

# INAUGURAL - DISSERTATION

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

vorgelegt von  
Dipl.-Phys. Andreas Lemke  
geboren in Taldy Kurgan

Tag der mündl. Prüfung: 29. Juni 2011



**Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie:  
Entwicklung von Messverfahren zur Analyse von  
Perfusions- und Restriktionseffekten**

Gutachter: Prof. Dr. Lothar Rudi Schad  
Prof. Dr. Wolfgang Schlegel



### **Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie: Entwicklung von Messverfahren zur Analyse von Perfusions- und Restriktionseffekten**

Die *in vivo* Diffusionsbildgebung ist ein komplexer Prozess, in dem der anscheinende Diffusionskoeffizient (*ADC*) unter Annahme freier Diffusion berechnet wird. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Methoden entwickelt, die eine differenziertere Analyse der mikroskopischen Prozesse in der Diffusionsbildgebung ermöglichen.

An einem 1,5 T Ganzkörper-Tomographen wurde der im gesunden Pankreas gemessene Signalabfall durch die Parameter  $f$  und  $D$  der inkohärenten Bewegungstheorie (IVIM) quantifiziert. Mit einer pulssequenzbasierten Blutunterdrückung wurde der Perfusionsanteil  $f$  signifikant vermindert, wodurch der Einfluss der Perfusion auf das Diffusionsexperiment erstmals im Menschen bewiesen werden konnte. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass  $f$  im Pankreaskarzinom signifikant reduziert ist ( $f = 8,6 \pm 4,6\%$  im Tumor vs.  $f = 25,0 \pm 6,2\%$  im gesunden Pankreas), wohingegen sich der Diffusionskoeffizient  $D$  kaum ändert ( $D = 1,15 \pm 0,22 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  vs.  $D = 1,13 \pm 0,46 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ). Dadurch ermöglicht  $f$  eine bessere Differenzierung des Pankreaskarzinoms ( $P < 0,05$ ) als der konventionelle *ADC*. Des Weiteren wurde ein Algorithmus für die Optimierung der Diffusionswichtungen ( $b$ -Werte) entwickelt, der die Stabilität des IVIM-Fits sowohl in Monte-Carlo-Simulationen als auch in *in vivo* Experimenten signifikant erhöht.

Mit einem 9,4 T MR-Tierscanner und einem Kryo-Spulensystem konnten Restriktionseffekte durch die Kurtosis-Bildgebung bei hohen  $b$ -Werten identifiziert werden. So war die anscheinende Kurtosis  $K_{app}$ , die ein Maß für die Abweichung von der gaußschen Diffusion darstellt, im ischämischen Gewebe einer Maus 24 h nach Verschluss der Koronararterie (MCAo) im Vergleich zum gesunden kontralateralen Gewebe signifikant erhöht ( $K_{app} = 1,25 \pm 0,10$  vs.  $K_{app} = 0,71 \pm 0,07$ ). Die Ergebnisse der zum ersten Mal gemessenen Diffusionszeitabhängigkeit  $K_{app}(\Theta)$  und  $D_{app}(\Theta)$  weisen auf eine wesentliche Änderung der Zellrestriktionen bei Ischämie hin. Zudem bestätigten Untersuchungen von Schlaganfallpatienten an einem 3 T Humanscanner die erhöhte Kurtosis im ischämischen Gewebe, wodurch die Möglichkeiten einer zusätzlichen Differenzierung innerhalb der Läsion deutlich wurden.

### **Diffusion weighted imaging: Development of novel methods for the quantification of perfusion and restriction effects**

Diffusion weighted imaging (DWI) is a complex process, in which the apparent diffusion coefficient (*ADC*) is calculated assuming free diffusion. In this work, novel methods were developed that facilitate a more specific analysis of the microscopic processes behind DWI.

The signal decay was measured in healthy pancreatic tissue using a 1.5 T MR-Scanner and the parameters  $f$  und  $D$  were quantified via the intra voxel incoherent motion (IVIM)-theory. The perfusion fraction  $f$  was reduced significantly using a pulse sequence with blood suppression. This verified the influence of the perfusion on the DWI-experiment for the first time in human. Additionally, it could be shown that  $f$  decreased significantly in pancreas carcinoma ( $f = 8.6 \pm 4.6\%$  in tumor vs.  $f = 25.0 \pm 6.2\%$  in healthy pancreas), whereas the diffusion coefficient  $D$  remained almost identical ( $D = 1.15 \pm 0.22 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  vs.  $D = 1.13 \pm 0.46 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ). Thus,  $f$  improved the differentiation of the pancreas carcinoma significantly compared to the ADC. Moreover, an optimization algorithm was developed that improves the stability of the IVIM-fit considerably in Monte-Carlo simulations as well as in *in vivo* experiments.

Using a 9.4 T animal scanner and a cryo-coil, restriction effects could be identified at high  $b$ -values with kurtosis imaging. The apparent kurtosis  $K_{app}$ , which indicates the deviation from the Gaussian diffusion, increased significantly in murine brain ischemic tissue 24 h after a transient occlusion of the middle cerebral artery (MCAo) compared to the healthy contralateral tissue ( $K_{app} = 1.25 \pm 0.10$  vs.  $K_{app} = 0.71 \pm 0.07$ ). The time dependence of  $K_{app}(\Theta)$  und  $D_{app}(\Theta)$  was investigated for the first time and indicated a considerable increase of restricted water diffusion in ischemia. Furthermore, the increased Kurtosis in the ischemic tissue was confirmed by a patient study using a 3 T human scanner and illustrated the possibilities of an additional differentiation within the lesion.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>5</b>
2.1	Kernspinresonanz . . . . .	5
2.1.1	Kernspin und magnetisches Moment . . . . .	5
2.1.1.1	Wechselwirkung mit einem statischen Magnetfeld . . . . .	6
2.1.1.2	Zeitentwicklung der Magnetisierung . . . . .	7
2.1.2	Hochfrequenz-Anregung . . . . .	8
2.1.3	Relaxation . . . . .	9
2.1.3.1	Ursachen der Relaxation . . . . .	9
2.1.3.2	Bloch-Gleichungen . . . . .	11
2.2	Magnetresonanzbildgebung . . . . .	11
2.2.1	Ortskodierung durch Gradienten . . . . .	12
2.2.2	Schichtselektion . . . . .	13
2.2.3	MR-Bildgebungssequenzen . . . . .	14
2.2.3.1	Spinecho . . . . .	14
2.2.3.2	Inversion-Recovery . . . . .	15
2.2.4	Bildkontrast . . . . .	16
2.2.5	Signal-zu-Rausch-Verhältnis . . . . .	17
2.3	Diffusionsbildgebung . . . . .	18
2.3.1	Freier Diffusionsprozess . . . . .	18
2.3.1.1	Random Walk und Diffusion . . . . .	18
2.3.1.2	Diffusionsgleichung und Ficksche Gesetze . . . . .	23
2.3.2	MR-Diffusionsmessung . . . . .	24
2.3.2.1	Modifikation der Blochgleichungen . . . . .	24
2.3.2.2	Bestimmung des Diffusionskoeffizienten . . . . .	27
2.3.3	Diffusion <i>in vivo</i> und der anscheinende Diffusionskoeffizient ( <i>ADC</i> ) . . . . .	28
2.3.3.1	Perfusion: Die IVIM-Theorie . . . . .	29
2.3.3.2	Eingeschränkte Diffusion . . . . .	29
2.3.3.3	Anisotrope Diffusion . . . . .	38
2.3.3.4	Zusammenfassung und Nomenklatur der benötigten Diffusionsparameter . . . . .	39
2.4	Anatomie und Physiologie . . . . .	41
2.4.1	Pankreaskarzinom . . . . .	41
2.4.2	Schlaganfall . . . . .	41
2.4.2.1	MCAo-Tiermodell . . . . .	44

<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>45</b>
3.1	Hardware . . . . .	45
3.1.1	MR-Scanner . . . . .	45
3.1.1.1	Humanscanner . . . . .	45
3.1.1.2	Tierscanner . . . . .	45
3.1.2	RF-Spulen . . . . .	46
3.1.2.1	Oberflächenspule . . . . .	47
3.1.2.2	Käfigspule . . . . .	48
3.1.2.3	Mehrkanalige Spulen . . . . .	48
3.1.2.4	Zweispulensysteme Humanscanner . . . . .	49
3.1.2.5	Zweispulensystem Tierscanner . . . . .	49
3.1.2.6	Kryo-Spule . . . . .	49
3.2	Pulssequenzen für DWI-Messungen . . . . .	50
3.2.1	Schemata der verwendeten Diffusionswichtungen . . . . .	50
3.2.1.1	Stejskal-Tanner . . . . .	50
3.2.1.2	STEAM . . . . .	50
3.2.1.3	TRSE . . . . .	51
3.2.1.4	Sinusgradienten . . . . .	52
3.2.2	Richtung der Diffusionsgradienten . . . . .	53
3.2.3	Signalaufnahme . . . . .	53
3.2.3.1	Echoplanare Bildgebung . . . . .	53
3.2.3.2	Partial-Fourier-Technik . . . . .	54
3.2.3.3	Parallele Bildgebung . . . . .	54
3.3	Analysemethoden . . . . .	56
3.3.1	Statistische Tests . . . . .	56
3.3.1.1	Wilcoxon-Test . . . . .	56
3.3.1.2	Friedman-Test . . . . .	56
3.3.1.3	ROC-Analyse . . . . .	56
3.3.2	Verwendete Software . . . . .	57
3.3.3	Histologie . . . . .	58
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>59</b>
4.1	Evaluation der IVIM-Theorie bei Diffusionsmessungen des Pankreas . . . . .	59
4.1.1	Quantitative Diffusionsmessung an gesunden Probanden . . . . .	59
4.1.2	Einfluss des vaskulären Signalanteils auf die IVIM-Parameter . . . . .	62
4.1.3	Einfluss der Relaxationszeiten auf die IVIM-Parameter . . . . .	65
4.1.4	Differenzierung des Pankreaskarzinoms von gesundem Pankreasgewebe . . . . .	66
4.1.5	Optimierung der $b$ -Wert-Verteilung für die IVIM-Bildgebung . . . . .	70
4.1.5.1	Monte-Carlo-Simulationen . . . . .	70
4.1.5.2	Optimierte $b$ -Wert-Verteilung für den niedrigen, mittleren und hohen Anteil der IVIM-Perfusion . . . . .	71
4.1.5.3	Optimierte $b$ -Wert-Verteilung für heterogenes Gewebe . . . . .	73
4.1.5.4	Vergleich zwischen den optimierten $b$ -Wert-Verteilungen und einer konventionell verwendeten Verteilung . . . . .	74
4.1.5.5	Vergleich zwischen den optimierten $b$ -Wert-Verteilungen und einer konventionell verwendeten Verteilung <i>in vivo</i> . . . . .	75

---

4.2	Restriktionseffekte bei Diffusionsmessungen des ischämischen Schlaganfalls . . . . .	81
4.2.1	Diffusionsmessung im Mausgehirn . . . . .	81
4.2.1.1	Vergleich des Tieftemperaturspulensystems mit dem Raumtemperaturspulensystem . . . . .	81
4.2.1.2	Diffusionsbildgebung bei Mäusen mit induziertem Schlaganfall . . . . .	87
4.2.1.3	Zeitverlauf der Diffusionsparameter . . . . .	94
4.2.1.4	Variation der Gradientenformen und der Diffusionszeit . . . . .	97
4.2.2	Diffusionsmessung bei Schlaganfallpatienten . . . . .	100
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>103</b>
5.1	Die IVIM-Bildgebung . . . . .	103
5.1.1	Wirkung des Blutkompartiments . . . . .	103
5.1.2	Stabilität der IVIM-Fits und optimale $b$ -Wert-Verteilungen . . . . .	105
5.1.3	Klinische Anwendung der IVIM-Bildgebung . . . . .	107
5.2	Restriktion im ischämischen Gewebe . . . . .	108
5.2.1	Mausmodell und konventionelle Diffusion im Schlaganfall . . . . .	108
5.2.2	Kurtosis-Bildgebung als Marker für Restriktionen . . . . .	109
5.2.3	Ursache des verminderten $ADC$ -Werts im ischämischen Schlaganfall . . . . .	111
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>115</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>119</b>

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Prinzip der Schichtselektion . . . . .	14
2.2	Prinzip und Sequenzschema der Spinecho-Sequenz . . . . .	15
2.3	Sequenzschema der Inversion-Recovery-Sequenz . . . . .	16
2.4	Freier Diffusionsprozess . . . . .	22
2.5	Prinzip der Signalabnahme durch Diffusion . . . . .	26
2.6	Stejskal-Tanner Pulssequenz . . . . .	27
2.7	Bestimmung des Diffusionskoeffizienten . . . . .	27
2.8	Bewegungsprozesse der Wassermoleküle in biologischem Gewebe . . . . .	28
2.9	Kurtosis verschiedener Funktionen . . . . .	34
2.10	MR-Signal und Kurtosis . . . . .	34
2.11	Verhältnis zwischen Geschwindigkeitskorrelationsfunktion und Diffusionsspektrum . . . . .	38
2.12	3D-Darstellung eines Pankreaskarzinoms . . . . .	42
2.13	MR-Bilder eines Ischämischen Schlaganfallpatienten . . . . .	43
2.14	Beschreibung der Tiermodells . . . . .	44
3.1	Abbildungen des 3 T Human- und 9,4 T Tierscanners . . . . .	47
3.2	Spulensysteme des 9,4 T Scanners . . . . .	51
3.3	Darstellung der Diffusionsrichtungen . . . . .	52
3.4	Sequenzschema einer Spinecho-EPI-Pulssequenz . . . . .	55
3.5	Darstellung einer ROC-Kurve . . . . .	57
4.1	Schichtaufnahmen eines Probanden . . . . .	60
4.2	IVIM-Parameterkarten . . . . .	61
4.3	Gemittelter Signalverlauf der 14 Probanden . . . . .	62
4.4	IVIM-Parameterkarten bei konstantem $D^*$ . . . . .	62
4.5	Pulssequenzschema der Blutunterdrückung . . . . .	63
4.6	EPI-Bilder mit und ohne Blutunterdrückung . . . . .	64
4.7	Einfluss der Blutunterdrückung auf den Signalabfall . . . . .	64
4.8	Einfluss der Echozeit auf den Signalabfall . . . . .	66
4.9	Parameterkarten einer gesunden Probandin . . . . .	67
4.10	Parameterkarten eines Patienten mit Pankreaskarzinom . . . . .	68
4.11	Signalabfall im Pankreaskarzinom und im gesunden Pankreas . . . . .	68
4.12	ROC-Kurve . . . . .	69
4.13	Fit-Genauigkeit als Funktion der Anzahl der optimierten $b$ -Werte . . . . .	72
4.14	Histogramme der $b$ -Wert-Verteilungen . . . . .	74
4.15	Vergleich des relativen Gesamtfehlers als Funktion des SNR . . . . .	76
4.16	Vergleich der IVIM-Parameterkarten . . . . .	77
4.17	Histogramme der IVIM-Parameter von $b_{ges}$ und $b_{Lit}$ . . . . .	79
4.18	Vergleich des Raumtemperaturspulensystems mit dem Kryo-Spulensystem . . . . .	83

---

4.19 Vergleich der $FA$ -Karten . . . . .	85
4.20 Vergleich der Kurtosis-Karten . . . . .	86
4.21 MR-Bilder einer Maus mit MCAo . . . . .	87
4.22 Histologische Analyse 24 nach MCAo . . . . .	89
4.23 $FA$ -Karten bei Ischämie . . . . .	90
4.24 Kurtosis-Bildgebung bei Ischämie . . . . .	90
4.25 Unterschiedliche Entwicklung der Ischämie . . . . .	91
4.26 Histologische Analyse einer heterogenen Läsion . . . . .	92
4.27 IVIM-Bildgebung bei Ischämie . . . . .	93
4.28 MR-Parameterkarten bei verschiedenen Zeitpunkten nach MCAo . . . . .	95
4.29 Histologie 14 Tage nach MCAo . . . . .	96
4.30 Zeitverlauf der MR-Parameter nach MCAo . . . . .	96
4.31 $K_{app}$ und $D_{app}$ als Funktion der effektiven Diffusionszeit . . . . .	99
4.32 MR-Bilder eines Schlaganfallpatienten . . . . .	101

## Tabellenverzeichnis

2.1	$T_1$ - und $T_2$ -Zeiten bei 1,5 $T$ und 3,0 $T$ . . . . .	10
3.1	Gradientenleistung der MR-Scanner in x- und y-Richtung . . . . .	46
4.1	Abhängigkeit der IVIM-Parameter von der Echozeit . . . . .	66
4.2	Diffusionsparameter bei Patienten mit Pankreaskarzinom und gesunden Probanden	69
4.3	Ergebnisse der ROC-Analyse . . . . .	69
4.4	Liste der $b$ -Wert-Verteilungen . . . . .	73
4.5	Quantitativer Vergleich der IVIM-Parameter von $b_{ges}$ und $b_{Lit}$ . . . . .	78
4.6	Vergleich des SNR zwischen den beiden Spulensystemen . . . . .	84
4.7	Diffusionsparameter im ischämischen und gesunden Gewebe . . . . .	92
4.8	Kurtosis und Diffusion in Abhängigkeit von der Gradientenform . . . . .	98
4.9	$K_{app}$ und $D_{app}$ bei Schlaganfallpatienten . . . . .	101

# 1 Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nichtinvasives Schnittbildverfahren, was sich in den letzten Jahren in der diagnostischen Bildgebung stark verbreiten konnte. Diese Technik nutzt die Magnetisierbarkeit von Spin-Ensembles im Körpergewebe und kommt dabei im Gegensatz zur Computertomographie (CT) sowie den nuklearmedizinischen Messverfahren Single Photon Emission Tomography (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ohne ionisierende Strahlung aus. Zusätzlich zum hohen Weichteilkontrast, der sich durch die jeweiligen Relaxationszeiten der Magnetisierung des Gewebes ergibt, ermöglicht die MRT die Darstellung von funktionellen Prozessen wie beispielsweise der Perfusion [Barbier01] oder dem Sauerstoffverbrauch [Haacke97].

Eine weiterer Prozess der mithilfe der Magnetresonanz (MR) untersucht werden kann, ist die Selbstdiffusion der Wassermoleküle. Die diffusionsgewichtete MR wurde schon 1965 von Stejskal und Tanner vorgeschlagen [Stejskal65] und bietet die Möglichkeit, Informationen auf zellulärer Ebene vollständig nichtinvasiv zu erhalten. So wird beispielsweise die Bewegung der Moleküle durch Zellmembrane oder Makromoleküle eingeschränkt und erlaubt somit nicht nur Rückschlüsse auf die Viskosität des Zellplasmas sondern, auch auf mikroskopische Strukturen.

Die erste klinische Anwendung der Diffusionsbildgebung (Diffusion Weighted Imaging, DWI) ergab sich vor etwa 20 Jahren und wurde durch schnellere Gradientensysteme der MR-Scanner und durch die Differenzierung des ischämischen Schlaganfalls in der akuten Phase [Moseley90a] ermöglicht. Kurz nach Einsetzen der Symptome fällt der gemessene Diffusionskoeffizient im ischämischen Gewebe auf 30-50 % seines Ausgangswerts ab und erlaubt damit eine Abgrenzung, die mit anderen Kontrasten kaum möglich ist [Huisman03]. Obwohl diese Entdeckung seitdem eine große Bedeutung für die klinische Anwendung hat, sind die Ursachen, die zu der Abnahme des Diffusionskoeffizienten führen, immer noch nicht geklärt. So existieren mehrere plausible Erklärungsversuche wie z. B. ein Anstieg des intrazellulären Raums durch Anschwellen der Zellen [Moseley90b], eine Änderung der Membranpermeabilität [Harkins09] oder eine erhöhte Viskosität im intrazellulären Raum [vanderToorn96].

Eine weitere Verbesserung der Scannertechnologie, wie z. B. durch die parallele Bildgebung, erlaubte in den letzten Jahren den Einsatz der Diffusionsbildgebung im Abdomen, welche zuvor aufgrund der starken Atembewegung kaum möglich war. Seitdem stieg die Anzahl der Untersuchungen und es konnte gezeigt werden, dass die DWI die Detektion einer Vielzahl von un-

terschiedlichen Tumoren erlaubt [Koh07] und sogar zur Ganzkörperuntersuchungen verwendet werden kann [Takahara04]. Die Anwendung der DWI im Pankreas könnte für die Früherkennung des Pankreaskarzinoms besonders wichtig sein, da die Sterblichkeitsrate sehr hoch ist und bisher keine geeigneten Vorsorgeuntersuchungen existieren [Klapman08]. Außerdem erlauben die konventionellen Kontraste der MRT nur eine unzureichende Differenzierung des Pankreaskarzinoms von der chronischen Pankreatitis. Erste Publikationen berichten von einem, verglichen mit dem gesunden Pankreas, verminderten Diffusionskoeffizienten im Pankreaskarzinom ([Matsuki07], [Muraoka08]) und erklären die Beobachtung mit der höheren Zelldichte im Tumor.

Jedoch wird bei fast allen Anwendungen der Diffusionskoeffizient durch ein vereinfachtes Modell berechnet, welches von freier Diffusion und damit von einem gaußförmigen Propagator ausgeht. Dieser anscheinende Diffusionskoeffizient ( $ADC$ ) kann die Komplexität der Bewegung der Wassermoleküle im Gewebe nicht vollständig beschreiben, was auch schon in mehreren Untersuchungen am Gehirn gezeigt wurde ([Niendorf96], [Assaf98]). Ein interessanter neuerer Ansatz versucht dieses vereinfachte Modell zu erweitern und Einschränkungen der Diffusion durch die Kurtosis des Diffusionspropagators zu beschreiben [Jensen05]. Diese Größe stellt die Abweichung des Propagators von der Gaußfunktion dar und kann im Idealfall durch die Akquisition von Bildern mit hohen Diffusionswichtungen ( $b$ -Werten) berechnet werden.

Eine weitere Möglichkeit um Informationen über Einschränkungen zu erhalten, ist die Abhängigkeit der Diffusionsparameter von der Diffusionszeit bei konstantem  $b$ -Wert zu messen. Falls starke Einschränkungen existieren, stoßen mit zunehmender Zeit immer mehr Wassermoleküle an die Begrenzung, wodurch sich die Ausbreitungslänge verkürzt und sich der gemessene Diffusionskoeffizient verringert. Die Applikation von kurzen Diffusionszeiten ist jedoch problematisch, da die Diffusionswichtung bei den konventionellen Verfahren von der dritten Potenz der zur Verfügung stehenden Diffusionszeit abhängt. Deshalb sind zum einen Diffusionssequenzen mit oszillierenden Diffusionsgradienten nötig [Does03] und zum anderen starke Diffusionsgradienten, wie sie z. B. bei einem Tierscanner erreicht werden, um eine entsprechende Diffusionswichtung auch bei kurzen Diffusionszeiten zu erreichen.

Ein anderer Ansatz beschäftigt sich mit dem Einfluss der Perfusion auf die DWI-Messung. Die inkoherente Bewegungstheorie (Intra Voxel Incoherent Motion, IVIM) sagt einen zusätzlichen Signalabfall in der Diffusionswichtung aufgrund der inkohärenten Bewegung der Wassermoleküle durch den Blutfluss in den Kapillaren voraus [Le Bihan88]. Diese Bewegung ist im Vergleich zur Diffusionsbewegung wesentlich schneller, weshalb die zusätzliche Komponente vor allem bei niedrigen  $b$ -Werten zu beobachten sein sollte. Obwohl die Theorie schon 1988 postuliert wurde, konnte ein eindeutiger Nachweis im Menschen bisher nicht gegeben und der Ursprung des zusätzlichen Signalabfalls nicht eindeutig geklärt werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die mikroskopischen Prozesse in der Diffusionsbildgebung, welche eine Veränderung des  $ADC$ -Werts bewirken, zu untersuchen, um dann die Erkenntnisse für die

klinische Diagnostik einzusetzen. Zu diesem Zweck sollen zuerst verschiedene Diffusionstechniken wie die Kurtosis-Bildgebung und die Variation der Diffusionszeiten implementiert und anschließend im ischämischen Schlaganfall analysiert werden. Da solch umfangreiche Messungen bei einem Patienten nicht möglich sind und auch die maximale Gradientenamplitude beim Humanscanner limitiert ist, sollen die Experimente an einem Mausmodell und einem speziellen Tierscanner durchgeführt werden. Des Weiteren soll die IVIM-Bildgebung bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Pankreaskarzinom angewendet und spezielle Methoden entwickelt werden, die den Einfluss der Perfusion untersuchen.



## 2 Grundlagen

### 2.1 Kernspinresonanz

Die Kernspinresonanz (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) basiert auf den unterschiedlichen Energieniveaus eines Atomkerns im Magnetfeld und wurde 1946 von Bloch und Purcell entdeckt, wofür sie 1952 den Nobelpreis erhielten ([Bloch46], [Purcell46]). Dieses Kapitel bietet eine kurze Beschreibung der wichtigsten physikalischen Grundlagen der NMR. Eine ausführliche Behandlung findet sich in [Abragam61].

#### 2.1.1 Kernspin und magnetisches Moment

Die einzelnen Nukleonen eines Atomkerns tragen Bahndrehimpulse und intrinsische Spins, die sich nach bestimmten Regeln zum Gesamtspin  $\mathbf{I}$  eines Kerns zusammensetzen. Dabei besitzen nur diejenigen Kerne einen Gesamtspin ungleich Null, welche eine ungerade Anzahl an Protonen oder eine ungerade Anzahl an Neutronen aufweisen [Haken03].

In der quantenmechanischen Beschreibung wird der Kernspin durch den Operator  $\hat{\mathbf{I}}$  ausgedrückt. Die Operatoren  $\hat{\mathbf{I}}^2$  und  $\hat{\mathbf{I}}_z$  (z-Komponente von  $\hat{\mathbf{I}}$ ) kommutieren miteinander, so dass die Eigenzustände  $|I, m\rangle$  eine vollständige Basis bilden und durch die beiden Quantenzahlen  $I$  und  $m$  eindeutig bestimmt werden. Die dazugehörigen Eigenwertgleichungen lauten:

$$\hat{\mathbf{I}}^2 |I, m\rangle = \hbar^2 I(I + 1) |I, m\rangle \quad (2.1)$$

$$\hat{\mathbf{I}}_z |I, m\rangle = m |I, m\rangle, \quad m = -I, -I + 1, \dots, I - 1, I \quad (2.2)$$

Für den Betrag des Kernspins gilt dann

$$|\hat{\mathbf{I}}| = \hbar \sqrt{I(I + 1)}. \quad (2.3)$$

Bei Kernen mit gerader Protonen- und gerader Neutronenzahl ist  $I = 0$  und beim Wasserstoffkern  ${}^1\text{H}$  ist  $I = \frac{1}{2}$ .

Aus jedem nichtverschwindenden Kernspin  $\mathbf{I}$  resultiert ein magnetisches Kernmoment  $\boldsymbol{\mu}$

$$\boldsymbol{\mu} = \mathbf{I}\gamma. \quad (2.4)$$

Hierbei stellt  $\gamma$  das Gyromagnetische Verhältnis dar.

### 2.1.1.1 Wechselwirkung mit einem statischen Magnetfeld

Die Wechselwirkung eines magnetischen Moments mit einem äußeren Magnetfeld wird durch den Hamiltonoperator

$$\hat{H} = -\hat{\boldsymbol{\mu}}\mathbf{B} = -\gamma\hat{\mathbf{I}}\mathbf{B} \quad (2.5)$$

beschrieben. Im Fall eines zeitunabhängigen Magnetfeldes in  $z$ -Richtung  $\mathbf{B} = (0,0,B_0)$  vereinfacht sich  $\hat{H}$  zu:

$$\hat{H} = -\gamma\hat{I}_z B_0 \quad (2.6)$$

Da  $\hat{H}$  und  $\hat{\mathbf{I}}$  miteinander kommutieren und somit simultane Eigenzustände besitzen, können die Eigenwerte  $E_m$  durch die Eigenwertgleichungen 2.1 und 2.2 berechnet werden.

$$\begin{aligned} \hat{H} |I,m\rangle &= E_m |I,m\rangle \\ E_m &= -\gamma\hbar m B_0 \end{aligned} \quad (2.7)$$

Die Energiedifferenz zwischen zwei beliebigen, benachbarten Energieniveaus beträgt in diesem Fall

$$\Delta E_m = E_m - E_{m-1} = \gamma\hbar B_0 = \hbar\omega_0 \quad (2.8)$$

und ist proportional zur Larmorfrequenz

$$\omega_0 = \gamma B_0. \quad (2.9)$$

Bei der Einstrahlung einer zur Magnetfeldrichtung senkrechten elektromagnetischen Welle der Frequenz  $\nu_0 = \frac{\omega_0}{2\pi}$  werden Übergänge zwischen den Energieniveaus (Zeeman-Niveaus) induziert. So beträgt die Larmorfrequenz des Wasserstoffkerns ca. 128 MHz bei  $B_0 = 3$  T.

Wird eine Probe mit  $N$  Kernspins innerhalb eines Volumens  $V$  in ein äußeres Magnetfeld gebracht, ergeben sich die Besetzungswahrscheinlichkeiten der Zeeman-Niveaus  $p_m$  im thermischen Gleichgewicht nach der Boltzmann-Statistik

$$p_m = \frac{e^{-E_m/kT}}{\sum_{m=-I}^I e^{-E_m/kT}} = \frac{e^{\gamma\hbar m B_0/kT}}{\sum_{m=-I}^I e^{\gamma\hbar m B_0/kT}}. \quad (2.10)$$

Bei Körpertemperatur ( $T = 310$  K) ergibt sich eine relative Besetzungszahldifferenz von unge-

fähr

$$\frac{N_{-\frac{1}{2}} - N_{\frac{1}{2}}}{N_{ges}} \approx 2 * 10^{-6} \quad \text{bei } B_0 = 3 \text{ T.} \quad (2.11)$$

Durch die hohe Anzahl an  $^1H$ -Kernen wird trotz dieses kleinen Wertes eine makroskopische Magnetisierung  $\mathbf{M}$  beobachtet

$$\mathbf{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \langle \hat{\boldsymbol{\mu}}_i \rangle = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \gamma \langle \hat{\mathbf{I}}_i \rangle. \quad (2.12)$$

Die Erwartungswerte der x- und y-Komponenten des Kernspins verschwinden, so dass die makroskopische Magnetisierung parallel zum äußeren Magnetfeld ist. Die Magnetisierung im thermischen Gleichgewicht  $M_0$  ist

$$M_0 = \frac{N\gamma\hbar}{V} \sum_{m=-I}^{+I} mp_m = \frac{N\gamma\hbar}{V} \frac{\sum_{m=-I}^{+I} m e^{\frac{m\hbar\omega_0}{kT}}}{\sum_{m=-I}^{+I} e^{\frac{m\hbar\omega_0}{kT}}}. \quad (2.13)$$

Dies wird in der Hochtemperaturnäherung  $kT \gg \gamma\hbar B_0$  zum Curie-Gesetz

$$M_0 \approx \frac{N}{V} \frac{I(I+1)\gamma^2\hbar^2}{3kT} B_0. \quad (2.14)$$

Das in der NMR beobachtete Signal ist damit proportional zum statischen Magnetfeld  $B_0$ , zur lokalen Spindichte  $\frac{N}{V}$  und zum Quadrat des Gyromagnetischen Verhältnisses. Da der Wasserstoffkern das größte  $\gamma$  aller stabilen Kerne besitzt ( $\gamma = 2,675 \cdot 10^8 \frac{\text{rad}}{\text{T}\cdot\text{s}}$ ) und der Anteil des Wassers im Menschen sehr hoch ist, eignet sich dieser besonders gut für die MR-Bildgebung.

