q})$) zusammen:

$$S(\mathbf{q}) = S1(\mathbf{q}) + S2(\mathbf{q}) \quad (4.1)$$

Der Diffusionspropagator $P(\mathbf{r})$ der Faserkreuzung ergibt sich aus der *FT* des Diffusionssignals und damit als Summe über die Propagatoren der Einzelstränge ($P1(\mathbf{r})$ und $P2(\mathbf{r})$):

$$P(\mathbf{r}) = FT(S(\mathbf{q})) = P1(\mathbf{r}) + P2(\mathbf{r}) \quad (4.2)$$

Beachtet man nun, dass die *ODF* über $ODF(\mathbf{u}) = \int_r P(r\mathbf{u})r^2 dr$ bzw. $ODF(\mathbf{u}) = \int_r P(r\mathbf{u}) dr$ berechnet wird, so folgt, dass ebenso die *ODF* einer Faserkreuzung gleich der Summe der Einzelstrang *ODF*s ist:

$$ODF(\mathbf{u}) = ODF1(\mathbf{u}) + ODF2(\mathbf{u}) \quad (4.3)$$

In Abb. 4.12 sind die *ODF*-Peaks der Einzelstränge (schwarz und blau) sowie deren Überlagerung (rot) für eine 45°-Kreuzung gezeigt. Die vertikalen Striche bei -45° und 0° zeigen die Lage der Maxima der Einzelstrang *ODF*s an. Durch die additive Überlagerung sind die Maxima der resultierenden *ODF* verschoben und es kommt zu einer systematischen Unterschätzung des Kreuzungswinkels.

Der Ausmaß dieses Effektes hängt von der Form der Einzelstrang *ODF*s ab. So führt die Verwendung höherer *b*-Werte zu schärferen *ODF*-Peaks, wodurch die Überlagerung und damit der Fehler bei der Berechnung des Kreuzungswinkels geringer wird. In Abb. 4.13 ist der Fehler des Kreuzungswinkels in Abhängigkeit des Kreuzungswinkels für verschiedene Ordnungen L_{\max} und für

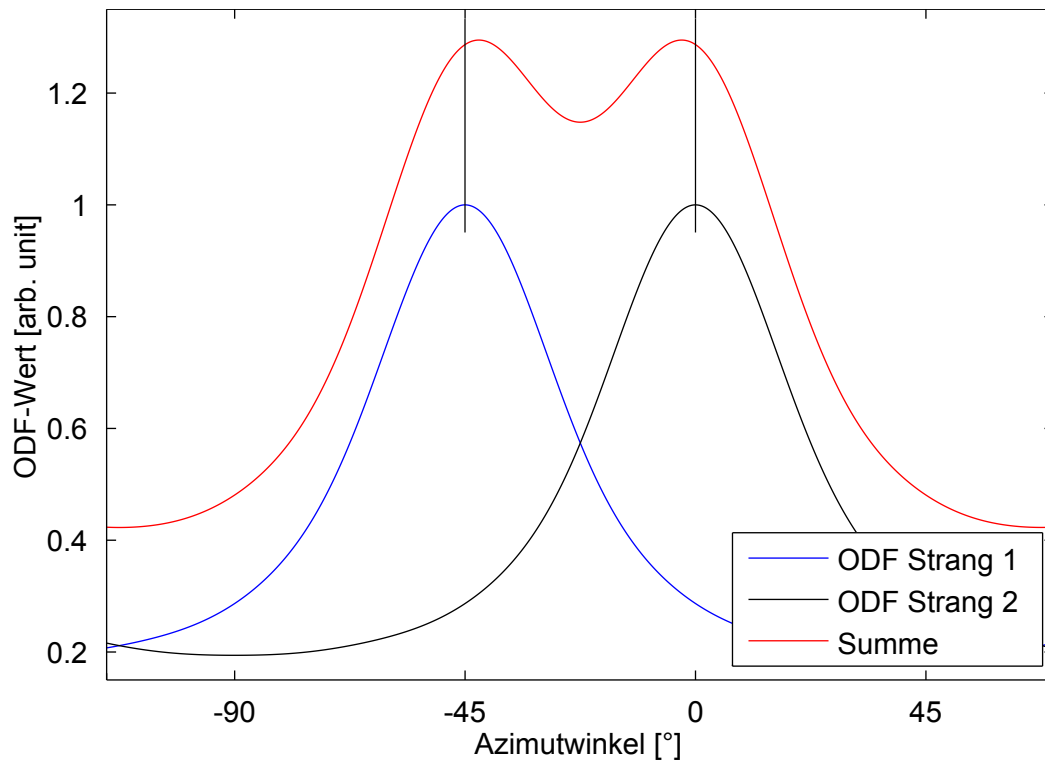


Abbildung 4.12: Unterschätzung des Kreuzungswinkels aufgrund der Überlagerung der *ODF*-Peaks. Die *ODF*-Peaks der Einzelstränge (schwarze und blaue Kurve, hier: 45° -Kreuzung, $L_{\max} = 12$) überlagern sich zu der rot dargestellten *ODF*. Der Winkel zwischen den Maxima dieser resultierenden *ODF* ist geringer als der Winkel zwischen den Maxima der Einzelstrang-*ODF*s. Der Kreuzungswinkel wird damit systematisch unterschätzt.

b-Werte von $b = 5000 \text{ s/mm}^2$ (a) und $b = 10\,000 \text{ s/mm}^2$ (b) aufgetragen. Es fällt zunächst auf, dass in (a) der Kreuzungswinkel unterschätzt wird, das heißt die Überlagerung der *ODF*-Peaks ist hier die dominierende Fehlerquelle. Tendenziell nimmt mit zunehmender Ordnung L_{\max} der Fehler ab. Eine Erhöhung des b-Wertes auf $b = 10\,000 \text{ s/mm}^2$, reduziert die Überlagerung der *ODF*-Peaks deutlich und folgerichtig nimmt der Fehler für alle L_{\max} deutlich ab (b). Die cyanfarbene Kurve gibt den Fehler an, wenn die *ODF* nach Descoteaux analytisch berechnet wird und keine Darstellung durch SHs erfolgt (Gl. 3.7). Wegen den breiteren *ODF* - Peaks ist die Unterschätzung des Kreuzungswinkels höher als bei Aganj. Nimmt der Kreuzungswinkel zu, so nimmt die Überlagerung ab und damit auch die systematische Unterschätzung des Kreuzungswinkels. Die Kombination der beiden systematischen Fehler – Überschätzung des Kreuzungswinkels aufgrund von Fehlern in der SHs - Darstellung des Signals auf der einen Seite und Unterschätzung des Kreuzungswinkels aufgrund der Überlagerung der *ODF* - Peaks auf der anderen Seite – kann dazu führen, dass die Fehler mit SHs Darstellung geringer werden als ohne.

Für $L_{\max} = 12$ und $b = 5000 \text{ s/mm}^2$ wird der Fehler des Kreuzungswinkels allein durch die Überlagerung der *ODF*-Peaks bestimmt. Um dies deutlich zu machen, ist in Abb. 4.14 einmal der Fehler des Kreuzungswinkels für die Simulation einer Faserkreuzung (blau) und einmal für die Überlagerung zweier sich kreuzender Einzelstrang - *ODF*s (schwarz) gezeigt. Die Messpunkte sind geringfügig in x-Richtung gegeneinander verschoben, da sie sonst direkt übereinander liegen. Das zeigt, dass für ausreichend hohe Ordnungen L_{\max} der Fehler bei der Bestimmung des Kreuzungswinkels nach Descoteaux allein durch die Überlagerung der *ODF*-Peaks bestimmt wird. Desweiteren führt diese Überlagerung stets zu einer Unterschätzung des Kreuzungswinkels.

Verifikation der Ergebnisse anhand realer Messdaten

In einem abschließenden Experiment sollen die beiden hier identifizierten Ursachen für das Auftreten systematischer Fehler bei der Bestimmung des Kreuzungswinkels anhand einer realen Phantommessung verifiziert werden. Die Ursachen sind zum einen, die Fehler bei der Darstellung des Signals über SHs und zum anderen, eine Verschiebung der *ODF*-Maxima aufgrund der Überlagerung der Einzelstrang-Peaks. Diese beiden Effekte sind abhängig vom Kreuz-

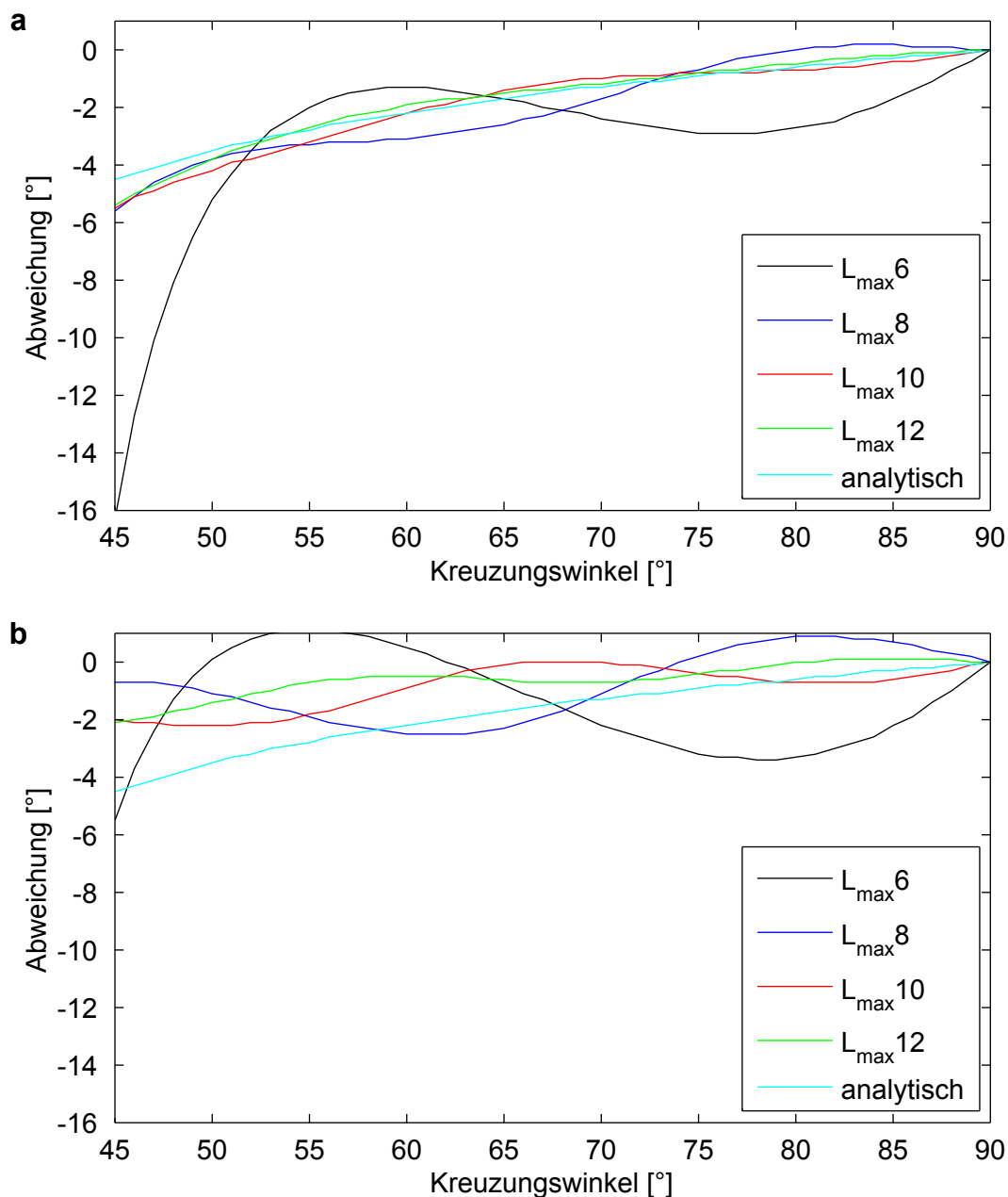


Abbildung 4.13: Fehler des Kreuzungswinkels aufgrund der Überlagerung der *ODF*-Peaks und der SHs Darstellung bei dem Verfahren nach Descoteaux. Aufgetragen ist der Fehler des Kreuzungswinkels in Abhängigkeit des Kreuzungswinkels. Die Kurven unterschiedlicher Farben (außer cyan) stehen für unterschiedliche Ordnungen L_{\max} bei der Darstellung des Signals in SHs (**a**: $b = 5000 \text{ s/mm}^2$, **b**: $b = 10000 \text{ s/mm}^2$). Es gilt der Trend, dass für höhere L_{\max} der Fehler abnimmt. Bei einer Verdopplung des b -Wertes (b im Vergleich zu **a**) werden die Fehler merklich reduziert. Die cyanfarbene Kurve gibt den Fehler an, wenn die *ODF* nach Descoteaux analytisch ohne die Verwendung von SHs berechnet wird. Aufgrund der breiteren *ODF* - Peaks des Descoteaux - Verfahrens gegenüber dem Verfahren nach Aganj, ist hier die Unterschätzung des Kreuzungswinkels ausgeprägter.

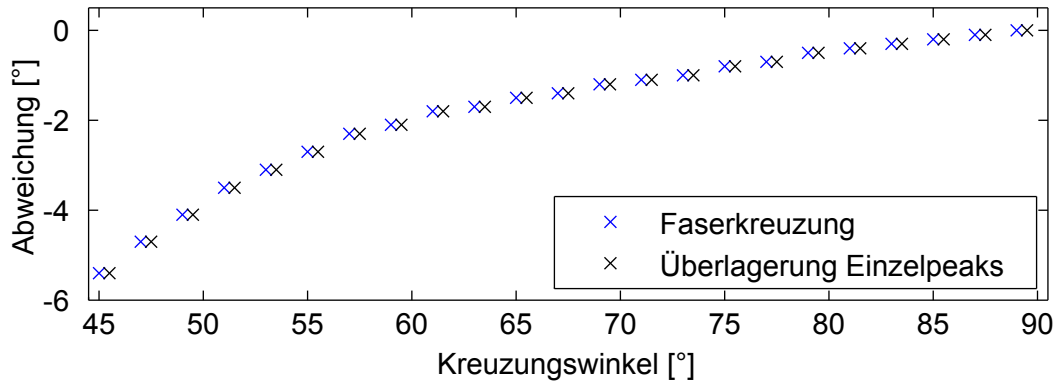


Abbildung 4.14: Fehler des Kreuzungswinkels aufgrund der Überlagerung der *ODF*-Peaks bei Descoteaux. Der Kreuzungswinkel ist hier auf Basis zweier unterschiedlich berechneten *ODFs* bestimmt. Einmal wurde eine Kreuzung simuliert und das Signal in SHs mit $L_{\max} = 12$ dargestellt (blau), das andere Mal wurde die *ODF* aus der Summe der beiden Einzelstrang *ODFs* berechnet (schwarz). Die Fehler der unterschiedlich berechneten Kreuzungswinkel stimmen genau miteinander überein und sind zur besseren Darstellung entlang der x-Achse leicht gegeneinander verschoben.

zungswinkel und treten für den kleinsten hier untersuchten Winkel von 45° am deutlichsten in Erscheinung. Deswegen wurde die Messung an einem 45° Kreuzungsphantom durchgeführt (Parametersatz II.3, Seite 37). Abb. 4.15 zeigt den Fehler des Kreuzungswinkels in Abhängigkeit der verwendeten Ordnung bei der SHs-Darstellung für das Verfahren nach Aganj und das nach Descoteaux. Entsprechend der vorausgegangenen Computersimulation ist zu erwarten, dass der Fehler für einen 45° -Winkel mit zunehmender Ordnung abnimmt und das er nach Aganj stets überschätzt, nach Descoteaux hingegen stets unterschätzt wird. Genau dieses Verhalten ist in Abb. 4.15 zu sehen. Die Werte und deren Fehler ergeben sich aus Mittelwert und Standardabweichung bei der Betrachtung von neun Kreuzungsvoxeln. Bei dem Verfahren nach Descoteaux kann für $L_{\max} = 6$ die Kreuzung noch nicht aufgelöst werden. Auch für $L_{\max} = 8$ ist die Bestimmung des Kreuzungswinkels problematisch. So konnte in zwei der neun Kreuzungsvoxel die Kreuzung überhaupt nicht aufgelöst werden. Mittelwert und Standardabweichung wurden in diesem Fall auf Basis der verbleibenden sieben Kreuzungsvoxel berechnet.

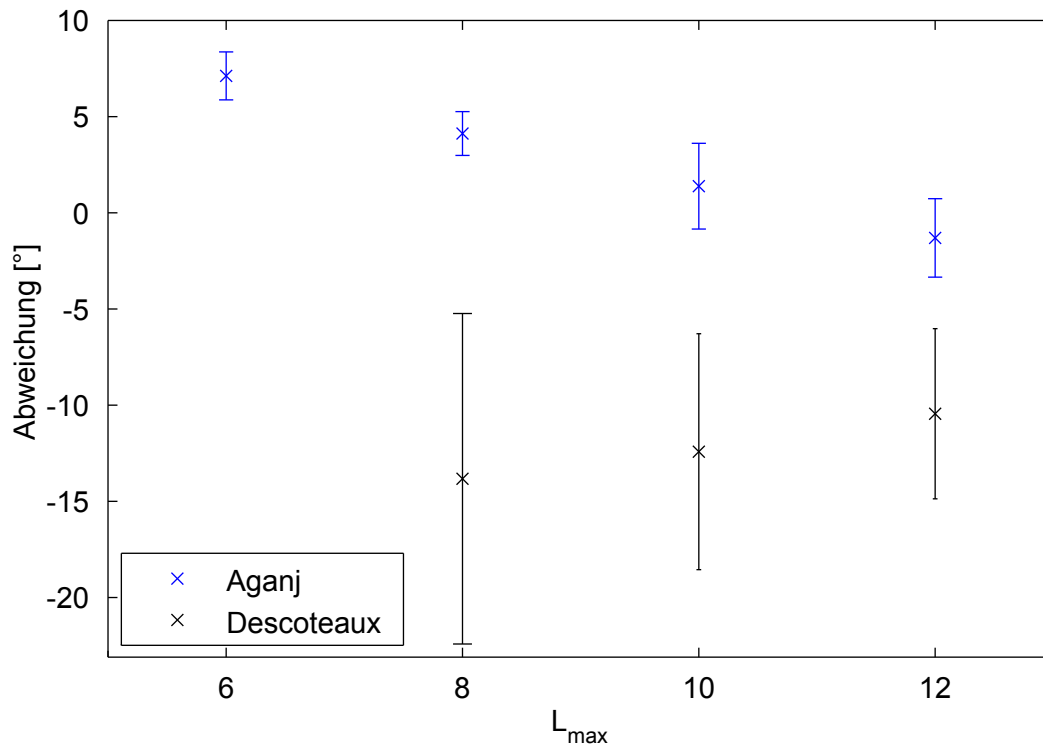


Abbildung 4.15: Fehler des durch QBI bestimmten Kreuzungswinkels - reale Phantomdaten. Gezeigt sind die Fehler bei der Berechnung des Kreuzungswinkels für ein 45° Kreuzungsphantom in Abhängigkeit der Ordnung der SHs-Darstellung, für die beiden Standard-Rekonstruktionsmethoden nach Aganj (blau) und Descoteaux (schwarz). Die Werte und deren Fehler ergeben sich als Mittelwert und Standardabweichung bei der Betrachtung von neun Kreuzungsvoxeln. Bei Descoteaux kann für $L_{\max} = 6$ die Kreuzung noch nicht aufgelöst werden. Auch für $L_{\max} = 8$ ist die Kreuzung nur schwer aufzulösen. Hier konnte bei zwei der neun Kreuzungsvoxel die Kreuzung gar nicht aufgelöst werden. Mittelwert und Standardabweichung wurden in diesem Fall auf Basis der verbleibenden sieben Kreuzungsvoxel berechnet. Der Kreuzungswinkel wird stets unterschätzt. Bei Aganj kann auch schon für $L_{\max} = 6$ die Kreuzung aufgelöst werden. Der Fehler nimmt mit steigendem L_{\max} ab. Der Kreuzungswinkel wird für $L_{\max} = 6, 8$ überschätzt und stimmt für $L_{\max} = 10, 12$ innerhalb der Fehler mit dem tatsächlichen Kreuzungswinkel überein.