### 2.1.1.2 Zeitentwicklung der Magnetisierung

Der Erwartungswert des magnetischen Moments kann durch den Kommutator mit dem Hamiltonoperator  $\hat{H}$  berechnet werden.

$$\frac{d\langle \hat{\boldsymbol{\mu}}(t) \rangle}{dt} = \left\langle -\frac{i}{\hbar} [\hat{\boldsymbol{\mu}}(t), \hat{H}(t)] \right\rangle \quad (2.15)$$

Aus Gl. 2.5 und der Summation über alle Spins im Volumen (siehe Gl. 2.12) ergibt sich

$$\frac{d\mathbf{M}(t)}{dt} = \mathbf{M}(t) \times \gamma \mathbf{B}(t) \quad (2.16)$$

für ein beliebiges Magnetfeld  $\mathbf{B}(t)$ . Dabei handelt es sich um die klassische Kreisgleichung. Für ein konstantes Magnetfeld  $\mathbf{B} = (0,0,B_0)$  in z-Richtung ergibt sich schließlich

$$\begin{aligned} M_x(t) &= M_x(0) \cos(\omega_0 t) + M_y(0) \sin(\omega_0 t) \\ M_y(t) &= -M_x(0) \sin(\omega_0 t) + M_y(0) \cos(\omega_0 t) \\ M_z(t) &= M_z(0). \end{aligned} \quad (2.17)$$

Die Magnetisierung präzediert bei nichtverschwindenden Komponenten in x- oder y-Richtung mit der Larmorfrequenz  $\omega_0 = \gamma B_0$  um eine Achse in Richtung des äußeren Magnetfeldes. Im Gleichgewicht gilt jedoch  $M_x(0) = M_y(0) = 0$  und die Magnetisierung zeigt ausschließlich in z-Richtung.

### 2.1.2 Hochfrequenz-Anregung

Mithilfe von Hochfrequenzstrahlung kann die makroskopische Magnetisierung  $\mathbf{M}$  aus ihrer Gleichgewichtsposition ausgelenkt werden. Dabei werden Photonen der Energie  $\Delta E = \hbar\omega_0$  eingestrahlt um Übergänge zwischen den Zeeman-Niveaus zu induzieren. Die Dynamik der HF-Anregung wird im Folgenden klassisch beschrieben, da  $\mathbf{M}$  auch als klassischer Vektor betrachtet werden kann. Des Weiteren wird eine zirkular polarisierte elektromagnetische Welle der Frequenz  $\omega_1$  angenommen

$$\mathbf{B}_1 = B_1 \begin{pmatrix} \cos(\omega_1 t) \\ \sin(\omega_1 t) \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (2.18)$$

Aus Gl. 2.16 lässt sich nun die Bewegungsgleichung der Magnetisierung in einem konstanten Feld  $\mathbf{B}_0 = (0,0,B_0)^\top$  berechnen:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}\mathbf{M} &= \gamma\mathbf{M} \times \mathbf{B} \\ &= \gamma\mathbf{M} \times (\mathbf{B}_0 + \mathbf{B}_1) \\ &= \gamma\mathbf{M} \times \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_1 t) \\ B_1 \sin(\omega_1 t) \\ B_0 \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (2.19)$$

Durch Transformation in ein rotierendes Koordinatensystem mit der Winkelgeschwindigkeit  $\boldsymbol{\Omega}$  erhält man unter Verwendung von Gl. 2.16

$$\left( \frac{d}{dt}\mathbf{M} \right)' = \gamma\mathbf{M} \times \left( \mathbf{B} - \frac{\boldsymbol{\Omega}}{\gamma} \right). \quad (2.20)$$

Das Koordinatensystem wird durch  $\mathbf{\Omega} = (0,0,\omega_1)^\top$  so gewählt, dass  $\mathbf{M}$  stationär wird

$$\left(\frac{d}{dt}\mathbf{M}\right)' = \gamma\mathbf{M}' \times \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 - \frac{\omega_1}{\gamma} \end{pmatrix} = \gamma\mathbf{M}' \times \mathbf{B}_{eff}. \quad (2.21)$$

Die Magnetisierung rotiert somit im rotierenden System um die Achse des effektiven Magnetfeldes  $\mathbf{B}_{eff}$  mit der Frequenz  $\omega_{eff} = |\gamma\mathbf{B}_{eff}|$ . Ist die Frequenz des HF-Feldes gleich der Larmorfrequenz (Resonanzbedingung), so bleibt wegen  $B_0 = \frac{\omega_0}{\gamma}$  nur die x-Komponente von  $B_{eff}$  übrig: Die Magnetisierung präzediert dann mit der Frequenz  $\omega_1 = \gamma B_1$  um die x'-Achse, das heißt um die x-Achse im rotierenden System

$$\left(\frac{d}{dt}\mathbf{M}\right)' = \gamma\mathbf{M}' \times \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (\text{in Resonanz}).$$

Wird der HF-Puls aus Gl. 2.18 über die Zeitspanne  $t_p$  mit Resonanzfrequenz  $\omega_0$  eingestrahlt, so kann die im Gleichgewicht in z-Richtung zeigende Magnetisierung  $\mathbf{M}$  um einen festen Winkel

$$\alpha = \omega_0 t_p = \gamma B_1 t_p \quad (2.22)$$

um die x'-Achse gedreht werden. Dieser sogenannte Flipwinkel kann durch Variation der Pulsamplitude und -dauer angepasst werden.

Wird der Puls abgeschaltet, so gelten für  $\mathbf{M}$  die Bewegungsgleichungen 2.17 und die Magnetisierung präzediert mit der Larmorfrequenz um die  $\mathbf{B}_0$ -Achse. Durch die Rotation der transversalen Komponente  $\mathbf{M}_\perp$  kann somit ein Induktionssignal in einer Empfangsspule erzeugt werden, welches die Messgröße in der NMR darstellt.

## 2.1.3 Relaxation

### 2.1.3.1 Ursachen der Relaxation

Aufgrund der thermischen Bewegung in der Probe führt die Wechselwirkung zwischen den Spins zu einem statistisch fluktuierenden, lokalen Magnetfeld. Dies bewirkt eine Änderung der Magnetisierung und wird als Relaxation bezeichnet.

**Longitudinale Relaxationszeit  $T_1$**

Die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  charakterisiert den Aufbau der Longitudinalmagnetisierung  $M_z$  hin zur Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$ . Hierbei induziert die Querkomponente des fluktuierenden Magnetfeldes Übergänge zwischen den Zeeman-Niveaus und verursacht damit den Aufbau der Gleichgewichtsmagnetisierung. Die für einen solchen Prozess benötigte (Absorption) bzw. freiwerdende (Emission) Energie stammt aus der Umgebung der Probe. Die Umgebung kann beispielsweise die Schwingungsenergie eines Kristallgitters sein, weshalb dieser Prozess auch als Spin-Gitter Relaxation bezeichnet wird.

### Transversale Relaxationszeit $T_2$

Die Komponente der Transversalmagnetisierung nimmt exponentiell mit der transversalen Relaxationszeit  $T_2$  ab. Nach einem  $90^\circ$ -HF-Puls existiert eine kohärente transversale Magnetisierung. Über die Wechselwirkung zwischen den Spins kommt es zu einem irreversiblen Verlust der Phasenkohärenz. Zusätzlich zum Verlust der Kohärenz durch die Spin-Gitter Relaxation erfährt jeder Spin ein fluktuierendes Feld in  $z$ -Richtung, wodurch die Präzessionsrate und damit auch die Phase verändert wird. Dieser Relaxationsprozess, der als Spin-Spin Relaxation bezeichnet wird, ist ein reiner Entropie-Effekt und es findet kein Energieaustausch mit der Umgebung statt.

### $T_2^*$ -Relaxation

Aufgrund von Inhomogenitäten des Grundmagnetfelds  $\Delta B_0$  ergibt sich ein schnellerer Zerfall des MR-Signals als durch die  $T_2$ -Relaxation. Wie bei den zeitlich fluktuierenden Feldern bewirken die zeitunabhängigen Felder  $\Delta B_0$  eine zusätzliche Phase und den sog.  $T_2'$ -Relaxationsprozess. Die zeitliche Konstanz von  $\Delta B_0$  ermöglicht durch eine Inversion der Phase den  $T_2'$ -Relaxationsprozess umzukehren und ist damit im Gegensatz zum  $T_2$ -Relaxationsprozess reversibel. Die gesamte Dephasierung der Transversalmagnetisierung wird durch den  $T_2^*$ -Zerfall beschrieben.

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.23)$$

Die Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  sind für verschiedene Gewebe in Tabelle 2.1 angegeben.

	1,5 T		3 T	
	$T_1$ [ms]	$T_2$ [ms]	$T_1$ [ms]	$T_2$ [ms]
Pankreas [Stanisz05]	$584 \pm 14$	$46 \pm 6$	$725 \pm 71$	$43 \pm 7$
Blut [deBazelaire04]	$1441 \pm 120$	$290 \pm 30$	$1932 \pm 85$	$275 \pm 50$
Zerebrospinalflüssigkeit [Haacke99]	4500	2200	-	-
Weißer Gehirnschicht [Stanisz05]	$884 \pm 50$	$72 \pm 4$	$1084 \pm 45$	$69 \pm 3$
Graue Gehirnschicht [Stanisz05]	$1124 \pm 50$	$95 \pm 8$	$1820 \pm 114$	$99 \pm 7$

**Tabelle 2.1:**  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten bei 1,5 T und 3,0 T.

### 2.1.3.2 Bloch-Gleichungen

Diese Relaxationseffekte wurden von Bloch [Bloch46] durch zusätzliche Terme in den Bewegungsgleichungen 2.17 berücksichtigt

$$\begin{aligned}\frac{dM_x}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1}.\end{aligned}\tag{2.24}$$

Diese empirisch gefundenen Gleichungen können durch Einführen der komplexen Transversalmagnetisierung

$$M_{\perp} = M_x + iM_y$$

vereinfacht werden. Die Lösungen dieser Gleichung beschreibt bei Anwesenheit eines konstanten Magnetfeldes  $\mathbf{B} = (0,0,B_0)^{\top}$

$$\begin{aligned}M_{xy}(t) &= M_{xy}(0)e^{i\omega_0 t} e^{-\frac{t}{T_2}} \\ M_z(t) &= M_0 - (M_0 - M_z(0))e^{-\frac{t}{T_1}}\end{aligned}\tag{2.25}$$

das Verhalten der Magnetisierung nach Einstrahlen eines HF-Pulses. Dies wird als Freier Induktionszerfall (Free Induction Decay, FID) bezeichnet. Befindet sich die Magnetisierung z. B. nach einem  $\frac{\pi}{2}$ -Puls in der x-y-Ebene, so präzediert die Transversalmagnetisierung mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$  um die  $B_0$ -Achse und zerfällt dabei gemäß  $e^{-\frac{t}{T_2}}$ , wohingegen sich die Longitudinalmagnetisierung gemäß  $1 - e^{-\frac{t}{T_1}}$  wiederherstellt.

## 2.2 Magnetresonanzbildung

In diesem Kapitel wird kurz erläutert, wie das NMR-Signal zur Bildgebung verwendet werden kann. Eine ausführliche Darstellung findet sich z. B. in [Vlaardingerbroek03].

### 2.2.1 Ortskodierung durch Gradienten

Die Ortskodierung der MRT basiert auf Gradientenfeldern (ortsabhängige Zusatzmagnetfelder). So erzeugt ein räumlich linearer Gradient

$$\mathbf{G}(t) = \begin{pmatrix} G_x(t) \\ G_y(t) \\ G_z(t) \end{pmatrix}$$

ein Gradientenfeld

$$\mathbf{B}'(\mathbf{x}, t) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ G_x(t)x + G_y(t)y + G_z(t)z \end{pmatrix},$$

das in Richtung des äußeren Feldes  $\mathbf{B}_0 = (0, 0, B_0)^\top$  zeigt. Dies bewirkt eine Zeit- und Ortsabhängigkeit des zuvor statischen Magnetfeldes

$$\mathbf{B}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{B}_0 + \mathbf{B}'(\mathbf{x}, t) = \mathbf{B}_0 + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \mathbf{G}(t) \cdot \mathbf{x} \end{pmatrix}.$$

Als Konsequenz davon ist auch die Resonanzfrequenz des Kernspins ortsabhängig

$$\omega(\mathbf{x}, t) = \gamma |\mathbf{B}(\mathbf{x}, t)| = \gamma (B_0 + \mathbf{G}(t) \cdot \mathbf{x}). \quad (2.26)$$

Abhängig von der Position akkumulieren sich somit unterschiedliche Phasen nach einem  $90^\circ$ -Puls, falls das Feld  $\mathbf{G}$  während der Zeit  $\Delta t$  eingeschaltet ist

$$\phi(\mathbf{x}, \Delta t) = \int_0^{\Delta t} \omega(\mathbf{x}, t') dt' = -\gamma B_0 \Delta t - \gamma \int_0^{\Delta t} \mathbf{G}(t') \cdot \mathbf{x} dt' = -\phi_0 - \mathbf{k} \cdot \mathbf{x}, \quad (2.27)$$

wobei

$$\mathbf{k}(\Delta t) = \gamma \int_0^{\Delta t} \mathbf{G}(t') dt' \quad (2.28)$$

und  $\phi_0 = \gamma B_0 \Delta t$  ist. Nach Abschalten des Gradienten rotieren wieder alle Spins mit  $\omega_0$ , besitzen aber ortsabhängige Phasenverschiebungen  $\phi(\mathbf{x})$ .

Der komplexe Signalbeitrag eines Spinpaketes  $s(\mathbf{x}, t)$  lässt sich unter Vernachlässigung von Re-

laxationseffekten schreiben als

$$\begin{aligned} s(\mathbf{x}, t) &\propto |M_{\perp}(\mathbf{x})| \cos(\omega_0 t + \phi(\mathbf{x})) + i |M_{\perp}(\mathbf{x})| \sin(\omega_0 t + \phi(\mathbf{x})) \\ &= |M_{\perp}(\mathbf{x})| e^{i(\omega_0 t + \phi(\mathbf{x}))} \end{aligned} \quad (2.29)$$

Das komplexe Gesamtsignal  $s_{ges}$  ergibt sich als Summe bzw. Integral aller Signalbeiträge über das Probevolumen

$$s_{ges}(t) = \int s(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x} \propto \int |M_{\perp}(\mathbf{x})| e^{i(\omega_0 t + \phi(\mathbf{x}))} d\mathbf{x} = \int |M_{\perp}(\mathbf{x})| e^{i(\omega_0 t - \phi_0 - \mathbf{k} \cdot \mathbf{x})} d\mathbf{x}.$$

Die ersten beiden Terme in der Exponentialfunktion hängen nicht von  $\mathbf{x}$  ab und können daher vor das Integral gezogen werden

$$s_{ges}(\mathbf{k}) \propto e^{i(\omega_0 t - \phi_0)} \int |M_{\perp}(\mathbf{x})| e^{-i\mathbf{k} \cdot \mathbf{x}} d\mathbf{x}. \quad (2.30)$$

Das Gesamtsignal ist somit proportional zur Fouriertransformation von  $|M_{\perp}(\mathbf{x})|$ . Wird das Signal bei mehreren  $\mathbf{k}$ -Werten aufgenommen, so kann über eine Fourier-Rücktransformation ein räumlich aufgelöstes Bild der Transversalmagnetisierung berechnet werden

$$|M_{\perp}(\mathbf{x})| \propto \int s_{ges}(\mathbf{k}) e^{-i\mathbf{k} \cdot \mathbf{x}} d\mathbf{k}. \quad (2.31)$$

Dieses ist proportional zur Gleichgewichtsmagnetisierung und damit proportional zur Protonendichte  $N/V$ . Der sog.  $\mathbf{k}$ -Raum kann über Variation des Gradientenfeldes  $\mathbf{G}$  und der Gradientendauer  $\Delta t$  abgetastet werden.

### 2.2.2 Schichtselektion

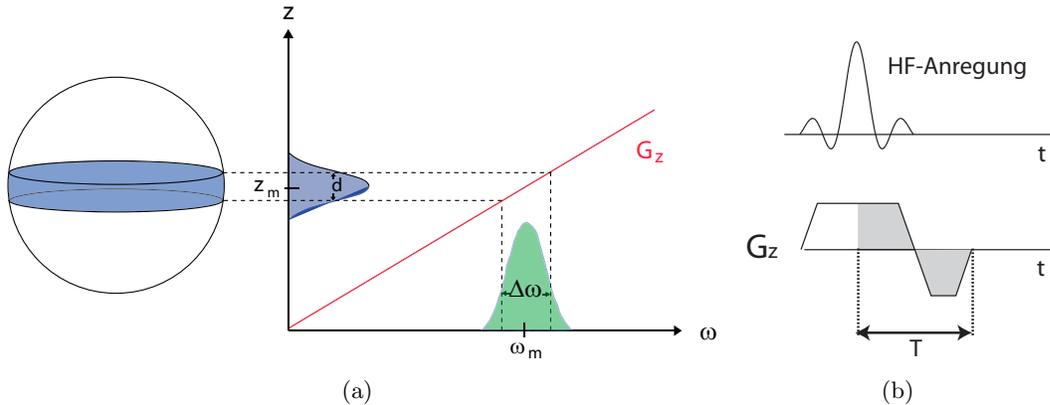
Um ein Bild einer bestimmten Schicht des Probenvolumens zu erstellen, besteht die Möglichkeit einer schichtselektiven Anregung. Zu diesem Zweck wird ein Schichtselektionsgradient, der senkrecht zur gewünschten Schichtebene weist, während der Einstrahlung des HF-Pulses angelegt. Für eine Anregung in der x-y-Ebene wird ein Gradient in z-Richtung geschaltet, der zu einer Ortsabhängigkeit der Larmorfrequenz

$$\omega(z) = \gamma(B_0 + G_z z) \quad (2.32)$$

führt. Die Anregung erfolgt somit nur in einer Schicht der Dicke  $\Delta z$ , die durch die HF-Bandbreite  $\Delta\omega$  bestimmt wird (Abbildung 2.1). Die zentrale Frequenz  $\omega_m$  bestimmt die Position der Schicht  $z_m$  in z-Richtung. Eine genauere Betrachtung zeigt, dass im Grenzfall kleiner Flipwinkel das Anregungsprofil senkrecht zur Schichtebene durch die Fouriertransformierte der Einhüllenden

$B_1(t)$  des HF-Pulses gegeben ist. Für ein rechteckiges Anregungsprofil der Dicke  $d$  ergibt sich die folgende Form der Einhüllenden des HF-Pulses in der Kleinwinkelnäherung:

$$B_1(t) = \text{sinc}\left(\frac{1}{2}d\gamma G_z t\right) = \frac{\sin\left(\frac{1}{2}d\gamma G_z t\right)}{\frac{1}{2}d\gamma G_z t} \quad (2.33)$$



**Abbildung 2.1:** Prinzip der Schichtselektion: (a) Die Verwendung eines Gradienten in  $z$ -Richtung während der Einstrahlung eines HF-Pulses mit der zentralen Frequenz  $\omega_m$  und der Bandbreite  $\Delta\omega$  führt zu einer ausgewählten Anregung einer bestimmten Schicht. Nach [Schmitter07]. (b) Das Zeitprofil des Gradienten verdeutlicht die Kompensation durch die Dephasierung eines zweiten Gradienten der halben Dauer.

## 2.2.3 MR-Bildgebungssequenzen

Die Aufgabe einer MR-Bildgebungssequenz besteht in der Akquisition des für die Bildrekonstruktion benötigten Signals in Abhängigkeit des  $k$ -Raums. Hierbei kann sowohl die Präparation zwischen Anregung und Signaldetektion als auch die Trajektorie innerhalb des  $k$ -Raums variieren. Im häufigsten Fall verläuft die Abtastung des  $k$ -Raums zeilenweise auf einem kartesischen Gitter. Im Folgenden werden zwei Sequenzen beschrieben, welche dieselbe zeilenförmige Trajektorie besitzen, aber verschiedene Präparationen aufweisen. Neben diesen Sequenzen gibt es eine große Vielzahl weiterer Messesequenzen, die z. B. in [Bernstein04] erläutert werden.

### 2.2.3.1 Spinecho

Die zeitlich konstanten Feldinhomogenitäten verursachen je nach Position der Teilchen eine bestimmte Phasenänderung (siehe Kap. 2.1.3.1). Diese Phasenänderung kann durch ein  $180^\circ$ -Puls umgekehrt werden, so dass es nach der Zeit  $TE$  zu einer Rephasierung und der Ausbildung eines Echos kommt. Abbildung 2.2 zeigt das Prinzip des Spinechos und stellt das Schema der

Spinecho-Sequenz dar. Nach einer bestimmten Repetitionszeit  $TR$  wird die nächste Anregung durchgeführt und eine weitere Zeile im  $k$ -Raum aufgenommen.

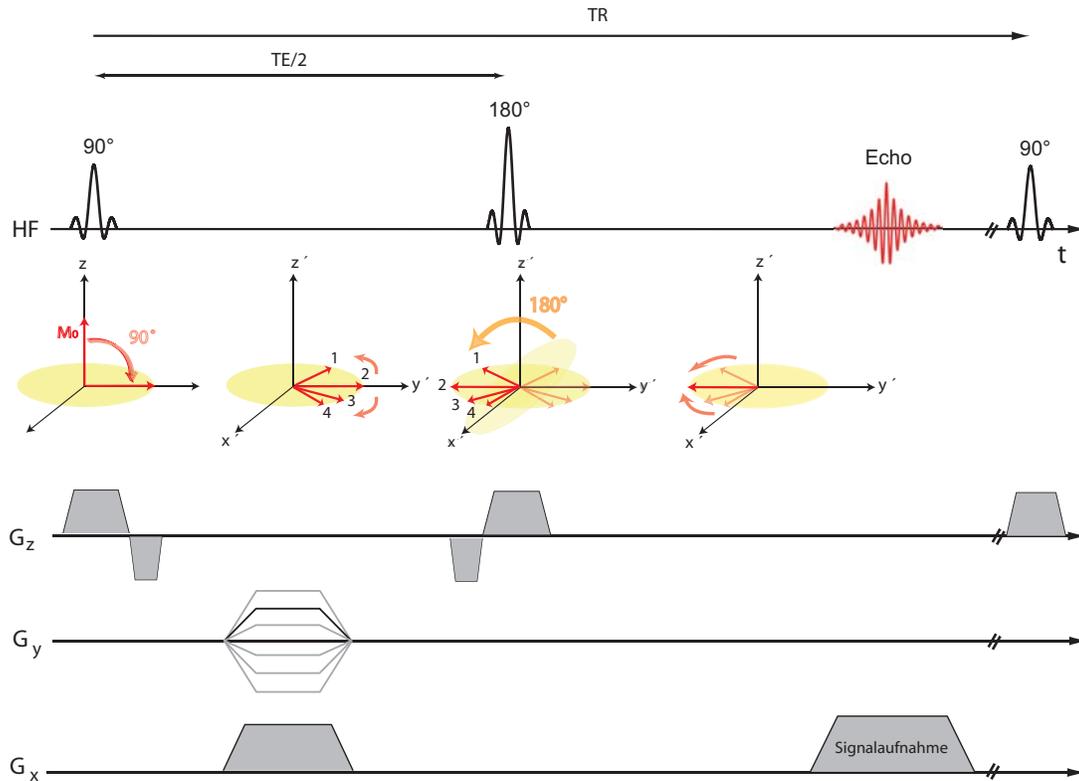


Abbildung 2.2: Prinzip und Sequenzschema der Spinecho-Sequenz.

### 2.2.3.2 Inversion-Recovery

Bei der Inversion-Recovery-Sequenz wird vor der HF-Anregung ein  $180^\circ$ -Puls eingesetzt, um die Longitudinalmagnetisierung zu invertieren (siehe Abbildung 2.3). Danach relaxiert die Longitudinalmagnetisierung abhängig von  $T_1$  mit

$$M_z(t) = M_0 \left( 1 - 2e^{-t/T_1} \right) \quad (2.34)$$

in den Gleichgewichtszustand, bis nach der Inversionszeit  $TI$  der  $90^\circ$ -Anregungspuls die vorhandene Longitudinalmagnetisierung in die Transversalebene klappt und das Signal akquiriert werden kann. Bei einer bestimmten Inversionszeit  $TI_0$

$$TI_0 = T_1 \ln \left( \frac{2}{1 + e^{-TR/T_1}} \right) \quad (2.35)$$

besitzt die Magnetisierung des entsprechenden Gewebetyps während der HF-Anregung gerade seinen Nulldurchgang und ist bei der Signalaufnahme vollständig unterdrückt. Bei konventionel-

len IR-Experimenten wird meistens die Repetitionszeit  $TR$  sehr viel länger als  $T_1$  gewählt, so dass die Longitudinalmagnetisierung den Gleichgewichtszustand bis zum nächsten Inversionspuls wieder annähernd erreicht hat.

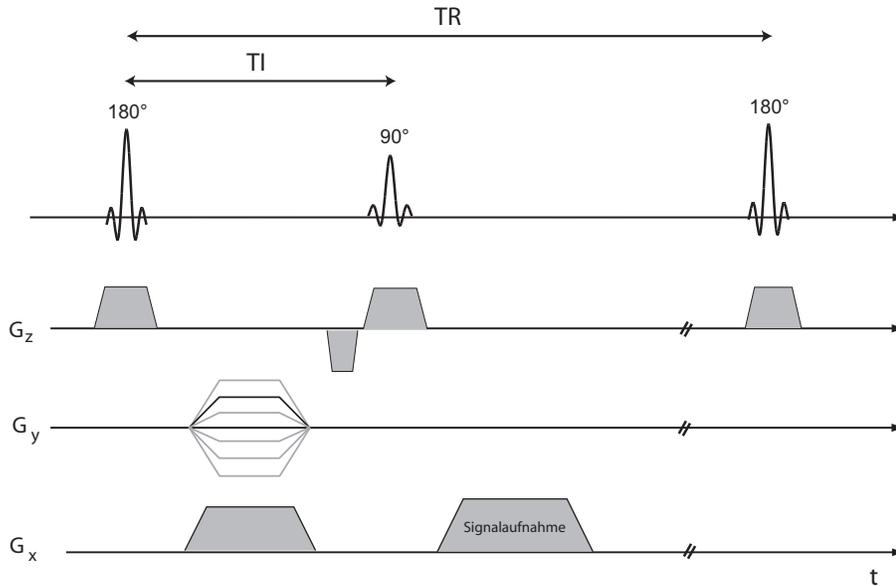


Abbildung 2.3: Sequenzschema der Inversion-Recovery-Sequenz

#### 2.2.4 Bildkontrast

In der MRT können allein durch Variation der Sequenzparameter drei unterschiedliche Kontrastbilder erzeugt werden, die die jeweiligen gewebespezifischen Eigenschaften darstellen.

- Spindichte- ( $\rho$ )-gewichtetes Bild: In diesem Bild stellt die Signalintensität die Dichte der Wasserprotonen im entsprechenden Volumen dar (hohe Intensität entspricht einer hohen Wasserdichte). Bei dieser Wichtung sollten Relaxationszeitunterschiede zwischen den verschiedenen Gewebearten keinen wesentlichen Einfluss auf das Bild haben. Dies wird bei der Spinecho-Sequenz durch ein kurzes  $TE$  und langes  $TR$  erreicht.
- $T_1$ -gewichtetes Bild: Dieser Kontrast basiert auf den longitudinalen Relaxationszeiten verschiedener Gewebearten (hohe Intensität entspricht einem kurzen  $T_1$ ). Dies wird bei der Spinecho-Sequenz durch ein kurzes  $TE$  und kurzes  $TR$  erreicht.
- $T_2$ -gewichtetes Bild: Dieser Kontrast basiert auf den transversalen Relaxationszeiten verschiedener Gewebearten (hohe Intensität entspricht einem langen  $T_2$ ). Dies wird bei der Spinecho-Sequenz durch ein langes  $TE$  und langes  $TR$  erreicht.

### 2.2.5 Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Der Trend bei der MR-Bildgebung ist eine immer schnellere Akquisition bei einer immer höheren Auflösung. Jedoch stößt man dabei auf die fundamentale Einschränkung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR). Das Signal ist zum einen proportional zum Volumen des betrachteten Voxels und zum anderen abhängig von der Vorgeschichte der Magnetisierung. Das statistische Rauschen  $\sigma_R$  ist auf die Verluste im Empfangskreis und im Vorverstärker zurückzuführen. Der Verlust im Empfangskreis besteht aus den ohmschen Verlusten in der Spule und den Wirbelstromverlusten im Objekt, das induktiv mit der RF-Spule gekoppelt ist. Der Gesamtwiderstand dieses RLC-Kreises setzt sich aus dem Spulenwiderstand  $R_c$  und dem induzierten Objektwiderstand  $R_s$  zusammen. Das SNR lässt sich dann mithilfe der Nyquist Gleichung folgendermaßen angeben:

$$SNR = \frac{S}{\sigma_R} = \frac{\omega_0 \beta_1(\mathbf{r}) dV(\mathbf{r})}{\sqrt{4k_B(T_c R_c + T_s R_s) f_\delta}} \sqrt{T_{Akq}} \quad (2.36)$$

mit  $T_c$  und  $T_s$  der absoluten Temperatur der Spule und des Objekts,  $k_B$  der Boltzmann-Konstante,  $f_\delta$  der Bandbreite des Empfängers und  $T_{Akq}$  der Zeitspanne, während der Daten aufgenommen werden.

## 2.3 Diffusionsbildgebung

Die zufällige Bewegung von Teilchen aus einem Ensemble aufgrund ihrer thermischen Energie wird als Diffusion bezeichnet. Liegen räumlich ungleich verteilte Teilchenkonzentrationen vor, führt die Diffusion zu einem Abbau der Konzentrationsunterschiede. Sind alle Teilchen von derselben Substanz, so liegt natürlich kein Konzentrationsunterschied vor und man spricht von Selbstdiffusion. In der Regel wird mit der Magnetresonanztomographie die Selbstdiffusion der Wassermoleküle beobachtet, wobei die MRT die einzige Möglichkeit bietet, Diffusion nichtinvasiv *in vivo* zu messen. Obwohl erste MR-Diffusionsmessungen bereits 1965 [Stejskal65] durchgeführt wurden, konnten erst durch schnellere Gradientensysteme in den 80er Jahren stabile *in vivo* Messungen erreicht werden. In diesem Kapitel soll ein Einblick in die Diffusion und in die Mechanismen der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung gegeben werden.

### 2.3.1 Freier Diffusionsprozess

Bei der freien Diffusion herrschen für die Bewegungen der Teilchen keine Randbedingungen, welche z. B. durch Einschränkungen wie Zellmembranen entstehen würden. In diesem Abschnitt werden die Diffusionsgleichungen aus dem zentralen Grenzwertsatz der Statistik hergeleitet und benötigte Begriffe eingeführt. Dabei wird zur Vereinfachung o.B.d.A. nur der eindimensionale Fall hergeleitet. Die Lösungen für den dreidimensionalen Fall unterscheiden sich jedoch kaum und werden mit angegeben.

#### 2.3.1.1 Random Walk und Diffusion

Ein Random Walk ist die Bewegung eines Teilchens, die aus unkorrelierten (unabhängigen) Einzelschritten entsteht. Die Korrelation wird durch die Autokorrelationsfunktion

$$K_{N_1, N_2} = \langle (x_{N_1} - \bar{x}_{N_1})(x_{N_2} - \bar{x}_{N_2}) \rangle \quad (2.37)$$

beschrieben, wobei  $x_{N_j}$  die Ortsänderung des Teilchens vom Startpunkt bis zum  $N_j$ -ten Schritt darstellt und  $\bar{x}_{N_j}$  den Erwartungswert der Ortsänderung darstellt. Hierbei ist für die Unabhängigkeit zweier Schritte wichtig, dass die Autokorrelationsfunktion dieser Schritte gegen null geht. Startet o.B.d.A. der Random Walk im Ursprung, so ist die Endposition  $\mathbf{X}_N$  die Summation aller  $N$  Einzelschritte  $\mathbf{x}_n$

$$\mathbf{X}_N = \sum_{n=1}^N \mathbf{x}_n. \quad (2.38)$$

Sei  $P_N(X)dx$  die Wahrscheinlichkeit das Teilchen nach  $N$  Schritten im Volumenelement  $X + dx$  zu finden und  $p_N(x|X)$  die Wahrscheinlichkeitsdichte für den  $N$ -ten Einzelschritt von  $X$  um  $x$ . Dann kann  $P_N(X)$  mit  $P_{N-1}(X)$  wie folgt verknüpft werden:

$$P_N(X) = \int p_N(x|X-x)P_{N-1}(X-x)dx \quad (2.39)$$

Ist  $p_n(x|X)$  translationsinvariant, das bedeutet, nicht von der Position  $\mathbf{X}$  abhängig, so gilt  $p_n(x|X-x) = p_n(x)$ . Dann lässt sich Gl. 2.39 durch eine Faltung darstellen:

$$P_N(X) = \int p_N(x)P_{N-1}(X-x)dx = p_N * P_{N-1} \quad (2.40)$$

Da  $P_{N-1}$  selbst wieder das Ergebnis einer Faltung ist, lässt sich  $P_N$  mit den Wahrscheinlichkeitsdichten der einzelnen Schritte ( $p_1 \dots p_N$ ) auf  $P_0$  zurückführen

$$P_N = p_1 * p_2 * \dots * p_N * P_0. \quad (2.41)$$

Beginnt der Random Walk im Ursprung, so ist  $P_0 = \delta(x)$ . In diesem Fall lässt sich mithilfe des Faltungstheorems

$$\widehat{f * g}(k) = \widehat{f}(k)\widehat{g}(k) \quad (2.42)$$

die Fouriertransformierte der Wahrscheinlichkeitsdichte folgendermaßen darstellen:

$$\widehat{P}_N(k) = \widehat{p}_1(k)\widehat{p}_2(k) \dots \widehat{p}_N(k) \quad (2.43)$$

$$= \prod_{n=1}^N \widehat{p}_n(k) \quad (2.44)$$

Damit ist die Wahrscheinlichkeitsdichte des Teilchens nach  $N$  Schritten gegeben durch

$$P_N(X) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{ikX} \prod_{n=1}^N \widehat{p}_n(k) \frac{dk}{(2\pi)}. \quad (2.45)$$

Dieses exakte Ergebnis kann nur in wenigen Fällen und mit großem Aufwand analytisch gelöst werden. Es ist jedoch möglich, im Grenzfall  $N \rightarrow \infty$  eine allgemeine Lösung zu approximieren. Dazu erweist es sich als sinnvoll, die momenterzeugende Funktion sowie die kumulantenenerzeugende Funktion einzuführen. Für eine beliebige Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion  $W(x)$  ist die momenterzeugende oder charakteristische Funktion durch die inverse Fouriertransformation de-

finiert:

$$\begin{aligned}\widehat{W}(k) &= \int W(x)e^{-ikx} dx = \int W(x) \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-ikx)^n}{n!} dx \\ &= \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-ik)^n}{n!} \int W(x)x^n dx = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-ik)^n}{n!} \langle x^n \rangle\end{aligned}\quad (2.46)$$

Dabei sind die einzelnen Momente  $m_n$  für eine beliebige Wahrscheinlichkeitsdichte  $W(x)$  definiert als:

$$m_n = \langle x^n \rangle = \int W(x)x^n dx \quad (2.47)$$

oder durch Vergleich von Gl 2.46 und 2.47

$$m_n = \langle x^n \rangle = i^n \frac{\partial^n \widehat{W}(k)}{\partial k^n} (0) \quad (2.48)$$

Der Logarithmus der charakteristischen Funktion lässt sich durch die sog. Kumulanten  $c_i$  darstellen. Deshalb wird  $\psi(k)$  auch "Kumulanten erzeugende Funktion" genannt:

$$\psi(k) = \ln \widehat{W}(k) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-ik)^n}{n!} \langle x^n \rangle_c \quad (2.49)$$

Die Kumulanten erhält man ebenfalls durch eine Ableitungsformel aus  $\psi$ :

$$c_n = \langle x^n \rangle_c = \frac{1}{i^n} \frac{\partial^n \psi}{\partial k^n} (0) \quad (2.50)$$

Unter Berücksichtigung von Gleichung 2.48 und  $\widehat{W}(0) = \int W(x) dx = 1$  ergibt sich:

$$\langle x \rangle_c = \frac{1}{i} \frac{\partial \ln \widehat{W}(0)}{\partial k} = \frac{1}{i} \frac{\widehat{W}'(0)}{\widehat{W}(0)} = \frac{1}{i} \widehat{W}'(0) = \langle x \rangle \quad (2.51)$$

$$\langle x^2 \rangle_c = \frac{1}{i^2} \frac{\partial^2 \ln \widehat{W}(0)}{\partial k^2} = \frac{1}{i^2} \frac{\partial}{\partial k} \frac{\widehat{W}'(0)}{\widehat{W}(0)} = \frac{1}{i^2} \frac{\widehat{W}''(0)\widehat{W}(0) - (\widehat{W}'(0))^2}{(\widehat{W}(0))^2} = \langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2 \quad (2.52)$$

Anhand der Momente und Kumulanten lassen sich demnach wichtige Aussagen, wie der Erwartungswert  $\langle x \rangle$  oder die Standardabweichung  $\sigma$ , über eine beliebige Wahrscheinlichkeitsdichte treffen.

Für den speziellen Fall der charakteristischen Funktion  $\widehat{P}_N(k)$  des Random Walks ergibt sich, falls die Wahrscheinlichkeitsdichten der einzelnen Schritte identisch sind,

$$\widehat{P}_N(k) = (\widehat{p}(k))^N \quad (2.53)$$

$$\Rightarrow \psi_N(k) = N\psi(k). \quad (2.54)$$

Daraus folgt für die Wahrscheinlichkeitsdichte

$$P_N(X) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{ikX+N\psi(k)} \frac{dk}{(2\pi)}. \quad (2.55)$$

Aufgrund dessen ergibt sich der  $n$ -te Kumulant  $c_{n,N}$  nach  $N$  Schritten aus dem  $n$ -ten Kumulanten jedes einzelnen Schrittes  $c_n$  durch

$$c_{n,N} = Nc_n. \quad (2.56)$$

Hieraus wird eine charakteristische Eigenschaft der freien Diffusion sichtbar. Die Standardabweichung  $\sigma_N$  nach  $N$  Schritten, die die Breite der Wahrscheinlichkeitsdichte  $P_N(X)$  wiedergibt, ist mit der Standardabweichung für einen einzelnen Schritt  $\sigma$  verbunden über

$$\sigma_N = \sqrt{c_{2,N}} = \sqrt{Nc_2} = \sigma\sqrt{N}. \quad (2.57)$$

Dies wird oft als “square root scaling” bezeichnet. Bei unabhängigen, aber nicht identischen Schritten, erhält man  $c_{n,N}$  einfach aus der Addition der Kumulanten.

Da somit  $P_N(k)$ , als Fouriertransformierte von  $P_N(X)$ , für  $N \rightarrow \infty$  immer schmaler wird, befindet sich der dominierende Anteil im Zentrum und die Integration aus (2.45) kann mit geringer Abweichung in einer kleinen Umgebung  $\epsilon$  um den Ursprung durchgeführt werden

$$P_N(X) \approx \int_{|k|<\epsilon} e^{ikX+N\psi(k)} \frac{dk}{2\pi} \approx \int_{|k|<\epsilon} e^{ikX} e^{N(ikc_1 - \frac{1}{2}k^2c_2)} \frac{dk}{2\pi}. \quad (2.58)$$

Dabei wurde die Entwicklung von  $\psi$  nach dem quadratischen Term abgebrochen. Dehnt man die Grenzen der Integration wieder aus, erhält man

$$P_N(X) \approx \int_{-\infty}^{\infty} e^{ik(X-Nc_1)} e^{-\frac{1}{2}Nk^2c_2} \frac{dk}{(2\pi)} = \frac{1}{\sqrt{2\pi Nc_2}} e^{-\frac{(X-Nc_1)^2}{2Nc_2}}. \quad (2.59)$$

Im Grenzfall vieler Schritte geht somit die  $N$ -Schrittwahrscheinlichkeitsdichte  $P_N(X)$  in eine Gaußfunktion über, die sich mit zunehmender Schrittzahl verbreitert. Dies ist unabhängig von der Form von  $p(x)$  und stellt die Aussage des zentralen Grenzwertsatzes dar.

Ist der zeitliche Abstand zweier aufeinanderfolgender Schritte  $\tau_c$ , so ergibt sich aus Gl. 2.59 und Gl. 2.57 die Einstein-Smoluchowski-Gleichung

$$\sigma^2(t) = \langle x^2 \rangle = 2Dt. \quad (2.60)$$

Hierbei wurde der Diffusionskoeffizient  $D = \frac{c_2}{2\tau}$  eingeführt und beinhaltet damit die gesamte Information der Stöße. Ist der Erwartungswert  $c_1 = \langle x \rangle$  gleich null und die Teilchen starten im

Ursprung, also  $P(X, t = 0) = \delta(X)$ , so hat die Wahrscheinlichkeitsdichte die einfache Form

$$P_N(X) = P(X, t) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{1/2}} e^{-X^2/(4Dt)}. \quad (2.61)$$

Analog erhält man für den dreidimensionalen Fall

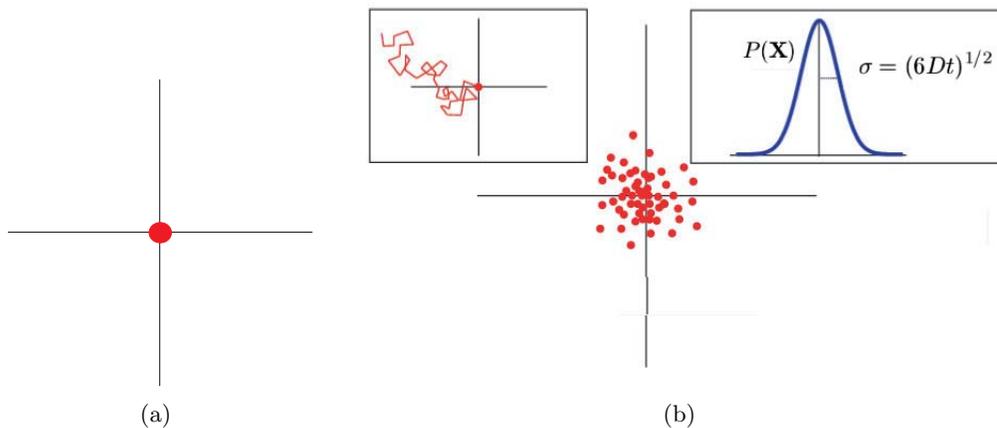
$$P(\mathbf{X}, t) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{3/2}} e^{-X^2/(4Dt)} \quad (2.62)$$

$$\sigma^2(t) = \langle \mathbf{X}^2 \rangle = 6Dt \quad (2.63)$$

Nun ist noch zu zeigen, dass die Bewegung der Wassermoleküle *in vivo* einem Random Walk entspricht. Für die Autokorrelationsfunktion stoßender Teilchen in Gasen und Flüssigkeiten gilt

$$K_{t_0, t} \langle x(t_0 = 0)x(t) \rangle \sim e^{-\frac{t}{\tau_c}}. \quad (2.64)$$

Der zeitliche Abstand zweier Stöße  $\tau_c$  in Wasser ist ungefähr gleich  $10^{-11}$  s und somit wesentlich geringer als die in MR-Experimenten verwendete Zeitskala, welche im Milisekundenbereich liegt. Die Positionsänderung der Teilchen ist also nach einer Zeit  $t$ , die sehr viel größer als  $\tau_c$  ist, unabhängig von der vorangegangenen Positionsänderung. Somit ist die Bedingung für einen Random Walk für die Bewegung der Wassermoleküle *in vivo* erfüllt. In Abbildung 2.4 werden die bisherigen Erkenntnisse veranschaulicht. Wassermoleküle, die zum Zeitpunkt null am selben Ort sind, verteilen sich durch inkohärente Bewegung im Raum. Dabei vergrößert sich die Standardabweichung  $\sigma$  der gaußförmigen Dichte-Verteilung proportional zur Wurzel des Diffusionskoeffizienten  $D$  und der vorangegangenen Diffusionszeit  $t$ .



**Abbildung 2.4:** Beispiel eines freien Diffusionsprozesses: Wassermoleküle, die zum Zeitpunkt null am selben Ort sind (a), verteilen sich im Raum wie ein Tropfen Tinte in Wasser (b). Jedes Molekül macht eine Zufallsbewegung (b, links oben). Der Erwartungswert des Ortes der Moleküle ist null, aber die Standardabweichung der gaußförmigen Dichte-Verteilung ist proportional zur Wurzel des Diffusionskoeffizienten  $D$  und der verstrichenen Diffusionszeit  $t$  (b, rechts oben). Nach [Huff07]

### 2.3.1.2 Diffusionsgleichung und Ficksche Gesetze

Um auch Grenzbedingungen, wie z. B. eine perfekt reflektierende Wand, in die Berechnungen miteingehen zu lassen, empfiehlt es sich, eine Differentialgleichung für die Wahrscheinlichkeitsdichte zu finden. Ausgehend von Gl. 2.39 und Gl. 2.61 ergibt sich:

$$P(X,t + \Delta t) = \int_{-\infty}^{\infty} p(x)P(X - x,t)dx \quad (2.65)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} p(x) \left[ P(X,t) - x \frac{\partial P(X,t)}{\partial X} + \frac{x^2}{2} \frac{\partial^2 P(X,t)}{\partial X^2} \right] dx \quad (2.66)$$

Ist  $p(x)$  symmetrisch, so verschwindet der ungerade Teil des Integrals und es gilt  $c_2 = \langle x^2 \rangle = m_2$

$$P(X,t + \Delta t) = P(X,t) + \frac{c_2}{2} \frac{\partial^2 P(X,t)}{\partial X^2}. \quad (2.67)$$

Nach Division durch  $\delta t$  und Einsetzen des Diffusionskoeffizienten, folgt daraus die Diffusionsgleichung

$$\frac{P(X,t + \Delta t) - P(X,t)}{\Delta t} = \frac{\partial P(\mathbf{X},t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 P(\mathbf{X},t)}{\partial X^2}. \quad (2.68)$$

Die Lösung von Gl. 2.68 ohne Randbedingungen ergibt wieder die Gaußfunktion (2.61). Die Herleitung für den dreidimensionalen Fall erfolgt analog, nur wird der Diffusionskoeffizient zu einem Tensor zweiter Stufe. Die Diffusionsgleichung lautet in diesem Fall:

$$\frac{\partial P(\mathbf{X},t)}{\partial t} = \nabla(D\nabla P(\mathbf{X},t)). \quad (2.69)$$

Prinzipiell kann nicht nur die Selbstdiffusion identischer Teilchen betrachtet werden, sondern auch die Diffusion ganz unterschiedlicher Größen wie Impulsstrom, Temperatur oder Konzentration unter verschiedenen Substanzen. Das Prinzip und die daraus folgenden Gleichungen sind äquivalent. Im Falle der Konzentration erhält man aus der Diffusionsgleichung 2.68 das zweite Ficksche Gesetz

$$\frac{\partial C(\mathbf{x},t)}{\partial t} = \nabla D \nabla C(\mathbf{x},t). \quad (2.70)$$

Aus der Kontinuitätsgleichung folgt dann das erste Ficksche Gesetz, das besagt, dass der Diffusionsstrom entgegen proportional zum Konzentrationsgradienten ist

$$\mathbf{j}(\mathbf{x},t) = -D \nabla C(\mathbf{x},t). \quad (2.71)$$

Ist die Konzentration mikroskopisch großer Teilchen unter kleinen Teilchen gering, so bezeichnet man den Diffusionsprozess als Brownsche Molekularbewegung. Anhand dieser Bewegung gelang es Albert Einstein eine Beziehung des Diffusionskoeffizienten zum Reibungskoeffizienten und zur Größe der suspendierten Teilchen herzustellen:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta a}, \quad (2.72)$$

dabei ist  $T$  die Temperatur,  $\eta$  der Reibungskoeffizient und  $a$  der Radius des kugelförmigen Teilchens.

### 2.3.2 MR-Diffusionsmessung

Die Diffusion einzelner Moleküle wirkt sich auf das MR-Messsignal aus. Wie im Folgenden erläutert wird, erfährt das Signal bei Anwesenheit von Magnetfeldgradienten eine Abschwächung. Durch deren Messung werden Rückschlüsse auf den Diffusionskoeffizienten  $D$  möglich.

#### 2.3.2.1 Modifikation der Blochgleichungen

Um die Diffusionsbewegung der Spins zu berücksichtigen erweiterte Torrey [Torrey56] die Blochgleichung 2.24 um einen Diffusionsterm

$$\frac{\partial \mathbf{M}}{\partial t} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B} - \begin{pmatrix} 1/T_2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/T_2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/T_1 \end{pmatrix} \mathbf{M} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1/T_1 \end{pmatrix} \mathbf{M}_0 + \nabla (D \nabla \mathbf{M}). \quad (2.73)$$

Für die Transversalmagnetisierung  $M_{xy}(\mathbf{x}, t)$  ergibt sich

$$\frac{\partial M_{xy}}{\partial t} = -i\gamma(B_0 + \mathbf{xG}(t))M_{xy} - M_{xy}/T_2 + \nabla (D \nabla M_{xy}). \quad (2.74)$$

Um die Larmorpräzession und den  $T_2$  Signalzerfall zu eliminieren, wird wie folgt substituiert:

$$m_{xy}(\mathbf{x}, t) = M_{xy}(\mathbf{x}, t) \exp(+i\gamma B_0 t + t/T_2), \quad (2.75)$$

so dass,

$$\frac{\partial m_{xy}}{\partial t} = -i\gamma \mathbf{xG}(t)m_{xy} + \nabla (D \nabla m_{xy}). \quad (2.76)$$

Durch eine weitere Substitution

$$M(t) = m_{xy}(\mathbf{x}, t) \exp(i\mathbf{x} \cdot \mathbf{k}(t)) \quad (2.77)$$

mit  $\mathbf{k}$  aus Gl. 2.28 kann  $m_{xy}$  in Magnituden- und Phasenanteil getrennt werden. Die Differentiation von  $M(t)$  nach  $t$  liefert unter Verwendung von Gl. 2.76

$$\begin{aligned} \frac{dM(t)}{dt} &= \left[ \frac{\partial m_{xy}}{\partial t} + m_{xy} \cdot i\gamma \mathbf{xG} \right] \exp(i\mathbf{xk}) = [\nabla (D\nabla m_{xy})] \exp(i\mathbf{xk}) \\ &= [\nabla (D\nabla M(t) \exp(-i\mathbf{xk}))] \exp(i\mathbf{xk}) = -M(t) \mathbf{k}^T(t) D \mathbf{k}(t). \end{aligned} \quad (2.78)$$

Durch Integration folgt

$$M(t) = M(0) \exp\left(-\int_0^t \mathbf{k}(t')^T D \mathbf{k}(t') dt'\right), \quad (2.79)$$

wobei  $M(0)$  die ungewichtete Amplitude ist, d. h. die Amplitude ohne Diffusionsgradienten. Für isotrope Medien findet man

$$\frac{M(TE)}{M(0)} = \exp\left(-D \int_0^{TE} \mathbf{k}(t') \cdot \mathbf{k}(t') dt'\right) = \exp(-bD) \quad (2.80)$$

mit dem Gradientenfaktor

$$b = \int_0^{TE} \mathbf{k}^2(t') dt', \quad (2.81)$$

der die Stärke der Diffusionswichtung bestimmt. Das bedeutet, dass das MR-Signal diffundierender Spins von der  $\mathbf{k}$ -Raum Trajektorie zwischen HF-Anregung und Signalauslese abhängt.

In Abbildung 2.5 wird das Prinzip des Signalverlustes bei Diffusionswichtung verdeutlicht. Nach dem Anregungspuls präzedieren im klassischen Bild alle angeregten Spins mit derselben Frequenz und Phase. Die Signale der einzelnen Spins addieren sich zu einem Gesamtsignal. Während des ersten Gradienten erfahren die Spins, je nach Position, ein unterschiedliches Magnetfeld und präzedieren dadurch mit unterschiedlichen Frequenzen. Nach dem ersten Gradienten ist die Frequenz aller Spins wieder identisch, jedoch nicht die Phase. Die Magnetisierung ist dephasiert. Bei stationären Teilchen führt die Schaltung eines zweiten identischen Gradienten mit entgegengesetzter Polarität zu einer Rephasierung der Magnetisierung, d.h. nach Ende des zweiten Gradienten präzedieren alle Spins in Phase. Erfolgt zwischen den Gradienten eine inkohärente Bewegung der Wassermoleküle, so erfahren die Spins durch den zweiten Gradienten ein Magnetfeld, das im Allgemeinen die Phase nicht vollständig rephasiert. Die Spins der Wassermoleküle besitzen in Abhängigkeit von der Bewegung der Teilchen in Gradientenrichtung unterschiedliche Phasen und die Rephasierung durch den zweiten Gradienten ist somit unvollständig. Mit MR-Methoden kann die Phase einzelner Spins nicht detektiert werden. Allerdings lässt sich die Abnahme des aufsummierten Signals messen und somit kann das Signal durch das Schalten zweier bipolarer Gradienten diffusionssensitiv gemacht werden.

Um die Stärke des Signals zu erhöhen und Verzerrungen zu vermeiden, wird zwischen den beiden Diffusionsgradienten ein  $180^\circ$ -Puls (Abbildung 2.6) verwendet. Diese diffusionsgewichtete Sequenz wird auch als Stejskal-Tanner Spinecho Sequenz bezeichnet. Der  $b$ -Wert der Sequenzen

aus Abbildung 2.5 und 2.6 errechnet sich gemäß Formel 2.81 zu

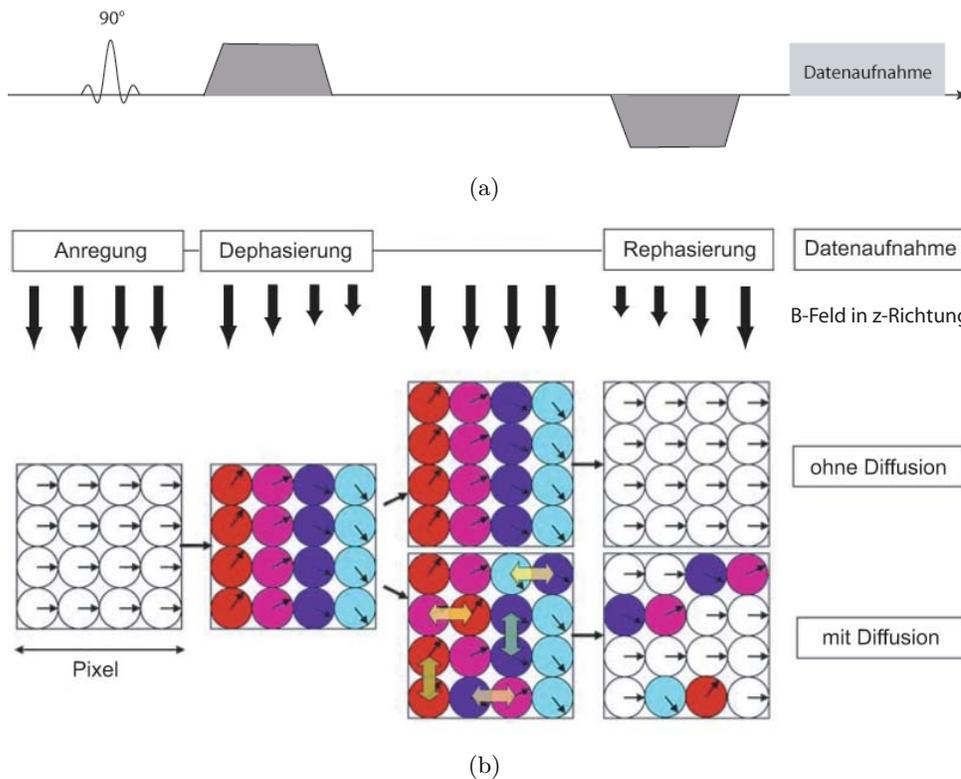
$$b = \gamma^2 G^2 (\delta^2 (\Delta - \delta/3) + \epsilon^2/30 - \delta\epsilon^2/6), \quad (2.82)$$

bzw. zu

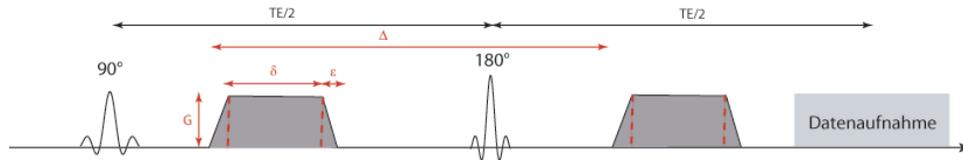
$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3), \quad (2.83)$$

falls rechteckige Diffusionsgradienten angenommen werden. Der  $b$ -Wert bestimmt somit die Stärke der Diffusionswichtung. Diese ist um so größer, je größer die Gradientenamplitude, die Gradientendauer und die Zeit zwischen den Gradienten ist. Die effektive Diffusionszeit  $\Theta$  ist bei dieser Form von zwei gepulsten Diffusionsgradienten definiert als

$$\Theta = \Delta - \frac{\delta}{3}. \quad (2.84)$$



**Abbildung 2.5:** Prinzip der Signalabnahme durch Diffusion. (a) Diffusionsgewichtete Gradientenecho Sequenz. (b) Schematische Darstellung der Transversalmagnetisierung. Jeder Kreis repräsentiert ein Wassermolekül innerhalb eines Pixels. Die Vektoren und die Farbe der Kreise, stellen die Phase des Signals der einzelnen Spins dar. Die Bewegung der Wassermoleküle wird durch die gelben Pfeile dargestellt. Erfolgt diese Bewegung in Gradientenrichtung, werden die Phasen durch den zweiten Gradienten nicht vollständig rephasiert und eine Signalabnahme erfolgt. Nach [Mori S.06]



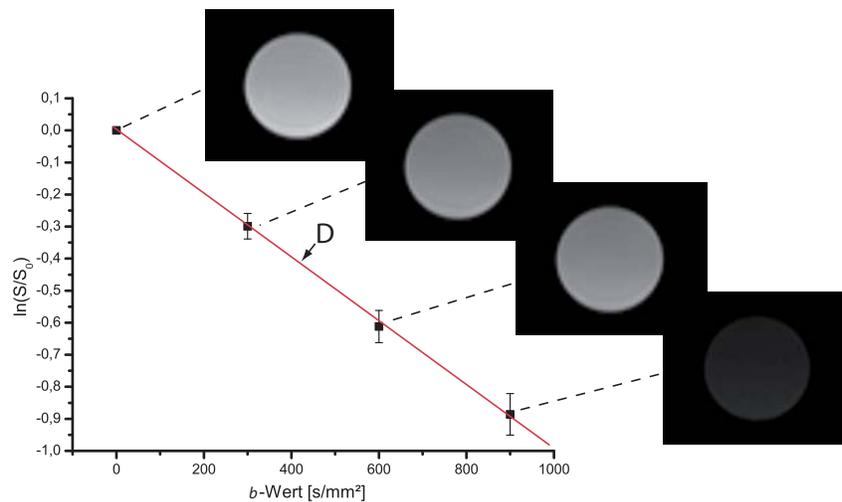
**Abbildung 2.6:** Sequenzschema einer diffusionsgewichteten Spinecho Sequenz. Hierbei ist  $\delta$  die Dauer der Diffusionsgradienten,  $\Delta$  deren zeitlicher Abstand,  $G$  die Gradientenstärke und  $\epsilon$  die Gradientenrampendauer. Das Vorzeichen des zweiten Gradienten wird Aufgrund des  $180^\circ$ -Pulses nicht invertiert.

### 2.3.2.2 Bestimmung des Diffusionskoeffizienten

Um den Diffusionskoeffizienten in isotropen Medien zu bestimmen, werden zwei Bilder (mit Signalstärken  $S_{b_1}$  und  $S_{b_2}$ ) mit verschiedenen  $b$ -Werten  $b_1$  und  $b_2$  aufgenommen. Abgeleitet aus Gl. 2.80 ergibt sich

$$D = \frac{1}{b_2 - b_1} \ln(S_{b_1}/S_{b_2}). \quad (2.85)$$

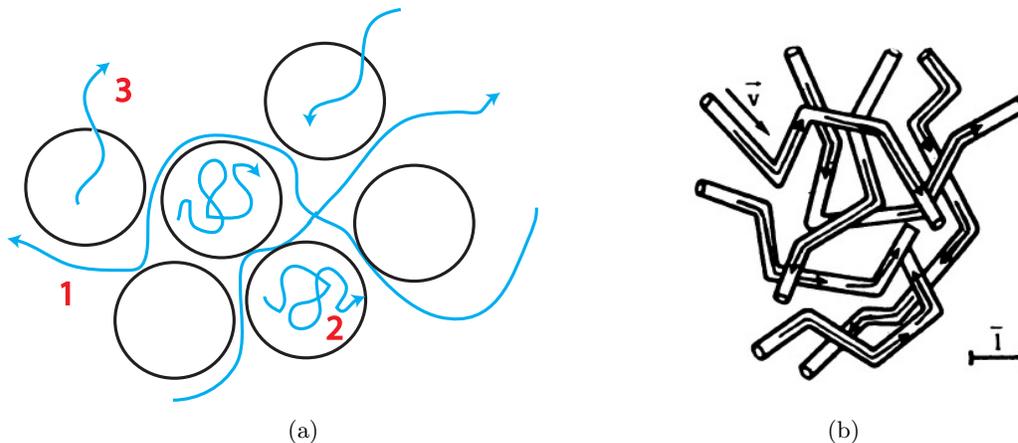
In der Regel wird  $b_1 = 0$  gesetzt, so dass  $S_0 = S_{b_1}$  das Signal der ungewichteten Aufnahme ist. Somit kann  $D$  als Steigung einer Geraden aufgefasst werden. Werden Bilder mit mehreren  $b$ -Werten akquiriert, kann  $D$  durch lineare Regression berechnet werden (siehe Abbildung 2.7)



**Abbildung 2.7:** Signalabnahme als Funktion der Diffusionswichtung ( $b$ -Wert) eines Wasserphantoms.  $D$  wird durch lineare Regression des Signalabfalls berechnet.