4.2.2 q - Raum Bildgebung und Compressed Sensing

Bei der q-Raum Bildgebung ergibt sich der Diffusionspropagator aus der FT des Diffusionssignals. Dafür ist im Vergleich zum QBI die Aufnahmen von wesentlich mehr Datenpunkten erforderlich, was sich in einer deutlich längeren Aufnahmedauer niederschlägt. Durch die Anwendung der CS Technik auf die q-Raum Bildgebung kann die Anzahl der benötigten Datenpunkte potentiell reduziert werden und es stellt sich nun die Frage, ob die Kombination aus q-Raum Bildgebung und CS vergleichbare Auflösungen bei der Bestimmung des Kreuzungswinkels ermöglicht, wie die QBI und dabei noch detailliertere Informationen über den Diffusionsprozess liefert als nur die ODF . Um diese Frage zu beantworten, werden zunächst die Fehler abgeschätzt, die sich aufgrund der Verwendung der diskrete Fourier - Transformation (DFT) mit den bei der QSI üblichen Parametern ergeben. Anschließend wird das Abtastungsschema sowie eine geeignete CS-Methode gewählt. Nach der Optimierung der CS-QSI-Methode, erfolgt eine Abschätzung der Genauigkeit mit der Faserkreuzungswinkel rekonstruiert werden können sowie ein abschließender Vergleich mit der QBI. Die Ergebnisse beruhen auf Computersimulationen (Parametersatz II.2) und werden durch reale Phantomdaten (Parametersatz II.3-5) beim Vergleich zwischen CS-QSI und QBI gestützt.

Fehler der DFT

Da für die Berechnung des Diffusionspropagators als Fouriertransformierte des Diffusionssignals nicht unendlich viele Messwerte zur Verfügung stehen, muss auf die Verwendung der DFT mit endlich vielen Messwerten zurückgegriffen werden. Dies induziert Artefakte wie Gibbs-Ringing und Spectral-Leakage. Diese Effekte sind in Abb. 4.16 dargestellt. In Abb. 4.16a ist der q-Raum und in Abb. 4.16b der sich durch die DFT ergebende Propagator gezeigt. Dargestellt ist ein Einzelstrang mit einer FA von 0,9, aufgenommen unter einem maximalen b -Wert von $10\,000\text{ s/mm}^2$. Der gelbe und der magentafarbene Pfeil in Abb. 4.16b zeigen die Artefakte aufgrund des Gibbs-Ringings an, welches immer an Kanten auftritt. Abb. 4.16c zeigt den idealen, analytisch berechneten Propagator. Er ist frei von jeglichen Artefakten. So zeigen sich keine Oszillationen in den Propagatorwerten aufgrund des Gibbs-Ringing-Artefaktes.

Zudem nehmen seine Werte schneller ab (siehe weiße Pfeile in Abb. 4.16b und c), da hier keine falsche Verbreiterung (Spectral-Leakage) aufgrund der DFT auftritt. Das Gibbs-Ringing Artefakt kann beispielsweise durch eine Filterung im q -Raum oder durch die *Digital Total Variation Filtering* (DTV)-Methode [64] unterdrückt werden. Abb. 4.16d zeigt die Auswirkung der DFT sowie der beiden Korrekturverfahren anhand der Propagatorwerte entlang der in Abb. 4.16b weiß gestrichelten Linie. Die Werte des analytisch berechneten Propagators (grüne Balken) dienen als Gold-Standard. Gut zu erkennen ist die Verbreiterung des Propagators aufgrund nur endlich vieler Messwerte (Vergleich schwarze und grüne Balken). Die gelb- und magentafarbenen Ellipsen entsprechen den Positionen, die in Abb. 4.16b durch die entsprechend gefärbten Pfeile markiert sind. Bei der Unterdrückung des Gibbs-Ringing durch Anwendung eines Filters im q -Raum, wurde der übliche Hanning-Filter (z.B. [33]) verwendet. Zwar verschwindet durch ihn das Gibbs Ringing, jedoch wird der Propagator weiter verbreitert (Abb. 4.16d rote Balken). Die DTV-Methode erhält die Kanten wesentlich besser und zeigt keine zusätzliche Verbreiterung (blaue Balken).

Da hier die Rekonstruktion von Faserkreuzungswinkeln im Fokus steht und dafür eine möglichst scharfe Darstellung der Stränge erforderlich ist, ist die zusätzliche Verbreiterung durch Anwendung des Hanning-Filters inakzeptabel. Die DFT-Methode zeigt diese Verbreiterung nicht, jedoch rechtfertigt die geringe Ausprägung des Gibbs-Ringings bei den hier verwendeten und physiologisch motivierten Parametern den Mehraufwand an Computerrechenzeit nicht. Deshalb wird im Folgenden auf eine Korrektur des Gibbs-Ringings verzichtet.

Wahl des Abtastungsmusters und des CS-Verfahrens

Von den drei zur Wahl stehenden Abtastungsschemata – rein zufällig, zufällig aber mit immer abgetasteten q -Raum Zentrum und gaußförmig (siehe auch Abb. 3.4) – werden zunächst die beiden erstgenannten genauer untersucht. Dazu ist in Abb. 4.17d/e der Rekonstruktionsfehler gegen die Größe des immer abgetasteten q -Raum Zentrums für zwei verschiedene Beschleunigungsfaktoren ($Ax = 4$ in schwarz und $Ax = 8$ in blau) und zwei verschiedene Rekonstruktionstechniken (Dict und Minimierung der TV) aufgetragen. Außerdem wur-

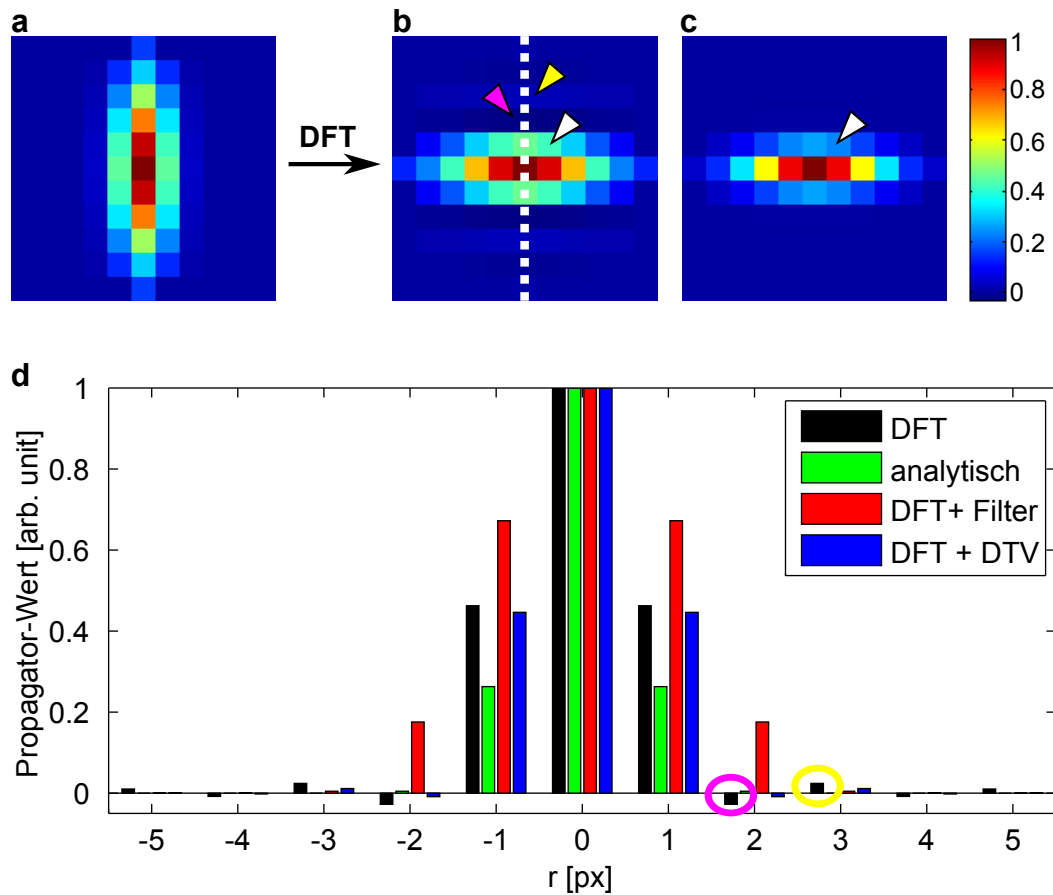


Abbildung 4.16: Artefakte der DFT. **a:** zentrale Schicht des dreidimensionalen q -Raumes; **b:** entsprechende Ansicht des Diffusionspropagators, der sich durch die Anwendung der DFT ergibt; **c:** analytisch berechneter Propagator (frei von Artefakten); **d:** Propagatorwerte entlang der in (b) weiß gezeichneten Linie in Abhängigkeit des Abstandes r vom Zentrum. In (b) sind die Artefakte aufgrund der Verwendung der DFT deutlich sichtbar. Der magentafarbene und der gelbe Pfeil zeigen auf Pixel, deren Werte durch Gibbs-Ringing verfälscht sind (siehe auch die entsprechend gefärbten Ellipsen in (d)). Die Verbreiterung des Propagators aufgrund der Verwendung endlich vieler Messwerte wird durch einen Vergleich von (b) und (c) deutlich (weiße Pfeile) sowie durch einen Vergleich der grünen und schwarzen Balken in (d). Die Verwendung eines Hanning-Filters zur Unterdrückung des Gibbs-Ringings resultiert in einer weiteren Verbreiterung des Propagators (rote Balken in (d)). Durch Verwendung der DTV-Methode kann diese Verbreiterung bei guter Unterdrückung des Gibbs-Ringings vermieden werden (blaue Balken).

de die variable Struktur des q-Raumes berücksichtigt, indem einmal isotrope ($FA = 0$) und einmal anisotrope Diffusion ($FA = 0,9$) betrachtet wurde. Abb. 4.17a zeigt den q-Raum für isotrope Diffusion, Abb. 4.17b für anisotrope Diffusion und Abb. 4.17c zeigt die Bereiche des immer abgetasteten q-Raum Zentrums für verschiedene R_z . Dabei entspricht $R_z = 0,5, 1, 2, 3$ dem weiß, blau, grün, rot markierten Bereich. $R_z = 0$ steht für den Fall einer rein zufälligen Abtastung. Die Bereiche überdecken nur die eine Hälfte des q-Raumes, da dieser punktsymmetrisch ist und es deshalb genügt, die Messungen auf eine Hälfte zu beschränken. In Abb. 4.17a-c ist jeweils die zentrale Schicht des q-Raumes abgebildet. Im gesamten dreidimensionalen q-Raum besteht der rot markierte Bereich $R_z = 3$ aus 62 Voxeln, womit ein maximaler Beschleunigungsfaktor von $515/62 \approx 8,3$ erreicht werden kann. Für die TV-Methode und isotrope Diffusion nimmt der Rekonstruktionsfehler mit steigendem R_z kontinuierlich ab (Abb. 4.17d). Die Werte der Propagatoren sind so normiert, dass die Summe über alle Wahrscheinlichkeiten eins ergibt. Um die Werte des Rekonstruktionsfehlers besser einschätzen zu können, muss darauf hingewiesen werden, dass die Propagatoren einen maximalen Wert von 0,05 erreichen (Vergleich auch Abb. 4.20). Im Gegensatz zur TV - Methode ist die Dict-Methode kaum von der Wahl der Größe des immer abgetasteten q-Raum Zentrums abhängig. Darüber hinaus ist sie in Hinblick auf Genauigkeit und Präzision der TV-Methode überlegen. Ein ähnliches Bild zeigt sich für den Fall der anisotropen Diffusion (Abb. 4.17e). Auch hier hängt der Rekonstruktionsfehler für die Dict-Methode kaum von R_z ab und zeichnet sich im Vergleich zur TV-Methode durch eine höhere Präzision und Genauigkeit aus. Dies gilt insbesondere für höhere Beschleunigungsfaktoren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Abtastung des q-Raum Zentrums auf die Dict-Methode einen deutlich geringeren Effekt hat als auf die TV-Methode. Da das Ziel ist, Faserkreuzungen (anisotrope Diffusion) mit möglichst hohen Beschleunigungsfaktoren (Konkurrenzfähigkeit der QSI gegenüber der QBI) zu rekonstruieren, erweist sich $R_z = 2$ als bester Wert für die TV-Methode. Für den folgenden Vergleich der zufälligen Abtastung und der gaußförmigen Abtastung wird deshalb $R_z = 2$ gewählt.

Das Ergebnis dieses Vergleiches ist in Abb. 4.18 für verschiedene FA -Werte und verschiedene Beschleunigungsfaktor (Ax) dargestellt. Abb. 4.18a zeigt die Abhängigkeit des Rekonstruktionsfehlers von der zu untersuchenden Struktur.

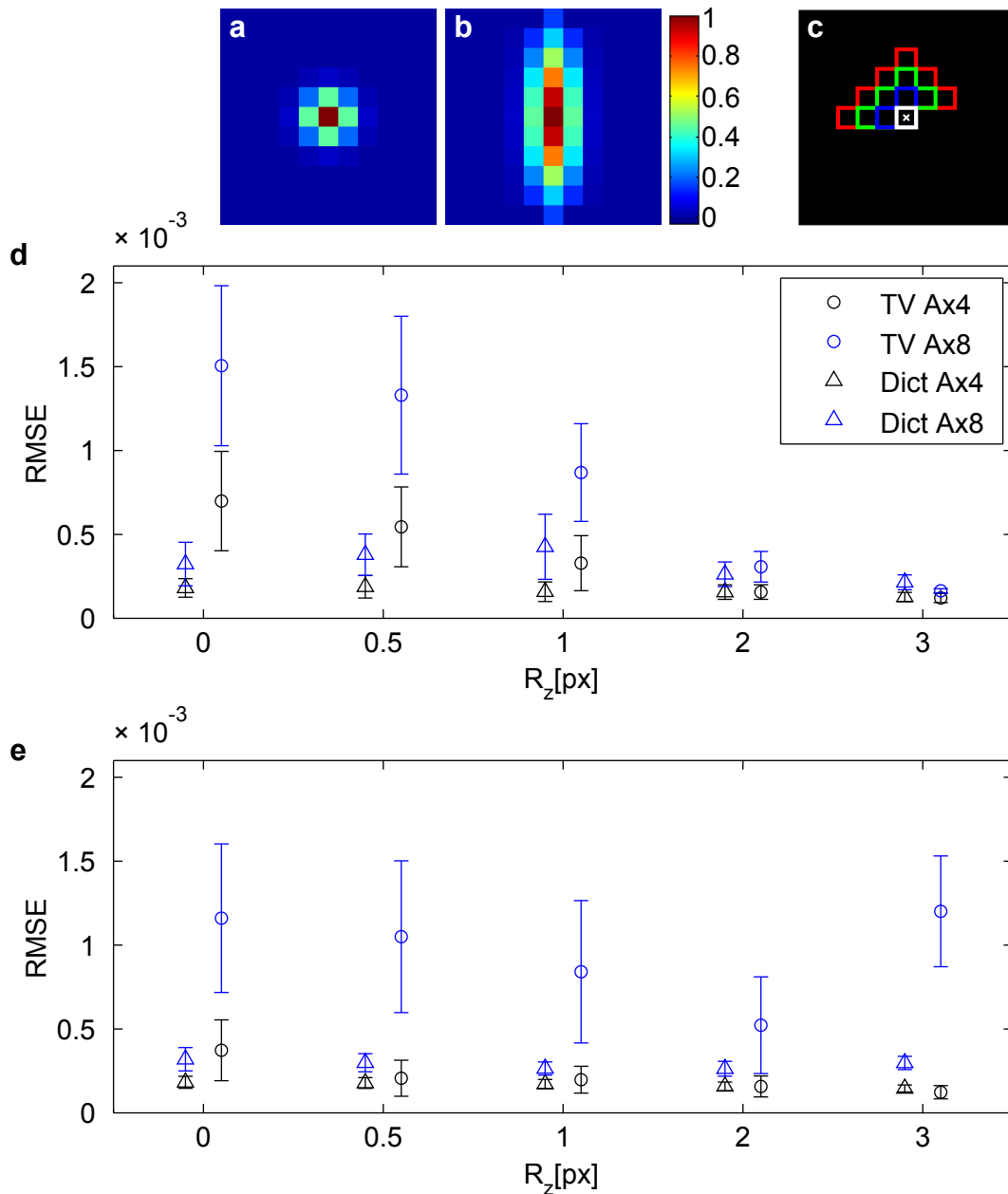


Abbildung 4.17: Rekonstruktionsfehler in Abhängigkeit der Größe des immer abgetasteten q-Raum Zentrums. **a**: q-Raum bei isotroper Diffusion ($FA = 0$); **b**: q-Raum bei anisotroper Diffusion ($FA = 0,9$); **c**: farblich markierte Ausdehnung des immer abgetasteten q-Raum Zentrums (weiß: $R_z = 0,5$, blau: $R_z = 1$, grün: $R_z = 2$, rot: $R_z = 3$, $R_z = 0$ steht für eine rein zufällige Abtastung); **d**: Rekonstruktionsfehler in Abhängigkeit der Größe des immer abgetasteten q-Raum Zentrums für isotrope Diffusion sowie zwei verschiedene Rekonstruktionsmethoden (Dict und TV) und zwei verschiedene Beschleunigungsfaktoren ($Ax = 4$ und 8); **e**: wie (d) aber für anisotrope Diffusion. Für isotrope Diffusion (d) nimmt der Rekonstruktionsfehler mit steigendem R_z ab. Bei anisotroper Diffusion und hohen Beschleunigungsfaktoren ($Ax = 8$) ist $R_z = 2$ für die TV-Methode optimal. Die Dict-Methode zeichnet sich insgesamt durch eine höhere Genauigkeit und Präzision aus und ist kaum von der Größe des immer abgetasteten q-Raum Zentrums abhängig.

Dazu wurde für einen festen Beschleunigungsfaktor von 4 der Rekonstruktionsfehler für verschiedene FA -Werte berechnet. Die genaueste Rekonstruktion ermöglicht hier das gaußförmige Abtastungsmuster in Kombination mit der Dict-Methode. Abb. 4.18b zeigt im selben Stil die Abhängigkeit des Rekonstruktionsfehler von dem Beschleunigungsfaktor für eine feste FA von 0,9. Auch hier liefert die Kombination aus gaußförmiger Abtastung und Dict-Methode die geringsten Rekonstruktionsfehler.

Wie Abb. 4.17 und 4.18 demonstrieren, zeichnete sich die Rekonstruktion nach dem Dict-Verfahren durch eine höhere Präzision und Genauigkeit aus als das TV-Verfahren. Dabei sind die Unterschiede zwischen einer gaußförmigen Abtastung und einer zufälligen Abtastung gering, aber mit leichten Vorteilen bei dem gaußförmigen Abtastungsschema. Im Folgenden wird deshalb stets die Kombination aus gaußförmiger Abtastung und Dict-Methode zur Rekonstruktion des Diffusionspropagator aus unterabtasteten Daten herangezogen.

Die Qualität der Dict-Methode hängt von der Wahl des Trainingsdatensatzes ab. In Abb. 4.19 sind erneut die Rekonstruktionsfehler in Abhängigkeit der FA bzw. des Beschleunigungsfaktors aufgetragen. Diesmal jedoch auch unter Verwendung eines *in vivo* Trainingsdatensatzes, der die Bedingungen in den simulierten Daten im Allgemeinen nicht so gut widerspiegelt wie der simulierte Trainingsdatensatz. Während niedrige FA -Werte sehr gut unter Verwendung des *in vivo* Trainingsdatensatzes rekonstruiert werden können, nimmt der Rekonstruktionsfehler mit der FA stetig zu bis er schließlich bei $FA = 0,9$ rund doppelt so groß ist als bei Verwendung des simulierten Trainingsdatensatzes (Abb. 4.19a, Beschleunigungsfaktor ist hier 8). Abb. 4.19b zeigt für eine FA von 0,9 den Rekonstruktionsfehler in Abhängigkeit des Beschleunigungsfaktors. Der Umstand, dass sich für eine FA von 0,9 die Fehler aufgrund der unterschiedlichen Trainingsdatensätze in etwa um einen Faktor zwei unterscheiden, gilt für alle hier dargestellten Beschleunigungsfaktoren.