### 2.3.3 Diffusion *in vivo* und der anscheinende Diffusionskoeffizient (ADC)

Alle bisher abgeleiteten Ergebnisse gelten streng genommen nur im Fall von freier Diffusion, welche aber in biologischem Gewebe im Allgemeinen nicht gegeben ist (siehe Abbildung 2.8). Die Diffusionsgleichung muss entsprechend verändert werden und der Propagator entspricht nicht mehr notwendig einer Gaußverteilung. Wird Gl. 2.85 für die Berechnung der Steigung des *in vivo* gemessenen Signals verwendet, so bezeichnet man den dadurch gewonnenen Parameter als anscheinenden Diffusionskoeffizienten (engl. Apparent Diffusion Coefficient, *ADC* oder  $D_{app}$ ). Der *ADC* ist sowohl von physiologischen Parametern, wie z. B. Restriktionen und Perfusion, als auch von Sequenzparametern, wie z. B. dem *b*-Wert oder der Diffusionszeit  $\Delta$ , abhängig. Dadurch ist die Verwendbarkeit des *ADC* hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studien eingeschränkt, und auch die Aussagekraft des Parameters als gewebespezifische Eigenschaft verringert. Nichtsdestotrotz konnte gezeigt werden, dass der *ADC* ein Marker für Gewebeveränderungen wie Zelldichte oder Zellvitalität sein kann. So wird unter anderem der *ADC* in der Schlaganfalldiagnostik eingesetzt und ist der meist verwendete Parameter der konventionellen Diffusionsbildgebung. In den folgenden Abschnitten werden Ansätze gezeigt, die über die Messung des anscheinenden Diffusionskoeffizienten hinausgehen und eventuell zu zusätzlichen und detaillierteren Informationen des Gewebes führen können.



**Abbildung 2.8:** Bewegungsprozesse der Wassermoleküle *in vivo* (a) Prozesse im Intra- und Extrazellulärraum: erzwungene längere Diffusionspfade im extrazellulären Raum (1), Einschränkung innerhalb der Zelle (2) und Austausch zwischen den Kompartimenten (3). (b) Modell der Perfusion mit ein Kapillarnetzwerk aus geraden, zufällig angeordneten Kapillarsegmenten. Die Richtung des Geschwindigkeitsvektors des Blutes wechselt mehrmals während der Diffusionszeit. Aus [Le Bihan88]

### 2.3.3.1 Perfusion: Die IVIM-Theorie

Die Mikrozirkulation von Blut im Kapillarnetzwerk wird als Perfusion bezeichnet. Ist die Orientierung der Kapillaren inkohärent, so kann die Perfusion, genau wie die Diffusion, als zufällige Bewegung von Wassermolekülen aufgefasst werden (siehe Abbildung 2.8b). Dies war der Ansatz von Le Bihan [Le Bihan88], der in seiner Inkohärenten Bewegungstheorie (Intra Voxel Incoherent Motion, IVIM) die Perfusion als Pseudodiffusionsbewegung beschrieb. Dies führt zu einem zusätzlichen Term in Gleichung 2.80

$$\frac{S}{S_0} = \underbrace{(1-f)e^{-bD}}_{\text{Diffusionsterm}} + \underbrace{fe^{-b(D+D^*)}}_{\text{Perfusionsterm}}. \quad (2.86)$$

Dabei ist  $S_0$  das Signal ohne Diffusionswichtung,  $f$  der Volumenanteil der Kapillargefäße im Voxel,  $D$  der Diffusionskoeffizient und  $D^*$  der Pseudodiffusionskoeffizient der Perfusion. Dieser Koeffizient ist von der mittleren Segmentlänge  $l$  und der Geschwindigkeit des Blutflusses in den Kapillaren  $v$  abhängig und kann in erster Näherung durch

$$D^* = \frac{lv}{6} \quad (2.87)$$

beschrieben werden. Die Voraussetzungen für die Gültigkeit der IVIM-Theorie sind:

- inkohärente Orientierung der Kapillaren
- ausreichend Kapillaren in einem Voxel, damit die Bewegungen der Moleküle in den Kapillaren statistisch behandelt werden kann
- ausreichend lange Diffusionszeit  $\Delta$ , während der das Blut durch mehrere Segmente fließen kann und somit genügend oft die Richtung wechselt

Demnach bewirkt ein linearer Fluss in einem Gefäß, im Gegensatz zur Perfusion, keine Signalabnahme durch Diffusionsgradienten, sondern nur eine Phasenverschiebung. Da der zusätzliche Signalabfall durch Perfusion jedoch im Gehirn nur marginal ist, konnte der Ursprung des zusätzlichen Signalabfalls am Menschen bisher nicht eindeutig geklärt, und damit die IVIM Theorie nicht vollständig bewiesen werden [Conturo95].

### 2.3.3.2 Eingeschränkte Diffusion

Wie schon in Abbildung 2.8 angedeutet, können vorhandene Strukturen wie Zellmembranen oder Nervenfasern die Diffusionsbewegung der Wassermoleküle einschränken. Dies führt dazu, dass die monoexponentielle Gleichung 2.85 den gemessenen Signalabfall bei hohen  $b$ -Werten nicht mehr korrekt beschreibt [Kiselev07]. Im Folgenden werden verschiedene Ansätze eingeführt, die die Diffusionseinschränkungen berücksichtigen und den experimentellen Signalabfall *in vivo*

besser erklären. Dadurch besteht prinzipiell die Möglichkeit, detailliertere Informationen über Strukturen zu erhalten, die weit kleiner sind als die typische räumliche Auflösung der MR-Bildgebung.

Eine, im Vergleich zu den Bloch-Torrey Gleichungen alternative Möglichkeit um den Signalabfall zu beschreiben, bietet der Ansatz über die Phase

$$\phi(t) = \gamma \int_0^T G(t)x(t)dt, \quad (2.88)$$

wobei  $G(t)$  den zeitlichen Verlauf der Diffusionsgradienten beschreibt. Der normierte Signalabfall zum Zeitpunkt  $T$  ergibt sich aus dem Erwartungswert über alle Phasen

$$\frac{S(G)}{S(0)} = \langle \exp(-i\phi) \rangle = \left\langle \exp \left( -i\gamma \int_0^T G(t)x(t)dt \right) \right\rangle. \quad (2.89)$$

Aus dieser Gleichung können nun einige sehr interessante Ansätze zur Beschreibung der eingeschränkten Diffusion hergeleitet werden, die auch in anderen Bereichen, wie z. B. in der Ölindustrie verwendet werden. Eine umfassende Abhandlung zu eingeschränkter Diffusion findet sich in [Grebekov07].

### **$q$ -Raum-Bildgebung**

Das Ziel der  $q$ -Raum-Bildgebung ist die direkte Bestimmung der über ein Voxel gemittelten Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung  $P(X,t)$ , welche auch als Diffusionspropagator bezeichnet wird ([Cory90]). Dafür wird die Dauer der Diffusionsgradienten aus Abbildung 2.6 minimiert, so dass die Gradienten durch Diracsche Delta-Funktionen beschrieben werden können:

$$G(t) = \beta(\delta(t) + \delta(t - \Delta)) \quad (2.90)$$

Hierbei ist  $\beta$  das Produkt aus Gradientenstärke und Gradientendauer. Eingesetzt in Gl. 2.89 ergibt sich

$$S(\beta) = S(0) \left\langle e^{i\gamma\delta g(x(0)-x(\Delta))} \right\rangle. \quad (2.91)$$

Werden die Substitutionen  $q = \frac{1}{2\pi}\gamma\delta g$  und  $X = x(0) - x(\Delta)$  durchgeführt, so kann die mittlere Wahrscheinlichkeitsdichte  $\overline{P}(X,\Delta)$  durch eine Fourier-Transformation aus dem Signal  $S(q)$  berechnet werden:

$$S(q) = \int \overline{P}(X,\Delta) e^{i2\pi\mathbf{q}X} dX \quad (2.92)$$

$$\overline{P}(X,\Delta) = \int S(q) e^{-i2\pi\mathbf{q}X} dq \quad (2.93)$$

Durch Variation von  $q$  bzw.  $\Delta$  und unter der Voraussetzung kurzer Gradientendauer kann  $\bar{P}(X, \Delta)$  bestimmt werden und damit können mikroskopische Strukturen untersucht werden. In locker gepackten, gleich großen Polystrinkugeln konnte mithilfe von starken Gradienten ein Signalabfall  $S(q)$  beobachtet werden, der Beugungsmustern von Röntgenspektren in Festkörpern ähnelt. Dadurch ließ sich der Radius der Kugeln ermitteln [Callaghan91]. Jedoch bewirkt die unvermeidbare Heterogenität der Restriktionen im lebenden Gewebe eine Abschwächung der Beugungseffekte. Außerdem wird die klinische Anwendung der  $q$ -Raum-Bildgebung durch die hohen Hardwareanforderungen an den Scanner und die lange Messzeit limitiert, so dass es bis heute nur wenige *in vivo* Anwendungen gibt.

### Kurtosis-Bildgebung

Zur Beschreibung des nicht monoexponentiellen Signalabfalls wurde vor kurzem die Exzess-Kurtosis des Diffusionspropagators vorgeschlagen. Die Kurtosis-Bildgebung erfordert zwar höhere  $b$ -Werte als die konventionelle Diffusionsbildgebung, jedoch sind die Hardwareanforderungen geringer als bei der  $q$ -Raumbildgebung. Die Kurtosis oder auch Wölbung ist ein statistischer Parameter, der die Steilheit einer Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung  $P(x, t)$  wiedergibt und über das vierte Moment definiert ist:

$$\kappa = \frac{\langle x^4 \rangle}{\langle x^2 \rangle^2} \quad (2.94)$$

Um den Wert der Kurtosis von  $P(x, t)$  besser einschätzen zu können, wird diese mit der Kurtosis einer Normalverteilung verglichen, für die

$$\kappa_{Gau} = \frac{\langle x^4 \rangle}{\langle x^2 \rangle^2} = \frac{3 \langle x^2 \rangle^2}{\langle x^2 \rangle^2} = 3 \quad (2.95)$$

gilt. Die Exzess-Kurtosis der Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung ist daher definiert als:

$$K = \kappa - 3 = \frac{\langle x^4 \rangle}{\langle x^2 \rangle^2} - 3 \quad (2.96)$$

Alternativ kann dieser Parameter auch über die vierte Kumulante aus Gl. 2.50 definiert werden

$$K = \frac{\langle x^4 \rangle_c}{\langle x^2 \rangle^2}. \quad (2.97)$$

Die Exzess-Kurtosis beschreibt also die Abweichung der Verteilung von der Gaußform. Eine im Vergleich zur Gaußfunktion steilere Kurve mit gleichzeitig ausgeprägterem Rand besitzt eine positive Exzess-Kurtosis, wohingegen flachere Kurven mit schneller abfallenden Rändern eine negative Exzess-Kurtosis haben (siehe Abbildung 2.9). Daraus ergibt sich, dass bei freier Diffusion, welche nach Gl. 2.61 eine gaußförmige Wahrscheinlichkeitsdichte besitzt, eine Kurtosis von

null zu erwarten ist. Ist die Diffusionsbewegung der Wassermoleküle hingegen eingeschränkt, so sollte sich eine Abweichung von der Normalverteilung ergeben und eine von null verschiedene Kurtosis gemessen werden. Da im weiteren Teil dieser Arbeit nur die Exzess-Kurtosis benötigt wird, soll zur Vereinfachung nur noch der Begriff Kurtosis, statt Exzess-Kurtosis, verwendet werden.

Um eine Beziehung der Kurtosis zum gemessenen MR-Signalabfall herzuleiten, wird Gl. 2.89 logarithmiert

$$\ln \frac{S(G)}{S(0)} = \ln \langle e^{i\phi} \rangle = \ln \left\langle \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(i\phi)^n}{n!} \right\rangle. \quad (2.98)$$

Entwickelt man die Logarithmusfunktion in Potenzen von  $\phi$

$$\ln \left( 1 + \sum_{i=1}^{\infty} \frac{(i\phi)^n}{n!} \right) = \left( \sum_{i=1}^{\infty} \frac{(i\phi)^n}{n!} \right) - \frac{1}{2} \left( \sum_{i=1}^{\infty} \frac{(i\phi)^n}{n!} \right)^2 + \frac{1}{3} \left( \sum_{i=1}^{\infty} \frac{(i\phi)^n}{n!} \right)^3 \pm \dots \quad (2.99)$$

und beachtet, dass ungerade Potenzen von  $\phi$  in der Entwicklung zu rein imaginären Summanden führen und somit bei der Betragsbildung verschwinden, so ergibt sich

$$\begin{aligned} \ln \frac{S(G)}{S(0)} &= -\frac{1}{2} \left( \langle \phi^2 \rangle - \langle \phi \rangle^2 \right) \\ &+ \frac{1}{24} \langle \phi^4 \rangle - \frac{1}{6} \langle \phi \rangle \langle \phi^3 \rangle + \frac{1}{2} \langle \phi \rangle^2 \langle \phi^2 \rangle - \frac{1}{8} \langle \phi^2 \rangle^2 - \frac{1}{4} \langle \phi \rangle^4 + \mathcal{O}(\phi^6). \end{aligned} \quad (2.100)$$

Da sich der Ortserwartungswert ohne kollektive Driftbewegung nicht mit der Zeit ändert  $\langle x(t) \rangle = \langle x(0) \rangle$ , folgt unter Verwendung der Rephasierungsbedingung der Diffusionsgradienten

$$\int_0^T G(t) dt = 0 \quad (2.101)$$

für den Erwartungswert der Phase:

$$\begin{aligned} \langle \phi \rangle &= -\gamma \left\langle \int_0^T G(t) x(t) dt \right\rangle = -\gamma \int_0^T G(t) \langle x(t) \rangle dt \\ &= -\gamma \langle x(0) \rangle \int_0^T G(t) dt = 0 \end{aligned} \quad (2.102)$$

Gleichung 2.100 wird dann zu

$$\ln \frac{S(G)}{S(0)} = -\frac{1}{2} \langle \phi^2 \rangle + \frac{1}{24} \left( \langle \phi^4 \rangle - 3 \langle \phi^2 \rangle^2 \right) + \mathcal{O}(\phi^6). \quad (2.103)$$

Werden deltaförmige Diffusionsgradienten angenommen (Gl. 2.90), so berechnet sich das zweite Moment der Phase durch

$$\begin{aligned}
\langle \phi^2 \rangle &= \gamma^2 \left\langle \left( \int_0^T G(t)x(t)dt \right)^2 \right\rangle \\
&= \gamma^2 \left\langle \int_0^T \int_0^T G(t)x(t)G(t')x(t')dt dt' \right\rangle \\
&= \gamma^2 \beta^2 (\langle x(0)x(0) \rangle - 2 \langle x(0)x(T) \rangle + \langle x(T)x(T) \rangle) \\
&= \gamma^2 \beta^2 \langle (x(0) - x(T))^2 \rangle = \gamma^2 \beta^2 \langle X^2 \rangle,
\end{aligned} \tag{2.104}$$

wobei  $X$  für die Ortsänderung steht. Analog ergibt sich für das vierte Moment der Phase

$$\langle \phi^4 \rangle = \gamma^4 \beta^4 \langle X^4 \rangle. \tag{2.105}$$

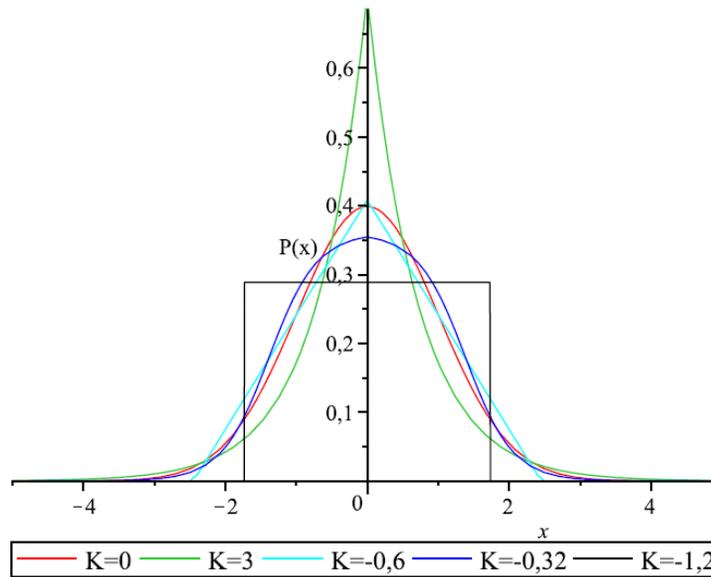
Der  $b$ -Wert für deltaförmige Diffusionsgradienten berechnet sich nach Gl. 2.81 zu

$$b = \gamma^2 \int_0^T \left( \int_0^t G(t')dt' \right)^2 dt = \gamma^2 \beta^2 \Delta. \tag{2.106}$$

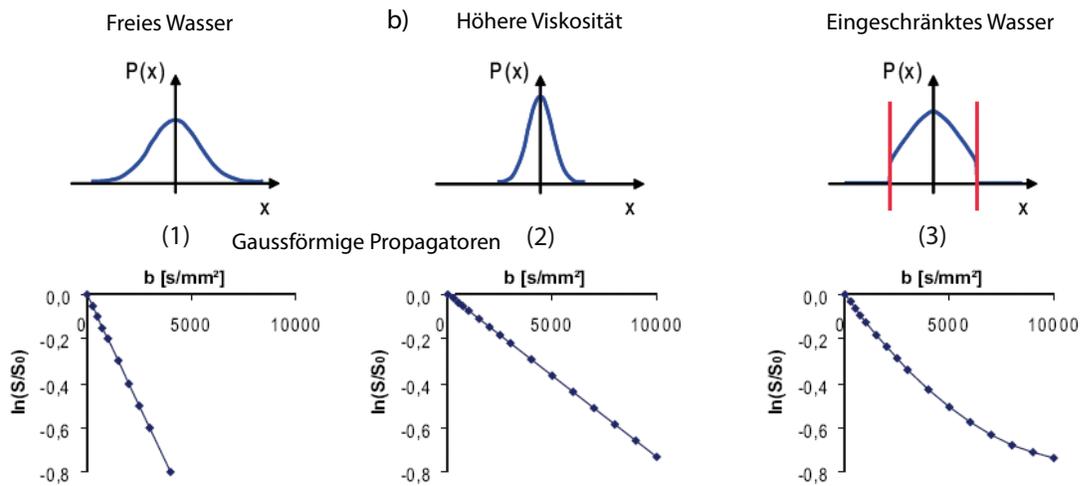
Der logarithmische Signalabfall aus Gl. 2.103 kann nun durch den Diffusionskoeffizienten  $D = \frac{\langle X^2 \rangle}{2\Delta}$  und die Kurtosis aus Gl. 2.96 beschrieben werden

$$\ln \frac{S(b)}{S(0)} = -bD + \frac{1}{6}b^2D^2K + \mathcal{O}(b^3). \tag{2.107}$$

Durch Aufnahmen des Signals in Abhängigkeit des  $b$ -Wertes in einem Bereich, in dem die höheren Ordnungen nicht relevant sind, lässt sich die Kurtosis  $K$  der Propagatorfunktion somit aus dem Signalverlauf bestimmen. In der Praxis können keine deltaförmigen Gradienten verwendet werden, da die Gradientenstärke der MR-Tomographen nicht ausreicht um eine adäquate Diffusionswichtung zu erreichen. In diesem Fall werden  $D$  und  $K$  als anscheinender Diffusionskoeffizient  $D_{app}$  und als anscheinende Kurtosis  $K_{app}$  bezeichnet. In der konventionellen Diffusionsbildgebung werden in der Regel nur zwei Messungen bei  $b = 0$  und einem relativ moderaten Wert  $b \approx 1000 \text{ s/mm}^2$  durchgeführt. Der durch lineares Fitten berechnete  $ADC$  ist mit  $D_{app}$  gleichzusetzen, falls keine Perfusionseffekte vorhanden sind. Eine Verminderung von  $D_{app}$  kann sowohl auf eine erhöhte Viskosität oder auf eine eingeschränkte Diffusion zurückgeführt werden (siehe Abbildung 2.10). Bei der Kurtosis-Bildgebung wird jedoch der Signalverlauf bis zu hohen  $b$ -Werten aufgenommen, so dass der quadratischen Term in Gl. 2.107 relevant wird. Im Gegensatz zu einer veränderten Viskosität wird bei der eingeschränkten Diffusion eine Kurtosis ungleich 0 gemessen. Eine Unterscheidung der beiden Fälle ist somit möglich.



**Abbildung 2.9:** Kurtosis verschiedener Verteilungen  $P(X)$  mit einer Varianz  $\langle X^2 \rangle = 1$ . Die Normalverteilung (rot) hat eine Kurtosis von null. Verteilungen die weit entfernt vom Ursprung eine höhere Aufenthaltswahrscheinlichkeit als die Normalverteilung besitzen, haben eine positive Kurtosis und die mit einer niedrigeren Aufenthaltswahrscheinlichkeit eine negative Kurtosis. Aufgrund einer gewissen Permeabilität der Zellmembran ist bei *in vivo* Messungen eine positive Kurtosis zu erwarten. Nach [Kuder10]



**Abbildung 2.10:** MR-Signal und Kurtosis. In den ersten beiden Fällen (1) und (2) herrscht freie Diffusion. Der Propagator ist demnach gaußförmig, der Signalabfall monoexponentiell und die Kurtosis ist null. Der gemessene Diffusionskoeffizient ist im zweiten Fall durch die höhere Viskosität vermindert. Ein weiterer Grund für eine Reduktion von  $D_{app}$  können, wie in (3) angedeutet, Einschränkungen bilden. Im Gegensatz zur konventionellen DWI können die Fälle (2) und (3) in der Kurtosis-Bildgebung unterschieden werden, da sich  $K \neq 0$  für (3) ergibt. Aus [Kuder10]

### Diffusionsspektrum und oszillierende Gradienten

Die Diffusionsbildgebung kann hauptsächlich Dimensionen von Einschränkungen auflösen, die im Bereich der Diffusionslänge der Wassermoleküle  $\langle X^2 \rangle$  liegen. In den bisherigen Messungen war die Diffusionszeit, und damit die Zeitskala der Bewegung, relativ lang (ca. 40 ms). Die während dieser Zeit erreichte typische Diffusionslänge  $\langle X^2 \rangle \approx 25 \mu\text{m}$  ist wesentlich größer als die meisten Zellradien. Außerdem besitzen die Zellmembranen eine gewisse Permeabilität (Durchlässigkeit) und die Wassermoleküle können während der Diffusionszeit die Zelle verlassen. Dies führt dazu, dass die Diffusionsbildgebung größtenteils Einschränkungen im Bereich von mehreren Zellen sieht, und damit von der Zelldichte beeinflusst wird. Veränderungen der Zelldichte sind, wie z. B. in der Tumorbildgebung, durchaus ein wichtiger Marker für pathologische Veränderung. Strukturelle Veränderungen innerhalb der Zelle, wie z. B. Zellkernvergrößerungen, sind bei längeren Diffusionszeiten jedoch kaum detektierbar, können aber für den Entwicklungsprozess des Gewebes entscheidend sein [Xu09]. Um die Diffusionsmessungen speziell auf den subzellulären Bereich sensitiv zu machen, sollten die Diffusionszeiten deutlich verringert werden. Falls kurze Diffusionszeiten verwendet werden, aber keine subzellulären Strukturen die Diffusionsbewegung einschränken, so befindet sich der Diffusionsprozess im sog. Kurzzeitlimit und das Verhältnis der Zelloberfläche zum Zellvolumen kann dann im Idealfall berechnet werden durch [Mitra93]:

$$\frac{D(t)}{D_0} = 1 - \frac{4}{9\sqrt{\pi}} \frac{\sqrt{D_0 t} S}{V} + \mathcal{O}(D_0 t) \quad (2.108)$$

Die Stärke der Diffusionswichtung geht bei deltaförmigen bipolaren Gradienten und kurzen Diffusionszeiten gegen null (siehe Gl. 2.81). Eine Möglichkeit um den  $b$ -Wert zu erhöhen, bietet die periodische Aneinanderreihung mehrerer bipolaren Gradienten. Dies führt jedoch dazu, dass bei eingeschränkter Diffusion Korrelationen zwischen den Perioden entstehen. Aus diesem Grund sollte der Signalabfall bei gegebenem  $b$ -Wert eher über ein Diffusionsspektrum als über einen Skalarwert wie die Diffusionszeit ausgedrückt werden [Stepisnik81]. Ausgangspunkt ist hierbei die Entwicklung über den Erwartungswert aller Phasen (siehe Gl. 2.89)

$$\langle e^{i\phi} \rangle = 1 - \frac{1}{2} \langle \phi^2 \rangle \pm \dots \quad (2.109)$$

Nimmt man wieder an, dass die Teilchen keine kollektive Driftbewegung erfahren und die Rephasierungsbedingung Gl. 2.101 gilt, so verschwindet der Erwartungswert des ersten Moments  $\langle \phi \rangle$  entsprechend Gl. 2.102. Das zweite Moment für allgemeine Gradientenformen ist

$$\begin{aligned} \langle \phi^2 \rangle &= \gamma^2 \left\langle \int_0^T \int_0^T G(t)x(t)G(t')x(t') dt dt' \right\rangle \\ &= \int_0^T \int_0^T G(t)G(t') \langle x(t)x(t') \rangle dt dt'. \end{aligned} \quad (2.110)$$

Die Ortskorrelationsfunktion kann durch das Diffusionsspektrum der Geschwindigkeitskorrelationsfunktion

$$D(\omega) = \frac{1}{2} \int_0^{\infty} \langle v(0)v(t') \rangle e^{i\omega t'} dt' \quad (2.111)$$

ausgedrückt werden, wobei  $v(t)$  die Geschwindigkeit des Teilchens zum Zeitpunkt  $t$  ist

$$\langle x(t_1)x(t_2) \rangle = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} D(\omega) \frac{e^{i\omega(t_1-t_2)}}{\omega^2} d\omega. \quad (2.112)$$

Wie Abbildung 2.11 zeigt, spiegeln diese Funktionen die Charakteristika der jeweils zugrundeliegenden Bewegung wieder. Bei der freien Diffusionsbewegung der Wasserteilchen *in vivo* ist die Geschwindigkeit bereits nach ca.  $10^{-10}$  s unkorreliert, weshalb die Geschwindigkeitskorrelationsfunktion auf der Zeitskala des Spektrums der Diffusionsgradienten als Deltafunktion angesehen werden kann und das Diffusionsspektrum  $D(\omega)$  nahezu konstant ist. Bei einem homogenen Fluss bleibt die Geschwindigkeit der Teilchen für eine längere Zeit korreliert und das dazugehörige Diffusionsspektrum besitzt ein Maximum bei der Nullfrequenz. Im Gegensatz dazu ergibt sich bei eingeschränkter Diffusion eine negative Korrelation, da die Teilchen an der Restriktion reflektiert werden, und sich ihre Geschwindigkeitsrichtung umkehrt. Dies hat zur Folge, dass bei höheren Frequenzen, also kürzeren Diffusionszeiten, eine im Vergleich zu längeren Diffusionszeiten erhöhte Diffusion gemessen wird. Um den gemessenen Signalabfall als Funktion des Diffusionsspektrums darzustellen, wird die Definition aus Gl. 2.112 in Gl. 2.110 eingesetzt und ergibt:

$$\frac{S}{S_0} = \exp\left(-\frac{1}{\pi} \int_0^{\infty} D(\omega) F(\omega) d\omega\right) \quad (2.113)$$

Hierbei wird  $F(\omega)$  als Gradientenspektrum bezeichnet und ist die Fouriertransformierte der Diffusionsgradientenform

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^t e^{i\omega t} \gamma G(t') dt' dt. \quad (2.114)$$

So lässt sich das Diffusionsspektrum, und damit auch die Geschwindigkeitskorrelationsfunktion, aus dem Signalabfall und der Messung unter verschiedenen Oszillationsfrequenzen des Gradientenprofils bestimmen. Eine elegante Methode um das Diffusionsspektrum zu bestimmen und gleichzeitig eine möglichst hohe Diffusionswichtung zu erreichen, ist die Verwendung sinusförmiger Gradienten mit einer Oszillationsfrequenz  $\omega_0$ :

$$G(t) = g \sin(\omega_0 t) \quad (2.115)$$

Hierbei ist  $g$  die maximale Gradientenamplitude. Das Gradientenspektrum enthält dann eine spektrale Komponente bei null und eine Komponente bei  $\pm\omega_0$

$$\begin{aligned}
 F(\omega) &= \int_{-\infty}^{\infty} \int_0^t e^{i\omega t} \gamma g \sin(\omega_0 t') dt' dt \\
 &= -\frac{\gamma g}{\omega_0} \int_{-\infty}^{\infty} (\cos(\omega_0 t) + 1) e^{i\omega t} dt \\
 &= -\frac{\gamma g \sqrt{2\pi}}{\omega_0} \left( \frac{\delta(\omega - \omega_0) + \delta(\omega + \omega_0)}{2} + \delta(\omega) \right)
 \end{aligned} \tag{2.116}$$

Eingesetzt in Gl. 2.113 folgt dann für den logarithmierten Signalabfall

$$\begin{aligned}
 \ln \frac{S}{S_0} &= -\frac{2\gamma^2 g^2}{\omega_0^2} \int_0^{\infty} D(\omega) \left( \frac{\delta(\omega - \omega_0) + \delta(\omega + \omega_0)}{2} + \delta(\omega) \right) \\
 &= -\frac{2\gamma^2 g^2}{\omega_0^2} \left[ D(\omega = 0) + \frac{D(\omega_0)}{2} \right].
 \end{aligned} \tag{2.117}$$

Der  $b$ -Wert für sinusförmige Gradienten berechnet sich nach Gl. 2.81 zu

$$\begin{aligned}
 b_{sin} &= \gamma^2 \int_0^T \left( \int_0^t g \sin(\omega_0 t') dt' \right)^2 dt \\
 &= \frac{3}{8} N \left( \frac{\gamma g}{\pi} \right)^2 \tau^3.
 \end{aligned} \tag{2.118}$$

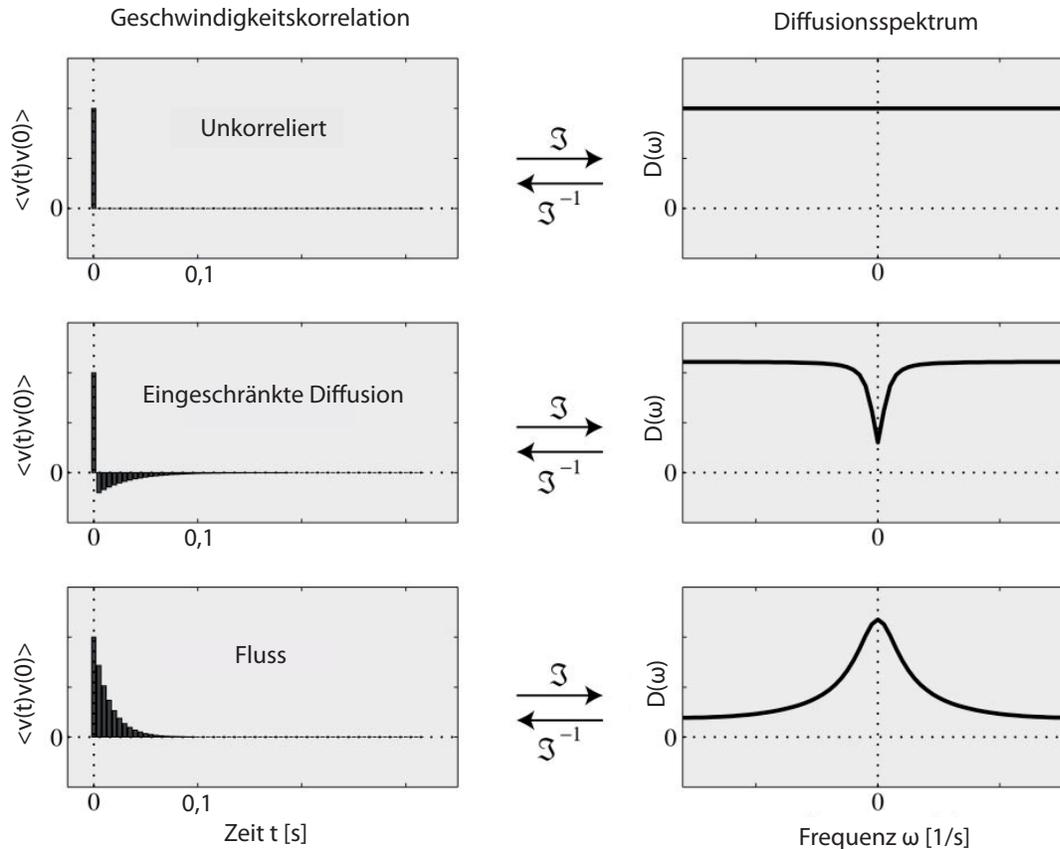
Dabei wurde verwendet, dass  $\omega_0$  durch die Periodendauer  $\tau$  dargestellt werden kann ( $\omega_0 = 2\pi/\tau$ ). Somit kann die Messung des  $ADC$ -Werts in Abhängigkeit des Diffusionsspektrums dargestellt werden:

$$ADC_{sin}(\omega_0) = -\ln \left( \frac{S}{S_0} \right) / b_{sin} = \frac{2}{3} D(\omega = 0) + \frac{1}{3} D(\omega_0) \tag{2.119}$$

Obwohl die Definition der effektiven Diffusionszeit  $\Theta$  für die vollständige Beschreibung der Modulation der sinusförmigen Gradienten im Gegensatz zum Diffusionsspektrum nicht perfekt ist, kann es doch sinnvoll sein die Ergebnisse mit den Ergebnissen der konventionellen Diffusionswichtungen zu vergleichen. Dazu wird der  $b$ -Wert aus Gleichung 2.118 mit dem aus Gleichung 2.83 verglichen [Gross69]. Daraus ergibt sich eine effektive Diffusionszeit von

$$\begin{aligned}
 b_{sin} &= N \gamma^2 \left( \frac{g\tau}{\pi} \right)^2 \left( \frac{3}{8} \tau \right) \\
 \Rightarrow \Theta &= \frac{3}{8} \tau.
 \end{aligned} \tag{2.120}$$

Dabei wurde berücksichtigt, dass die Fläche des Gradientenmoments  $k$  nach dem ersten Gradienten bei konventionellen Diffusionswichtungen  $g\delta$  ist und im Vergleich dazu die Fläche einer halben Sinusperiode gerade  $g\tau/\pi$ .