Abb. 4.20 soll den Zusammenhang zwischen Rekonstruktionsfehler und Beschleunigungsfaktor bildlich, anhand der Auswirkungen auf den Propagator und die ODF , deutlich machen. In der ersten Zeile ist die Anzahl der Messwerte angegeben. Dabei entsprechen 515, 180, 60 und 52 Messwerte den Beschleunigungsfaktoren 1; 2,9; 8,6 und 10. Das Abtastungsmuster ist jeweils ein beliebiges aber festes gaußförmiges Abtastungsmuster. In der zweiten Zeile ist

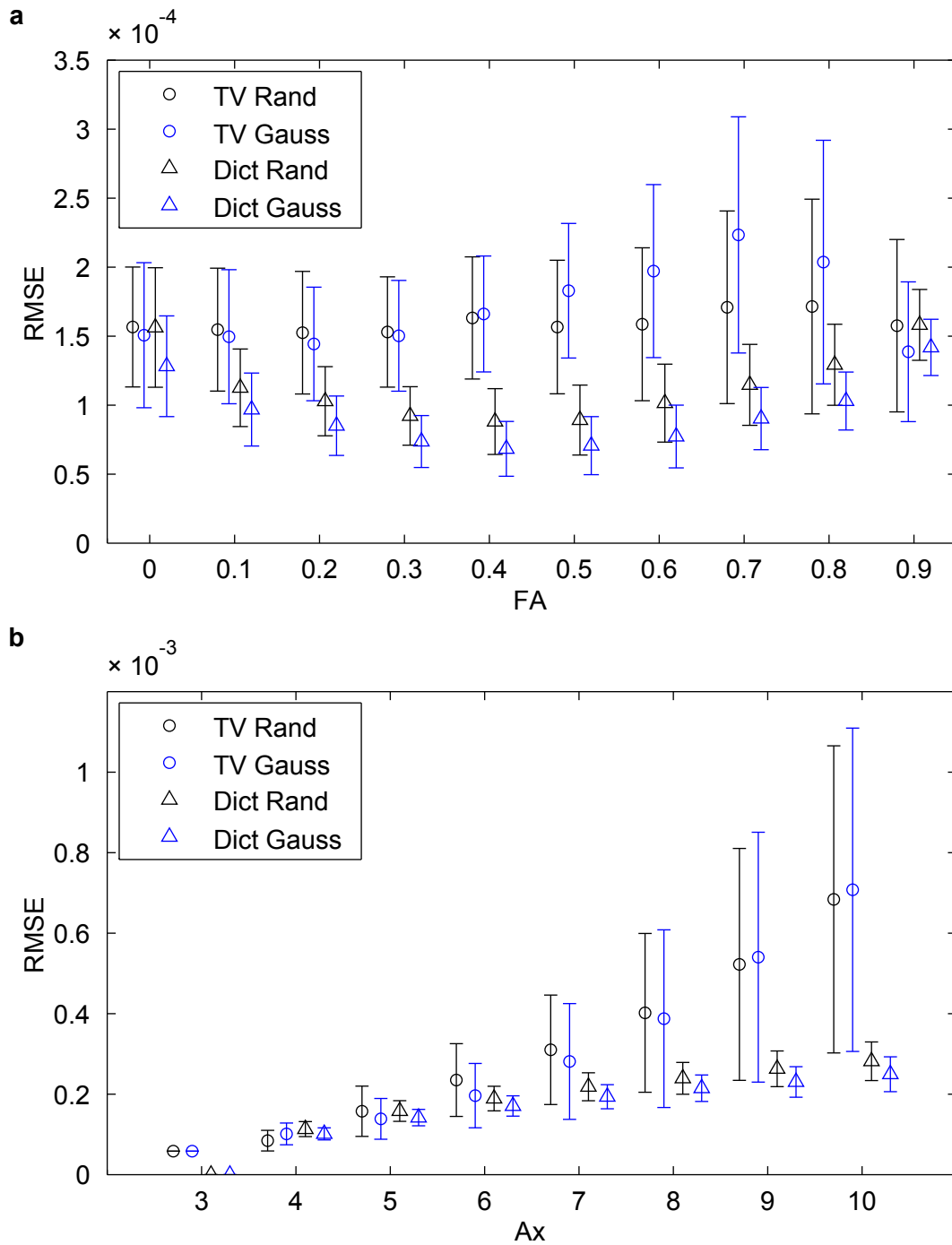


Abbildung 4.18: Rekonstruktionsfehler in Abhängigkeit der zu untersuchenden Struktur (Einzelstrangpropagatoren variabler FA) und des Beschleunigungsfaktors. Vergleich zwischen zwei Rekonstruktionsmethoden (TV symbolisiert durch Kreise und Dict symbolisiert durch Dreiecke) und zwei verschiedenen Abtastungsmustern (gaußförmig: blau, zufällig mit $R_z = 2$: schwarz). **a**: Rekonstruktionsfehler in Abhängigkeit der FA ($Ax = 4$). **b**: Rekonstruktionsfehler in Abhängigkeit des Beschleunigungsfaktors ($FA = 0,9$). Sowohl in (a) als auch in (b) zeigt sich, dass die besten Rekonstruktionsergebnisse mit dem Dict-Verfahren in Kombination mit einer gaußförmigen q -Raum Abtastung erzielt werden.

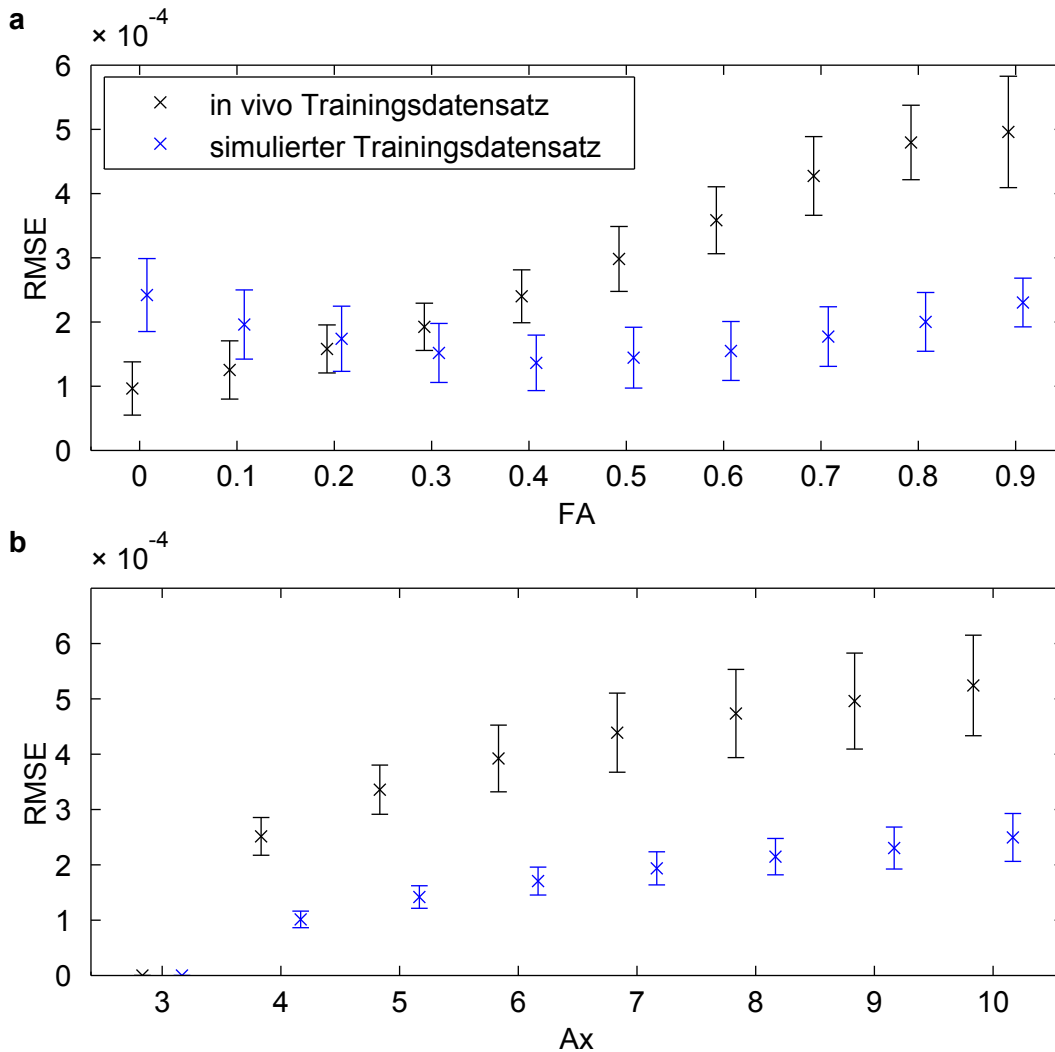


Abbildung 4.19: Abhängigkeit der 'Dictionary Learning'-Methode vom verwendeten Trainingsdatensatz. Wieder wurden Einzelstrangpropagatoren variabler FA verwendet. **schwarz**: in vivo Trainingsdatensatz, **blau**: simulierter Trainingsdatensatz. **a**: Rekonstruktionsfehler in Abhängigkeit der FA für einen Beschleunigungsfaktor von 8. Für isotrope Diffusion liefert der in vivo Trainingsdatensatz geringere Rekonstruktionsfehler als der simulierte Trainingsdatensatz. Mit steigender Anisotropie ist der simulierte Trainingsdatensatz dem in vivo Trainingsdatensatz zunehmend überlegen. **b**: Rekonstruktionsfehler in Abhängigkeit des Beschleunigungsfaktors Ax für eine FA von 0,9. Außer für den geringsten Beschleunigungsfaktor von 3 sind die Rekonstruktionsfehler bei dem simulierten Trainingsdatensatz rund halb so groß wie beim in vivo Trainingsdatensatz.

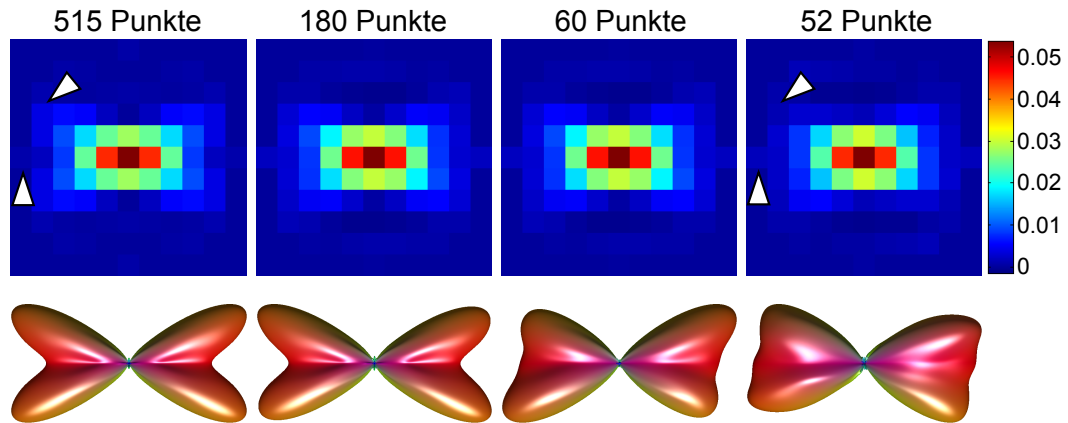


Abbildung 4.20: Rekonstruktionsfehler bildlich. In der ersten Zeile ist die zentrale Schicht des Diffusionspropagators einer 45° -Kreuzung für eine unterschiedliche Anzahl an Messwerten gezeigt. Dabei entsprechen 515, 180, 60 und 52 Punkte den Beschleunigungsfaktoren 1; 2,9; 8,6 und 10. In der zweiten Zeile sind die entsprechenden *ODFs* gezeigt. Bis zu einer Verwendung von 60 Messwerten kann die Kreuzung noch aufgelöst werden. Bei 52 Messwerten ist dies nicht mehr richtig möglich. Die weißen Pfeile in der ersten Spalte markieren beispielhaft zwei Stellen an denen Rekonstruktionsfehler sichtbar werden, die eine Auflösung der Kreuzung erschweren.

jeweils die zentrale Schicht des Propagators gezeigt. Diese sind so normiert, dass die Summe über alle Wahrscheinlichkeiten gleich 1 ist. Abweichungen zeigen sich beispielsweise an den durch weiße Pfeile markierten Stellen. In der untersten Zeile sind die entsprechenden *ODFs* dargestellt. Die Verwendung von 180 Messwerten ermöglicht eine sehr gute Rekonstruktion der Kreuzung. Bei 60 Messwerten lässt sich die Kreuzung gerade noch auflösen, bei 52 Messwerten ist dies nicht mehr möglich. Wie genau der Kreuzungswinkel tatsächlich aufgelöst werden kann wird im nächsten Abschnitt beantwortet.

Messung des Faserkreuzungswinkels mittels QSI

Wegen der groben Auflösung des q -Raumes (kubisches $11 \times 11 \times 11$ Gitter, siehe zentrale Schicht in Abb. 4.21a) ist von Fehlern bei der Bestimmung des Kreuzungswinkels auszugehen, selbst wenn der ideale – mit 11^3 Punkten aber immer noch niedrig aufgelöste Propagator – zugrunde liegt. In Abb. 4.21b ist der Fehler des Kreuzungswinkels bei einer Rekonstruktion des Diffusionspropagators mit der Dict-Methode und gaußförmigen Abtastungsmuster in Abhängigkeit des Kreuzungswinkels gezeigt (blau: 180 Messpunkte, grün: 60

Messpunkte). Der Kreuzungswinkel bewegt sich dabei in dem in Abb. 4.21a rot markierten Bereich ($\alpha =$ Kreuzungswinkel). Schwarz entspricht den Ergebnissen unter Verwendung des idealen Propagators und gibt die minimal erreichbaren Fehler für die hier verwendete Auflösung des Propagators an. Der Kreuzungswinkel wurde numerisch mit einer Genauigkeit von $0,72^\circ$ bestimmt. Zwecks einer besseren Darstellung sind die schwarzen, blauen und grünen Werte entlang der x-Achse leicht gegeneinander verschoben. Selbst für den idealen Propagator beträgt die Abweichung bis zu $4,5^\circ$. Über weite Bereiche stimmen die, auf Basis des idealen Propagators gefundenen, Werte gut mit den Werten der CS-Rekonstruktionen überein. Beim Kreuzungswinkel von 80° kommt es aufgrund des groben kartesischen Rasters zu größeren Abweichungen. Dabei können sich Fehler aufgrund der Unterabtastung und Fehler aufgrund der groben Auflösung teilweise kompensieren, sodass die Abweichung vom tatsächlichen Kreuzungswinkel für 60 Messwerte (grün) unter den Abweichungen für 180 Messwerte liegen. Insgesamt ist festzuhalten, dass sich allein aufgrund der groben Auflösung des Propagators ein Fehler von bis zu 5° ergibt, dabei hängt dieser Fehler nicht allein vom Kreuzungswinkel ab, sondern auch von der Lage der Faserstränge relativ zum q-Raum Gitter.

Vergleich CS-QSI gegen QBI

In diesem Abschnitt soll abschließend ein Vergleich zwischen den gängigen QBI-Methoden (Aganj und Descoteaux) zur Bestimmung des Faserkreuzungswinkels und der neuen Methode (CS-QSI mit 'Dictionary-Learning') gezogen werden. Die Ergebnisse beruhen auf realen Phantomdaten (Parametersätze II.3-5) und sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Für die QBI-Verfahren wurden bei 180 Messwerten die Kugelflächenfunktionen bis zur Ordnung $L_{\max} = 12$ verwendet. Bei lediglich 60 Messwerten ist die maximale Ordnung auf $L_{\max} = 8$ beschränkt (siehe Gl. 3.4). Bei dem QBI-Verfahren nach Descoteaux machen sich die beiden gegenläufigen systematischen Fehlerquellen deutlich bemerkbar. Zum einen die Unterschätzung des Kreuzungswinkels aufgrund der Überlagerung der *ODF*-Peaks, und zum anderen die Überschätzung des Kreuzungswinkels aufgrund von Fehlern bei der Entwicklung des Signals in Kugelflächenfunktionen. Während der erstgenannte Effekt bei ausreichend hohen L_{\max} (hier: 12) und ausreichend vielen Messwerten (hier: 180) dominiert, überwie-

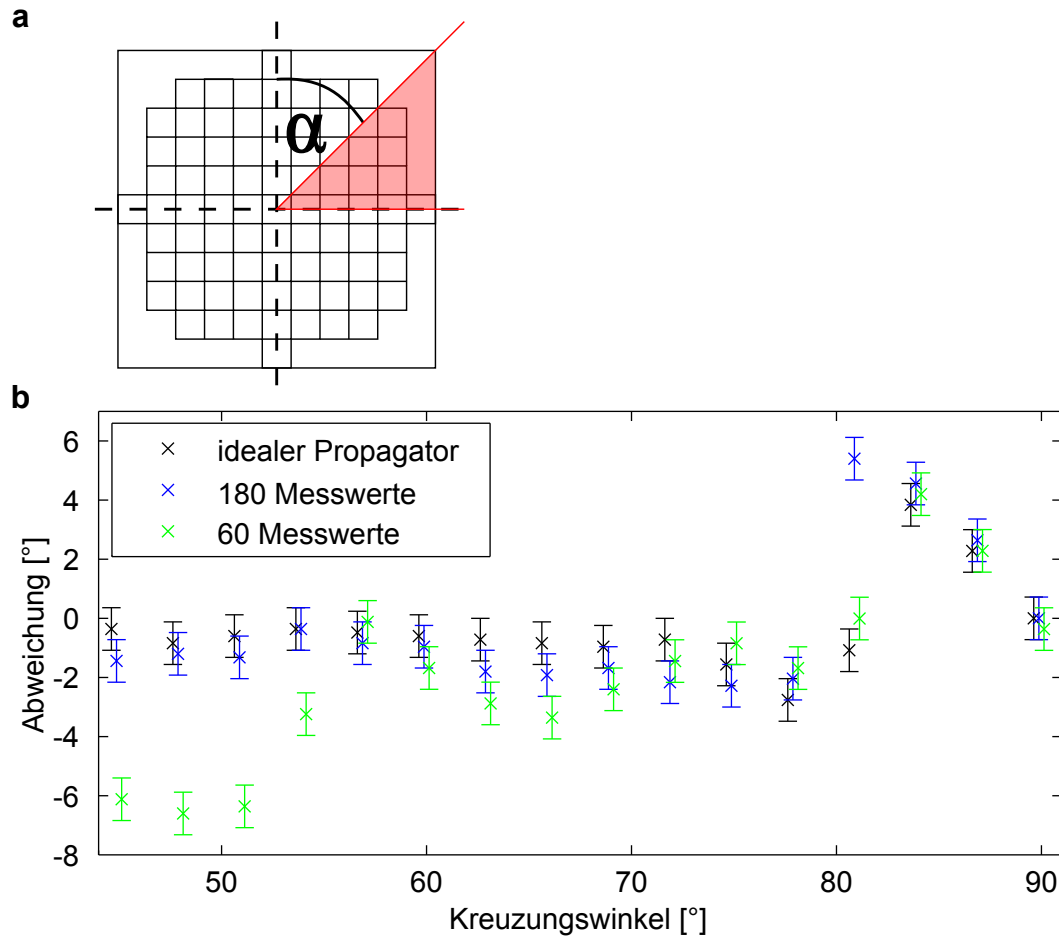


Abbildung 4.21: Fehler des Kreuzungswinkels in Abhängigkeit des Kreuzungswinkels beim QSI. **a**: zentrale Schicht des q-Raumes. Die schwarzen Quadrate (Pixel) entsprechen den Messwerten des voll abgetasteten q-Raumes. α ist der Kreuzungswinkel und der rot markierte Bereich entspricht den Winkeln, für die der Fehler des gemessenen Kreuzungswinkels bestimmt wurde. **b**: Fehler des Kreuzungswinkels in Abhängigkeit des Kreuzungswinkels (in 3° -Schritten). schwarz: idealer Propagator (analytisch berechnet für die vollständige Abtastung mit 515 Messwerten), blau: CS-QSI-Propagator mit 180 Messwerten, grün: CS-QSI-Propagator mit 60 Messwerten. Die schwarzen, blauen und grünen Werte sind zwecks einer besseren Darstellung entlang der x-Achse leicht gegeneinander verschoben. Der Kreuzungswinkel wurde numerisch mit einer Genauigkeit von $0,72^\circ$ bestimmt. Über weite Bereiche stimmen die mit CS-QSI bestimmten Kreuzungswinkel gut mit denen des idealen Propagators überein. Dabei sind für die höhere Unterabtastung (60 Messwerte) die Abweichungen größer. Bei einem Kreuzungswinkel von 80° kommt es zu einer Abweichung von ca. 6° für den mit 180-Messwerten unterabgetasteten Propagator. Es ist insbesondere festzuhalten, dass allein aufgrund der geringen Auflösung des q-Raumes (a) die Abweichungen zwischen tatsächlichem und gemessenem Kreuzungswinkel bis zu 5° betragen (idealer Propagator in (b)).