**Abbildung 2.11:** Darstellung des Verhältnisses zwischen Geschwindigkeitskorrelationsfunktion und Diffusionspektrum.  $\mathcal{I}$  bezeichnet die Fouriertransformation. Die Geschwindigkeit der Wassermoleküle ist bei der freien Diffusion, wie in Kapitel 2.3.1.1 dargestellt wurde, nahezu unkorreliert und besitzt folglich ein konstantes Diffusionspektrum. Eine Einschränkung der Diffusionsbewegung bewirkt aufgrund der Reflektion der Teilchen eine negative Geschwindigkeitskorrelation und damit einen geringeren Diffusionskoeffizienten bei niedrigen Frequenzen. Im Gegensatz dazu erfahren die Teilchen bei der Flussbewegung eine positive Korrelation und besitzen einen positiven Peak bei niedrigen Frequenzen. Nach [Does03].

### 2.3.3.3 Anisotrope Diffusion

Die Molekülbewegung kann entweder aufgrund der physikalischen Anordnung des Mediums, wie in einem Flüssigkristall, oder wegen der Anwesenheit von Hindernissen, die die Diffusion in einer bestimmten Richtung einschränken, richtungsabhängig und somit anisotrop sein. Um diese Richtungsabhängigkeit zu berücksichtigen, wird der Signalabfall mit verschiedenen Diffusionsgradientenrichtungen gemessen und im einfachsten Modell, wie in Kapitel 2.3.1.2 angedeutet, der anscheinende Diffusionskoeffizient durch einen Tensor zweiter Stufe ersetzt. Dieser Tensor kann durch die Messung des Signalabfalls von sechs Richtungen<sup>1</sup> bestimmt werden. Aus den Eigenwerten und Eigenvektoren können anschließend Parameter wie die fraktionielle Anisotropie

<sup>1</sup>Da der Tensor symmetrisch ist, besitzt er nur 6 unabhängige Komponenten

( $FA$ ), die die Stärke der Anisotropie wiedergibt, berechnet werden [Kingsley06]. Für die erweiterten Methoden, wie die  $q$ -Raum- und Kurtosis-Bildgebung werden wesentlich mehr Richtungen ( $>15$ ) benötigt. Diese Methoden ermöglichen aber im Gegenzug die Auflösung von Faserkreuzungen, die im konventionellen Tensor-Modell als isotrope Diffusion dargestellt würden. So wird beispielsweise in der Kurtosis-Bildgebung die Kurtosis in Gl. 2.107 durch einen Tensor vierter Stufe ausgedrückt. In dieser Arbeit wurde nur die über alle Diffusionsgradientenrichtungen gemittelte Kurtosis berechnet und rotationsinvariante Parameter wie die axiale und radiale Kurtosis wurden nicht verwendet. Eine ausführlichere Beschreibung der Methoden zur Darstellung der Anisotropieeffekte in der  $q$ -Raum- und Kurtosis-Bildgebung findet sich unter anderem in [Tuch04] und [Jensen05].

### 2.3.3.4 Zusammenfassung und Nomenklatur der benötigten Diffusionsparameter

In dieser Arbeit werden viele verschiedene Methoden der Diffusionsbildgebung in unterschiedlichen Bereichen eingesetzt und dadurch auch sehr viele Parameter berechnet. In der Literatur wird eine unheitliche Nomenklatur verwendet. Dies kann unter Umständen zu Unklarheiten in den Ergebnissen führen, weshalb zum Abschluß dieses Kapitels die Nomenklatur der Diffusionsparameter, die in dieser Arbeit eingesetzt werden, zusammengefasst wird:

- $ADC$

Der anscheinende Diffusionskoeffizient ist die Geradensteigung des logarithmierten Signalabfalls als Funktion des  $b$ -Werts bei *in vivo* oder *in vitro* Messungen (Gl. 2.85). Falls mehr als zwei  $b$ -Werte akquiriert werden, wird die Steigung durch lineare Regression berechnet. Die Abkürzung  $ADC$  ist in der Literatur mit Abstand am häufigsten zu finden.

- $D_{app}$

In manchen Publikationen wird der anscheinende Diffusionskoeffizient durch  $D_{app}$  abgekürzt. In Anlehnung an [Jensen05] wird in dieser Arbeit diese Abkürzung verwendet, um anzudeuten, dass der Parameter aus dem Kurtosis-Fit 2.107 berechnet wurde. Somit unterscheiden sich  $ADC$  und  $D_{app}$  nur, falls bei der Berechnung des  $ADC$ -Werts hohe Diffusionswichtungen ( $b > 1000 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$ ) eingesetzt werden und gleichzeitig die Kurtosis ungleich null ist.

- $K_{app}$

In dieser Arbeit ist bei der Verwendung der anscheinenden Kurtosis und deren Abkürzung  $K_{app}$  die mittlere anscheinende Exzess-Kurtosis einer *in vivo* Diffusionsmessung gemeint. Dabei wird der Signalabfall aller Diffusionsgradientenrichtungen gemittelt und anschließend durch Gl. 2.107 berechnet. In der Literatur findet sich gelegentlich die Abkürzungen  $MK$ ,  $MK_{app}$  oder  $DK$  für Diffusional Kurtosis.

- $D$   
Der Parameter  $D$  bezeichnet den Diffusionskoeffizienten. In Anlehnung an die Nomenklatur aus [Le Bihan88] wird in dieser Arbeit diese Abkürzung verwendet, wenn der Parameter aus dem IVIM-Fit (Gl. 2.86) berechnet wird, also den perfusionsfreien  $ADC$  darstellt.
- $f$   
steht für den Perfusionsanteil und wird aus dem IVIM-Fit berechnet (Gl. 2.86).
- $D^*$   
steht für den Pseudodiffusionskoeffizienten und wird ebenfalls aus dem IVIM-Fit berechnet (Gl. 2.86).
- $FA$   
Der Parameter  $FA$  steht für die fraktionelle Anisotropie des Diffusionstensors und besitzt Werte zwischen null und eins. Dabei werden in dieser Arbeit für die Berechnung des Diffusionstensors nur  $b$ -Werte bis einschließlich  $1000 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  zugelassen, um die Vergleichbarkeit mit Literaturwerten zu gewährleisten.

## 2.4 Anatomie und Physiologie

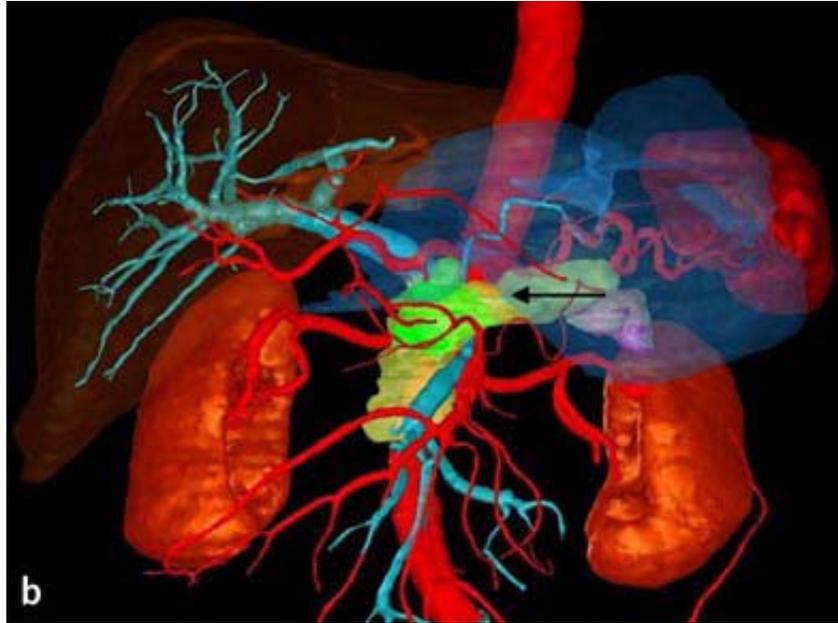
In diesem Kapitel werden einige Aspekte des Pankreastumors und des Schlaganfalls dargestellt und der Einsatz der DWI motiviert. Weitergehende Ausführungen lassen sich in den folgenden Werken finden [Grenacher09] und [Dirnagl99].

### 2.4.1 Pankreaskarzinom

Das gesunde Pankreas, oder auch Bauchspeicheldrüse, ist als Drüsenorgan sowohl für die Produktion von Enzymen (exokriner Anteil) als auch von Hormonen (endokriner Anteil) wie beispielsweise Insulin verantwortlich. Die mit Abstand häufigste Tumorerkrankung im Pankreas ist das exokrine Adenokarzinom (ca. 90 % aller malignen Tumore). Dabei handelt es sich um einen sehr aggressiven Tumor der eine hohe Sterblichkeitsrate besitzt (5-Jahres-Überlebensraten  $< 5\%$ ). So führt das Adenokarzinom am vierthäufigsten zu Krebstodesfällen, obwohl die Anzahl der Neuerkrankungen bei 10 pro 100.000 Einwohner und Jahr liegt und damit nur die neunt häufigste Krebserkrankung darstellt [Grenacher09]. In dieser Arbeit wurden nur Patienten mit Adenokarzinom untersucht, da die anderen Pankreastumore nur sehr selten vorkommen und auch weniger aggressiv sind. Ein Grund für die hohe Sterblichkeitsrate für Patienten mit Adenokarzinom ist, dass diese Tumorart hoch infiltrativ ist, und dass die Diagnose normalerweise erst in einem fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung getroffen wird, da klinische Symptome beim Patienten erst sehr spät auftreten (siehe auch Abbildung 2.12). Aus diesem Grund wäre eine nichtinvasive Vorsorgeuntersuchungsmethode (Screening), welche eine hohe Sensitivität besitzt, außerordentlich wertvoll, ist aber derzeit noch nicht verfügbar [Gemmell09], [Klapman08]. Des Weiteren ist die Differenzierung des Adenokarzinoms von einer chronischen Entzündung des Pankreas (Pankreatitis) schwierig [Johnson99]. Für beide Fälle könnte die Diffusionsbildgebung eine Verbesserung gegenüber den bisherigen Konzepten liefern. Erst vor kurzem veröffentlichte Untersuchungen zeigten, dass im Pankreaskarzinom eine signifikante Verminderung des anscheinenden Diffusionskoeffizienten im Vergleich zum gesunden Pankreas gemessen wurde. Anders als in Gehirntumoren scheint dieser Koeffizient mehr mit dem Grad der Fibrose zu korrelieren als mit der Tumorzellularität [Muraoka08]. Außerdem ist bekannt, dass das Pankreaskarzinom im Vergleich zum gesunden Pankreasgewebe minderperfundiert ist ([Layer08] und [Kim99]), was bei den Tumoren eher ungewöhnlich ist.

### 2.4.2 Schlaganfall

Beim Schlaganfall handelt es sich um einen, durch Störung der Blutversorgung hervorgerufenen, anhaltenden Ausfall von Funktionen des Zentralnervensystems. Der Schlaganfall lässt sich grob in zwei Kategorien einteilen: Zum einen in den ischämischen Schlaganfall, bei dem eine

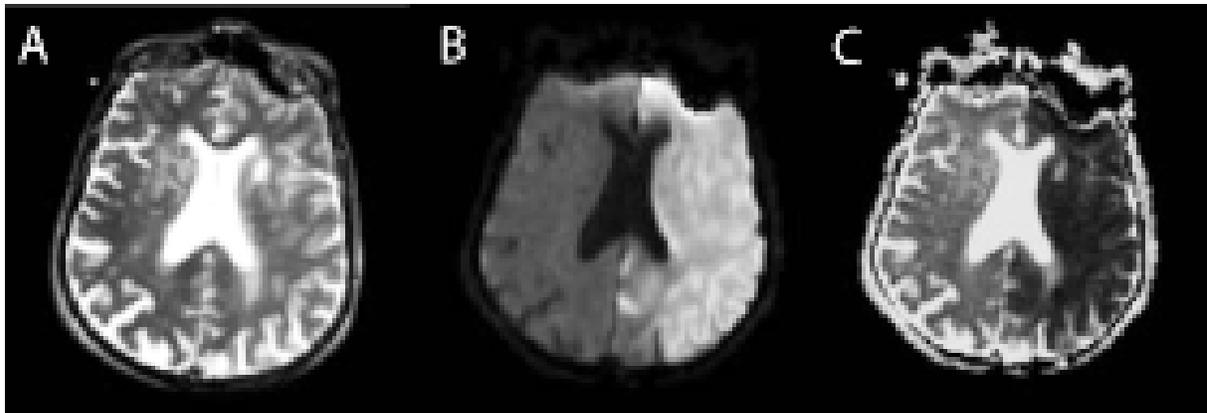


**Abbildung 2.12:** Dreidimensionale Darstellung eines Pankreaskopfkarzinoms. Der Pfeil deutet auf die Infiltration des Karzinoms (hellgrün) in die mesenterica superior Arterie. Aus [Grenacher09].

plötzliche Minderdurchblutung auftritt, und zum anderen in den hämorrhagischen Infarkt, der eine akute Hirnblutung darstellt. Beide Fälle können den jeweils anderen Fall als Sekundäreffekt nach sich ziehen. So kann es beim primär Ischämischen Schlaganfall auch zu einer sekundären Blutung kommen. Der Schlaganfall gehört zu den häufigsten Erkrankungen in Europa, bildet die dritthäufigste Todesursache in den Industriestaaten und eine der häufigsten Ursachen für eine dauerhafte Behinderung ([Dirnagl99]). Dabei tritt der primär Ischämische Schlaganfall wesentlich häufiger auf als der Hämorrhagische Infarkt (160-240 vs. 24 Ereignisse pro 100.000 Einwohner und Jahr). Entscheidend für die Rehabilitation des Patienten ist der schnelle und richtige Einsatz des gentechnisch hergestellten gewebsspezifischen Plasminogenaktivators (rtPA). Dieses Medikament hemmt die Blutgerinnung und ermöglicht dadurch eventuell eine Rekanalisation des Gefäßes (Thrombolyse). Außerdem ist es das einzig zugelassene Medikament für eine Rekanalisation beim Schlaganfall. Die Verabreichung von rtPA ist jedoch auf ein Zeitfenster von ungefähr drei Stunden nach Einsetzen der Symptome limitiert, da danach die Heilungswahrscheinlichkeit des Medikaments vermindert ist, und sich das Risiko von Gehirnblutungen erhöht [Orset07]. Deshalb ist es wichtig den exakten Typ des Schlaganfalls zu diagnostizieren und auch Informationen über den Zeitpunkt des Verschlusses zu bekommen. Die einzigen Verfahren, die dies prinzipiell ermöglichen, sind die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie. Der ursprüngliche Erfolg der Diffusionsbildgebung in der MRT und der Einzug in die klinische Routine ergab sich durch die ermöglichte Differenzierung des Ischämischen Gewebes in einer sehr frühen Phase nach Verschluss des Gefäßes (Hyperakute Phase), wo andere Kontraste noch keine Differenzierung erlauben. Abbildung 2.13 zeigt einen Ausschnitt der MR-Aufnahmen des

Gehirns eines Patienten mit akutem Schlaganfall. Das  $T_2$ -gewichtete Bild zeigt keinerlei Auffälligkeiten, wohingegen der ADC in der ischämischen Gehirnhälfte deutlich verringert ist und zu einem hyperintensiven Signal auf dem DWI-Bild führt. Obwohl die DWI dadurch mittlerweile ein fester Bestandteil der Schlaganfalldiagnostik ist, sind die mikroskopischen Prozesse, die zu der Verringerung des anscheinenden Diffusionskoeffizienten im ischämischen Gewebe führen, noch nicht vollständig verstanden und Gegenstand der aktuellen Forschung [Harkins09].

Das Gehirngewebe hat einen relativ hohen Energieverbrauch und der unterbrochene Blutfluss im Schlaganfall führt dazu, dass der Zelle kein Sauerstoff und keine Glucose mehr zugeführt werden können. Dadurch bricht der Energiehaushalt zusammen und die Zelle wird depolarisiert, da die Energie zur Aufrechterhaltung des ionischen Gradienten über die Natrium-Kalium Pumpe fehlt. Unter anderem führt das dazu, dass Wasser in den intrazellulären Raum einströmen kann, und es zu einer Schwellung kommt, welche auch die Blutversorgung in den Kapillaren des umliegenden Bereichs verringern kann und sich die Läsion ausbreitet. Freie Radikale entstehen in der Zelle, die die Membrane, Mitochondrien und DNA beschädigen und letztendlich zum Zelltod (Apoptose) führen [Dirnagl99].

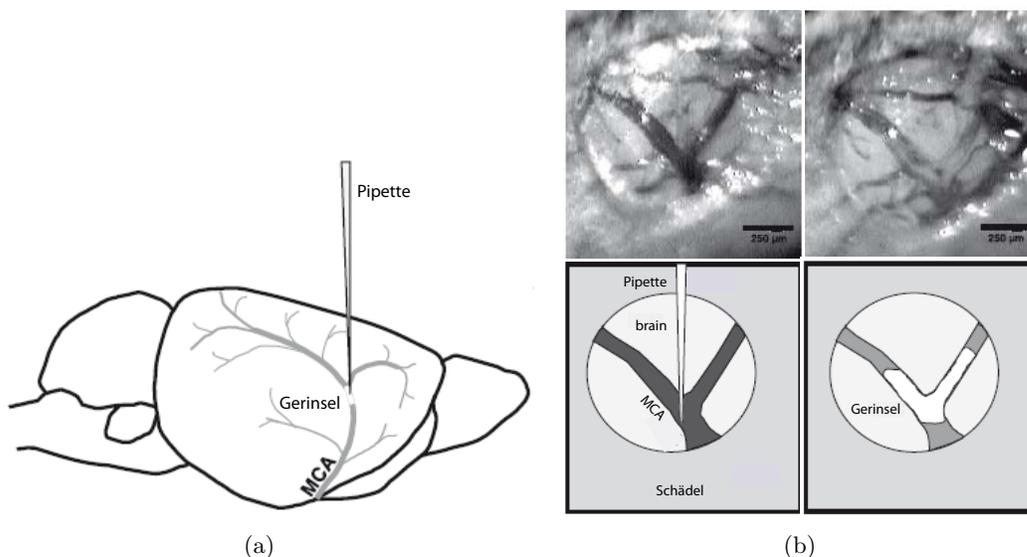


**Abbildung 2.13:** MR-Schichtbilder einer 80-jährigen Patientin mit akutem rechtsseitigen Schlaganfall. Das  $T_2$ -gewichtete Bild (A) zeigt keine auffallenden Unterschiede zwischen den beiden Gehirnhälften. Im Gegensatz dazu, ist der ischämische Bereich auf dem diffusionsgewichteten Bild (B) hypointensiv und auf der daraus berechneten ADC-Karte (C) vermindert und erlaubt eine Identifizierung des akuten Schlaganfalls. Aus [Huisman03].

Eine Möglichkeit, um die Prozesse im Schlaganfall genauer zu untersuchen, bietet die Anwendung am Tiermodell. Hier kann das Gehirn nach Tötung des Tieres histologisch genau untersucht werden und Veränderungen können im mikroskopischen Bereich, wie z. B. eine Schwellung der Zellen, am Mikroskop validiert werden. Außerdem lässt sich die Art des induzierten Infarkts und der Zeitpunkt des Verschlusses genau kontrollieren.

### 2.4.2.1 MCAo-Tiermodell

In dieser Arbeit wurde ein neues Verfahren zum Verschließen der mittleren Koronararterie (Middle Cerebral Artery occlusion, MCAo) im Mäusegehirn verwendet, welches den Verschluss nicht durch einen Faden erzielt, sondern durch das Spritzen von Thrombin. Dies führt lokal zu einer Verklumpung des Blutes und ein Blutgerinnsel (Thrombus) entsteht, das dem spontanen Blutgerinnsel bei Patienten sehr viel näher kommen sollte als das Fadenmodell ([Orset07]). Abbildung 2.14 zeigt das Prinzip des Modells. Vierzig Minuten nach MCAo wurde eine Reperfusion mit rtPA durchgeführt. Alle Experimente und Arbeitsschritte der Mausoperationen wurden von Mitarbeitern der Abteilung für experimentelle Neurologie der Medizinischen Fakultät Mannheim durchgeführt und wurden von dem Regierungspräsidium genehmigt.



**Abbildung 2.14:** Beschreibung des Tiermodells. (a) Schematische Darstellung der Operation. (b) Photographien des Mausschädels während der Operation und graphische Darstellung der Einzelschritte, die die Injektion des Thrombins in die mittlere Zerebralarterie (MCA) und das anschließende Blutgerinnsel zeigen. Nach [Orset07].

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Hardware

Im Folgenden sollen die Hardware- und Softwaresysteme beschrieben werden, die in dieser Arbeit eingesetzt wurden, um die Diffusionsbildgebung in verschiedenen Anwendungsgebieten möglichst genau zu untersuchen.

#### 3.1.1 MR-Scanner

##### 3.1.1.1 Humanscanner

Für die Patientenuntersuchungen wurden ein 1,5 T und ein 3 T MR-Scanner-System (Magnetom Avanto und Magnetom Skyra, Siemens Sector Healthcare, Erlangen, Deutschland) verwendet. Bei diesen Systemen wird das Magnetfeld durch sechs supraleitende Magnetspulen erzeugt. Zusätzlich dazu werden zwei Spulen mit einem größeren Durchmesser zur Kompensation des Streufeldes eingesetzt, um die Feldausdehnung in die Umgebung zu begrenzen. Der Spulendraht besteht aus einer Niob-Titan Legierung mit Kupfermantel und ist supraleitend unterhalb einer Temperatur von 12 K. So wird nach der Inbetriebnahme lediglich Strom für die Kühlung benötigt. Um unter der Maximaltemperatur zu bleiben, befinden sich die Spulen in flüssigem Helium bei 4,3 K. Die Spulen zur Erzeugung der Gradientenfelder, die zum Hauptmagnetfeld addiert werden, liegen auf einem Ring innerhalb der Hauptmagnetfeldspulen. Die maximalen Amplituden und Anstiegsraten der Gradientensysteme der 1.5 T und 3 T Scanner sind in Tab. 3.1 angegeben. Obwohl der Innendurchmesser des 3 T Systems um 10 cm größer ist (70 cm vs. 60 cm) als der des 1.5 T Systems, erreicht der Skyra-Scanner eine höhere Gradientenamplitude und Anstiegsrate in der Transversalebene. Die Gradientenleistung des Avanto-Scanners ist in Hauptmagnetfeldrichtung jedoch identisch zu der Leistung des 3 T Scanners. Der 3 T MR-Tomograph ist in Abbildung 3.1 zusammen mit dem verwendeten Empfangsspulensystem gezeigt.

##### 3.1.1.2 Tierscanner

Die Abmessungen einer Maus sind um einige Größenordnungen kleiner als die des Menschen, so dass bei der Bildgebung dieser Tiere auch eine wesentlich höhere Auflösung benötigt wird. Um

dies zu erreichen, wurde in dieser Arbeit ein modernes 9,4 T Tier MR-Scanner-System (Biospec 94/20 USR, Bruker, Ettlingen, Deutschland) verwendet, das mit wesentlich stärkeren Gradienten ausgerüstet ist (siehe Tab 3.1). Das supraleitende Magnetspulensystem ähnelt trotz der erhöhten Feldstärke dem des Humanscanners. Der Durchmesser der Öffnung liegt bei diesem Gerät bei 20 cm und ist im Vergleich zum Humanscanner wesentlich kleiner. Das ermöglicht die erhöhten Systemleistungen, ohne die Abmessungen des Scanners zu vergrößern. Die Tiere können während der Narkose durch ein Wasserwärmesystem auf konstanter Temperatur gehalten werden. Ein Bild des Bruker-Scanners ist in Abbildung 3.1b zu sehen.

Scanner	maximale Gradientenamplitude [ $\frac{\text{mT}}{\text{m}}$ ]	maximale Anstiegsrate [ $\frac{\text{mT}}{\text{m}\cdot\text{ms}}$ ]
1,5 T Avanto	40	180
3 T Skyra	45	200
9,4 T Biospec	740	6900

**Tabelle 3.1:** Gradientenleistung der MR-Scanner in x- und y-Richtung

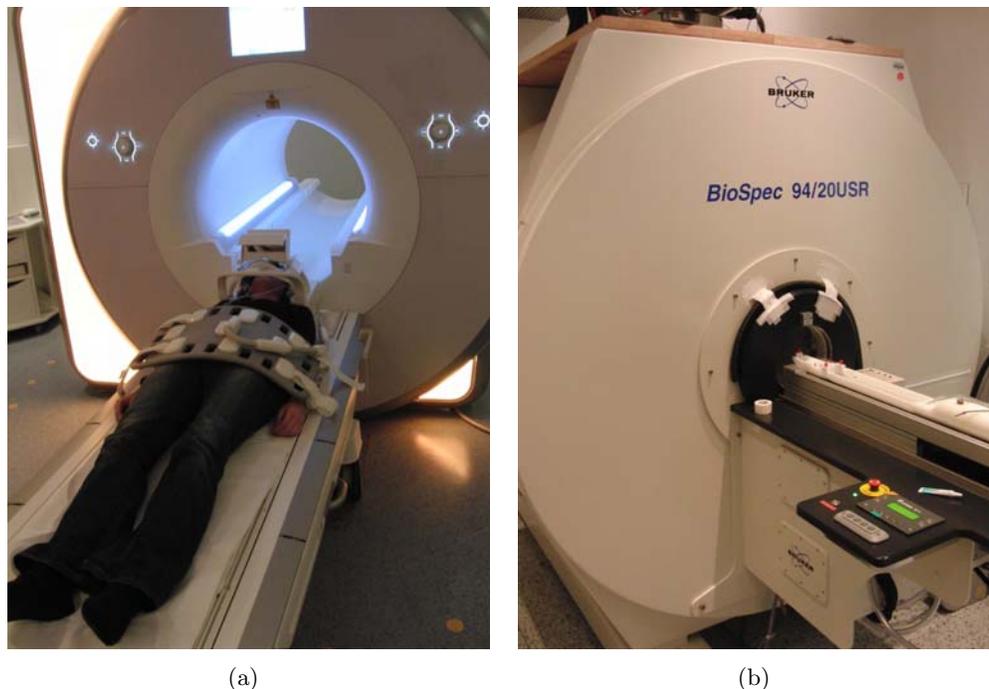
### 3.1.2 RF-Spulen

Die Funktionsweisen der Radiofrequenz-Spulen (RF-Spulen) während einer MR-Pulssequenz können in den Sende- und Empfangsmodus eingeteilt werden. Im Sendemodus muss die Spule ein möglichst homogenes Magnetfeld der richtigen Amplitude innerhalb des Objekts erzeugen, um die Magnetisierung um den gewünschten Winkel aus der Gleichgewichtsmagnetisierung auszulenken (siehe Kap. 2.1.2). Im Empfangsmodus sollte die Spule das Signal aus der Probe detektieren. Hierbei induziert das rotierende Magnetfeld des Objekts einen Strom in der Spule und damit wird das Signal in der Empfangselektronik aufgezeichnet.

Das Gesetz von Biot und Savart beschreibt die Beziehung zwischen dem elektrischen Strom durch einen Leiter und dem resultierenden Magnetfeld:

$$d\mathbf{B} = \frac{\mu_0 I}{4\pi r^3} \mathbf{r} \times d\mathbf{l} \quad (3.1)$$

Hierbei ist  $I$  der elektrische Strom,  $d\mathbf{l}$  der Vektor des stromdurchflossenen Leiters und  $\mathbf{r}$  der Vektor zwischen dem Leiter und der Position, an der das Magnetfeld gemessen wird. Im Prinzip ist dieses Gesetz nur für Gleichströme korrekt. Sind jedoch die Ausdehnungen der Spulen groß im Vergleich zur Wellenlänge der Ströme in den Spulenleitern, so ist die niederfrequente Näherung erlaubt und Gl. 3.1 kann benutzt werden. In dieser Arbeit befinden sich die verwendeten Spulensysteme immer in dieser Näherung, weshalb die Probleme der Hochfrequenz MRT, in der diese Näherung nicht mehr gilt, nicht besprochen werden. Eine ausführliche Darstellung der Hochfrequenz MRT findet sich z. B. in [Robitaille06].