Tabelle 4.1: Fehler bei der Messung des Kreuzungswinkels eines 45° Kreuzungsphantoms. Die untenstehende Tabelle vergleicht die verschiedene Verfahren zur Messung des Faserkreuzungswinkels bezüglich der dabei auftretenden Fehler anhand realer Phantomdaten. Für den hochaufgelösten Datensatz (180 Messwerte) ist das Verfahren nach Aganj dem Verfahren nach Descoteaux überlegen. Das CS-QSI-Verfahren ist dem Verfahren nach Aganj ebenbürtig. Für den Datensatz mit 60 Messwerten muss bei allen Verfahren mit einem Fehler um 10° bei der Bestimmung des Kreuzungswinkels gerechnet werden.

Verfahren	Anzahl Messwerte	Abweichung Kreuzungswinkel [$^\circ$]
QBI Descoteaux	180	-10 ± 4
	60	6 ± 4
QBI Aganj	180	-1 ± 2
	60	10 ± 2
CS-QSI	180	-2 ± 1
	60	-9 ± 3

gen bei geringen L_{\max} (hier: 8) und einer geringe Anzahl an Messwerten (hier: 60) die Fehler bei der Darstellung des Signals. Deswegen wird für 180 Messwerte der Kreuzungswinkel systematisch unterschätzt und für 60 Messwerte systematisch überschätzt. Bei dem QBI-Verfahren nach Aganj stimmt der gemessene Kreuzungswinkel für 180 Messwerte sehr gut innerhalb des Fehlers mit dem tatsächlichen Kreuzungswinkel überein. Bei 60 Messwerten kommt es zu einer systematischen Überschätzung des Kreuzungswinkels. Die Fehler des CS-QSI-Verfahrens stimmen betragsmäßig innerhalb der Fehler mit denen des Aganj-Verfahrens überein. Für 60 Messwerte wird der Kreuzungswinkel im Gegensatz zu dem Aganj-Verfahren systematisch unterschätzt.

4.3 Methodische Betrachtungen zu TBSS

Wie Eingangs erwähnt basiert der Großteil des Wissens, welches mittels diffusionsgewichteter MRT über die Veränderungen in der weißen Substanz erlangt werden konnte, auf Studien, die Diffusionsmaße zwischen bestimmten Gruppen vergleichen. Üblicherweise handelt es sich dabei um einen Vergleich zwischen Gesunden und Erkrankten oder auch zwischen Jungen und Alten. Der Wert und Einfluss solcher Studien ist direkt damit verknüpft, ob die Forscher in der Lage sind Ergebnisse zu präsentieren, die unverzerrt, objektiv und anatomisch spezifisch sind. In diesem Kontext wurde TBSS [66] zu einem sehr beliebten Werkzeug zur Untersuchung von DTI Daten (zum Zeitpunkt des Schreibens über 1000 Zitate in Web of Knowledge). Es verspricht räumlich hochaufgelöste Gruppenvergleiche zu ermöglichen und Auflösungseffekte bei der Untersuchung feiner Strukturen zu minimieren.

Mit TBSS wurde die Idee eingeführt dreidimensionale Hirndatensätze auf ein *FA* - Skelett zu projizieren, welches die Zentren der Nervenbahnen darstellen soll. Damit können PVEs vermieden und die statistische Aussagekraft erhöht werden [66]. Dieser Ansatz benötigt keine Glättung der Daten und konnte viele Bedenken mindern, die durch VBM aufgeworfen wurden (z.B. [42]). Auch wenn mit TBSS der neueste Stand der Technik bei DTI Gruppenvergleichen definitiv vorgebracht wurde, leidet das Verfahren durch den Skelettierungsschritt unter mangelnder Transparenz. Während TBSS sehr benutzerfreundlich ist und umfangreiche Abbildungen liefert, können eventuelle Probleme mit den Rohdaten verschleiert werden, derer sich der Leser oder sogar der Autor der Studie nicht bewusst ist. Mit der steigenden Anzahl an Wissenschaftlern, die von dieser Technik Gebrauch machen wird es immer wichtiger, ein Bewusstsein für die Limitationen dieses Ansatzes zu schaffen. Alternative Skelett - basierte Ansätze wurden bereits veröffentlicht [44, 79, 82], haben aber noch kein vergleichbares Maß an Akzeptanz erreicht.

In vorausgegangenen Studien wurden einige Probleme in Bezug auf TBSS dargestellt [21] oder als mögliche Tücken diskutiert [35]. Ein zentraler Streitpunkt ist die begrenzte anatomische Spezifität von TBSS. Zalesky [80] hat quantitativ untersucht, in welchem Ausmaß der Projektionsschritt tatsächlich Fehler bei der Registrierung ausgleichen kann und fand, dass nur 10 % der

Ausrichtungsfehler korrigiert wurden. Keihaninejad et al. [43] demonstrierten den positiven Einfluss einer verbesserten Ausrichtung durch Verwendung eines optimierten Zieldatensatzes bei der Registrierung.

Ein Ziel dieser Arbeit ist es die anatomische Spezifität von TBSS weiter zu quantifizieren. Die Technik wurde als Nervenbahn - basiert eingeführt, um die Herausforderung zu erfüllen gleiche Bereiche gleicher Nervenbahnen zwischen allen Subjekte zu vergleichen [66]. Dazu benutzt TBSS jedoch nur die *FA* - Karten ungeachtet der Richtungsinformationen, die mit den Diffusionsdaten gewonnen wurden. Allein auf Basis der *FA* ist es nicht möglich zwischen benachbarten Nervenbahnen zu unterscheiden, die ähnliche *FA* - Werte haben aber unterschiedlich orientiert sind. Auch wird hier die weit verbreitete Bezeichnung „Nervenbahnzentrum“ oder „Nervenbahnskelett“ wenn von dem *FA* - Skelett die Rede ist, in Frage gestellt. Tatsächlich ist es in Hirnregionen, in denen Nervenbahnen unterschiedlicher Strukturen miteinander verschmelzen, wie in den oberen Bereichen des CC und der Corticospinalen Bahn, nicht möglich zwischen Nervenbahnen zu unterscheiden und Voxel dem einen oder anderen Skelettabschnitt konsistent über alle Subjekte zuzuweisen. Selbst in Bereichen in denen die Zuweisung von Voxeln zu dem *FA* Skelett in eindeutiger Weise möglich ist, ist nicht bekannt wie zuverlässig der Projektionsschritt dies zu leisten vermag. In dem TBSS Originalpapier [66] wurde explizit die Aussage getroffen, dass das CB und das CC durch den Projektionsschritt korrekt voneinander getrennt werden können, jedoch wurde dazu kein Nachweis erbracht. Das TBSS - Papier ändert die Wortwahl von „*FA* - Skelett“ zu „Nervenbahnskelett“ in der Mitte des Manuskriptes und es scheint mittlerweile akzeptiert zu sein über Ergebnisse in dieser und jener Nervenbahn sowie über Nervenbahn - basierte Untersuchungen zu sprechen. Die Spezifität des Projektionsschrittes ist jedoch nicht perfekt und es kann in einigen Fällen sogar zu Fehlklassifizierungen von Voxeln kommen. Dementsprechend wird hier für das Skelett nicht der Ausdruck „Nervenbahnzentrum“ oder „Nervenbahn“ verwendet, sondern „lokales *FA* - Maximum“ oder „*FA* - Skelett“.

Ein weiterer Streitpunkt ist die Robustheit und Interpretierbarkeit von TBSS - Ergebnissen. Bis jetzt wurde der Einfluss des Benutzers und des Bildrauschens auf die finalen TBSS Ergebnisse, die Signifikanz - Karten, nicht gezeigt. Da TBSS ein vollautomatisches Verfahren ist, wird es als größtenteils benutze-

runabhängig erachtet. Allerdings gibt es einige Parameter, die für jede TBSS Untersuchung angepasst werden müssen. In vielen Studien werden diese Parameter variiert ohne deren Wahl zu motivieren. Das ist ein kritischer Punkt, da wichtige Aspekte der zugrundeliegenden Daten, wie SNR oder Probleme bei der Registrierung, unbemerkt bleiben, wenn allein die Ergebnisse betrachtet werden. Der Einfluss verschiedener TBSS Optionen ist den meisten TBSS Benutzern nicht klar oder wird unterschätzt. Ein wichtiges Beispiel ist die Wahl des Zieldatensatzes bei der Registrierung. Viele Studien benutzen den FMRIB Datensatz, welcher mit TBSS mitgeliefert wird. Der Grund hierfür ist vermutlich, dass besonders bei größeren Studien die Berechnung eines studienspezifischen Zieldatensatzes zeitaufwendig ist. Es ist bereits von anderen Gruppenvergleichsmethoden bekannt, dass die Wahl des Zieldatensatzes die Ergebnisse signifikant beeinflussen kann [35]. Der Einfluss auf TBSS - Untersuchungen ist aber größtenteils unbekannt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass TBSS schöne, geradezu verführerische, Ergebnisbilder liefert, die allerdings auch potentielle Mängel in der Datenqualität und / oder deren Auswertung verbergen. Dieser Teil der Arbeit zeigt einen tieferen Blick unter die Oberfläche der mit TBSS abgeleiteten Bilder. Es sollen so die Hauptmängel von TBSS, derer man sich bei der Interpretation der Ergebnisse bewusst sein muss, anschaulich dargestellt werden.

4.3.1 Einfluss benachbarter Nervenbahnen

Abb. 4.22a/b zeigt Voxel des CB (grün), die dem CC - (rot) Skelett zugewiesen werden und umgekehrt (schwarze und weiße Pfeile). Dabei muss der Anteil, den eine Nervenbahn an den Skelettvoxeln hat, nicht unbedingt binär sein, da die Registrierung und Interpolation zu einer Verschmierung der ursprünglich binären Segmentierungen führt. Die blauen Pfeile in Abb. 4.22a/b zeigen beispielsweise auf gelbe Voxel, die sich durch Mischung der ursprünglich grünen und roten Voxel ergeben. Schwarze Skelettvoxel konnte weder als CB noch als CC Voxel identifiziert werden.

Eine quantitative Analyse der prozentualen Anteile an Voxeln, die in den 30 hier untersuchten Subjekten falsch zugewiesen werden, ist in Abb. 4.22c zu sehen. Die Untersuchung unterscheidet zwischen Voxel, die einen Anteil x der

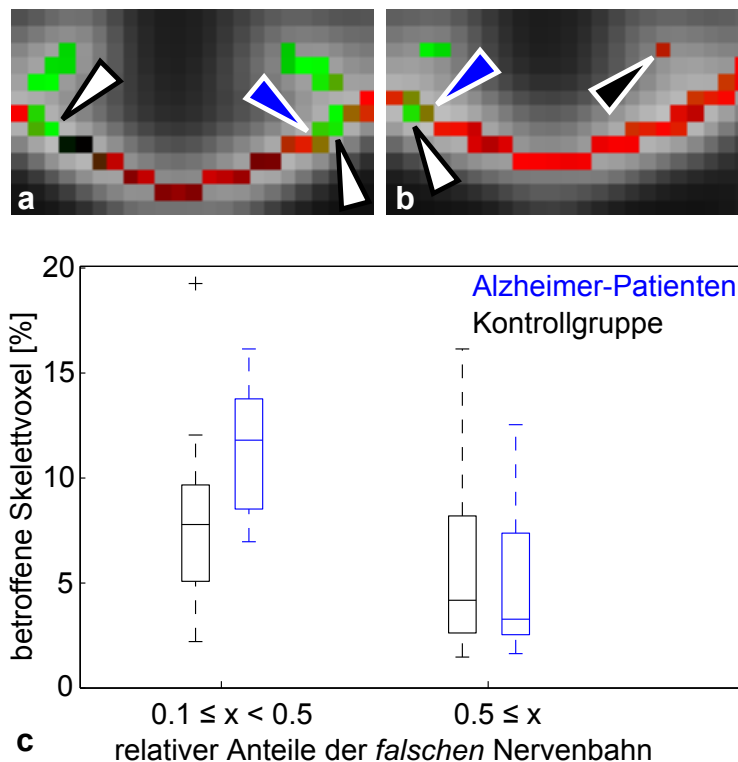


Abbildung 4.22: Voxelfehlzuweisungen zwischen CB und CC. **a+b**: Ergebnis des Projizierungsschrittes in zwei unterschiedlichen Subjekten. Es werden CB Voxel dem CC - Skelett zugewiesen (weiße Pfeile) und andersherum (schwarzer Pfeil). Die blauen Pfeile zeigen Voxel, deren *FA* - Werte eine Mischung aus CB und CC *FA* - Werten sind. Schwarze Skelettvoxel entsprechen Voxel, die im Vorfeld nicht eindeutig dem CB oder dem CC zugeordnet werden konnten. **c**: Anteil der Voxel pro Subjekt, die einen Anteil x der *FA* - Werte der falschen Nervenbahn haben. Patienten und Kontrollgruppe unterscheiden sich für $10\% \leq x \leq 50\%$ signifikant voneinander ($p = 0.02$). Das schwarze „+“ zeigt einen Ausreißer.

falschen Nervenbahn zwischen 10 % und 50 % aufweisen und denen, die einen Anteil von über 50 % aufweisen. Von allen untersuchten Skelettvoxeln weisen 15 % einen Anteil der falschen Nervenbahn von 10 % und mehr auf. Diese Prozentzahlen variieren stark von Subjekt zu Subjekt, aber interessanterweise auch von Subjektgruppe zu Subjektgruppe ($p = 0,02$ für $10\% \leq x \leq 50\%$). In Patienten war die Gesamtanzahl der falsch zugewiesenen Voxel um 25 % höher als in der Kontrollgruppe.

Zwei mögliche Ursachen der Voxelfehlzuweisung werden nun näher untersucht. Zuerst wird eine konzeptionelle Schwäche des TBSS Skelettierungs- und

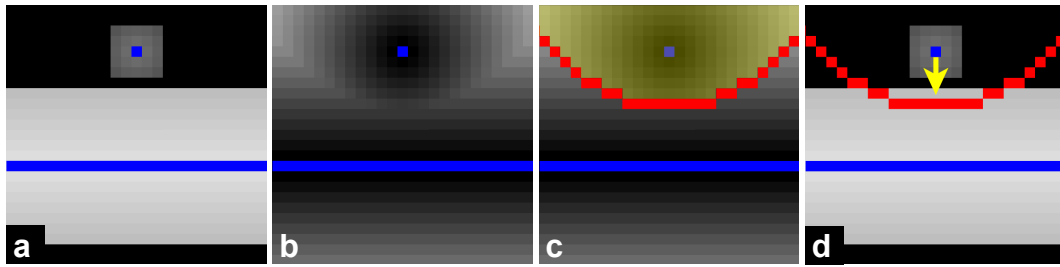


Abbildung 4.23: Potentielle Ursache für Voxelfehlzuweisungen. **a** synthetische *FA* - Karte, die eine coronale Ansicht des CB und CC wie in Abb. 4.26b nachahmt. Das resultierende *FA* - Skelett ist in blau dargestellt. **b**: Die von TBSS berechneten Entfernungen jedes Voxels zum nächstgelegenen Skelettvoxel farbkodiert dargestellt (höhere Intensität bedeutet höhere Distanz zum nächsten Skelettvoxel). **c**: Der Bereich (gelb hervorgehoben) in dem nach dem lokalen *FA* - Maximum für den oberen Strang gesucht wird. **d**: Die Fehlzuweisung eines Voxels von dem unteren Strang, welcher den maximalen *FA* - Wert in dem gelb markierten Bereich enthält, zu dem oberen *FA* - Skelett (gelber Pfeil).

Projizierungsschritt anhand der synthetischen *FA* - Karte gezeigt. Abb. 4.23a zeigt die *FA* - Karte der beiden sich kreuzender Stränge unterschiedlicher Dicke und unterschiedlicher *FA*. Im TBSS - Projektionsschritt wird eine Entfernungskarte berechnet, die für jeden Voxel die Entfernung zum nächstgelegenen Skelettvoxel angibt (Abb. 4.23b). Der Wert, der einem Skelettvoxel zugewiesen wird, ist der maximale *FA* - Wert innerhalb des Bereiches, der keinem anderen Skelettvoxel näher ist (gelb markierter Bereich in Abb. 4.23c). Es ist zu sehen, dass dieser Bereich teilweise den benachbarten Strang überdeckt (Abb. 4.23d). Dies ist eine potentielle Quelle für Voxelfehlzuweisungen und in dem hier gezeigten Fall kommt es, aufgrund der hohen *FA* des dickeren Faserstranges, tatsächlich zu einer Fehlzuweisung (gelber Pfeil). Wann immer benachbarte Nervenbahnen unterschiedliche Durchmesser aufweisen, kann der Suchbereich des dünneren Stranges in den dickeren Strang hineinreichen und das hier gezeigte Beispiel macht deutlich, dass es sogar unter idealen Bedingungen, das heißt perfekte Registrierung, kein Rauschen und keine PVEs, zu Voxelfehlzuweisung kommen kann.

Die zweite mögliche Quelle für Voxelfehlzuweisungen, die hier untersucht wurde, ist die Qualität des Registrierungsalgorithmus im Hinblick auf dessen Fähigkeit, Nervenbahnen unterschiedlicher Subjekte aufeinander auszurichten

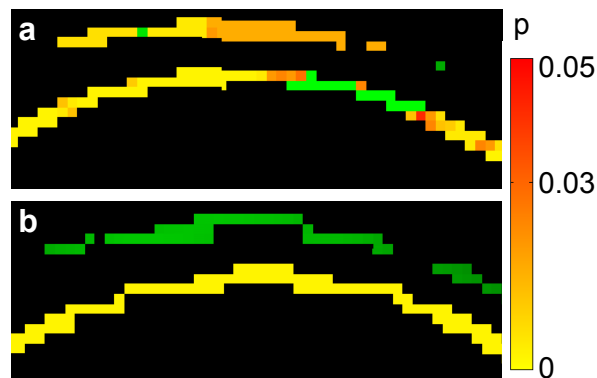


Abbildung 4.24: Möglicher Einfluss der Voxelfehlzuweisung auf die statistischen Ergebnisse. **a**: Sagittale Ansicht (obere Nervenbahn: CB, untere Nervenbahn: CC) der statistischen Ergebnisse der standard TBSS - Analyse. **b**: Wie (a) nur das hier die TBSS - Registrierung durch die DTI-TK Registrierung auf Basis der vollen Tensorinformation ersetzt wurde. Die DTI-TK Registrierung reduziert die Anzahl der Skelettvoxel, die einen Anteil der benachbarten Nervenbahn von mindestens 10% enthalten, um den Faktor drei. Die hochsignifikanten Unterschiede im CB, die mit der standard TBSS - Analyse identifiziert wurden, verschwinden wenn die Anzahl der Fehlzuweisungen reduziert wird.

(in vivo Datensatz). Die Anzahl der Skelettvoxel, die einen Anteil der benachbarten Nervenbahn von mindestens 10% enthalten, konnte durch die Verwendung der DTI-TK Registrierung anstatt der TBSS - Registrierung um den Faktor drei reduziert werden. Abb. 4.24 zeigt mögliche Auswirkungen auf die Ergebnisse der TBSS - Analyse. Die standard TBSS - Prozedur detektiert sowohl im CB als auch im CC hochsignifikante Unterschiede zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe (Abb. 4.24a). Während nach dem Wechsel der Registrierungsmethode die Gruppenunterschiede im CC räumlich homogener werden, verschwinden die Unterschiede im CB vollständig (Abb. 4.24b).

4.3.2 Einfluss von PVEs und der Skelettform

Abb. 4.25a zeigt noch einmal die beiden unterschiedlichen Voxelpositionen. Abb. 4.25d/e zeigen die resultierenden TBSS - Skelette für den 2,5 mm - Strang in grün bzw. rot. Bei der TBSS - Analyse werden die Faserstränge zu dünnen Bändern mit einer Dicke von einem Voxel reduziert (*FA* - Skelett). Im ersten Fall (grün, Abb. 4.25a und b), ist dieses Band dick in der Seitenansicht

und dünn in der Draufsicht. Die Orientierung des zweiten Bandes (rot, Abb. 4.25a und c) ist genau anders herum, es ist dünn in der Seitenansicht und dick in der Draufsicht. Die Orientierung des *FA* - Skelettes bestimmt den TBSS Projektionsschritt, da die Suche nach dem lokalen *FA* - Maximum orthogonal zur Ebene des bandförmigen Skelettes verläuft. Dies bedeutet, dass die Suchrichtung im ersten Fall stets radial in der Faserringebene (Abb. 4.25b, unten) verläuft, wohingegen sie im zweiten Fall orthogonal zur Faserringebene (Abb. 4.25c, unten) verläuft.

Abb. 4.25d zeigt die Häufigkeitsverteilung der *FA* - Werte des Skelettes und demonstriert damit den Einfluss der Skelettform auf die projizierten *FA* - Werte. Im Vergleich zu dem roten Skelett (rote Balken) enthält das grüne Skelett eine größere Anzahl hoher *FA* - Werte (grüne Balken). Dieser Effekt hat seine Ursache in der gedrehten Suchrichtung, die die Identifizierung von lokalen *FA* - Maxima im Strangzentrum beeinflusst. Die *FA* - Werte des roten Skelettes sind tendenziell niedriger, obwohl bei der dazugehörigen Voxelposition die PVEs niedriger sind, als für die grüne Konfiguration.

Die Problematik, dass die Suchrichtung nicht unbedingt zum Zentrum eines Stranges führen muss, tritt auch in den in vivo Daten auf. Hier passt die Suchrichtung nicht zu den anatomischen Gegebenheiten aller Subjekte. Abb. 4.26 zeigt die midsagittale Ansicht der *FA* - Karte des Fornix (grüner Pfeil) und überlagert das *FA* - Skelett (transparentes blau) für zehn Subjekte. Für die fünf in Abb. 4.26a gezeigten Subjekte besteht eine gute Übereinstimmung zwischen dem *FA* - Skelett und den *FA* - Karten. Fünf weitere Subjekte sind in Abb. 4.26b gezeigt. Hier passt das *FA* - Skelett nicht so gut zum Fornix. Die roten Pfeile markieren die Bereiche, in denen das Skelett den Fornix nicht überdeckt. Die Richtung für die Suche nach dem lokalen *FA* - Maximum ist senkrecht zu der Skelettebene, die hier der Papierebene entspricht. Die Richtungen der Verschiebungen zwischen *FA* - Skelett und Fornix liegen allerdings in der Papierebene, womit die Suche nach dem lokalen *FA* - Maximum, welche das Nervenbahnzentrum identifizieren soll, fehlschlägt.

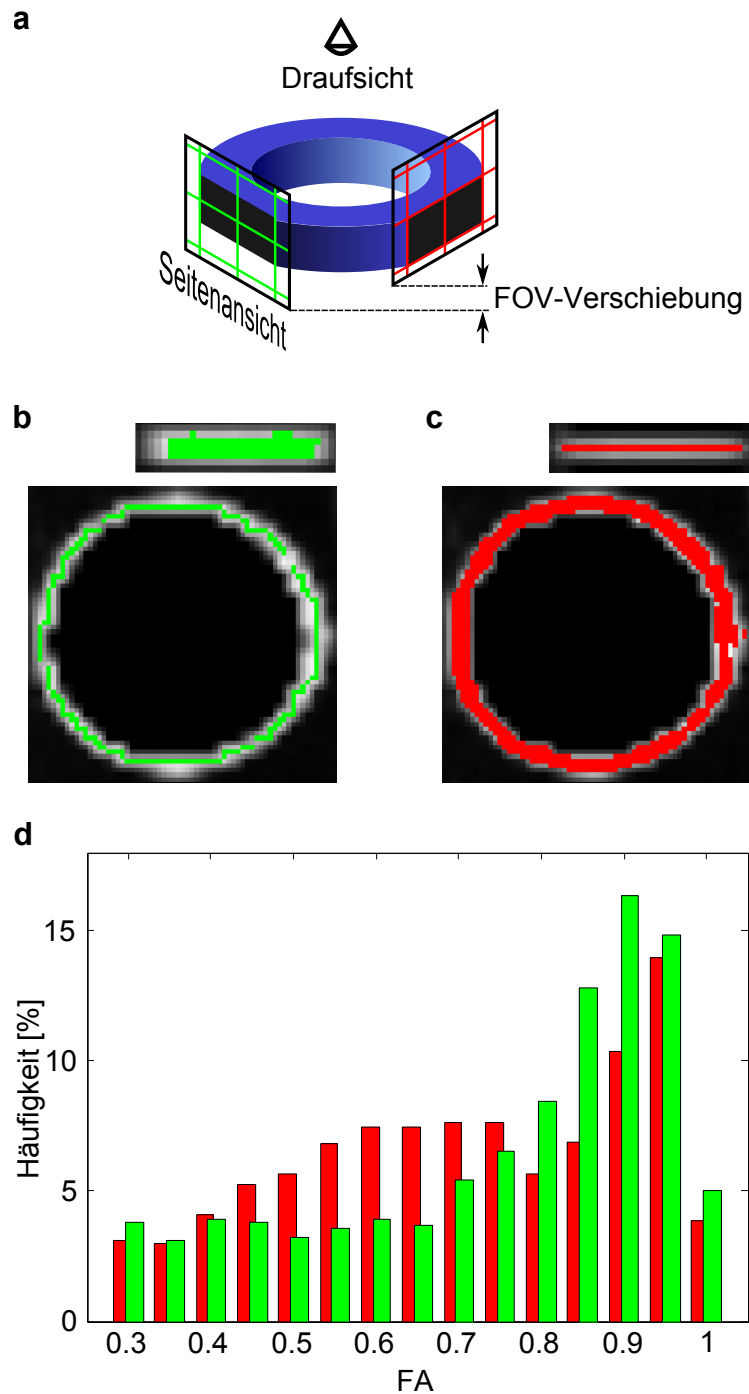


Abbildung 4.25: Einfluss von PVEs und Skelettform. **a**: Skizze des Faserstranges (blau) und der beiden unterschiedlichen Voxelpositionen (grüne und rote Quadrate). **b**: Seitenansicht (oben) und Draufsicht (unten) des *FA* - Skelettes des 2,5 mm - Stranges für die in grün dargestellte Voxelposition. **c**: Wie in (b), aber für die in rot dargestellte Voxelposition. Man beachte die um 90° gedrehte Orientierung des *FA* - Skelettes im Vergleich zu (b), welche zu einer anderen Richtung bei der Suche nach dem lokalen *FA* - Maximum führt. **d**: Häufigkeitsverteilung der projizierten *FA* - Werte für das rote und das grüne Skelett (rote und grüne Balken). Die *FA* - Werte des roten Skelettes sind tendenziell niedriger, obwohl die rote Konfiguration weniger durch PVEs beeinflusst wird als die grüne Konfiguration.

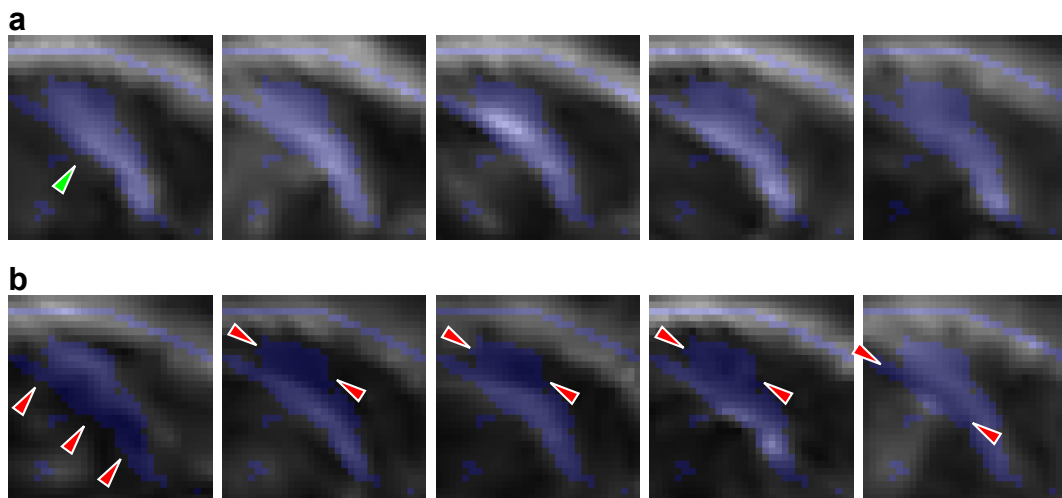


Abbildung 4.26: *FA* - Skelett und dessen Übereinstimmung mit anatomischen Gegebenheiten. Midsagittale Ansicht des Fornix (grüner Pfeil) von zehn Subjekten der vorliegenden Studie. **a** gute und **b** schlechte Übereinstimmung des *FA* - Skelettes und dem Fornix der Subjekte. Das *FA* - Skelett ist in transparentem blau und die *FA* - Karte des Fornix im Hintergrund dargestellt. Die roten Pfeile in (b) markieren Bereiche, in denen das *FA* - Skelett den Fornix nicht bedeckt und die Suche nach dem Zentrum der Nervenbahn scheitert.

4.3.3 Einfluss von Bildrauschen

Der Einfluss von Rauschen auf die Skelettstruktur sowie auf die statistischen Ergebnisse des Gruppenvergleiches zwischen Patienten und Kontrollgruppe ist in Abb: 4.27 gezeigt. In den ersten beiden Zeilen wurden verschieden viele Mittlungen benutzt, um den Diffusionstensor zu berechnen. Der Einfluss des Rauschens nimmt von links nach rechts ab. Mit Erhöhung des Rauschen zeigen sich verstärkt Skelettstrukturen, die keiner Nervenbahn entsprechen (grüne Pfeile in (a)). Darüber hinaus werden selbst auf diesen rein rauschinduzierten Strukturen signifikante Gruppenunterschiede festgestellt (blaue Pfeile).

Die Höhe der Signifikanz der Gruppenunterschiede hängt stark von dem Rauschlevel ab. So zeigt sich beispielsweise der Fornix (rote Pfeile) signifikant verschieden zwischen den beiden Gruppen, wenn nur eine Mittlung benutzt wird. Die Signifikanz der Unterschiede verschwindet komplett bei zwei Mittlungen. Bei drei Mittlungen scheint sich der Fornix erneut signifikant zwischen Patienten und Kontrollgruppe zu unterscheiden. Geht man von drei zu zehn Mittlungen wird die Signifikanz der Unterschiede etwas schwächer (von $p = 0,02$ zu $p = 0,04$).

Während Abb. 4.27a nur eine Untermenge für jedes Rauschlevel zeigt, sind in Abb. 4.27b vier mögliche Untermengen mit jeweils zwei Wiederholungen gezeigt (Untermenge 1 mit Wiederholung eins und zwei, Untermenge 2 mit Wiederholung drei und vier, Untermenge 3 mit Wiederholung fünf und sechs und Untermenge 4 mit Wiederholung sieben und acht). Die Form des *FA* - Skelettes unterscheidet sich nur geringfügig von Untermenge zu Untermenge. Während in Untermenge 1 der Fornix sich nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollgruppe unterscheidet, ist dies in den anderen drei Untermengen der Fall. Abseits des Fornix treten ähnliche Effekte auf (siehe schwarze Pfeile).

4.3.4 Einfluss des Benutzers

Abb. 4.28a zeigt zwei unterschiedliche Zieldatensätze zur Registrierung und die dazugehörigen, ebenfalls verschiedenen TBSS - Ergebnisse. Im Vergleich zu dem studienspezifischen Datensatz zeichnet sich der FMRIB58 Datensatz durch eine glattere *FA* - Karte und eine klarere Darstellung der großen Nerven-

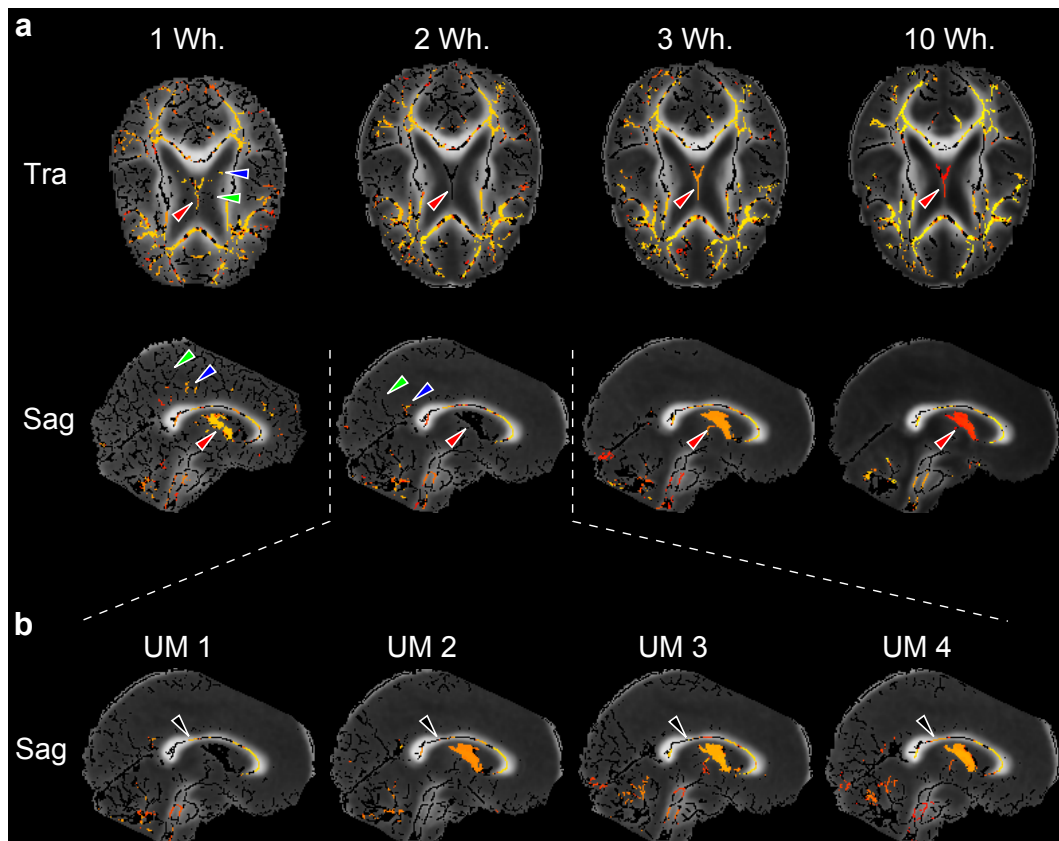


Abbildung 4.27: Einfluss des Bildrauschens. **Legende:** Graustufen Hintergrund: mittlere *FA* - Karte; schwarze Linien: *FA* - Skelett; rot-gelber Farbbereich: signifikante ($p \leq 0,05$) Unterschiede zwischen Alzheimerpatienten und einer gesunden Kontrollgruppe (gleicher Farbbalken wie in Abb. 4.24, rot: niedrige Signifikanz, gelb: hohe Signifikanz); Tra: transversale Ansicht; Sag: sagittale Ansicht. **a:** TBSS Signifikanz - Karten, die unter Verwendung verschieden vieler Wiederholungen (1, 2, 3 und 10 Wh.) berechnet wurden. Rauschen kann zu Skelettstrukturen führen, denen keine Nervenbahn zugeordnet werden kann (grüne Pfeile). Selbst auf solchen rein rauschinduzierten Skelettstrukturen kann es zur Detektion von Gruppenunterschieden kommen (blaue Pfeile). Die rauschinduzierten Skelettteile verschwinden bei der Verwendung aller zehn Wiederholungen nahezu komplett. Die Signifikanzlevel der Gruppenunterschiede (z.B. am Fornix) schwanken mit der Anzahl an Wiederholungen (rote Pfeile). **b:** Vier mögliche Untermengen (UM) mit jeweils zwei Wiederholungen sind gezeigt. Die Form des *FA* - Skelettes variiert nur geringfügig zwischen den verschiedenen Untermengen. Der Fornix zeigt signifikante Unterschiede in drei der vier Untermengen. Die Signifikanz der Unterschiede ändert sich auch im CC (schwarze Pfeile).

bahnen aus. Das beeinflusst direkt die Struktur des *FA* - Skelettes (blaue Pfeile) und die statistischen Ergebnisse (grüne Pfeile). Der Fornix zeigt, bei Verwendung des FMRI58 Datensatzes, signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe, nicht aber bei der Verwendung des studienspezifischen Datensatzes.

Abb. 4.28b zeigt den Einfluss des verwendeten *FA* - Schwellwertes bei der Skelettierung. Bei einem niedrigen Schwellwert von 0,15 sind auch feine Strukturen Bestandteil des *FA* - Skelettes, die bei den höheren Schwellwerten verschwinden. Dazu gehören auch Teile des Skelettes, die keiner Nervenbahn zugewiesen werden können (blaue Pfeile). Mit Erhöhung des Schwellwertes beginnt das Skelett einiger prominenter Nervenbahnen (z.B. Capsula Externa, Fornix, Kleinhirn, siehe grüne Pfeile) zu schrumpfen oder zu verschwinden. Interessanterweise verändern sich auch die Signifikanzlevel der Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe. Beispielsweise ist das Skelett des Fornix für alle Schwellwerte vorhanden, allerdings zeigen sich signifikante Unterschiede nur bei niedrigen *FA* - Schwellwerten. Charakteristisch für das CC ist seine hohe *FA* (bis zu 0,9) und hier werden weder das Skelett noch die statistischen Ergebnisse durch die relativ geringen Änderungen in dem *FA* - Schwellwert beeinflusst (siehe rote Pfeile).

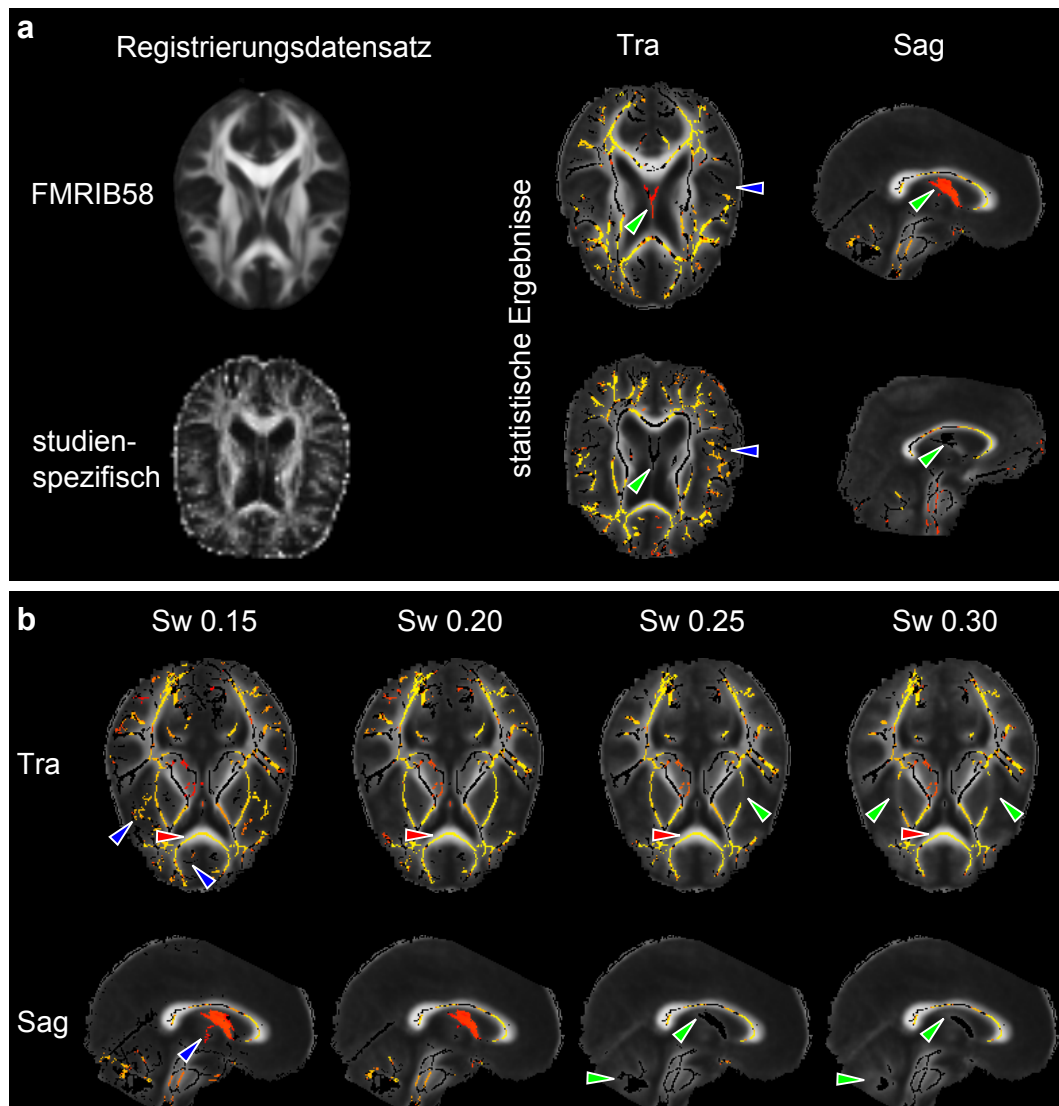


Abbildung 4.28: Einfluss des Benutzers. **Legende:** Wie Abb. 4.27. **a:** Die Subjekte werden auf zwei unterschiedliche Datensätze registriert (FMRIB58 und ein studien-spezifischer Datensatz). Die Verwendung des studien-spezifischen Datensatzes führt zu einem brüchigeren *FA* - Skelett mit potentiell falsch detektierten Nervenbahnen (blaue Pfeile). Auch die statistischen Ergebnisse werden durch die Wahl des Zieldatensatzes bei der Registrierung beeinflusst (z.B. Fornix, grüne Pfeile). **b:** TBSS - Ergebnisse bei Variation des *FA* - Schwellwertes. Das *FA* - Skelett zeigt bei geringen Schwellwerten feinere, aber potentiell falsche Nervenbahnen (blaue Pfeile). Bei höheren Schwellwerten sind die Nervenbahnen genauer definiert. Die Signifikanz der Gruppenunterschiede hängt stark von dem verwendeten *FA* - Schwellwert ab. Der Fornix beispielsweise zeigt nur für einen *FA* - Schwellwert von $\leq 0,2$ signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe. Bei höheren Schwellwerten beginnt das Skelett wichtiger Hirnstrukturen zu verschwinden (z.B. Capsula Externa, Fornix, und Kleinhirn, siehe grüne Pfeile). Beim CC werden das *FA* - Skelett und die statistischen Ergebnisse durch die relativ geringen Änderungen in dem *FA* - Schwellwert nicht beeinflusst (rote Pfeile).