**Abbildung 3.1:** Abbildungen des 3 T Skyra (a) und des 9,4 T BioSpec MR-Tomographen (b). Auf dem Foto des 3 T Scanners sind auch die verwendeten Empfangsspulensysteme des Kopfes und des Abdomens zu sehen.

### 3.1.2.1 Oberflächenspule

Das einfachste Spulendesign bietet die Oberflächenspule, welche meistens die Form eines Kreises oder Rechtecks hat. Das Feld längs einer Linie durch das Zentrum und senkrecht zur Spulenfläche lässt sich bei einer Oberflächenspule mit Gl. 3.1 einfach berechnen:

$$B(y) = \frac{\mu_0 I R^2}{2(R^2 + y^2)^{3/2}} \quad (3.2)$$

Hierbei ist  $R$  der Radius der Spule und  $y$  die Position auf der Längsachse. Bei  $y = 0$  wird deutlich, dass das Feld proportional zu  $1/R$  ist und dadurch kleine Spulen bei gleicher Stromstärke ein höheres Feld im Zentrum haben als große Spulen. Jedoch fällt auch auf, dass das Feld je nach Position auf der Längsachse variiert und damit sehr inhomogen ist. Dies ist zur Anregung größerer Volumen unvorteilhaft, da ein räumlich inhomogenes Sendefeld eine räumlich variierende Verteilung des Flipwinkels nach dem HF-Puls zur Folge hat. Deshalb werden Oberflächenspulen kaum als Sendespulen eingesetzt. Beim Empfang spielt das jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Des Weiteren entstehen durch Wirbelströme Verluste in der Probe. Diese Wirbelströme koppeln in die Empfangsspule und verursachen dort ein Rauschwiderrstand  $R_s$  (siehe 2.2.5)). Kleine Spulen empfangen nur die Wirbelströme aus einem kleinen Volumenbereich der Probe und der  $R_s$  ist somit geringer. Oberflächenspulen sind flexibel und einfach zu konstruieren, so dass die Spule oh-

ne großen Aufwand an das gewünschte *FOV* und die gewünschte Eindringtiefe angepasst werden kann. Aus diesem Grund wird die Oberflächenspule sehr häufig als Empfangsspule verwendet.

### 3.1.2.2 Käfigspule

Die Homogenität des Magnetfeldes lässt sich schon stark durch die Verwendung von zwei Spulen mit dem Abstand  $d$  verbessern. Diese Anordnung der Spulen wird als Helmholtz-Spulenpaar bezeichnet. Eine Erweiterung dieser Methode ist die sog. Käfigspule (auch Birdcage genannt). Hierbei wird eine vorteilhafte Stromverteilung durch ein System von rotationssymmetrisch angeordneten, leitfähigen Stäben in Längsrichtung erreicht, die untereinander durch zwei Ringe verbunden sind. Die Kapazitäten werden dabei so angepasst, dass der Strom eine periodische Ortsabhängigkeit  $I_z = I_0 \sin(\phi)$  erhält und dadurch das  $B_1$ -Feld im Inneren der Käfigspule im Bereich der Resonanzfrequenz transversal und homogen ist. Wird ein Stableiter angeregt, entsteht ein linear polarisiertes RF-Feld und der Spulentyp wird als lineare Käfigspule bezeichnet. Bei einer Quadratur-Käfigspule regt man mindestens einen zweiten Stab, der zum ersten einen  $90^\circ$  Winkel einschließt, mit einer Phasenverschiebung von  $90^\circ$  an und ein zirkular polarisiertes RF-Feld entsteht. Quadraturspulen erreichen im Vergleich zu linearen Spulen eine höhere Effizienz, da das lineare Feld sich in zwei zirkular polarisierende Felder zerlegen lässt und nur eines davon mit dem rotierenden Bezugssystem synchron ist (siehe Kap. 2.1.2). Deshalb sind in der Praxis, besonders bei hohen statischen Feldern, die Sendespulen meistens Quadratur-Käfigspulen. Die Quadratur-Käfigspulen werden teilweise auch als Empfangsspulen verwendet, da in der Quadraturversion die Spule nur für einen Polarisationsmodus empfindlich ist und sich theoretisch eine Verminderung des Rauschens um den Faktor zwei ergibt.

### 3.1.2.3 Mehrkanalige Spulen

Um ein sehr großes Aufnahmefeld zu erreichen und z. B. die komplette Wirbelsäule (ca. 50 cm) zu messen, bietet sich eine mehrkanalige Spulenanordnung (auch Phased-Array-Spule genannt) an. Bei diesem recht neuen Empfangssystem werden mehrere kleine Oberflächenspulen gleichzeitig verwendet, die für sich nur einen geringen Teil des Aufnahmefeldes abdecken, aber durch ihre kleinen Abmessungen ein gutes SNR besitzen. Die einzelnen Bilder der Spulen werden während des Rekonstruktionsprozesses zu einem Bild mit großem Aufnahmefeld und hohem SNR zusammengesetzt.

Je nach Anwendung gibt es also unterschiedliche Spulenkombinationen, von denen die folgenden Spulensysteme in dieser Arbeit eingesetzt wurden:

### 3.1.2.4 Zweispulensysteme Humanscanner

Bei den Humanscannern ist die Sendespule eine Quadratur-Käfigspule, die innerhalb der Gradienten des Tomographen eingepasst ist. Für den Empfang werden spezielle Spulensysteme eingesetzt, die auf den jeweiligen Bereich optimiert sind. Als Empfangsspule für den Kopf wurde eine mehrkanalige Quadratur-Käfigspule, bestehend aus 20 Elementen, verwendet. Für den abdominalen Bereich wurde eine Kombination aus zwei Phased-Array-Oberflächenspulen benutzt. Die Rückenspule besteht aus 8 Elementen und ist in die Patientenliege integriert. Die zweite Spule besitzt 12 Elemente und wird am Oberkörper befestigt. Das Empfangsspulensystem des 3 T Skyra-Scanners ist in Abbildung 3.1a gezeigt.

### 3.1.2.5 Zweispulensystem Tierscanner

Zur konventionellen Ausstattung beim Tierscanner gehört eine lineare Käfigspule als Sendespule und eine, in ihren Abmessungen für die Mauskopf-Bildgebung konzipierte, Mehrkanal-Oberflächenempfangsspule mit 4 Elementen.

### 3.1.2.6 Kryo-Spule

Auch mit der hohen Feldstärke von 9,4 T und den starken Gradienten ist die Maus-Bildgebung aufgrund der benötigten hohen Auflösung stark durch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis begrenzt. Gerade die Diffusionsbildgebung ist auf ein hohes SNR angewiesen, da der Signalabfall unter Diffusionswichtung gemessen wird. Um das SNR weiter zu erhöhen, bietet sich für die Maus-Bildgebung eine neuartige Tieftemperatur-Spulentechnik, auch Kryo-Spulentechnik genannt, an. Bei dieser Technik wird die aus Kupfer bestehende Spule durch flüssiges Helium auf eine Temperatur von 30 K gekühlt. Dadurch erhöht sich das SNR in Gl. 2.36. Der Grad der SNR-Verbesserung hängt hierbei von dem Verhältnis von  $T_c R_c$  zu  $T_s R_s$  ab. Es lässt sich zeigen, dass das Verhältnis zwischen den Wirbelstromverlusten im Objekt  $R_s$  und dem Spulenwiderstand  $R_c$  abhängig von dem Spulenradius  $r$  und der Resonanzfrequenz  $\omega_0$  (siehe [Darrasse03]) ist

$$\frac{R_s}{R_c} \propto r^2 \sqrt{\omega_0^3}. \quad (3.3)$$

Ist dieses Verhältnis sehr groß, so basiert das Rauschen hauptsächlich auf den Wirbelstromverlusten im Objekt und die Abkühlung der Spule hat nur einen geringen Effekt auf das SNR. Ist der Anteil von  $R_s$  hingegen geringer falls z. B. sehr kleine Spulen wie bei der Maus-Bildgebung verwendet werden, so bietet sich ein Einsatz der Kryo-Technologie an. Das in dieser Arbeit benutzte Kryo-Spulensystem (Bruker Bio Spin, Fällanden, Schweiz) besteht aus zwei Spulen, die im Quadraturmodus sowohl als Sende- und Empfangsspule operieren. Des Weiteren ist der Vorverstärker integriert und wird dadurch auf 77 K gehalten. Das Spulensystem samt Vorverstärker

ist umgeben von einer 1 cm dicken, isolierenden Vakuumschicht gefolgt von einer verspiegelten Folie, so dass an der Oberfläche der Abschirmung, die mit dem Tier in Kontakt ist, kein Wärmeaustausch stattfindet.

## 3.2 Pulssequenzen für DWI-Messungen

Die Pulssequenz bei der Diffusionsbildgebung lässt sich grob in zwei Abschnitte unterteilen. Der erste Abschnitt dient der Diffusionswichtung durch die Diffusionsgradienten. Hier wird durch die Form und Dauer der Gradienten der Signalabfall beeinflusst. Der zweite Abschnitt nimmt das Signal auf und kodiert dieses im  $k$ -Raum, um ein Bild zu erzeugen (siehe Kap. 2.2.1). Dabei sollte die Pulssequenz Bildartefakte, die z. B. durch Bewegung oder Feldinhomogenitäten entstehen, minimieren und ein möglichst hohes SNR bieten, da in der Diffusionsbildgebung die Signalabnahme gemessen wird und das Signal nicht bis ins Rauschen fallen darf.

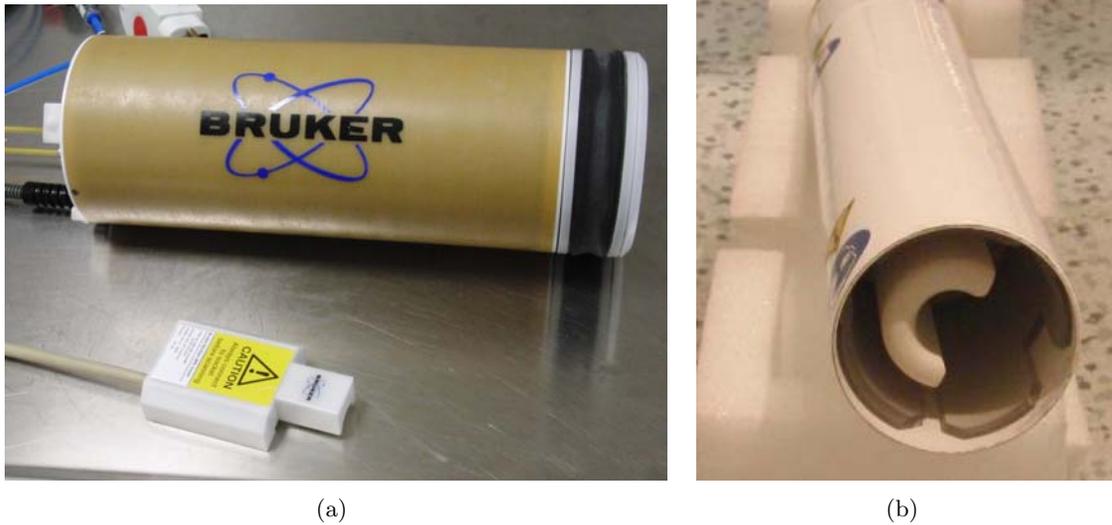
### 3.2.1 Schemata der verwendeten Diffusionswichtungen

#### 3.2.1.1 Stejskal-Tanner

Die Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung (ST) war eine der ersten gepulsten Gradientenformen, die entwickelt wurde, und ist seitdem in vielen Diffusionsexperimenten verwendet worden. Diese Gradientenform ermöglicht im Prinzip bei gegebenem  $b$ -Wert kurze Gradientendauern (siehe Gl. 2.90) und wurde in Kap. 2.3.2 vorgestellt.

#### 3.2.1.2 STEAM

Die Länge der Diffusionszeit  $\Delta$  und damit auch die Länge der Echozeit  $TE$  werden bei den konventionellen Diffusionswichtungen, wie der Stejskal-Tanner Wichtung, häufig durch die transversale Relaxationszeit  $T_2$  begrenzt (siehe Kap. 2.1.3.1). Bei dem sogenannten stimulierten Echo Akquisitionsmodus (STEAM) erzeugen insgesamt drei  $90^\circ$ -Pulse ein stimuliertes Echo. Durch den zweiten  $90^\circ$ -Puls wird die Transversalmagnetisierung samt Phaseninformationen in der Longitudinalebene gespeichert und nach dem dritten  $90^\circ$ -Puls wieder refokussiert. Die Diffusionsgradienten befinden sich, wie in Abbildung 3.3a zu sehen ist, vor dem zweiten und nach dem dritten  $90^\circ$ -Puls. Die Amplitude der gespeicherten Magnetisierung ist während der Mischzeit  $TM$  nur der longitudinalen Relaxationszeit  $T_1$  unterworfen und fällt mit  $e^{-t/T_1}$  ab. Da  $T_1$  im Gewebe meistens wesentlich größer als  $T_2$  (Tab. 2.1) ist, kann  $TM$  und damit auch  $\Delta$  sehr lang gewählt werden. Dies erlaubt zudem bei kurzen Gradienten noch einen ausreichend hohen  $b$ -Wert. Der Nachteil ist jedoch, dass im Vergleich zu einem Spin-Echo nur die Hälfte des Signals zur Verfügung steht, da die andere Hälfte der Transversalmagnetisierung nach dem zweiten  $90^\circ$ -Puls



**Abbildung 3.2:** Abbildungen der Spulensysteme des 9,4 T MR-Scanners. (a) Zweispulensystem bestehend aus linearer Quadratursendespule und 4-Kanal Empfangsspule. (b) Kryo-Spule

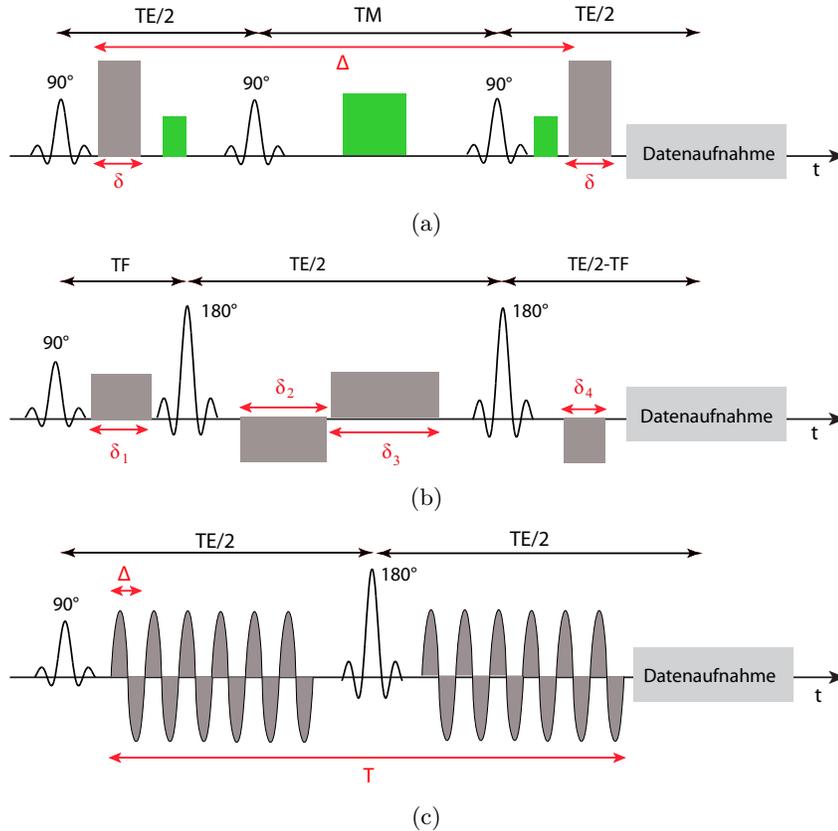
durch Spoilergradienten zerstört wird. Diese sind nötig, um die unerwünschten Spin-Echos und den FID nach dem letzten  $90^\circ$ -Puls zu unterdrücken.

### 3.2.1.3 TRSE

Durch die hohe Amplitude und die lange Dauer der Diffusionsgradienten werden Wirbelströme induziert [Le Bihan06]. Diese verursachen Bildartefakte, die die Diffusionsmessung verfälschen können. Um diese Wirbelströme zu minimieren, werden bei der doppelt refokussierenden Spinecho-Diffusionswichtung (Twice Refocused Spin-Echo, TRSE) im Gegensatz zur Stejskal-Tanner Diffusionswichtung zwei anstatt einem bipolaren Gradientenpaar sowie zwei  $180^\circ$  Pulse verwendet (Abbildung 3.3b) [Reese03]. Da sich rephasierende und dephasierende Wirkung der Gradienten aufheben sollen, gilt:

$$\delta_1 + \delta_2 = \delta_3 + \delta_4 \quad (3.4)$$

Der letzte Gradient  $\delta_4$  wird gerade so gewählt, dass Wirbelströme minimiert werden. Die Berechnung des  $b$ -Werts erfolgt aus Gleichung 2.81. Dabei zeigt sich, dass der  $b$ -Wert bei der TRSE-Diffusionswichtung im Vergleich zur Stejskal-Tanner Diffusionswichtung niedriger ist. Außerdem sind eine klare Definition der Diffusionszeit  $\Delta$  sowie deltaförmige Gradienten (Gl. 2.90) nicht möglich. Nichtsdestotrotz ist die TRSE-Diffusionswichtung aufgrund der Minimierung der Wirbelstromartefakte standardmäßig auf den Siemens Humanscannern implementiert.



**Abbildung 3.3:** Darstellung von verschiedenen Diffusionswichtungen. (a) STEAM: Aufgrund des stimulierten Echos und der Speicherung der Transversalmagnetisierung während der Mischzeit  $TM$  sind besonders lange Diffusionszeiten  $\Delta$  möglich. Die in grün abgebildeten Spoilergradienten unterdrücken unerwünschte Spin-Echos und den FID. (b) TRSE: Durch geeignete Wahl der Gradientendauern kann der Einfluss von Wirbelströmen minimiert werden.  $TF$  ist der zeitliche Abstand zwischen Anregung und erstem 180° Puls. (c) Sinusgradienten: Die sinusförmige Gradientenform erlaubt die Messung mit sehr kurzen Diffusionszeiten  $\Delta$ . Während der Wellenformdauer  $T$  kann eine einzelne Periode öfter wiederholt werden und vervielfacht den  $b$ -Wert.

### 3.2.1.4 Sinusgradienten

Wie schon in Kap. 2.3.3.2 beschrieben wurde, bieten sich für Diffusionsexperimente mit sehr kurzen Diffusionszeiten sinusförmige Diffusionsgradienten an. Die maximale Gradientenamplitude kann auch bei vielen Perioden durch das trigonometrische Profil der Gradienten erreicht werden, ohne dass die Sicherheitsbeschränkungen des MR-Gradientensystems überschritten werden. In dieser Arbeit wurde das in Abbildung 3.3c gezeigte Schema der Sinusgradienten mit einem 180°-Puls verwendet, da bei den Sinusgradienten die Wirbelströme durch die ständige Refokussierung von sich aus schon sehr gering sind.

### 3.2.2 Richtung der Diffusionsgradienten

Der Kernspintomograph ist in der Lage in jede der drei Raumrichtungen gepulste Diffusionsgradienten zu fahren. Bei der Schaltung eines Gradienten wird nicht der dreidimensionale Diffusionsprozess beobachtet, sondern nur die Bewegung entlang der projizierten Achse. Diese Achse wird durch einen Vektor  $\mathbf{G}$  beschrieben, dessen Komponenten durch die Amplitude der Gradienten in x-, y- und z-Richtung gegeben sind. Die Stärke der Diffusionswichtung wird durch den Betrag von  $\mathbf{G}$  bestimmt. Da die maximale Gradientenamplitude für eine Achse begrenzt ist (siehe Tab. 3.1), kann durch gleichzeitige Schaltung der Gradienten in die drei Raumrichtungen eine erhöhte Diffusionswichtung erreicht werden. Im Diagonal-Diffusionsmodus wird der Vektor  $\mathbf{G} = G \cdot (1,1,1)^T$  verwendet, was bedeutet, dass die Diffusionsgradienten in x-, y- und z-Richtung mit der Amplitude  $G$  gefahren werden und eine effektive Diffusionsgradientenamplitude von  $\sqrt{3} \cdot G$  wirksam ist. In dem häufig verwendeten Trace-Diffusionsmodus werden drei diffusionsgewichtete Signalbilder aus Messung mit drei linear unabhängigen Vektoren  $((1,1, -\frac{1}{2})^T, (1, -\frac{1}{2}, 1)^T$  und  $(-\frac{1}{2}, 1, 1)^T$ ) aufgenommen und anschließend daraus das Spur-Bild berechnet. Die effektive Diffusionsgradientenamplitude für jede der drei Messungen ist  $\sqrt{2,25} \cdot G$ . Der Vorteil dieses Diffusionsmodus ist die Rotationsinvarianz des Spur-Bildes bei vorliegender anisotroper Diffusion und die relativ hohe effektive Diffusionsgradientenamplitude.

### 3.2.3 Signalaufnahme

Die Aufnahme des k-Raums sollte bei der *in vivo* Diffusionsbildgebung schnell und in einer Akquisition erfolgen, da makroskopische Bewegungen wie Atmung unter den Diffusionsgradienten Phasenverschiebungen verursachen und damit bei einer segmentierten Auslese des k-Raums zu deutlichen Artefakten führen.

#### 3.2.3.1 Echoplanare Bildgebung

Eine sehr schnelle Aufnahmetechnik ist die echoplanare Bildgebung (Echo Planar Imaging, EPI). Hier wird der gesamte k-Raum innerhalb einer HF-Anregung aufgenommen (Abbildung 3.4). Direkt nach der HF-Anregung wird ein Eckpunkt des k-Raums durch Phasen- und Auslesegradienten als Startpunkt der Signalauslese angefahren. Das Signal wird dann aufgenommen und durch oszillierende Auslesegradienten und kleine Phasengradienten im k-Raum kodiert. In der Diffusionsbildgebung wird die EPI-Sequenz im Spinechomodus verwendet. Das auftretende Spin-echo durch den  $180^\circ$  Puls erlaubt längere Diffusionswichtungen, da der Signalabfall aufgrund der Relaxation im k-Raum Zentrum nur durch  $T_2$ , anstatt durch  $T_2^*$ , bestimmt wird. Die effektive Echozeit  $T_{eff}$ , also die Zeit bis zur Aufnahme des k-Raum Zentrums ist dann gleich  $TE$ .

### 3.2.3.2 Partial-Fourier-Technik

Eine Möglichkeit um die Datenauslese zu beschleunigen, bietet die unvollständige Aufnahme des  $k$ -Raums, was auch als Partial-Fourier-Technik bezeichnet wird. Da die Magnetisierung reell ist, gilt für das MR-Signal

$$S(-\mathbf{k}) = S^*(\mathbf{k}) \quad (3.5)$$

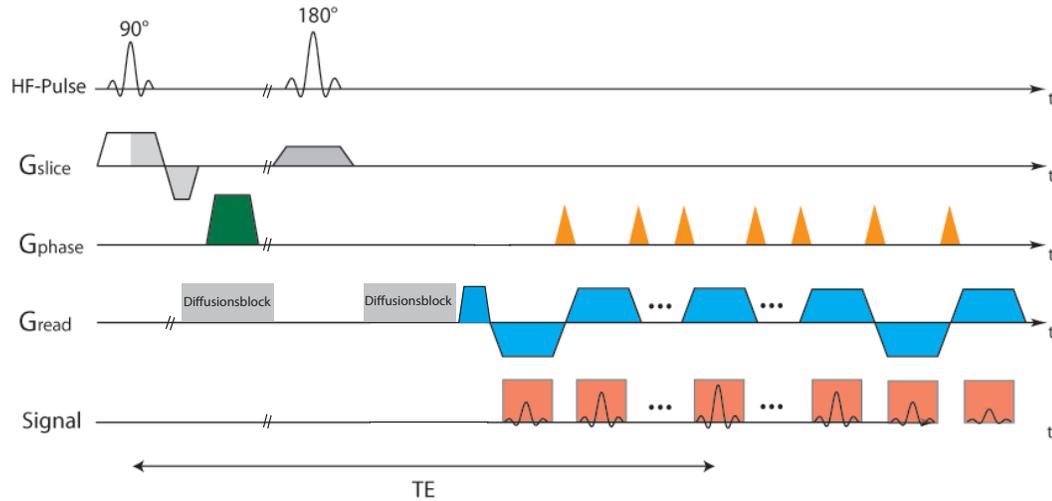
und der nicht aufgenommene Raum kann so berechnet werden. Dabei verringert sich das SNR um den Faktor

$$\text{SNR}_{\text{PFF}} = \frac{1}{\sqrt{3 - 2 * \text{PFF}}}, \quad (3.6)$$

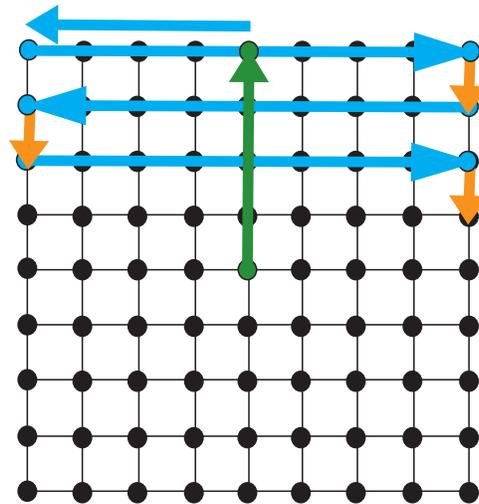
wobei  $\text{PFF}$  den Anteil des  $k$ -Raums angibt, der aufgenommen wird (siehe [Vlaardingerbroek03]). Das  $k$ -Raumzentrum weist die größte Signalintensität auf. Deshalb wird in der Regel das  $k$ -Raumzentrum vollständig akquiriert und ein Teil des äußeren  $k$ -Raums nicht aufgenommen.

### 3.2.3.3 Parallele Bildgebung

Eine weitere Möglichkeit die Anzahl der benötigten  $k$ -Raumzeilen zu reduzieren bietet die parallele Bildgebung (PB). Hierbei werden Zeilen beim Auslesen des  $k$ -Raums ausgelassen und die benötigte fehlende Information durch den Einsatz der parallel geschalteten Mehrkanalspulen zurückgewonnen. Jede einzelne Spule besitzt ein unterschiedliches Sensitivitätsprofil, welches durch die Aufnahme der zentralen  $k$ -Raumzeile abgeschätzt werden kann und die zusätzliche Ortsinformation liefert. Sind die Spulen vollständig entkoppelt, verringert sich das SNR bei der parallelen Bildgebung um  $\sqrt{RF}$ . Hierbei beschreibt der Reduktionsfaktor  $RF$  die wievielte Zeile immer ausgelassen wird. Ein Reduktionsfaktor von zwei halbiert also die Dauer des Auslesezygus und reduziert das SNR um einen Faktor  $\sqrt{2}$ . Es gibt zwei unterschiedliche Verfahren um die fehlenden  $k$ -Raumzeilen zu rekonstruieren: Die SENSE-Technik [Pruessmann99] rekonstruiert im Ortsraum und die in dieser Arbeit verwendete GRAPPA-Technik [Griswold02] rekonstruiert im  $k$ -Raum.



(a)



(b)

**Abbildung 3.4:** Schema einer Spinecho-EPI-Pulssequenz. (a) Eine Reihe von bipolaren Gradientenpaaren in Auslese-Richtung (blau) verursacht eine Reihe von Gradientenechos, zu deren Zeitpunkt die Datenaufnahme (rot) stattfindet. Durch die Phasenblips (orange) wird in die nächste zu akquirierende  $k$ -Raumzeile gesprungen. Der Gradient in Phasen-Richtung vor dem EPI-Auslese-Zug (grün) bestimmt die Position der zentralen  $k$ -Raumzeile. (b) Entsprechende  $k$ -Raumtrajektorie der EPI-Pulssequenz (nach [Huff07]).

## 3.3 Analysemethoden

### 3.3.1 Statistische Tests

Ein statistischer Test soll die Gültigkeit einer Hypothese überprüfen und diese erst als ungültig ansehen, falls die Wahrscheinlichkeit für die Gültigkeit der Hypothese unter einem vorgegebenen Signifikanzniveau  $P$  liegt. In dieser Arbeit wurde ein Signifikanzniveau von  $P = 5\%$  verwendet. Je nach Fragestellung und Verteilung der Messgrößen müssen unterschiedliche Tests herangezogen werden.

#### 3.3.1.1 Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test überprüft, ob zwei Verteilungen zu derselben Grundgesamtheit gehören, und zählt zu den parameterfreien Tests. Im Gegensatz zu den verteilungsgebundenen Tests, wie z. B. dem Student-T-Test, werden bei den parameterfreien Tests keine Annahmen über die Form der Verteilungsfunktionen gemacht. Falls der Wilcoxon-Test die Hypothese in dieser Arbeit ablehnt, unterscheiden sich die Verteilungen mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 95 %. Die Voraussetzungen für den Wilcoxon-Test sind, dass die Stichproben unabhängig sind und die Verteilungen die gleiche Varianz besitzen. Bei gepaarten Messgrößen, wie z. B. bei der wiederholten Messung von zwei Medikamenten an dem gleichen Untersuchungsobjekt, wird der Test als Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test oder einfach nur Wilcoxon-Test bezeichnet. Im ungepaarten, also völlig unabhängigen Fall nennt man den Test Wilcoxon-Rangsummentest oder Mann-Whitney-U-Test.

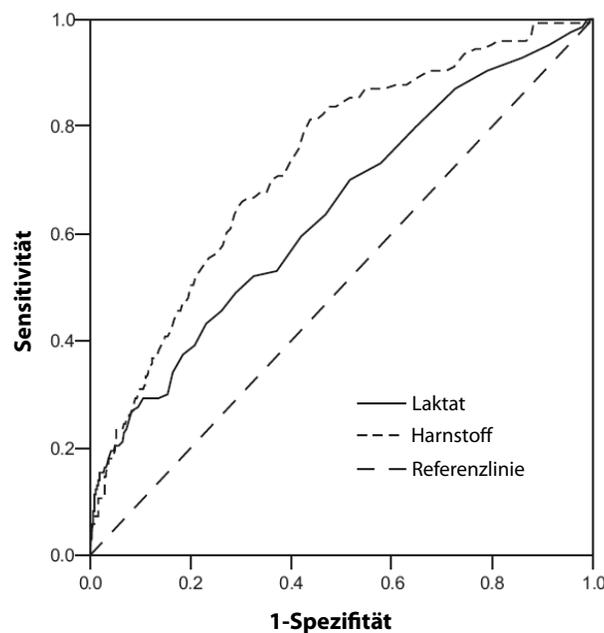
#### 3.3.1.2 Friedman-Test

Der parameterfreie Friedman-Test überprüft, ob mehrere Verteilungen zu derselben Grundgesamtheit gehören, und ähnelt dem Wilcoxon-Test mit dem Unterschied, dass mehr als zwei Verteilungen auf Gleichheit getestet werden.