Kapitel 5

Diskussion

Die vorliegende Arbeit besteht aus drei Teilen, in denen unterschiedliche Aspekte der hochaufgelösten diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (MRT) behandelt werden. Diese werden im Folgenden getrennt diskutiert.

5.1 Untersuchung von Auflösungseffekten mit einem speziellen DTI Phantom

Bei der Untersuchung feiner Hirnstrukturen mittels Diffusions - Tensor - Bildgebung, engl. *Diffusion - Tensor - Imaging* (DTI) ist davon auszugehen, dass die abgeleiteten Größen wie Fraktionale Anisotropie (*FA*) - Karten oder Traktografieergebnisse beträchtlich durch die endliche Auflösung der Datenaufnahme beeinflusst werden. Das hier vorgestellte Auflösungsphantom verfügt über die notwendigen Eigenschaften um auf Basis realer Phantomdaten weitere Einblicke in diese Auflösungseffekte zu erlangen. Es kann damit als wertvolles Werkzeug bei der Entwicklung von Methoden dienen, die den Einfluss der Auflösung auf die Endergebnisse minimieren.

Das Phantom zeigt eine ähnliche Diffusionsanisotropie wie neuronales Gewebe und eignet sich gut, um die gesamte DTI - Pipeline von der Datenaufnahme bis zu den Auswertemethoden zu validieren. Effekte die untrennbar mit der Datenaufnahme verknüpft sind wie Rauschen, Wirbelströme, Voxelgröße und Gibbs - Ringing sind gut sichtbar. Die besonderen Eigenschaften des Phantoms sind: die sehr präzise definierten und feinen Faserstränge, die homogene und hohe *FA* entlang des gesamten Faserstranges und die Kompatibilität zu

Ganzkörpertomographen und konventionellen klinischen Empfangsspulen. Diese Eigenschaften eröffnen eine Vielzahl an Möglichkeiten. So kann der Einfluss des Rauschens durch Variation der Mittlungen, der Anzahl der gemessenen Diffusionsrichtungen oder TR untersucht werden. Andere Anwendungen sind die Validierung sogenannter „super - resolution“ Methoden [29, 59] oder Traktografie - Algorithmen, die auf Basis einer wohlbekanntem Ground Truth und realer Daten verglichen werden können.

In diesem Teil der Arbeit liegt der Fokus auf der Untersuchung von Partialvolumeneffekte (PVEs), welche eine wichtige Implikation der endlichen Voxelgröße sind. Es ist bekannt, dass PVEs die Diffusionsmaße wie *FA* oder *MD* beeinflussen [52, 75, 4, 60]. Um mehr Erkenntnisse über den Einfluss von PVEs auf die DTI zu gewinnen, stützten sich bisherige Studien hauptsächlich auf Computersimulationen und in vivo Daten. Alexander et al. [4] benutzten Computersimulationen, um zu zeigen, dass PVEs eine hoch variable und ungenaue Messung des Diffusionsverhaltens zur Folge haben können. Metzler-Baddeley et al. [52] haben die Notwendigkeit betont, durch Hirnflüssigkeit verursachte PVEs zu korrigieren. Vos et al. [75] haben ebenfalls den Einfluss von PVEs auf Diffusionsmaße mit Hilfe von Computersimulationen und in vivo Daten untersucht. Ihre Resultate weisen darauf hin, dass die Diffusionsmaße aufgrund von PVEs von der Faserstrang- Dicke, Orientierung und Krümmung abhängen.

Das hier vorgestellte Auflösungsphantom offenbart diese Probleme in realen Phantomdaten. Die präzise definierten Abmessungen der Faserstränge ermöglichen eine Einstellung der PVEs durch Verschiebung oder Rotation des Gesichtsfeld, engl. *field of view* (FOV) bzw. der Schichten. Durch Änderung der Partialvolumina konnte tatsächlich demonstriert werden, dass PVEs zu signifikanten Unterschieden in der *FA* und mittlere Diffusivität (*MD*) führen und dass dieser Effekt von der Orientierung des Faserstranges und seiner Dicke abhängt.

Diese Ergebnisse sind auch bei in vivo Messungen anwendbar. Insbesondere bei feinen Hirnstrukturen, wie dem Fornix oder dem Cingulum (CB), können die gemessenen *FA* - Werte und Querschnitte der rekonstruierten Fasern zu einem großen Teil von deren Orientierung oder Verschiebungen des Gehirns im Subvoxelbereich abhängen. Für bestimmte Positionen des Faserstranges relativ zur Bildmatrix, durchdrangen die berechneten Fasern (Gibbs Traktografie)

eine 5 mm dicke Barriere aus Plastik. Auch konnte oftmals nicht der komplette Faserstrang rekonstruiert werden (hauptsächlich bei Verwendung von Streamline und probabilistischer Traktografie). Diese Ergebnisse sind von besonderer Bedeutung, da Diffusionstensorparameter und abgeleitete Nervenbahnverläufe von großem wissenschaftlichem Interesse sind, nicht nur im Hinblick auf neuronale Krankheiten wie Schizophrenie [46, 26] oder Alzheimer [53, 63] sondern auch bei der Untersuchung der Gehirnvernetzung [41, 58].

Da PVEs die Diffusionsmaße beeinflussen, mindern sie die Vergleichbarkeit von DTI Datensätzen. Tatsächlich hat die Problematik Auswirkungen auf zwei Stellen des Auswerteprozesses. Erstens werden die Diffusionsmaße wie die *FA* oder die *MD* durch PVEs moduliert. Zweitens werden die Ergebnisse nachfolgender Auswertemethoden ebenfalls beeinflusst. Diese beiden Effekte vermischen sich und sind im Allgemeinen nicht klar voneinander zu trennen. Die Verwendung von *Tract - Based Spatial Statistics* (TBSS) ist eine Möglichkeit um die Vergleichbarkeit zu steigern, besonders wenn der Faserstrang nicht zu dünn im Vergleich zu der Voxelgröße ist. Entspricht der Strangdurchmesser in etwa der Voxelgröße, so können PVEs selbst auf dem *FA* - Skelett zu signifikanten Unterschieden in den *FA*- und *MD*- Werten führen wie hier demonstriert wurde. Zudem haben Edden und Jones [22] gezeigt, dass die Form des *FA* - Skelettes von dem Winkel zwischen Bildmatrix und Faserstrang abhängt. Diese Ergebnisse deuten an, dass TBSS mit Vorsicht zu gebrauchen ist, zumindest bei der Analyse feiner Strukturen wie dem Fornix.

Eine Interpolation der Daten, wie sie bei TBSS angewendet wird, verbessert die Ausrichtung von Strukturen im Bereich der Voxelgröße. Eine nachfolgende Skelettierung stellt sicher, dass nur Faserstrangvoxel miteinander verglichen werden und unterdrückt die Randbereiche der Faserstränge. Signifikante Unterschiede in diesen Bereichen können im Prinzip durch eine voxel-basierte Morphometrie (VBM) - Analyse detektiert werden. In den hier gezeigten Phantomdaten sind diese Unterschiede eine Folge der PVEs, welche durch TBSS besser kompensiert wurden als durch VBM.

Im Gegensatz zu der TBSS Analyse wurde bei VBM weder eine Interpolation noch eine Registrierung durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass selbst unter Verwendung eines nichtlinearen Registrierungsalgorithmuses (FNIRT, FSL) und Dateninterpolation die Effekte der Fehlausrichtung nicht von den

Effekten der PVEs getrennt werden konnten. Um die VBM Ergebnisse eindeutig und klar nachvollziehbar zu halten, wurde deshalb weder eine Interpolation noch eine Registrierung durchgeführt.

Die Verwendung von Multi - Kompartiment Modellen [5, 7, 9] kann die Identifizierung und Behandlung von PVEs und ihren Auswirkungen auf die Diffusionsmaße weiter verbessern. Eines der einfachsten Modelle ist dabei das „ball and stick“ Modell [9]. Es kann Bereiche identifizieren, in denen nur zu einem geringen Anteil Fasern enthalten sind und die Diffusionsmaße deshalb unter Vorbehalt zu verwenden sind. Mit dem hier vorgestellten Phantom sind kompliziertere Modelle nur in begrenzten Umfang zugänglich, da die Faserstränge lediglich Polyesterfäden und das sie umgebende Wasser enthalten, während kompliziertere Modelle Kompartimente wie extra- und intrazelluläres Wasser beinhalten. Folglich wurden sie in der vorliegenden Arbeit nicht behandelt.

Abschließend lässt sich sagen, dass das hier vorgestellte Phantom als Ground Truth für die Validierung von Techniken der diffusionsgewichteten MRT dienen kann. Es schließt damit die Lücke zwischen Computersimulationen und in vivo Messungen. Insbesondere offenbart es Probleme in Bezug auf Traktografie Ergebnisse oder modulierte *FA* - Werte bei der Untersuchung feiner Strukturen mittels DTI.

5.2 Rekonstruktion der Diffusionscharakteristik – Kreuzungswinkel

Die q - Ball Bildgebung, engl. *q - Ball Imaging* (QBI) ist das Standardverfahren zur Bestimmung der *Orientation Distribution Function* (*ODF*). Es wurden hier die beiden Verfahren nach Descoteaux [19] und Aganj [2] hinsichtlich der dabei auftretenden Fehler bei der Bestimmung des Faserkreuzungswinkels genauer untersucht. In beiden Verfahren wird das Diffusionsignal durch Kugelflächenfunktionen angenähert, was eine analytische Berechnung der *ODF* ermöglicht. Dadurch ergibt sich ein Geschwindigkeitsgewinn um einen Faktor 15 [19] bei der Berechnung der *ODF* im Vergleich zu der numerischen Berechnung in dem Originalpapier von Tuch [73]. Weitere Vorteile, die sich mit der Annäherung des Diffusionssignals durch Kugelflächenfunktionen ergeben, sind die größere Stabilität bei verrauschten Daten sowie bei Verwendung weniger

Messwerte.

Den Fehler bei der Messung des Kreuzungswinkels durch die QBI zu bestimmen ist ein schwieriges Problem, da er von vielen Faktoren abhängig ist. Dazu gehören der Kreuzungswinkel selbst, das SNR, der b - Wert, die Anzahl der verwendeten Messwerte sowie die maximale Ordnung L_{\max} , bis zu welcher die Kugelflächenfunktionen zur Darstellung des Diffusionssignals verwendet werden. Bisher liegt der Fokus darauf, den minimalen noch aufzulösenden Kreuzungswinkel zu bestimmen. Tuch [73] berechnete die Auflösungsgrenze aufgrund der intrinsischen Glättung bei Anwendung der *FRT*. Hess et al. [36] haben den Zusammenhang zwischen der maximalen Ordnung der verwendeten Kugelflächenfunktionen und dem noch aufzulösenden Kreuzungswinkel theoretisch untersucht. In [17] konnte eine systematische Unterschätzung des Kreuzungswinkels festgestellt, jedoch nicht näher erklärt werden. Auch wurden keine Kugelflächenfunktionen verwendet und darauf verwiesen, dass deren Verwendung die Winkelauflösung möglicherweise verbessert.

Es konnten hier zwei Ursachen für systematische Abweichungen bei der Bestimmung des Kreuzungswinkels durch die QBI identifiziert werden. So führen Fehler bei der Annäherung des Diffusionssignals durch Kugelflächenfunktionen zu systematischen Abweichungen des gemessenen Kreuzungswinkels. Ob der Kreuzungswinkel dabei über- oder unterschätzt wird, hängt vom Kreuzungswinkel selbst und L_{\max} ab. Die zweite Fehlerquelle ist die Überlagerung der *ODF* - Peaks. Werden beide Stränge getrennt voneinander betrachtet, so zeigt der Peak der Einzelstrang - *ODF* genau die Strangrichtung an. Wird aber eine Kreuzung betrachtet, so überlagern sich die *ODF*s der Einzelstränge zu einer resultierenden *ODF*, deren Peaks nun nicht mehr den Richtungen der Einzelstränge entsprechen. Der Kreuzungswinkel wird dabei stets unterschätzt. Da dieser Effekt von der Breite der *ODF* - Peaks abhängt und diese mit steigendem b - Wert abnimmt, kann die systematische Abweichung durch eine Erhöhung des b - Wertes verringert werden. Es soll an dieser Stelle betont werden, dass bei den systematischen Fehlern aufgrund der Darstellung des Diffusionssignals durch Kugelflächenfunktionen im Allgemeinen der Fehler durch eine Erhöhung des b - Wertes nicht reduziert werden kann. Die Fehler können dabei ein beachtliches Ausmaß erreichen. So beträgt die Abweichung bei einer 45° Kreuzung, $L_{\max} = 6$ und $b = 5000 \text{ s/mm}^2$ für das Verfahren nach Aga-

$n_j + 15^\circ$ und das Verfahren nach Descoteaux -16° . Um einen systematischen Fehler kleiner als 10° zu erreichen, müssen Kugelflächenfunktionen mindestens bis zur Ordnung $L_{\max} = 10$ verwendet werden.

Die Motivation für die Entwicklung des Verfahrens nach Aganj war, dass die zuvor benutzte Definition der *ODF* [73, 36, 19] mathematisch nicht korrekt ist. Es fehlt der Faktor r^2 in $ODF(\mathbf{u}) = \int_r P(r\mathbf{u})r^2 dr$, wodurch die *ODF* künstlich verbreitert wird. Wegen dieser Verbreiterung ist die Überlagerung der *ODF* - Peaks der dominierende Faktor für die systematischen Abweichungen bei dem Verfahren nach Descoteaux. Bei Aganj sind die *ODF* - Peaks wesentlich schärfer, jedoch ist dieses Verfahren auch empfindlicher gegenüber Fehlern, die bei der Annäherung des Diffusionssignal durch die Kugelflächenfunktionen auftreten.

Da die Fortschritte bei den *Compressed Sensing* (CS) - q - Raum Bildgebung, engl. *q - Space Imaging* (QSI) Methoden vergleichbare Aufnahmedauern wie bei der QBI erwarten lassen, stellte sich nun die Frage, ob diese Methoden auch eine vergleichbare Winkelauflösung liefern können. Dazu wurden zwei Methoden getestet [50, 11] und für die Rekonstruktion von Kreuzungen optimiert. Es zeigte sich allgemein, dass die iterative Rekonstruktion basierend auf Trainingsdaten [11] der Rekonstruktion basierend auf der Minimierung der TV [50] deutlich überlegen ist. Dabei hängt die Rekonstruktionsqualität aber auch entscheidend von der Wahl geeigneter Trainingsdaten ab. Spiegeln die Trainingsdaten die zu rekonstruierenden Daten nicht gut wieder, so verschlechtert dies die Rekonstruktionsergebnisse.

Ein limitierender Faktor bei der Bestimmung des Kreuzungswinkels ist die verwendete q - Raum Matrix, welche üblicherweise 515 Messwerte auf einem kartesischen $11 \times 11 \times 11$ Gitter enthält. Allein durch die grobe Auflösung des q -Raumes wurde in dem hier untersuchten Winkelbereich ($45^\circ - 90^\circ$) eine Abweichung von bis zu 5° festgestellt. Für präzisere Messungen muss die q - Raum Matrix vergrößert werden.

Insgesamt war die Rekonstruktionsqualität, der in [11] beschriebenen Methode so gut, dass noch mit 60 statt 515 Messwerte eine zuverlässige Rekonstruktion des Kreuzungswinkels möglich ist. Die Fehler sind dabei vergleichbar mit denen der QBI und liegen für eine 45° - Kreuzung bei rund 10° . Vorteile auf Seiten der QBI sind allerdings die Möglichkeit, geringere b - Werte bei

gleicher Winkelauflösung verwenden zu können sowie eine schnellere Rekonstruktion, da hier die *ODF* analytisch berechnet werden kann, während sie bei der QSI numerisch berechnet wird. Allerdings liefert die QSI noch zusätzlich Informationen über den Radialteil des Diffusionspropagators und kann damit potentiell weitere wichtige Parameter zur Charakterisierung der Mikrostruktur liefern.

Ist man nur an der Rekonstruktion des Kreuzungswinkels interessiert, so ist die QBI der QSI vorzuziehen. Man muss sich dabei aber bewusst sein, dass systematische Fehler bei der Bestimmung des Kreuzungswinkels auftreten und diese die Rekonstruktion von Nervenbahnen negativ beeinflussen können. So brechen rekonstruierten Nervenbahnen potentiell zu früh ab oder es kommt sogar zu falschen Verbindungen.

5.3 Methodische Betrachtungen zu TBSS

TBSS ist ein weitverbreitetes Verfahren. Es beinhaltet besondere Techniken, um mit den Schwierigkeiten Diffusions - MRT - basierter Gruppenvergleichen umzugehen. Es werden dabei allerdings auch einige vereinfachende Annahmen getroffen, die hier genauer hinterfragt werden. TBSS Ergebnisse sehen üblicherweise sehr reizvoll aus und es ist nicht möglich, Probleme in den Rohdaten oder bei der Auswertung zu erkennen, ohne einen genauen Blick auf die Eingangsdaten und Zwischenergebnisse von TBSS zu werfen. Obwohl einige Veröffentlichungen potentielle Verbesserungen oder Schwächen von TBSS diskutiert haben [23, 43, 34, 80], ist es größtenteils unbekannt wie sehr diese Schwächen sich tatsächlich auf die Endergebnisse eines typischen Gruppenvergleiches auswirken. In der vorliegenden Arbeit wurden die in dieser Hinsicht wichtigsten Aspekte untersucht, um ein verstärktes Bewusstsein für möglicherweise irreführende TBSS Ergebnisse zu schaffen und um konstruktive Vorschläge für zukünftige Verbesserungen liefern zu können.