#### 3.3.1.3 ROC-Analyse

Die Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Analyse ist eine Methode zur Bewertung und Optimierung von Analysestrategien und wurde ursprünglich zur verbesserten Detektion von Radarsignalen im Zweiten Weltkrieg entwickelt. Mittlerweile wird diese Analyse zunehmend dafür genutzt, die diagnostische Aussagekraft von Bildgebungstechniken zur Unterscheidung zweier Krankheitszustände zu beurteilen und zu vergleichen ([Bewick04], [Hanley83]). Ausgangspunkt

ist die Berechnung der Sensitivität und Spezifität aus den binären Einzelentscheidungen (beispielsweise krank oder gesund) mithilfe der Bildgebungstechnik und dem tatsächlichen Resultat. So beschreibt die Sensitivität den Anteil der richtig positiv erkannten Patienten an allen positiv bewerteten Patienten, die Spezifität den Anteil der richtig negativ erkannten an allen negativ bewerteten Patienten. Bei quantitativen Ergebnissen wie dem Diffusionskoeffizienten erfolgt der Transfer in eine binäre Aussage über einen Trennwert (auch Cut-Off-Wert genannt). In der ROC-Kurve werden die Wertepaare der Sensitivität und 1-Spezifität auf der x- bzw. y-Achse für jeden Trennwert des Messbereichs aufgetragen (siehe Abb 3.5). Die Diagonale entspricht dem Ergebnis eines reinen Zufallprozesses. Der diagnostische Wert lässt sich durch die Fläche unter der Kurve (Area under Curve, AUC) beurteilen. Der Flächeninhalt kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert eine bessere Güte des diagnostischen Verfahrens anzeigt<sup>1</sup>. Der optimale Cut-Off-Wert des Diagnoseverfahrens ergibt sich durch den höchsten Youden-Index (Sensitivität + Spezifität – 1).



**Abbildung 3.5:** Darstellung einer ROC-Kurve. In diesem Beispiel soll die Diagnostische Aussagekraft von Laktat und Harnstoff als Marker für ein Überleben von Risikopatienten untersucht werden. Der Laktatwert scheint als Marker weniger gut geeignet zu sein. Verändert aus [Bewick04].

### 3.3.2 Verwendete Software

Die statistischen Tests wurden mit Medcalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) durchgeführt. Die Nachverarbeitung der Bilder, wie z. B. die Erstellung von Parameterkarten oder das Einzeichnen einer Region von Interesse (Region of Interest, ROI), erfolgte größtenteils in

<sup>1</sup>Bei einem Wert kleiner als 0,5 sollte das Ergebnis umgekehrt interpretiert werden (positiv und negativ vertauschen).

selbst entwickelten Matlabprogrammen (MathWorks Inc., Natick, USA). Nur die Karten der fraktionellen Anisotropie und ein Teil der IVIM-Parameterkarten wurden mit IDL (ITT Visual Information Solutions, Boulder, Colorado, USA) bzw. Mevislab (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) basierter Software erstellt. Schaubilder wie Histogramme oder Graphen wurden mithilfe von Origin (OriginLab Cooperation, Northampton, USA) angefertigt.

### **3.3.3 Histologie**

Bei der Histologie werden dünne, gefärbte Schnitte von Gewebeproben hergestellt und am Mikroskop analysiert. So lassen sich beispielsweise Läsionen oder ungewöhnliches Tumorwachstum eindeutig an dem entnommenen Gewebe nachweisen. Hierfür muss das Gewebe jedoch zuvor in mehreren Schritten präpariert werden. Zuerst wird die Substanz in einer Formaldehydlösung fixiert, durch flüssiges Paraffin entwässert und anschließend in einen Paraffinblock eingebettet. Aus diesem Block werden  $4\ \mu\text{m}$  dünne Schnitte am Mikrotom angefertigt und auf einen Glasobjektträger gebracht. Abschließend werden die Schnitte meistens mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt (HE-Färbung). Dabei färbt Hämatoxylin saure Bestandteile, wie Zellkerne mit der darin enthaltenen Desoxyribonukleinsäure (DNA), blau-violett und das Eosin färbt basische Komponenten wie Proteine des Zellplasmas rot. In dieser Arbeit wurden histologische Analysen von operierten Pankreasgewebe sowie von seziierten Mäusegehirnen eingesetzt. Dabei wurden die Histologien des operierten Pankreasgewebes von der pathologischen Abteilung der Medizinischen Fakultät Heidelberg durchgeführt und die histopathologische Untersuchung der Mäuse sowie der Verschluss der MCAo von der Abteilung der experimentellen Neurologie der Medizinischen Fakultät Mannheim.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Evaluation der IVIM-Theorie bei Diffusionsmessungen des Pankreas

Die Verbesserung der Scannertechnologie ermöglichte erst in den letzten Jahren einen stabilen Einsatz der Diffusionsbildgebung im Abdomen. Erst vor kurzem berichteten mehrere Gruppen von einer deutlichen Abweichung des monoexponentiellen Signalabfalls bei niedrigen  $b$ -Werten in der Leber und der Niere und schließen auf Perfusionseffekte ([Luciani08], [Thoeny09]). Jedoch konnte dieser Zusammenhang im Menschen bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden und die Verwendung der IVIM-Parameter ist umstritten ([Conturo95], [Kwong91]). Das Pankreaskarzinom ist im Vergleich zum gesunden Pankreas minderperfundierte und ist mit den konventionellen MR-Methoden nur bedingt differenzierbar (Kap. 2.4.1). Deshalb liegt der Fokus dieses Kapitels einerseits in der Validierung der IVIM-Theorie durch ein Blutunterdrückungsexperiment am gesunden Pankreas und andererseits in der klinische Anwendung der IVIM-Bildgebung zur Differenzierung des Pankreaskarzinoms. Dabei werden auch weitere Fragen, wie der Einfluß von Relaxationseffekten, die in der ursprünglichen IVIM-Gleichung unberücksichtigt sind oder Optimierungen, die die Stabilität des IVIM-Fits durch Monte-Carlo-Simulationen verbessern, behandelt.

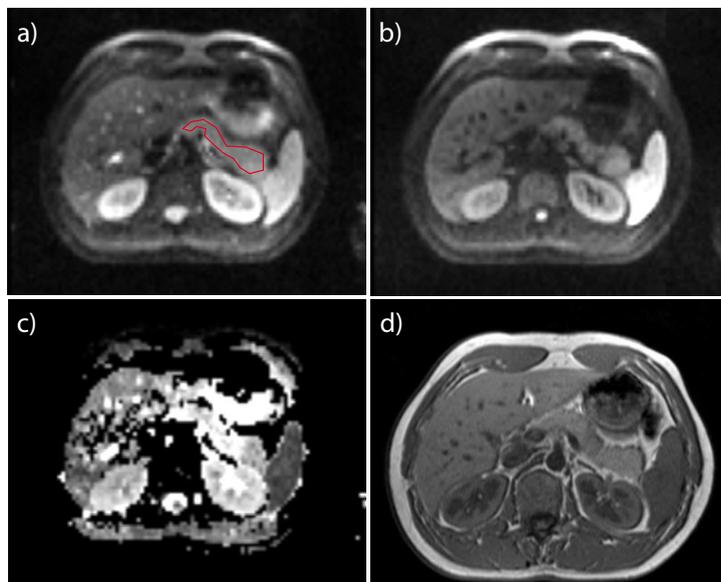
#### 4.1.1 Quantitative Diffusionsmessung an gesunden Probanden

Das Ziel dieses Abschnittes ist es, erste quantitative Messungen durchzuführen, die Ergebnisse zu präsentieren und somit eine Basis für die weiteren Untersuchungen zu schaffen.

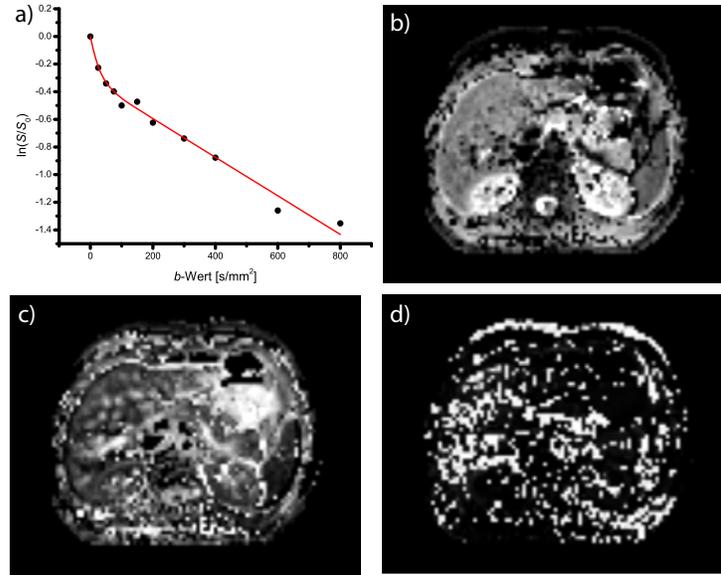
Dafür wurden insgesamt 14 gesunde Probanden an einem 1,5 T Avanto MR-Tomographen mit dem abdominellen Spulensystem (Kap. 3.1.2.4) untersucht, von denen fünf jeweils drei Mal innerhalb von drei Stunden gemessen wurden. Das Messprotokoll bestand aus einer  $T_1$ -gewichteten Gradientenecho-Sequenz ( $TR/TE = 110/4.8$  ms), einer  $T_2$ -gewichteten Turbospinecho-Sequenz ( $TR/TE = 2500/20$  ms) und den SE-EPI-Diffusionssequenzen (diese wurden schon in einer früheren Arbeit optimiert und getestet [Lemke10]). Alle Aufnahmen wurden in einer Atemanhaltephase in Expiration erstellt. Die anatomischen  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichteten Bilder wurden zur Orientierung des betrachteten Volumens im Diffusionsexperiment verwendet. Die Parameter der

Diffusionssequenz waren:  $TR/TE = 1300/60$  ms,  $FOV = 350 \times 273$  mm<sup>2</sup>, Matrixgröße = 100x78, 14 Schichten, Schichtdicke/-abstand = 5/0.25 mm, 4 Mittelungen, spektrale Fettunterdrückung, parallele Bildgebung mit GRAPPA und  $RF = 2$ , Bandbreite  $BW = 3000$  Hz/pixel und einem Partial-Fourier-Faktor  $PFF$  von 6/8. Die folgenden Diffusionswichtungen  $b = 0, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 600$  und  $800 \frac{s}{mm^2}$  wurden mit der doppelt refokussierende Spinecho-Sequenz (TRSE) im Trace-Diffusionsmodus erzielt (siehe Kap. 3.2). Um Verformungen der Schichtbilder aufgrund der Atembewegung zu minimieren, wurden die Aufnahmen in Blöcke zu je einem ungewichteten und einem gewichteten Bild ( $b_0, b_{25}$ ); ( $b_0, b_{50}$ ); ... ( $b_0, b_{800}$ ) eingeteilt und diese Blöcke in Atemanhaltephasen in Expiration akquiriert. Die Gesamtaufnahmedauer betrug, je nach Erholungszeit des Probanden, ungefähr 10 min, wobei ein einzelner Block 26 s dauerte. Anschließend wurden die Bilder teilweise durch eine rigide lineare Transformation auf Basis des mittleren Transinformatiionsgehalts (Synentropie) zusätzlich registriert. Abbildung 4.1 zeigt eine transversale Schicht eines solchen Aufnahmeblocks zusammen mit der dazugehörigen  $ADC$ -Karte und dem anatomischen  $T_1$ -gewichteten Bild.

Die rot eingezeichnete Region umfasst den Pankreas dieser Schicht. Wird das Signal in derselben ROI für die restlichen Blöcke gemessen, so lässt sich der normierte Signalabfall als Funktion des  $b$ -Werts wie in Abbildung 4.2a auftragen. Dieser Signalverlauf wurde an die biexponentielle IVIM-Gleichung 2.86 gefittet und beschreibt den Verlauf sehr gut (korrigiertes  $R^2 = 0,98$ ). Aus diesem Fit ergeben sich die folgenden Werte und Standardfehler:  $D = 1,40 \pm 0,09 \frac{\mu m^2}{ms}$ ,



**Abbildung 4.1:** Transversale Schicht eines Probanden. (a) und (b): Ungewichtetes ( $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ) und diffusionsgewichtetes ( $b = 300 \text{ s/mm}^2$ ) Bild innerhalb eines Aufnahmeblocks. C: Aus den beiden Diffusionsbildern berechnete  $ADC$ -Karte. D: Anatomisches  $T_1$ -gewichtetes Bild. Die in Bild A rot dargestellte Region kennzeichnet den Pankreas des Probanden. Der  $ADC$  in dieser Region beträgt  $2,37 \frac{\mu m^2}{ms}$

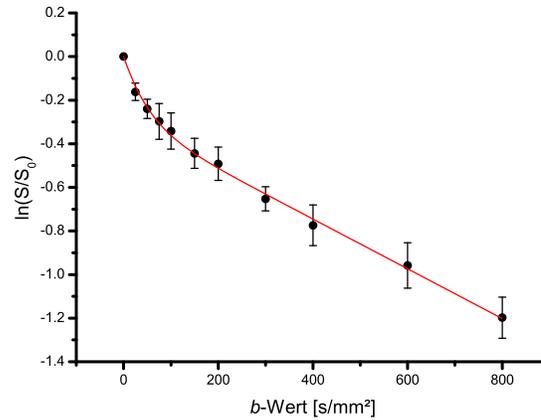


**Abbildung 4.2:** Darstellung des Signalabfalls der ROI aus Abbildung 4.1 als Funktion des  $b$ -Werts und anschließendem IVIM-Fit (a). Der Verlauf des logarithmierten Signalabfalls weicht deutlich von einer Geraden ab und kann gut durch die biexponentielle IVIM-Gleichung approximiert werden. Die pixelweise Durchführung des IVIM-Fits ermöglicht die Erstellung der Parameterkarten des Diffusionskoeffizienten (b), des Perfusionsanteils (c) und des Pseudodiffusionskoeffizienten (d). Die Pseudodiffusionskarte zeigt eine hohe Varianz der Werte. Dies führt dazu, dass sich die Organe auf der  $D^*$ -Karte kaum abgrenzen lassen.

$f = 27,0 \pm 2,9\%$  und  $D^* = 37 \pm 16 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ . Der hohe Standardfehler von  $D^*$  zeigt sich noch deutlicher in der pixelweise berechneten Parameterkarte (Abbildung 4.2d), welche eine sehr schlechte Bildqualität aufweist. Im Gegensatz dazu lassen sich die Organe auf den Parameterkarten des Diffusionskoeffizienten  $D$  und des Perfusionsanteils  $f$  gut voneinander abgrenzen.

Um auszuschließen, dass es sich bei dem gezeigten Signalverlauf um einen Einzelfall handelt, wurde der über die 14 Probanden gemittelte Signalabfall als Funktion des  $b$ -Werts aus den jeweiligen ROIs gemessen und ist in Abbildung 4.3 dargestellt. Wiederum ist ein zusätzlicher Signalabfall bei niedrigen  $b$ -Werten zu erkennen der zu einem deutlichen Perfusionsanteil in dem IVIM-Fit führt:  $f = 25,1 \pm 1,5\%$ ,  $D^* = 20,4 \pm 3,3 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $D = 1,13 \pm 0,04 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  (Korrigiertes  $R^2 = 0,996$ ).

Um die Variabilität innerhalb einer Messung weiter abzuschätzen, wurde die Standardabweichung der IVIM-Parameter aus den drei wiederholten Messungen der Probanden berechnet. Die mittlere intraindividuelle Standardabweichung der Probanden betrug  $f = 4,6\%$ ,  $D = 0,14 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $D^* = 23,9 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ , was einer relativen Standardabweichung von 20,5%, 11,4% und 53,8% entspricht. Um die Stabilität der Auswertung weiter zu erhöhen, wurde im Folgenden der Pseudodiffusionskoeffizient bei der individuellen Analyse auf den Mittelwert der Probandenmessungen ( $D^* = 20 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ) fixiert, da dieser Parameter die höchste Variabilität aufweist. Die relativen intraindividuellen Fehler von  $D$  und  $f$  sinken bei diesem zwei IVIM-Parameter-Fit dann auf 7,0%

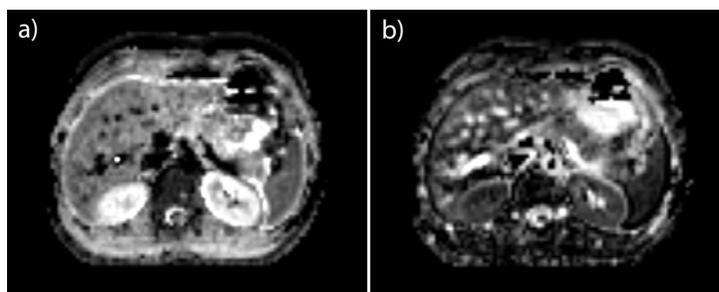


**Abbildung 4.3:** Gemittelter Signalabfall als Funktion des  $b$ -Werts über 14 Probanden und anschließendem IVIM-Fit. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichungen des gemittelten Signals an.

und 9,42 %. Diese Reduzierung der Variabilität durch den 2-Parameter-Fit erhöht die Bildqualität der Parameterkarten, wie aus dem Vergleich zwischen Abbildung 4.4 und Abbildung 4.2 zu sehen ist.

#### 4.1.2 Einfluss des vaskulären Signalanteils auf die IVIM-Parameter

In diesem Abschnitt soll geklärt werden, inwieweit die Perfusion für den IVIM-Effekt überhaupt verantwortlich ist. Um den Einfluss des vaskulären Signalanteils auf die IVIM-Parameter zu untersuchen, wurde das Signal als Funktion des  $b$ -Werts jeweils mit und ohne Unterdrückung des Blutsignals an sechs Probanden gemessen. Anschließend wurden die IVIM-Parameter  $D$  und  $f$  für den jeweiligen Fall berechnet und auf signifikante Unterschiede untersucht. Die Unterdrückung des Blutsignals wurde durch eine Modifikation der zeiteffizienten WEF-T (Water Eliminated Fourier Transform)-Methode [Patt72] erreicht und in die echoplanare Bildgebungssequenz mit TRSE-Diffusionswichtung implementiert (siehe Abbildung 4.5). Hierbei wird die longitudinale Magnetisierung des gesamten Volumens  $M_z$  zuerst durch global geschaltete Inversionspulse



**Abbildung 4.4:** IVIM-Parameterkarten des Diffusionskoeffizienten (a) und des Perfusionsanteils (b) bei konstantem  $D^*$ . Die Organe sind auf diesen Parameterkarten im Vergleich zu den Karten des 3-Parameter-Fits in Abbildung 4.2 deutlich besser zu erkennen.

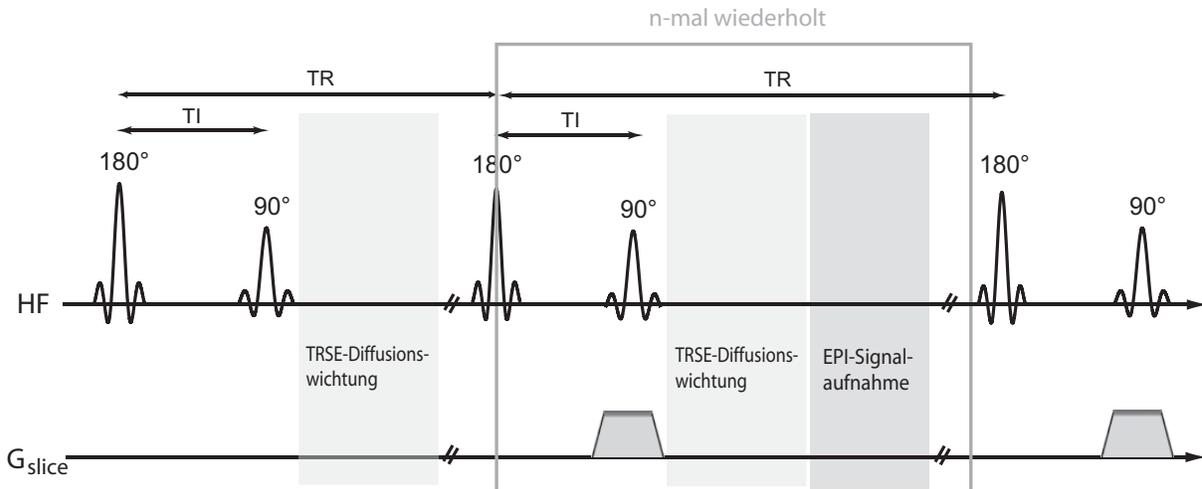
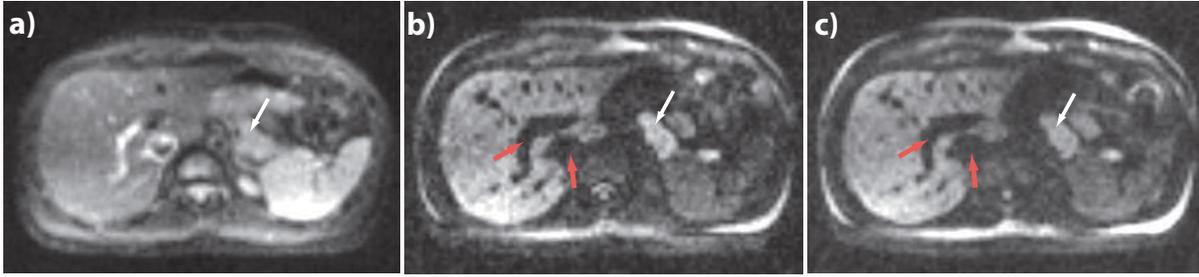
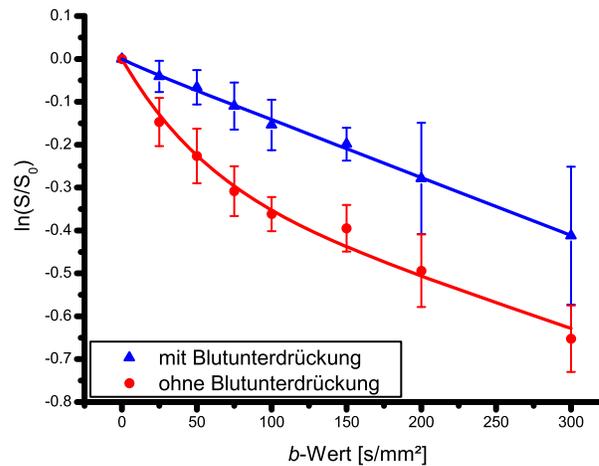


Abbildung 4.5: Pulssequenzschema der Diffusionswichtung mit Blutunterdrückung.

invertiert und dann die Inversionszeit  $TI$  gerade so gewählt, dass die Magnetisierung der Wasserprotonen im Blut beim Applizieren des  $90^\circ$ -Anregungspulses ihren Nulldurchgang hat und somit keinen Beitrag zum detektierten Signal liefert. Der erste  $90^\circ$ -Anregungspuls wird global geschaltet, damit die Magnetisierung den stationären Zustand  $M_{z0}$  schnell im ganzen Volumen erreicht. Das anschließend aufgenommene Signal des ersten  $90^\circ$ -Pulses wird nicht verwendet. Nur der erste Anregungspuls muss global appliziert werden, um die stationäre Magnetisierung zu erhalten. Die weiteren Anregungspulse können schichtselektiv geschaltet werden. Die  $180^\circ$ -Pulse der TRSE-Diffusionswichtung wurden bei der Berechnung der passenden Inversionszeit vernachlässigt. Die Bildgebungsparameter in diesem Experiment sind bis auf wenige Ausnahmen identisch zu denen im vorigen Abschnitt 4.1.1. Die maximale Diffusionswichtung musste reduziert werden, da durch die Blutunterdrückung das SNR verringert wird und bei hohen  $b$ -Werten kaum Signal oberhalb des Rauschens zu detektieren wäre. Die Reduktion des maximalen  $b$ -Werts erlaubt außerdem die Verwendung einer etwas kürzeren Echozeit, was wiederum ein etwas höheres Signal liefert, so dass letztendlich folgende Parameter verändert wurden: Schichtanzahl = 1,  $TI = 800$  ms,  $TR/TE = 2800/50$  ms,  $b = 0, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  und zwei Mittlungen während einer Atemanholdauer von 31 s. Die Bilder ohne Blutunterdrückung wurden ohne Inversionspulse aber mit ansonsten identischen Bildgebungsparametern aufgenommen und dienten als Referenz. Abbildung 4.6 zeigt eine repräsentative, transversale Aufnahme des Abdomens und demonstriert die erfolgreiche Blutunterdrückung durch die Inversionspulse. Das Signal der diffusionsgewichteten Bilder mit Unterdrückung ist wesentlich größer als das Untergrundrauschen und ermöglicht eine deutliche Abgrenzung des Pankreas. Das aus einer ROI gemittelte Signal des Pankreas als Funktion des  $b$ -Werts der sechs Probanden mit und ohne Blutunterdrückung ist in Abbildung 4.7 gezeigt. Der Signalabfall mit unterdrücktem Blutsignal ist nahezu monoexponentiell und der 3-Parameter-IVIM-Fit ergibt die Werte:  $f = 0,8 \pm 1,4 \%$ ,  $D = 1.34 \pm 0.07 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $D^* = 30,6 \pm 10,9 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ . Im Gegensatz dazu weicht der Signalabfall ohne Unterdrückung, wie



**Abbildung 4.6:** (a) Ungewichtetes EPI-Bild einer abdominalen Schicht. (b) Das Blutsignal in den Arterien (rote Pfeile) wurde durch den Inversionspuls unterdrückt. (c) Das Pankreas (weißer Pfeil) zeigt bei einer Diffusionswichtung von  $b=300 \text{ s/mm}^2$  und Blutunterdrückung noch genügend Signal ( $\text{SNR} > 12$ ).



**Abbildung 4.7:** Einfluss der Blutunterdrückung auf das mittlere Signal als Funktion des  $b$ -Werts im gesunden Pankreas. Der scheinbar biexponentielle Signalabfall wird monoexponentiell, sobald die blutunterdrückenden Inversionspulse verwendet werden.

auch schon in den vorigen Probandenmessungen, stark von einer Geraden ab und der IVIM-Fit ergibt die Werte:  $f = 18,1 \pm 2,2\%$ ,  $D = 1,49 \pm 0,13 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $D^* = 35,4 \pm 10,3 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ . Die individuelle Auswertung der Probanden mit  $D^* = 20 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  ergibt eine signifikante Verminderung des Perfusionsanteils  $f$  bei Blutunterdrückung ( $f = 24,1 \pm 5,8\%$  ohne Unterdrückung vs.  $f = 4,6 \pm 5,0\%$  mit Unterdrückung,  $P = 0,03$ ), wohingegen sich der Diffusionskoeffizient  $D$  mit der Blutunterdrückung nicht signifikant ändert ( $D = 1,18 \pm 0,23 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  ohne Unterdrückung vs.  $D = 1,21 \pm 0,77 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  mit Unterdrückung,  $P = 0,43$ ). Zur Berechnung des Signifikanzniveaus wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass der nicht monoexponentielle Signalabfall bei niedrigen  $b$ -Werten hauptsächlich auf Durchblutung basiert und die Grundhypothese der IVIM-Theorie richtig ist.

### 4.1.3 Einfluss der Relaxationszeiten auf die IVIM-Parameter

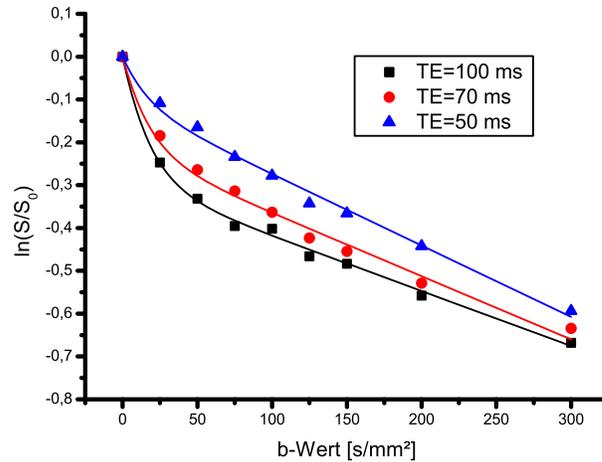
Die IVIM-Theorie basiert zwar auf der Annahme, dass innerhalb des Blutgefäßkompartiments die Bewegung der Wassermoleküle schneller ist als im extravaskulären Kompartiment, berücksichtigt aber nicht die unterschiedlichen Relaxationszeiten der beiden Kompartimente. Um den Einfluß der Relaxation auf die IVIM-Parameter zu untersuchen und die IVIM-Gleichung gegebenenfalls zu modifizieren, wurde das Signal als Funktion des  $b$ -Werts von sechs Probanden mit drei unterschiedlichen Echozeiten ( $TE = 50, 70$  und  $100$  ms) gemessen. Die sonstigen Parameter entsprachen denen der Sequenz ohne Inversionspulse des vorigen Kapitels.

Die mittleren Signalintensitäten aus ROIs, die im Pankreas der sechs Probanden gemessen wurden, sind als Funktion des  $b$ -Werts für die drei Echozeiten in Abbildung 4.8 abgebildet. Je länger die verwendete Echozeit, desto stärker ist der Signalabfall bei niedrigen  $b$ -Werten ( $b = 25 \text{ s/mm}^2$ ) und desto höher ist der Perfusionsanteil im IVIM-Fit. Die Ergebnisse des 3-Parameter-Fits für die jeweiligen Echozeiten  $TE = 50, 70$  und  $100$  ms sind:  $f = 11,4 \pm 0,7 \%$ ,  $f = 20,2 \pm 1,6 \%$ ,  $f = 24,2 \pm 1,0 \%$ ;  $D = 1,59 \pm 0,05 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ,  $D = 1,43 \pm 0,11 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ,  $D = 1,33 \pm 0,07 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ;  $D^* = 148 \pm 158 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ,  $D^* = 78 \pm 31 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ,  $D^* = 123 \pm 53 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ . Anschließend wurde der individuelle Signalabfall der Probanden an die konventionelle IVIM-Gleichung (2.86) und an eine modifizierte IVIM-Gleichung

$$\frac{S}{S_0} = \frac{(1 - f') \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_{1G}}}\right) e^{-\frac{TE}{T_{2G}} - bD'} + f' \left( \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_{1B}}}\right) e^{-\frac{TE}{T_{2B}} - b(D' + D^*)} \right)}{(1 - f') \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_{1G}}}\right) e^{-\frac{TE}{T_{2G}}} + f' \left( \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_{1B}}}\right) e^{-\frac{TE}{T_{2B}}} \right)} \quad (4.1)$$

gefittet. Hierbei sind  $T_{1G}$ ,  $T_{2G}$  und  $T_{1B}$ ,  $T_{2B}$  die longitudinalen und transversalen Relaxationszeiten des Gewebe- und des Blutkompartiments, die im Fit auf die jeweiligen Literaturwerte (siehe Kap. 2.1.3.1) fixiert werden,  $D'$  ist der relaxationskompensierte Diffusionskoeffizient und  $f'$  der relaxationskompensierte Perfusionsanteil. Diese Modifikation berücksichtigt die Wichtung, die das jeweilige Kompartiment durch die eigenen Relaxationseigenschaften ( $T_1$  und  $T_2$ ) und durch die verwendeten Bildgebungsparameter der Sequenz ( $TR$  und  $TE$ ) erfährt und kompensiert diese Wichtung. Der Nenner bildet dabei nur die Normierung.

Die Mittelwerte der 2-Parameter-Fits und das Signifikanzniveau des Friedmann-Tests sind in Tabelle 4.1 aufgelistet. Der Perfusionsanteil  $f$  nimmt statistisch signifikant mit ansteigender Echozeit zu. Die Abhängigkeit des Perfusionsanteils verschwindet für den Relaxationskompensierten Perfusionsanteil  $f'$  und zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Echozeiten. Die Relaxationskompensation hat keinen Einfluss auf die Diffusionskoeffizienten, wie an den identischen Werten von  $D$  und  $D'$  zu erkennen ist. Des Weiteren unterscheiden sich die Diffusionskoeffizienten bei variierender Echozeit nicht signifikant.