Eine Haupterkennnis ist das Ausmaß der anatomischen Ungenauigkeit, welche dem Projektionsschritt innewohnt und die daraus resultierende Verzerrung der Studienergebnisse. Es ist bekannt, dass einerseits TBSS allein auf der *FA* basiert [66], andererseits aber benachbarte Nervenbahnen sich nicht allein aufgrund der *FA* unterscheiden lassen [44, 79]. Es war bis jetzt jedoch nicht be-

kennt, dass die Anzahl der Voxel, welche der falschen Nervenbahn zugewiesen werden, so hohe Werte erreicht und das zwischen zwei der markantesten Nervenbahnen im Gehirn, dem oberen Teil des CB und des CC. Interessanterweise wurde in der Veröffentlichung zu TBSS [66] genau die Unterscheidung zwischen CB und CC im oberen Bereich als gelöst und „gut funktionierend“ bezeichnet, obwohl dies nicht in einem Experiment gezeigt wurde. Diese Annahme konnte hier widerlegt werden und es wurden Beispiele geliefert, in denen es selbst unter idealen Bedingung, das heißt perfekte Registrierung, kein Partialvolumen und keine Rauschen, zu einer Fehlzuzuweisung von Voxeln kommen kann. Unter realen Bedingungen können Registrierungsfehler, Rauschen und PVEs dieses Problem noch verstärken. Nun könnte argumentiert werden, dass dadurch lediglich die Sensitivität der Methode bei der Suche nach feinen Unterschieden zwischen verschiedenen Gruppen reduziert wird. Die Situation ist jedoch weitaus ernster. So konnte gezeigt werden, dass allein aufgrund anatomischer Variationen der komplette obere Bereich des CB beim Gruppenvergleich fälschlicherweise als signifikant verschieden detektiert wurde. Mehrere Faktoren können dazu beitragen, dass relativ wenigen Voxelfehlzuzuweisungen ausreichen, um das statistische Ergebnis einer ganzen Struktur zu ändern. Zuerst muss beachtet werden, dass sich die Fehlzuzuweisungen nicht gleichmäßig über alle Subjekte verteilen. Das Ergebnis des Projektionsschrittes ist abhängig von der Ausrichtung des Subjektes auf dem *FA* - Skelett. Die Ausrichtung auf dem *FA* - Skelett hängt von der Morphologie der Subjekte ab, welche wiederum durch die untersuchte Krankheit moduliert sein kann. Damit wird die Fehlerrate des Projektionsschrittes von der Gruppe abhängig (wie durch den Boxplot in Abb. 4.22c demonstriert wird). Ein zweiter Grund liegt in der Verwendung von *Threshold - Free Cluster Enhancement* (TFCE), fehlende oder zunehmende Unterstützung einiger Voxel in der Nachbarschaft kann sich schnell über die gesamte Struktur ausbreiten und die Signifikanz - Karte drastisch ändern.

Um die Problematik der anatomischen Spezifität des Projektionsschritt weiter zu untersuchen, wurde das Verhalten von TBSS anhand eines Phantoms, welches sich durch präzise definierte Faserstränge mit Durchmessern im Bereich der Voxelgröße auszeichnet, untersucht. Die prinzipielle Fähigkeit des Projektionsschrittes, Registrierungsfehler auszugleichen wurde zuvor von Zalesky [80] näher betrachtet. Er fand heraus, dass 90 % der Fehler nicht kompensiert wer-

den können, aber eine gute Übereinstimmung in den *FA* - Werten erreicht wird. Es konnte hier gezeigt werden, dass diese gute Übereinstimmung in den *FA* - Werten bei feineren Strukturen nicht mehr zwangsläufig gegeben ist. Darüber hinaus konnten auch Effekte demonstriert werden, deren Ursache in der Position der Bildmatrix relativ zu den Fasersträngen und den damit verknüpften PVEs liegt. Damit in Zusammenhang steht eine zuvor erschienene Studie über die Rotationsinvarianz von TBSS [22]. Im Gegensatz zu dieser Studie konnte hier auf die Kenntnis der tatsächlichen zugrundeliegenden Faserstruktur zurückgegriffen werden, da das Phantomdesign die präzise Herstellung feiner Faserstränge ermöglicht. Dabei kam es zu einem überraschendes Ergebnis. Es war davon auszugehen, die höchsten *FA* - Werte auf dem *FA* - Skelett zu messen, wenn die Bildmatrix perfekt auf den Fasersträngen ausgerichtet ist. Ist die Bildmatrix weniger gut auf den Stränge ausgerichtet, nimmt der Einfluss an PVEs zu und die *FA* sinkt [8]. Nach dem TBSS Projektionsschritt wurde allerdings das Gegenteil beobachtet. Es wurde gezeigt, dass dieser Effekt aufgrund der unzureichend definierten Skelettorientierung und der sich damit ergebenden Projektionsrichtung auftritt. Dieser Effekt ist auch in in vivo Daten von großer Bedeutung, insbesondere wenn feine tubuläre (z.B. Fornix) oder kreisförmige (z.B. Fasciculus uncinatus) Strukturen untersucht werden. Hier wird die Orientierung des Skelettes möglicherweise hauptsächlich durch Variationen in der Ausrichtung auf der Bildmatrix und nicht durch die Form der Struktur bestimmt. Während vielen TBSS - Anwendern dieser Effekt nicht bewusst sein dürfte, haben die Autoren von TBSS potentielle Probleme mit feinen tubulären Strukturen wie dem Fornix erwähnt [66]. Sie haben deshalb die Projektionsvektoren im Fornix untersucht, um sicherzustellen, dass ihre Ergebnisse nicht rein zufällig zustande kommen. Solch eine Überprüfung ist in jeder Studie ratsam, die feine Strukturen untersucht, und es wäre eine sehr sinnvolle Erweiterung von TBSS, dies innerhalb der Anwendung zu ermöglichen. In Anbetracht der hier durchgeführten Analyse des Fornix ist es aber zweifelhaft, dass viele Studien solch einer Untersuchung standhalten werden. Das *FA* - Skelett des Fornix scheint vielmehr durch Variationen von Subjekt zu Subjekt als durch seine Struktur bestimmt zu sein. Das führt dazu, dass eine große Menge an Voxeln auf dem Fornix Skelett noch nicht einmal den Fornix enthalten, sondern lediglich in der Hirnflüssigkeit nach lokalen *FA* Maxima

gesucht wird.

Es ist wichtig zu betonen, dass es in anderen Hirnregionen als den hier explizit untersuchten, noch ungleich schwieriger ist, zwischen Nervenbahnen zu unterscheiden, für jede eine Skelett zu definieren und Voxel der einzelnen Subjekte korrekt zu klassifizieren. Ein Beispiel sind die Bereiche, in denen sich das CC und die Corticospinalen Bahnen kreuzen bzw. verschmelzen. Diese Problematik muss bei der Interpretation von TBSS - Ergebnissen stets beachtet werden. Eine zukünftige Verbesserung von TBSS könnte die Verwendung eines Skelettierungs- und Projektierungsschrittes sein, der die vorhandene Richtungsinformation in den Rohdaten nicht ignoriert.

Es versteht sich von selbst, dass die Objektivität und Stabilität von TBSS von zentraler Bedeutung ist. Die diffusionsgewichtete MRT ist eine Technik mit einem intrinsisch niedrigen SNR und die Effekte des Rauschens werden noch ausgeprägter, wenn hohe Auflösungen und / oder b - Werte verwendet werden. In der original TBSS Publikation [66] wurde die Reproduzierbarkeit von FA - Werten zwischen verschiedenen Messungen und verschiedenen Subjekten untersucht. Dies jedoch lediglich auf Basis von sieben manuell definierten Voxeln des FA - Skelettes. Es gibt aber Effekte, die erst in Erscheinung treten, wenn der gesamte TBSS Prozess betrachtet wird. In den hier durchgeführten Experimenten konnte der signifikante Einfluss des Rauschens auf die TBSS Ergebnisse demonstriert werden. Es wurde gezeigt, dass Rauschen die Signifikanzwerte auf dem FA - Skelett stark beeinflusst. Auch hier ändern sich Strukturen tendenziell eher über weite Bereiche als auf wenigen Voxeln. Diese Effekte können die aus einer Untersuchung gezogenen Schlussfolgerung drastisch ändern und stehen wahrscheinlich auch im Zusammenhang mit der Verwendung von TFCE. Ein weiteres Problem, welches in Erscheinung trat ist die Abhängigkeit der Skelettstruktur von dem Rauschlevel. Selbst auf rein rauschinduzierten Strukturen wurden signifikante Gruppenunterschiede detektiert (z.B. in der Hirnflüssigkeit).

Der Trend zu immer höheren Auflösungen in der diffusionsgewichteten MRT verstärkt möglicherweise das Problem von Skelett - basierten Analyseverfahren mit Rauscheffekten. Die Reduktion des gesamten Nervenbahnquerschnittes auf nur einen Voxel wird im Hinblick auf die statistische Aussagekraft zunehmend problematisch, da der größte Teil der Bildinformation im Projektionsschritt

verworfen wird. In Anbetracht immer besser funktionierender Registrierungs-
algorithmen und multi - Kompartiment Modellierung muss die ursprüngliche
Motivation für TBSS und den Projektionsschritt eventuell überdacht werden.
Dies steht in Einklang mit einer kürzlich erschienenen Studie, die mit einer
hochqualitativen nichtlinearen Registrierung bessere Ergebnisse erzielen konn-
te als die Kombination aus Registrierung und Projektion bei TBSS [31]. TBSS
ist darüber hinaus blind gegenüber pathologischen Veränderungen in der Pe-
ripherie von Nervenbahnen.

Insgesamt wurde hier gezeigt, dass die TBSS Ergebnisse durch viele ver-
schiedene Faktoren, in einer nicht intuitiven Art und Weise, stark beeinflusst
werden. Viele Probleme haben ihre Ursache in der Methode selbst und können
nur durch ihre Weiterentwicklung gelöst werden, nicht aber durch den Be-
nutzer. Mit den hier gemachten Vorschlägen sollen zukünftige Entwicklungen
angestoßen werden, um die Qualität von DTI Gruppenvergleichen weiter zu
steigern.

5.4 Zusammenfassung

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie kann wichtige Erkennt-
nisse über den Verlauf und die Integrität von Nervenbahnen liefern. Somit
können potentiell neurodegenerative und neuroonkologische Krankheiten bes-
ser charakterisiert werden. In der vorliegenden Arbeit werden einige prominen-
te Fehlerquellen bei der Untersuchung kleiner Strukturen sowohl im Bereich
der Messtechnik als auch der Datenauswertung untersucht und potentielle Lö-
sungen präsentiert.

Erstens wurde untersucht, wie die gemessene Mikrostrukturparameter mit
der Auflösung zusammenhängen. Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmals
anhand realer Daten gezeigt werden, dass die mikrostrukturellen Parameter
eines Faserstranges stark von dessen relativer Lage zur Bildmatrix abhängig
sind. Daraus folgt, dass weitere Auswertungen ebenfalls von der Lage des zu
untersuchenden Objektes im MR - Scanner und der verwendeten Auflösung
abhängig werden und dies berücksichtigt werden muss. Die Ergebnisse wurden
durch die Entwicklung eines hochpräzisen Messobjektes (Phantom) möglich,
das über klar definierte Faserstränge bis hinunter zu einer Querschnittsfläche

von nur 1 mm^2 verfügt. Dabei ist die erzeugte Anisotropie im Diffusionsverhalten mit der von Nervenbahnen vergleichbar ($FA \approx 0,9$).

Als nächstes wurden Faserkreuzungen untersucht. Sie stellen eine besondere Herausforderung in der Diffusionsbildgebung dar. Das Standardverfahren zur hochaufgelösten Rekonstruktion solcher komplexer Diffusionscharakteristika ist die q -Ball Bildgebung. Es wurde gezeigt, dass Fehler bei der Darstellung des Diffusionssignals durch Kugelflächenfunktionen und die Überlagerung der Diffusionspropagatoren der Einzelstränge sowohl zu einer systematischen Über- als auch Unterschätzung des Kreuzungswinkels führen können. Dabei erreichen die Abweichungen mehr als 15° . Um einen systematischen Fehler kleiner als 5° zu erreichen, müssen Kugelflächenfunktionen mindestens bis zur Ordnung $L = 10$ verwendet werden. Die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet des *Compressed Sensing* ermöglichen eine starke Reduktion der Datenpunkte, die bei der q -Raum Bildgebung aufgenommen werden müssen. Es konnte gezeigt werden, dass die q -Raum Bildgebung, im Hinblick auf Anzahl der erforderlichen Messungen und erreichbare Winkelauflösung, zu einer gleichwertigen Alternative zur q -Ball Bildgebung wird.

Der Erkenntnisgewinn, durch diffusionsgewichtete MRT über Veränderungen in der weißen Substanz basiert zu einem Großteil auf Gruppenvergleichen von mikrostrukturellen Parametern. Der momentane Stand der Technik ist das TBSS Verfahren, welches es ermöglicht räumlich hochaufgelöst minimale Unterschiede in diesen Parametern zu detektieren. Darüber hinaus verspricht es Auflösungseffekte bei der Untersuchung feiner Strukturen zu minimieren. Es wurden hier fundamentale Mängel dieser Technik aufgedeckt und mögliche Weiterentwicklungen diskutiert. So konnte die starke Benutzerabhängigkeit von TBSS demonstriert werden. Auch zeigten sich methodische Probleme beim Projizierungsschritt, der weder Registrierungsfehler zuverlässig ausgleichen, noch Nervenbahnen zuverlässig trennen kann. Die Auswirkungen der Unspezifität des Projizierungsschrittes auf die Ergebnisse des Gruppenvergleiches konnten deutlich verringert werden, indem die volle Tensorinformation zu Registrierung verwendet wurde. Eine weitere mögliche Verbesserung des TBSS Prozesses wäre die Ausnutzung der Tensorinformation auch beim Projektionsschritt selbst.

Insgesamt wurden potentielle Fehlerquellen im Bereich der hochaufgelös-

ten Diffusionsbildgebung aufgezeigt, sowohl in der Datenaufnahme als auch in der Auswertung und Vorschläge zur Abhilfe präsentiert. Dies ist ein wichtiger Schritt, der benötigt wird, um das volle Potential der Technik im klinischen Kontext nutzen zu können.

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden bereits in der Fachliteratur und auf Konferenzen veröffentlicht:

Zeitschriftenaufsatz

Bach, M., Fritzsche, K. H., Stieltjes, B. and Laun, F. B. (2013); Investigation of resolution effects using a specialized diffusion tensor phantom. *Magn Reson Med*. doi: 10.1002/mrm.24774

Konferenzbeiträge

Bach, M., Stieltjes, B., Fritzsche, K., Semmler, W. and Laun, F.B.; A Diffusion Tensor Resolution Phantom; *Proc Intl Soc Magn Reson Med*, 19:3975, 2011

Bach, M., Fritzsche, K., Minjoli, S., Stieltjes, B. and Laun, F.B.; A High Resolution Tractography Phantom; *Proc Intl Soc Magn Reson Med*, 20:1941, 2012; ausgezeichnet mit dem ISMRM MERIT AWARD

Bach, M., Stieltjes, B., Laun, F.B., Leemans, A. and Fritzsche, K.; Voxel misassignments and their consequences in DTI skeleton-based group analyses; *Proc Intl Soc Magn Reson Med*, 21:3028, 2013

Literaturverzeichnis

- [1] ABRAHAM, A.: *The principles of nuclear magnetism*. Oxford University Press, 1961
- [2] AGANJ, I. ; LENGLET, C. ; SAPIRO, G. ; YACOUB, E. ; UGURBIL, K. ; HAREL, N.: Reconstruction of the orientation distribution function in single- and multiple-shell q-ball imaging within constant solid angle. In: *Magn Reson Med* 64 (2010), Nr. 2, S. 554–566. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.22365>. – DOI 10.1002/mrm.22365
- [3] AHARON, M. ; ELAD, M. ; BRUCKSTEIN, A.: K -SVD: An Algorithm for Designing Overcomplete Dictionaries for Sparse Representation. In: *Signal Processing, IEEE Transactions on* 54 (2006), Nr. 11, 4311–4322. <http://dx.doi.org/10.1109/TSP.2006.881199>. – DOI 10.1109/TSP.2006.881199
- [4] ALEXANDER, A. L. ; HASAN, K. M. ; LAZAR, M. ; TSURUDA, J. S. ; PARKER, D. L.: Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. In: *Magn Reson Med* 45 (2001), Nr. 5, S. 770–780. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1105>. – DOI 10.1002/mrm.1105
- [5] ALEXANDER, D. C. ; HUBBARD, P. L. ; HALL, M. G. ; MOORE, E. A. ; PTITO, M. ; PARKER, G. J. ; DYRBY, T. B.: Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion MRI. In: *Neuroimage* 52 (2010), Nr. 4, S. 1374–1389. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.043>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.05.043
- [6] ASHBURNER, J. ; FRISTON, K. J.: Voxel-based morphometry—the methods. In: *Neuroimage* 11 (2000), Nr. 6 Pt 1, S. 805–821. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>. – DOI 10.1006/nimg.2000.0582

- [7] ASSAF, Y. ; BLUMENFELD-KATZIR, T. ; YOVEL, Y. ; BASSER, P. J.: AxCaliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI. In: *Magn Reson Med* 59 (2008), Nr. 6, S. 1347–1354. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21577>. – DOI 10.1002/mrm.21577
- [8] BACH, M. ; FRITZSCHE, K. H. ; STIELTJES, B. ; LAUN, F. B.: Investigation of resolution effects using a specialized diffusion tensor phantom. In: *Magn Reson Med* (2013). <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.24774>. – DOI 10.1002/mrm.24774
- [9] BEHRENS, T. E. ; WOOLRICH, M. W. ; JENKINSON, M. ; JOHANSEN-BERG, H. ; NUNES, R. G. ; CLARE, S. ; MATTHEWS, P. M. ; BRADY, J. M. ; SMITH, S. M.: Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. In: *Magn Reson Med* 50 (2003), Nr. 5, S. 1077–1088. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.10609>. – DOI 10.1002/mrm.10609
- [10] BERNSTEIN, M. A. ; KING, K. F. ; ZHOU, X. J.: *Handbook of MRI pulse sequences*. Elsevier, 2004
- [11] BILGIC, B. ; SETSOMPOP, K. ; COHEN-ADAD, J. ; YENDIKI, A. ; WALD, L.L. ; ADALSTEINSSON, E.: Accelerated diffusion spectrum imaging with compressed sensing using adaptive dictionaries. In: *Magn Reson Med* 68 (2012), Nr. 6, S. 1747–1754. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.24505>. – DOI 10.1002/mrm.24505
- [12] BLOCH, F.: Nuclear induction. In: *Physical Review* 70 (1946), Nr. 7-8, S. 460
- [13] BOOKSTEIN, F. L.: "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. In: *Neuroimage* 14 (2001), Nr. 6, S. 1454–1462. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0770>. – DOI 10.1006/nimg.2001.0770
- [14] BRACEWELL, R. N.: *The Fourier transform and its applications*. McGraw-Hill New York, 1986
- [15] CAMMOUN, L. ; GIGANDET, X. ; MESKALDJI, D. ; THIRAN, J. P. ; SPORNS, O. ; DO, K. Q. ; MAEDER, P. ; MEULI, R. ; HAGMANN, P.:

- Mapping the human connectome at multiple scales with diffusion spectrum MRI. In: *Journal of neuroscience methods* 203 (2012), Nr. 2, S. 386–397. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.09.031>. – DOI 10.1016/j.jneumeth.2011.09.031
- [16] CANDÉS, E. J. ; WAKIN, M. B.: An Introduction To Compressive Sampling. In: *Signal Processing Magazine, IEEE* 25 (2008), Nr. 2, 21–30. <http://dx.doi.org/10.1109/MSP.2007.914731>. – DOI 10.1109/MSP.2007.914731
- [17] CHO, K. H. ; YEH, C. H. ; TOURNIER, J. D. ; CHAO, Y. P. ; CHEN, J. H. ; LIN, C. P.: Evaluation of the accuracy and angular resolution of q-ball imaging. In: *Neuroimage* 42 (2008), Nr. 1, S. 262–271. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.053>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.03.053
- [18] DAVATZIKOS, C.: Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. In: *Neuroimage* 23 (2004), Nr. 1, S. 17–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.05.010>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.05.010
- [19] DESCOTEAUX, M. ; ANGELINO, E. ; FITZGIBBONS, S. ; DERICHE, R.: Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. In: *Magn Reson Med* 58 (2007), Nr. 3, S. 497–510. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21277>. – DOI 10.1002/mrm.21277
- [20] DONOHO, D. L.: Compressed sensing. In: *Information Theory, IEEE Transactions on* 52 (2006), Nr. 4, 1289–1306. <http://dx.doi.org/10.1109/TIT.2006.871582>. – DOI 10.1109/TIT.2006.871582
- [21] EDDEN, R. A. ; JONES, D. K.: Spatial and orientational heterogeneity in the statistical sensitivity of skeleton-based analyses of diffusion tensor MR imaging data. In: *J Neurosci Methods* 201 (2011), Nr. 1, S. 213–219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.07.025>. – DOI 10.1016/j.jneumeth.2011.07.025
- [22] EDDEN, R. A. ; JONES, D. K.: Spatial and orientational heterogeneity in the statistical sensitivity of skeleton-based analyses of diffusion tensor

- MR imaging data. In: *Journal of neuroscience methods* 201 (2011), Nr. 1, S. 213–219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.07.025>. – DOI 10.1016/j.jneumeth.2011.07.025
- [23] EDDEN, R. A. ; JONES, D. K.: Spatial and orientational heterogeneity in the statistical sensitivity of skeleton-based analyses of diffusion tensor MR imaging data. In: *J Neurosci Methods* 201 (2011), Nr. 1, S. 213–219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.07.025>. – DOI 10.1016/j.jneumeth.2011.07.025
- [24] FARRHER, E. ; KAFFANKE, J. ; CELIK, A. A. ; STOCKER, T. ; GRINBERG, F. ; SHAH, N. J.: Novel multisection design of anisotropic diffusion phantoms. In: *Magn Reson Imaging* 30 (2012), Nr. 4, S. 518–526. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2011.12.012>. – DOI 10.1016/j.mri.2011.12.012
- [25] FIEREMANS, E. ; DEENE, Y. d. ; DELPUTTE, S. ; OZDEMIR, M. S. ; D’ASSELER, Y. ; VLASSENBROECK, J. ; DEBLAERE, K. ; ACHTEN, E. ; LEMAHIEU, I.: Simulation and experimental verification of the diffusion in an anisotropic fiber phantom. In: *J Magn Reson* 190 (2008), Nr. 2, S. 189–199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmr.2007.10.014>. – DOI 10.1016/j.jmr.2007.10.014
- [26] FITZSIMMONS, J. ; KUBICKI, M. ; SMITH, K. ; BUSHELL, G. ; ESTEPAR, R. S. ; WESTIN, C. F. ; NESTOR, P. G. ; NIZNIKIEWICZ, M. A. ; KIKINIS, R. ; MCCARLEY, R. W. ; SHENTON, M. E.: Diffusion tractography of the fornix in schizophrenia. In: *Schizophr Res* 107 (2009), Nr. 1, S. 39–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.10.022>. – DOI 10.1016/j.schres.2008.10.022
- [27] FRIMAN, O. ; FARNEBACK, G. ; WESTIN, C. F.: A Bayesian approach for stochastic white matter tractography. In: *IEEE Trans Med Imaging* 25 (2006), Nr. 8, S. 965–978
- [28] GORODNITSKY, I. F. ; RAO, B. D.: Sparse signal reconstruction from limited data using FOCUSS: a re-weighted minimum norm algorithm. In: *Signal Processing, IEEE Transactions on* 45 (1997), Nr. 3, 600–616. <http://dx.doi.org/10.1109/78.558475>. – DOI 10.1109/78.558475

- [29] GREENSPAN, H. ; OZ, G. ; KIRYATI, N. ; PELED, S.: MRI inter-slice reconstruction using super-resolution. In: *Magn Reson Imaging* 20 (2002), Nr. 5, S. 437–446
- [30] GREVE, D. N. ; FISCHL, B.: Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. In: *Neuroimage* 48 (2009), Nr. 1, S. 63–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.060>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.06.060
- [31] GROOT, M. d. ; VERNOOIJ, M. W. ; KLEIN, S. ; IKRAM, M. A. ; VOS, F. M. ; SMITH, S. M. ; NIESSEN, W. J. ; ANDERSSON, J. L.: Improving alignment in Tract-based spatial statistics: Evaluation and optimization of image registration. In: *Neuroimage* 76 (2013), S. 400–411. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.015>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2013.03.015
- [32] HAACKE, E. M. ; BROWN, R. W. ; THOMPSON, M. R. ; VENKATESAN, R.: *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. Wiley-Liss New York, 1999
- [33] HAGMANN, P. ; KURANT, M. ; GIGANDET, X. ; THIRAN, P. ; WEDEEN, J. van ; MEULI, R. ; THIRAN, J. P.: Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI. In: *PLoS One* 2 (2007), Nr. 7, S. e597. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0000597>. – DOI 10.1371/journal.pone.0000597
- [34] HECKE, W. van ; LEEMANS, A. ; BACKER, S. d. ; JEURISSEN, B. ; PARIZEL, P. M. ; SIJBERS, J.: Comparing isotropic and anisotropic smoothing for voxel-based DTI analyses: A simulation study. In: *Hum Brain Mapp* 31 (2010), Nr. 1, S. 98–114. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20848>. – DOI 10.1002/hbm.20848
- [35] HECKE, W. van ; LEEMANS, A. ; SAGE, C. A. ; EMBELL, L. ; VERAART, J. ; SIJBERS, J. ; SUNAERT, S. ; PARIZEL, P. M.: The effect of template selection on diffusion tensor voxel-based analysis results. In: *Neuroimage* 55 (2011), Nr. 2, S. 566–573. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.005>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.12.005

- [36] HESS, C. P. ; MUKHERJEE, P. ; HAN, E. T. ; XU, D. ; VIGNERON, D. B.: Q-ball reconstruction of multimodal fiber orientations using the spherical harmonic basis. In: *Magn Reson Med* 56 (2006), Nr. 1, S. 104–117. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.20931>. – DOI 10.1002/mrm.20931
- [37] JENKINSON, M. ; BANNISTER, P. ; BRADY, M. ; SMITH, S.: Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. In: *Neuroimage* 17 (2002), Nr. 2, S. 825–841. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2002.1132>. – DOI 10.1006/nimg.2002.1132
- [38] JENKINSON, M. ; BECKMANN, C. F. ; BEHRENS, T. E. ; WOOLRICH, M. W. ; SMITH, S. M.: Fsl. In: *Neuroimage* 62 (2012), Nr. 2, S. 782–790. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- [39] JENKINSON, M. ; SMITH, S.: A global optimisation method for robust affine registration of brain images. In: *Med Image Anal* 5 (2001), Nr. 2, S. 143–156
- [40] JOHANSEN-BERG, H. ; BEHRENS, T. E. J.: *Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In-vivo Neuroanatomy*. Academic Press, 2009
- [41] JONES, D. K. ; SIMMONS, A. ; WILLIAMS, S. C. ; HORSFIELD, M. A.: Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. In: *Magn Reson Med* 42 (1999), Nr. 1, S. 37–41. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2594\(199907\)42:1<37::AID-MRM7>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1522-2594(199907)42:1<37::AID-MRM7>3.0.CO;2-O). – DOI 10.1002/(SICI)1522-2594(199907)42:1<37::AID-MRM7>3.0.CO;2-O
- [42] JONES, D. K. ; SYMMS, M. R. ; CERCIGNANI, M. ; HOWARD, R. J.: The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. In: *Neuroimage* 26 (2005), Nr. 2, S. 546–554. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.013>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.02.013
- [43] KEIHANINEJAD, S. ; RYAN, N. S. ; MALONE, I. B. ; MODAT, M. ; CASH, D. ; RIDGWAY, G. R. ; ZHANG, H. ; FOX, N. C. ; OURSELIN, S.: The

- importance of group-wise registration in tract based spatial statistics study of neurodegeneration: a simulation study in Alzheimer's disease. In: *PLoS One* 7 (2012), Nr. 11, S. e45996. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0045996>. – DOI 10.1371/journal.pone.0045996
- [44] KINDLMANN, G. ; TRICOCHÉ, X. ; WESTIN, C. F.: Delineating white matter structure in diffusion tensor MRI with anisotropy creases. In: *Med Image Anal* 11 (2007), Nr. 5, S. 492–502. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2007.07.005>. – DOI 10.1016/j.media.2007.07.005
- [45] KREHER, B. W. ; MADER, I. ; KISELEV, V. G.: Gibbs tracking: a novel approach for the reconstruction of neuronal pathways. In: *Magn Reson Med* 60 (2008), Nr. 4, S. 953–963. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21749>. – DOI 10.1002/mrm.21749
- [46] KUBICKI, M. ; PARK, H. ; WESTIN, C. F. ; NESTOR, P. G. ; MULKERN, R. V. ; MAIER, S. E. ; NIZNIKIEWICZ, M. ; CONNOR, E. E. ; LEVITT, J. J. ; FRUMIN, M. ; KIKINIS, R. ; JOLESZ, F. A. ; MCCARLEY, R. W. ; SHENTON, M. E.: DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. In: *Neuroimage* 26 (2005), Nr. 4, S. 1109–1118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.026>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2005.03.026
- [47] LAUN, F. B. ; HUFF, S. ; STIELTJES, B.: On the effects of dephasing due to local gradients in diffusion tensor imaging experiments: relevance for diffusion tensor imaging fiber phantoms. In: *Magn Reson Imaging* 27 (2009), Nr. 4, S. 541–548. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2008.08.011>. – DOI 10.1016/j.mri.2008.08.011
- [48] LE BIHAN, D.: [Diffusion, perfusion and functional magnetic resonance imaging]. In: *Journal des maladies vasculaires* 20 (1995), Nr. 3, S. 203–214
- [49] LUSTIG, M. ; DONOHO, D. ; PAULY, J. M.: Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. In: *Magn Reson Med* 58 (2007), Nr. 6, S. 1182–1195. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21391>. – DOI 10.1002/mrm.21391

- [50] MENZEL, M. I. ; TAN, E. T. ; KHARE, K. ; SPERL, J. I. ; KING, K. F. ; TAO, X. ; HARDY, C. J. ; MARINELLI, L.: Accelerated diffusion spectrum imaging in the human brain using compressed sensing. In: *Magn Reson Med* 66 (2011), Nr. 5, S. 1226–1233. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.23064>. – DOI 10.1002/mrm.23064
- [51] MERLET, S. L. ; DERICHE, R.: Continuous diffusion signal, EAP and ODF estimation via Compressive Sensing in diffusion MRI. In: *Medical image analysis* 17 (2013), Nr. 5, S. 556–572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2013.02.010>. – DOI 10.1016/j.media.2013.02.010
- [52] METZLER-BADDELEY, C. ; O’SULLIVAN, M. J. ; BELLS, S. ; PASTERNAK, O. ; JONES, D. K.: How and how not to correct for CSF-contamination in diffusion MRI. In: *Neuroimage* 59 (2012), Nr. 2, S. 1394–1403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.043>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.08.043
- [53] MIELKE, M. M. ; KOZAUER, N. A. ; CHAN, K. C. ; GEORGE, M. ; TORONEY, J. ; ZERRATE, M. ; BANDEEN-ROCHE, K. ; WANG, M. C. ; VANZIJL, P. ; PEKAR, J. J. ; MORI, S. ; LYKETSOS, C. G. ; ALBERT, M.: Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. In: *Neuroimage* 46 (2009), Nr. 1, S. 47–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.054>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2009.01.054
- [54] MORI, S. ; CRAIN, B. J. ; CHACKO, V. P. ; VAN ZIJL, P. C.: Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. In: *Annals of neurology* 45 (1999), Nr. 2, S. 265–269
- [55] MOUSSAVI-BIUGUI, A. ; STIELTJES, B. ; FRITZSCHE, K. ; SEMMLER, W. ; LAUN, F. B.: Novel spherical phantoms for Q-ball imaging under in vivo conditions. In: *Magn Reson Med* 65 (2011), Nr. 1, S. 190–194. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.22602>. – DOI 10.1002/mrm.22602
- [56] NYQUIST, H.: Thermal agitation of electric charge in conductors. In: *Physical Review* 32 (1928), Nr. 1, S. 110–113

- [57] P. A. COOK, Y. BAI, S. NEDJATI-GILANI, K. K. SEUNARINE, M. G. HALL, G. J. PARKER, D. C. ALEXANDER: *Camino: Open-Source Diffusion-MRI Reconstruction and Processing*. 14th Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2006
- [58] PARKER, G. J. ; ALEXANDER, D. C.: Probabilistic anatomical connectivity derived from the microscopic persistent angular structure of cerebral tissue. In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360 (2005), Nr. 1457, S. 893–902. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2005.1639>. – DOI 10.1098/rstb.2005.1639
- [59] PELED, S. ; YESHURUN, Y.: Superresolution in MRI: application to human white matter fiber tract visualization by diffusion tensor imaging. In: *Magn Reson Med* 45 (2001), Nr. 1, S. 29–35. [http://dx.doi.org/10.1002/1522-2594\(200101\)45:1<29::AID-MRM1005>3.0.CO;2-Z](http://dx.doi.org/10.1002/1522-2594(200101)45:1<29::AID-MRM1005>3.0.CO;2-Z). – DOI 10.1002/1522-2594(200101)45:1<29::AID-MRM1005>3.0.CO;2-Z
- [60] PFEFFERBAUM, A. ; SULLIVAN, E. V.: Increased brain white matter diffusivity in normal adult aging: relationship to anisotropy and partial voluming. In: *Magn Reson Med* 49 (2003), Nr. 5, S. 953–961. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.10452>. – DOI 10.1002/mrm.10452
- [61] PULLENS, P. ; ROEBROECK, A. ; GOEBEL, R.: Ground truth hardware phantoms for validation of diffusion-weighted MRI applications. In: *J Magn Reson Imaging* 32 (2010), Nr. 2, S. 482–488. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22243>. – DOI 10.1002/jmri.22243
- [62] REISER, M. F. ; SEMMLER, W. ; HRICAK, H.: *Magnetic resonance tomography*. Springer, 2008
- [63] RINGMAN, J. M. ; O'NEILL, J. ; GESCHWIND, D. ; MEDINA, L. ; APOSTOLOVA, L. G. ; RODRIGUEZ, Y. ; SCHAFFER, B. ; VARPETIAN, A. ; TSENG, B. ; ORTIZ, F. ; FITTEN, J. ; CUMMINGS, J. L. ; BARTZOKIS, G.: Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. In: *Brain* 130 (2007), Nr. Pt 7, S. 1767–1776. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm102>. – DOI 10.1093/brain/awm102

- [64] SARRA, S. A.: Digital total variation filtering as postprocessing for Chebyshev pseudospectral methods for conservation laws. In: *Numerical Algorithms* 41 (2006), Nr. 1, S. 17–33
- [65] SMITH, S. M.: Fast robust automated brain extraction. In: *Hum Brain Mapp* 17 (2002), Nr. 3, S. 143–155. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.10062>. – DOI 10.1002/hbm.10062
- [66] SMITH, S. M. ; JENKINSON, M. ; JOHANSEN-BERG, H. ; RUECKERT, D. ; NICHOLS, T. E. ; MACKAY, C. E. ; WATKINS, K. E. ; CICCARELLI, O. ; CADER, M. Z. ; MATTHEWS, P. M. ; BEHRENS, T. E.: Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. In: *Neuroimage* 31 (2006), Nr. 4, S. 1487–1505. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
- [67] SMITH, S. M. ; JENKINSON, M. ; WOOLRICH, M. W. ; BECKMANN, C. F. ; BEHRENS, T. E. J. ; JOHANSEN-BERG, H. ; BANNISTER, P. R. ; LUCCA, M. d. ; DROBNJAK, I. ; FLITNEY, D. E. ; NIAZY, R. K. ; SAUNDERS, J. ; VICKERS, J. ; ZHANG, Y. Y. ; STEFANO, N. d. ; BRADY, J. M. ; MATTHEWS, P. M.: Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. In: *Neuroimage* 23 (2004), S. S208–S219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- [68] STEJSKAL, E. O.: Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow. In: *The journal of chemical physics* 43 (1965), S. 3597
- [69] STEJSKAL, E. O. ; TANNER, J. E.: Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. In: *The journal of chemical physics* 42 (1965), Nr. 1, S. 288
- [70] TORREY, H. C.: Bloch equations with diffusion terms. In: *Physical Review* 104 (1956), Nr. 3, S. 563
- [71] TOURNIER, J. D. ; CALAMANTE, F. ; GADIAN, D. G. ; CONNELLY, A.: Direct estimation of the fiber orientation density function from

- diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. In: *Neuroimage* 23 (2004), Nr. 3, S. 1176–1185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.037>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.07.037
- [72] TOURNIER, J. D. ; MORI, S. ; LEEMANS, A.: Diffusion tensor imaging and beyond. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 65 (2011), Nr. 6, S. 1532–1556
- [73] TUCH, D. S.: Q-ball imaging. In: *Magn Reson Med* 52 (2004), Nr. 6, S. 1358–1372. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.20279>. – DOI 10.1002/mrm.20279
- [74] VLAARDINGERBROEK, M. T. ; BOER, J. A.: *Magnetic resonance imaging: theory and practice*. Springer Verlag, 2003
- [75] VOS, S. B. ; JONES, D. K. ; VIERGEVER, M. A. ; LEEMANS, A.: Partial volume effect as a hidden covariate in DTI analyses. In: *Neuroimage* 55 (2011), Nr. 4, S. 1566–1576. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.048>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.01.048
- [76] WANG, Y. ; GUPTA, A. ; LIU, Z. ; ZHANG, H. ; ESCOLAR, M. L. ; GILMORE, J. H. ; GOUTTARD, S. ; FILLARD, P. ; MALTBIÉ, E. ; GERIG, G. ; STYNER, M.: DTI registration in atlas based fiber analysis of infantile Krabbe disease. In: *Neuroimage* 55 (2011), Nr. 4, S. 1577–1586. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.038>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2011.01.038
- [77] WEDEEN, J. van ; HAGMANN, P. ; TSENG, W. I. ; REESE, T. G. ; WEISSKOFF, R. M.: Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. In: *Magn Reson Med* 54 (2005), Nr. 6, S. 1377–1386. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.20642>. – DOI 10.1002/mrm.20642
- [78] WOOLRICH, M. W. ; JBABDI, S. ; PATENAUDE, B. ; CHAPPELL, M. ; MAKNI, S. ; BEHRENS, T. ; BECKMANN, C. ; JENKINSON, M. ; SMITH, S. M.: Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. In: *Neuroimage* 45 (2009), Nr. 1, S. S173–S186. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.055>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.10.055

- [79] YUSHKEVICH, P. A. ; ZHANG, H. ; SIMON, T. J. ; GEE, J. C.: Structure-specific statistical mapping of white matter tracts. In: *Neuroimage* 41 (2008), Nr. 2, S. 448–461. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.013>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.01.013
- [80] ZALESKY, A.: Moderating registration misalignment in voxelwise comparisons of DTI data: a performance evaluation of skeleton projection. In: *Magn Reson Imaging* 29 (2011), Nr. 1, S. 111–125. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2010.06.027>. – DOI 10.1016/j.mri.2010.06.027
- [81] ZHANG, H. ; AVANTS, B. B. ; YUSHKEVICH, P. A. ; WOO, J. H. ; WANG, S. ; MCCLUSKEY, L. F. ; ELMAN, L. B. ; MELHEM, E. R. ; GEE, J. C.: High-dimensional spatial normalization of diffusion tensor images improves the detection of white matter differences: an example study using amyotrophic lateral sclerosis. In: *IEEE Trans Med Imaging* 26 (2007), Nr. 11, S. 1585–1597. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2007.906784>. – DOI 10.1109/TMI.2007.906784
- [82] ZHANG, H. ; AWATE, S. P. ; DAS, S. R. ; WOO, J. H. ; MELHEM, E. R. ; GEE, J. C. ; YUSHKEVICH, P. A.: A tract-specific framework for white matter morphometry combining macroscopic and microscopic tract features. In: *Medical image analysis* 14 (2010), Nr. 5, S. 666–673. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2010.05.002>. – DOI 10.1016/j.media.2010.05.002
- [83] ZHANG, H. ; YUSHKEVICH, P. A. ; ALEXANDER, D. C. ; GEE, J. C.: Deformable registration of diffusion tensor MR images with explicit orientation optimization. In: *Med Image Anal* 10 (2006), Nr. 5, S. 764–785. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2006.06.004>. – DOI 10.1016/j.media.2006.06.004

Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei Prof. Dr. Uwe Oelfke dafür bedanken, dass er ohne zu zögern die Rolle des Doktorvaters übernommen hat.

Ebenso möchte ich Prof. Dr. Lothar Rudi Schad für seine Bereitschaft danken die Zweitkorrektur dieser Arbeit zu übernehmen.

Ein besonderer Dank geht an Frederik Laun, Bram Stieltjes und Klaus Maier-Hein, die mir immer mit Rat und Tat zu Seite standen und durch die ich sehr viel lernen konnte. Auch möchte ich mich für die schönen Stunden bei einem netten Grillabend oder auf dem Volleyballfeld bedanken.

An dieser Stelle geht ein herzliches Dankeschön an die gesamte Diffusionsgruppe für das außergewöhnliche gute Arbeitsklima.

Vielen Dank auch an meine Schwester Mirijam für die Korrektur, einiger, Kommafehler.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Frau bedanken, die mir in der anstrengenden Endphase der Doktorarbeit eine besondere Stütze war und am 27.08.2013 unsere Tochter Esther Esperança zur Welt gebracht hat. Ein Dankeschön auch an Esther dafür, dass ich die meisten Nächte durchschlafen durfte.

Erklärung

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.