**Abbildung 4.8:** Einfluss der Echozeit  $TE$  auf das mittlere Signal als Funktion des  $b$ -Werts im gesunden Pankreas. Mit verlängerter Echozeit steigt die  $T_2$ -Wichtung und durch die lange transversale Relaxationszeit des Blutkompartiments auch der Anteil am Signalabfall.

	$f$ [%]	$f'$ [%]	$D$ [ $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ]	$D'$ [ $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ]
$TE = 50$ ms	$19,4 \pm 6,1$	$10,3 \pm 3,7$	$1,11 \pm 0,33$	$1,11 \pm 0,23$
$TE = 70$ ms	$29,6 \pm 7,5$	$12,4 \pm 3,8$	$1,09 \pm 0,46$	$1,09 \pm 0,46$
$TE = 100$ ms	$37,3 \pm 6,1$	$9,9 \pm 2,3$	$0,76 \pm 0,47$	$0,76 \pm 0,47$
$P$	0,0025	0,31	0,17	0,17

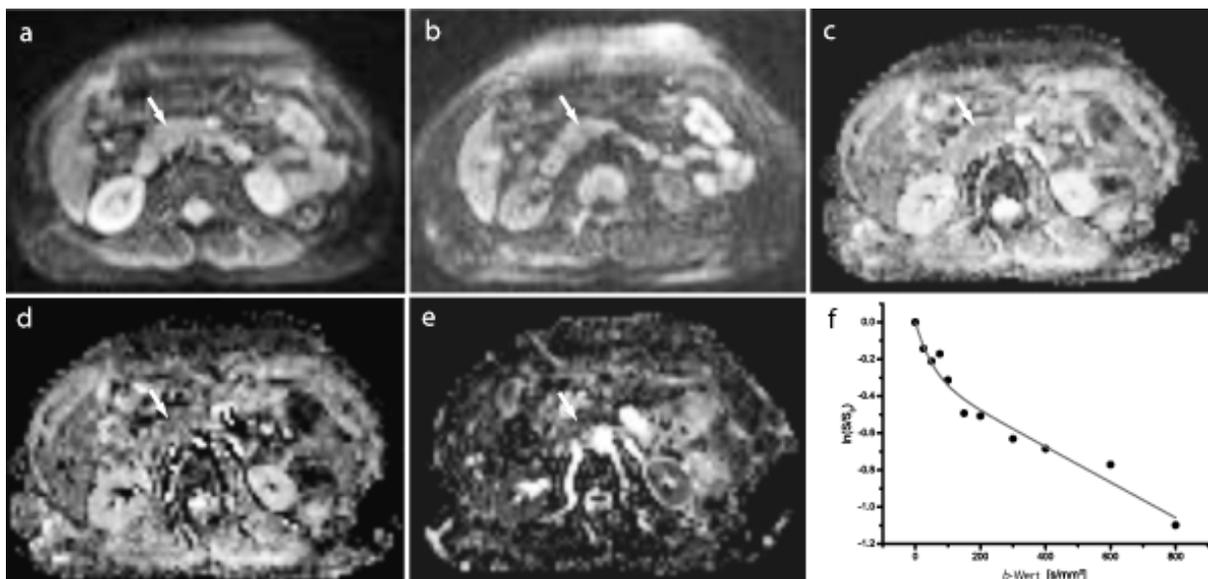
**Tabelle 4.1:** Mittelwerte der IVIM-Parameter des 2-Parameter-Fits bei unterschiedlichen Echozeiten, berechnet aus der konventionellen IVIM-Gleichung und aus der modifizierten Gleichung. Das Signifikanzniveau  $P$  wurde durch den Friedman-Test bestimmt und gibt die Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese an, dass der jeweilige IVIM-Parameter unter den verschiedenen Echozeiten gleich ist.

#### 4.1.4 Differenzierung des Pankreaskarzinoms von gesundem Pankreasgewebe

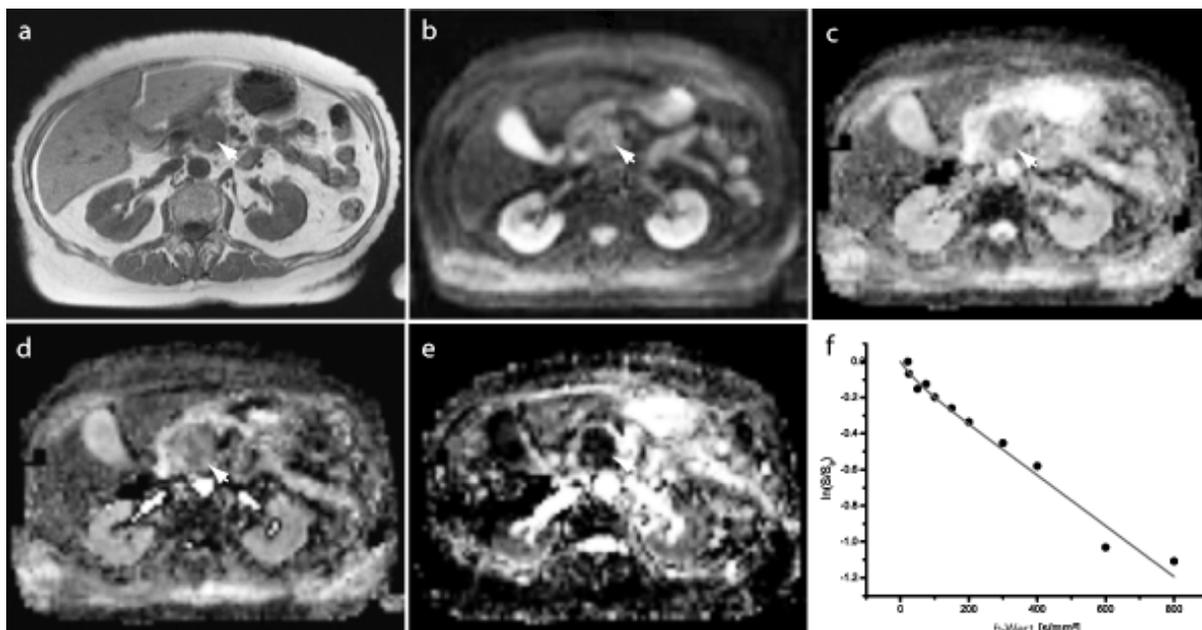
Eine äußerst wichtige, wenn nicht sogar die wichtigste Eigenschaft einer Bildgebungstechnik, ist die Detektierung und Charakterisierung von pathologischen Veränderungen des Gewebes. Bisherige Studien, die die Detektierung des Pankreaskarzinoms mit der Diffusionsbildgebung evaluierten, verwendeten hauptsächlich den  $ADC$ -Wert [Balci09]. Da das Pankreaskarzinom im Vergleich zum gesunden Pankreas minderperfundiert ist, könnte die IVIM-Bildgebung die Detektion verbessern. Um diese Vermutung zu bestätigen, wurde der Signalabfall in Abhängigkeit des  $b$ -Werts von insgesamt 23 Patienten mit histologisch gesichertem Pankreaskarzinom gemessen und mit dem Signalabfall der 14 gesunden Probanden aus Kap. 4.1.1 verglichen. Dabei waren die eingesetzten Sequenzen und Bildgebungsparameter identisch zu denen der Probandenmessungen. Das Messprotokoll wurde von der Ethikkommission genehmigt und alle Patienten haben vor der MR-Untersuchung eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben. Der Pankreas der Patienten wurde einen Tag nach der MR-Untersuchung operativ entfernt und histopathologisch untersucht. Die histopathologischen Ergebnisse ergaben in allen Fällen ein Adenokarzinom mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 2,8 cm. Die Patientengruppe bestand aus 12 Männern

und 11 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren, wobei die Patienten fortlaufend in die Studie integriert wurden. Abbildung 4.9 und Abbildung 4.10 zeigen exemplarische Aufnahmen sowie Parameterkarten einer gesunden Probandin und eines Patienten mit Pankreaskarzinom. Der Tumor hat einen Durchmesser von 3,5 cm und lässt sich auf der  $f$ -Karte als deutlich dunkle (hypointense) Region vom umliegenden Gewebe abgrenzen. Das Einzeichnen der ROI wurde bei den Patienten von einem erfahrenen Radiologen durchgeführt. Der daraus ermittelte Signalabfall als Funktion des  $b$ -Werts (Abbildung 4.10f) ist für den gezeigten Patienten nahezu monoexponentiell und ergibt einen niedrigen Perfusionsanteil von 6,4 %.

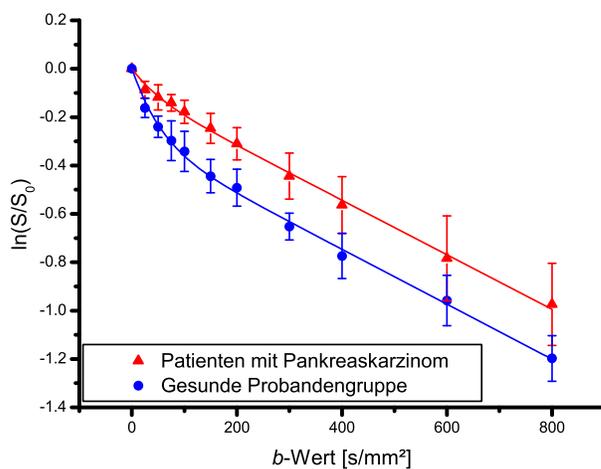
Die Mittelwerte und Standardabweichungen des logarithmierten Signalabfalls als Funktion des  $b$ -Werts über die gesamte Patientengruppe und die gesunde Kontrollgruppe sind in Abbildung 4.11 dargestellt. Hieraus ist ersichtlich, dass es sich bei den gezeigten Aufnahmen nicht um Einzelfälle handelt und der Signalabfall im gesunden Pankreasgewebe vor allem bei niedrigen  $b$ -Werten, wo die Perfusion den dominierenden Anteil am Signalabfall darstellt, deutlich ausgeprägter ist. Die quantitativen Ergebnisse der individuellen Analyse sind in Tabelle 4.2 aufgelistet. Der Perfusionsanteil und der  $ADC$  sind im Pankreaskarzinom signifikant vermindert, wohingegen  $D$  keinen signifikanten Unterschied zeigt. Um die diagnostische Aussagekraft der Parameter bezüglich ihrer Differenzierung zwischen gesundem Pankreasgewebe und Pankreaskarzinom sicher bewerten und miteinander vergleichen zu können, wurden die quantitativen Ergebnisse einer ROC-Analyse (siehe Kap. 3.3.1.3) unterzogen. Abbildung 4.12 zeigt die berechnete ROC-Kurve. Die daraus erhaltenen Werte des AUC und der optimalen Trennwerte für die Differenzierung des



**Abbildung 4.9:** Transversale Schicht einer 61-jährigen Probandin mit gesundem Pankreas (weißer Pfeil). (a), (b): EPI-Bilder mit unterschiedlichen Diffusionswichtungen ( $0, 800 \text{ s/mm}^2$ ). (c), (d), (e): Aus den Diffusionsdaten berechnete Parameterkarten ( $ADC$ ,  $D$ ,  $f$ ). Die gemessenen Werte für  $ADC$ ,  $D$  und  $f$  waren im Pankreaskopf  $1,53 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ,  $0,96 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und 25,1 %. (f): Biexponentieller Fit des Signalabfalls als Funktion des  $b$ -Werts im Pankreaskopf.



**Abbildung 4.10:** Histologisch gesichertes Pankreaskarzinom einer 82-jährigen Patientin. (a): Das T1-gewichtete Bild zeigt das Pankreaskarzinom (weiße Pfeilspitze). (c), (d), (e): Aus den Diffusionsdaten berechnete Parameterkarten ( $ADC$ ,  $D$ ,  $f$ ). Die im Karzinom gemessenen Werte sind:  $ADC = 1,54 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ,  $D = 1,41 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $f = 6,4\%$ . Der Tumor ist auf der  $f$ -Karte als deutlich hypointense Region vom gesunden Gewebe abgrenzbar. (f): Der verminderte Perfusionsanteil im Tumor resultiert hauptsächlich aus dem nahezu monoexponentiellen Signalabfall.

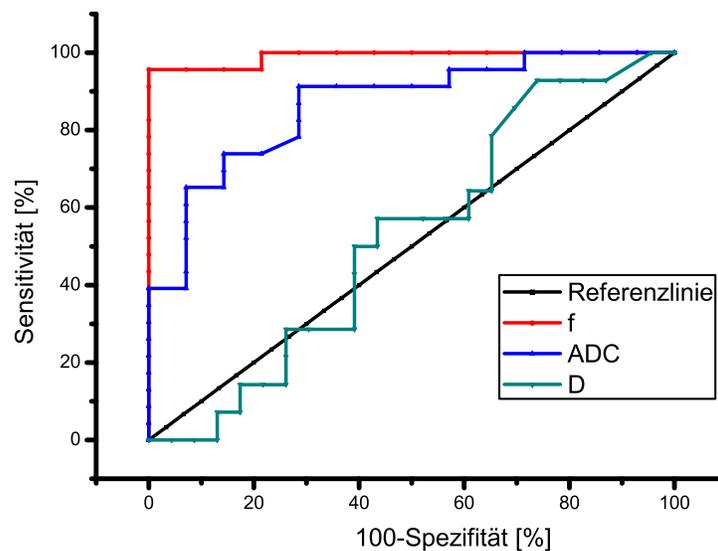


**Abbildung 4.11:** Signalabfall mit Standardabweichungen als Funktion des  $b$ -Werts in der Patientengruppe und der Probandengruppe. Die Verlauf der zwei Kurven unterscheidet sich vor allem bei niedrigen  $b$ -Werten, wo der Perfusionseffekt dominiert. Bei höheren  $b$ -Werten wo größtenteils nur noch die Diffusion zum Signalabfall beiträgt sind die Steigungen ähnlich.

	$ADC$ [ $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ]	$D$ [ $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ]	$f$ [%]
Probanden mit gesundem Pankreas	$1,71 \pm 0,19$	$1,13 \pm 0,46$	$25,0 \pm 6,2$
Patienten mit Pankreaskarzinom	$1,31 \pm 0,24$	$1,15 \pm 0,22$	$8,59 \pm 4,6$
$P$	0,0002	0,5	<0,00001

**Tabelle 4.2:** Quantitative Ergebnisse der individuellen Analyse von Patienten mit Pankreaskarzinom und gesunden Probanden. Das Signifikanzniveau  $P$  wurde mit dem Wilcoxon-Test berechnet und zeigt eine signifikante Verminderung der Parameter  $ADC$  und  $f$  im Tumor, wohingegen sich  $D$  zwischen den beiden Gruppen nicht unterscheidet.

Pankreaskarzinoms sind in Tabelle 4.3 aufgelistet. Den größten Flächeninhalt besitzt die Kurve des Parameters  $f$  mit einer Fläche von 0,991 und einem optimalen Trennwert von 16,7%. Dieser Flächeninhalt ist statistisch signifikant höher als der Flächeninhalt des Diffusionskoeffizienten  $D$  ( $P < 0,0001$ ) und des anscheinenden Diffusionskoeffizienten  $ADC$  ( $P < 0,05$ ).



**Abbildung 4.12:** ROC-Kurve der Parameter zur Differenzierung des Pankreaskarzinoms von gesundem Pankreasgewebe. Die Referenzlinie entspricht einer rein zufälligen Entscheidung. Die ROC-Kurve des Perfusionsanteils  $f$  besitzt den größten Abstand zur Referenzlinie und bietet damit die beste Differenzierung.

Parameter	AUC	Optimaler Trennwert	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
$f$	0,991	16,7 %	95,7 %	100 %
$ADC$	0,865	$1,58 \mu\text{m}^2/\text{ms}$	91,3 %	85,7 %
$D$	0,525	$1,30 \mu\text{m}^2/\text{ms}$	92,8 %	26,1 %

**Tabelle 4.3:** Ergebnisse der ROC-Analyse. Das untersuchte Pankreasgewebe wird als Pankreaskarzinom deklariert, falls der Parameter unterhalb seines optimalen Trennwerts liegt. Anschließend werden die Sensitivität und Spezifität bestimmt. Der Perfusionsanteil  $f$  zeigt die größte Fläche (AUC), die höchste Sensitivität und Spezifität.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Parameter  $f$  gegenüber dem konventionell verwendeten  $ADC$

eine verbesserte Differenzierung des Pankreaskarzinoms von gesundem Gewebe ermöglicht.

#### 4.1.5 Optimierung der $b$ -Wert-Verteilung für die IVIM-Bildgebung

In der klinischen Routine ist die Messdauer einer MR-Untersuchung ein wichtiger Faktor, von dem sowohl die Untersuchungskosten als auch der Patientenkomfort abhängen. Bei Patienten mit starken Schmerzen ist eine kurze Gesamtmesszeit unabdingbar. Die Messzeit für die Akquisition der bisher in dieser Arbeit gezeigten Parameterkarten lag bei zehn Minuten. Eine Möglichkeit, um die Messzeit zu verkürzen, wäre die Anzahl und die Verteilung der  $b$ -Werte zu optimieren. Eine solche Optimierung wurde für die konventionelle  $ADC$ -Messung und für die Diffusionstensor-Bildgebung schon ausgiebig erforscht ([Xing97], [Correia09]). Zwar ist die Frage nach der optimalen  $b$ -Wert-Verteilung in der IVIM-Bildgebung schon öfters gestellt worden, jedoch konnte diese bisher noch nicht beantwortet werden.

Um die Stabilität des IVIM-Fits bei unterschiedlichen Voraussetzungen zu untersuchen und die optimale  $b$ -Wert-Verteilung für verschiedene Organe zu finden, wurde ein Optimierungsalgorithmus basierend auf Monte-Carlo-Simulationen entworfen und die Ergebnisse dann anhand von *in vivo* Messungen validiert.

##### 4.1.5.1 Monte-Carlo-Simulationen

Alle Simulationen wurden in C++ implementiert. Der Signalabfall wurde aus der IVIM-Gleichung 2.86 und drei unterschiedlichen IVIM-Parametersätzen generiert. Diese Parametersätze wurden auf der Grundlage von Literaturwerten erstellt und so gewählt, dass damit drei Bereiche mit unterschiedlich starkem Anteil der IVIM-Perfusion im diffusionsgewichteten Signal abgedeckt werden. Diese sind der niedrige Bereich (Literaturwert des Gehirns [Pekar92]) mit  $f = 5\%$ ,  $D = 1 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  und  $D^* = 10 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ , der mittlere Bereich (Literaturwert der Niere [Zhang10]) mit  $f = 30\%$ ,  $D = 1,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  und  $D^* = 15 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  und der hohe Bereich (Literaturwert der Leber [Luciani08]) mit  $f = 30\%$ ,  $D = 1 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ ,  $D^* = 60 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ . Normalverteilte Zufallszahlen wurden anschließend für jeden  $b$ -Wert auf das komplexe Signal addiert und die Wurzel des Betragsquadrats gebildet, um das in der Magnetresonanz gemessene, annähernd Rice-verteilte Signal samt Rauschen zu simulieren. Die verrauschte Signalkurve wurde dann an die IVIM-Gleichung mit der `lmfit`-Bibliothek, die auf dem Levenberg-Marquardt-Algorithmus basiert, gefittet. Bei diesem Fit wurden die folgenden Start- und Grenzwerte verwendet:  $f = 10\%$ ,  $D = 0,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ ,  $D^* = 5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  als Startwerte und  $0/100\%$ ,  $0/1000 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  und  $0/1000 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  als unterer/oberer Grenzwert für  $f$ ,  $D$  und  $D^*$ . Der gesamte Prozess wurde für jeden Parametersatz und jede  $b$ -Wert-Verteilung  $N = 5000$  Mal wiederholt und sowohl der

jeweilige relative Fehler

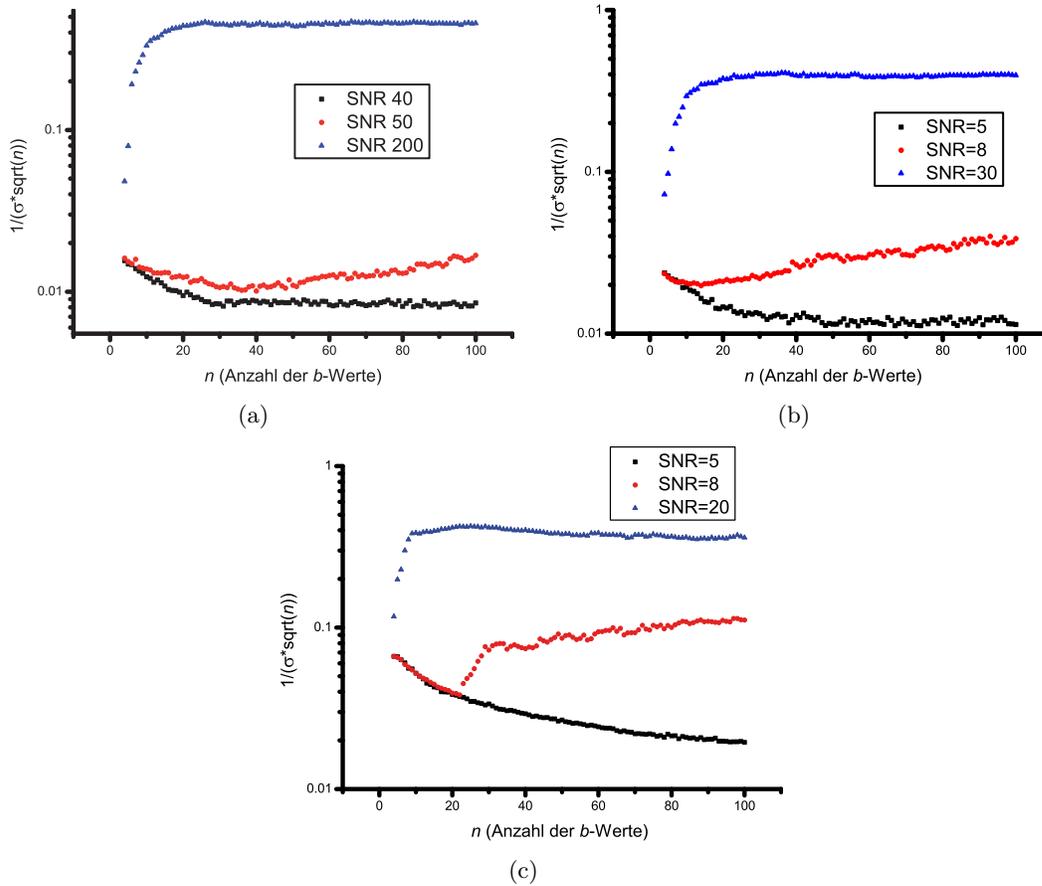
$$\begin{aligned}\sigma_f &= \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (f_i - f)^2}}{f} \\ \sigma_D &= \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (D_i - D)^2}}{D} \\ \sigma_{D^*} &= \frac{\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (D_i^* - D^*)^2}}{D^*}\end{aligned}\tag{4.2}$$

als auch der relative Gesamtfehler  $\sigma = \sigma_f + \sigma_D + \sigma_{D^*}$  der drei gefitteten IVIM-Parameter vom wahren Wert berechnet. Hierbei sind  $f_i$ ,  $D_i$  und  $D_i^*$  die gefitteten IVIM-Parameter der  $i$ -ten Wiederholung und  $f$ ,  $D$ ,  $D^*$  die wahren Werte des ausgewählten IVIM-Parametersatzes.

#### 4.1.5.2 Optimierte $b$ -Wert-Verteilung für den niedrigen, mittleren und hohen Anteil der IVIM-Perfusion

Da der Fit-Algorithmus sehr zeitaufwendig ist und trotzdem eine Mindestanzahl an Wiederholungen gewährleistet werden soll, wurde für die Optimierung der  $b$ -Wert-Verteilung ein additiver Ansatz gewählt. Hier bilden drei, durch Vorsimulationen ausgewählte  $b$ -Werte, den Ausgangspunkt ( $b = 0,40,1000 \text{ s/mm}^2$ ), zu denen dann ein  $b$ -Wert zwischen 0 und  $1000 \text{ s/mm}^2$  in Schritten von  $10 \text{ s/mm}^2$  hinzugefügt wird und der relative Gesamtfehler  $\sigma$  für jede der 100 Verteilungen berechnet wird. Die Verteilung mit dem kleinsten  $\sigma$  wird als neue optimale Verteilung bestimmt und beinhaltet nun vier  $b$ -Werte. Dieser Prozess wird iterativ wiederholt, bis 100  $b$ -Werte in der Verteilung erreicht sind. Um die verlängerte Messzeit, die die Aufnahme zusätzlicher  $b$ -Werte benötigt, zu berücksichtigen und eine Aussage über die optimale Anzahl von  $b$ -Werten treffen zu können, wurde die SNR normierte Fit-Genauigkeit  $\frac{1}{\sigma\sqrt{n}}$  berechnet, da das SNR mit der Wurzel der Messzeit skaliert (Gl. 2.36). Hierbei entspricht  $n$  der Anzahl der verwendeten  $b$ -Werte. Die Optimierung wurde für jeden Parametersatz durchgeführt und ergab die optimalen  $b$ -Wert-Verteilungen  $b_{\text{niedrig}}$ ,  $b_{\text{mittel}}$  und  $b_{\text{hoch}}$ .

Die normierte Fit-Genauigkeit als Funktion der Anzahl der  $b$ -Werte sind für die drei Parametersätze für verschiedene Signal-zu Rausch-Verhältnisse in Abbildung 4.13 gezeigt. Die normierte Genauigkeit des IVIM-Fits als Funktion von  $n$  hängt stark von dem verwendeten SNR ab und kann in drei Fälle eingeteilt werden. Im ersten Fall sinkt die normierte Fit-Genauigkeit mit zunehmender Anzahl an  $b$ -Werten bei Signal-zu-Rausch-Verhältnissen unter dem kritischen Wert (z. B. SNR = 40, für den Fall (a)). Im zweiten Fall bei einem SNR um den kritischen Wert (z. B. SNR = 50, für den Fall (a)) sinkt die Fit-Genauigkeit zunächst mit steigendem  $n$  bis eine Anzahl von  $b$ -Werten erreicht ist, die eine steigende Fit-Genauigkeit bewirkt. Im dritten Fall ist das SNR weit höher als der kritische Wert (z. B. SNR = 200, für den Fall (a)) und die normierte



**Abbildung 4.13:** Normierte Fit-Genauigkeit als Funktion der Anzahl der optimierten  $b$ -Werte  $n$  bei variierendem SNR für die drei IVIM-Parametersätze (a): niedrig; (b): mittel; (c): hoch. Die Fit-Genauigkeit als Funktion von  $n$  steigt erst ab einem gewissen kritischen SNR an. Dieser kritische Wert ist bei einem niedrigen Perfusionsanteil wesentlich größer als bei der mittleren oder hohen Perfusion.

Fit-Genauigkeit steigt deutlich mit der Anzahl der  $b$ -Werte bis ein Maximum erreicht ist. Nach Erreichen dieses Maximums reduzieren zusätzliche  $b$ -Werte den Gesamtfehler um den Faktor  $\sqrt{n}$ , der bei einem linearen Fit zu erwarten wäre. Folglich bleibt die normierte Fit-Genauigkeit nahezu konstant. Das Maximum der normierten Genauigkeit ist für den Bereich der niedrigen Perfusion bei 26  $b$ -Werten und einem SNR von 200 erreicht, für den mittleren Perfusionsbereich bei 36  $b$ -Werten und einem SNR von 30 und für den Bereich der hohen Perfusion bei 25  $b$ -Werten und einem SNR von 20. Die dazugehörige Verteilung der  $b$ -Werte  $b_{niedrig}$ ,  $b_{mittel}$  und  $b_{hoch}$  ist in Tabelle 4.4 aufgelistet. Hierbei ist die Aufreihung der  $b$ -Werte gleichbedeutend mit der Reihenfolge des Auftretens im Optimierungsprozess.

	$b$ -Wert-Verteilung [s/mm <sup>2</sup> ]
$b_{niedrig}$	0,40,1000,260,560,190,160,40,170,560,190,980,40,150,440,700,180,0, 710,860,40,580,1000,250,0,150
$b_{mittel}$	0,40,1000,160,150,40,680,150,200,940,170,990,440,740,40,230,360,50,270,70,270, 870,0,40,940,60,320,240,0,260,60,1000,920,310,1000,50
$b_{hoch}$	0,40,1000,10,130,10,70,980,190,10,740,170,200,0,830,240,80,20,1000,680,10, 190,0,170,880
$b_{ges}$	0,40,1000,240,10,750,90,390,170,10,210,10,100,0,530,970,350,40,990,50,30, 100,970,70,390,290,120,1000,520,0,60,260,240,10,0
$b_{Lit}$	0,10,20,30,40,50,60,70,80,90,100,150,200,400,800,1000

Tabelle 4.4: Liste der verwendeten  $b$ -Wert-Verteilungen

#### 4.1.5.3 Optimierte $b$ -Wert-Verteilung für heterogenes Gewebe

Bei der realen Untersuchung eines Patienten sind die genauen Werte der IVIM-Parameter meistens unbekannt. So kann ein Tumor im Vergleich zum umliegenden Organ völlig verschiedene Perfusions- und Diffusionseigenschaften besitzen. Um eine optimierte  $b$ -Wert-Verteilung zu finden, die auch für heterogenes Gewebe einsetzbar ist, wurde für den Optimierungsprozess in jedem einzelnen Schritt der Gesamtfehler der drei Parametersätze berechnet und als Kriterium für die Wahl des hinzuzufügenden  $b$ -Werts verwendet. Das SNR wurde dabei so angepasst, dass eine Bevorzugung einer der Parametersätze aufgrund eines hohen Fit-Fehlers vermieden wird und die Fehler der Parametersätze ähnlich sind. Dies wurde durch ein individuelles SNR von 200, 30 und 20 für den Bereich der niedrigen, mittleren und hohen IVIM-Perfusion erreicht. Die aus diesem Algorithmus berechnete  $b$ -Wert-Verteilung wird als  $b_{ges}$  bezeichnet und erreichte das Maximum der normierten Fit-Genauigkeit nach 35  $b$ -Werten. Die einzelnen Werte der Verteilung sind in Tabelle 4.4 aufgelistet. Um die Verteilung der optimierten  $b$ -Werte zu visualisieren, wurde der vollständige Optimierungsalgorithmus bis  $n = 100$  fünf Mal wiederholt, die Häufigkeiten der  $b$ -Werte aufsummiert und diese dann in Histogrammen dargestellt (siehe Abbildung 4.14). Umso höher der Balken in dem Histogramm, desto mehr  $b$ -Werte sollten in diesem Bereich für eine optimale Messung verwendet werden. Für die Parametersätze der mittleren und hohen IVIM-Perfusion befinden sich die meisten  $b$ -Werte im Bereich zwischen 0 und 50 s/mm<sup>2</sup>, wohingegen für den Parametersatz mit niedriger Perfusion der Bereich zwischen 50 und 100 s/mm<sup>2</sup> am häufigsten durch den Algorithmus ausgewählt wurde. Um den Fehler bei der heterogenen Perfusion zu minimieren, sollten die meisten  $b$ -Werte aus dem Bereich zwischen 0 und 50 s/mm<sup>2</sup> sein, während nur sehr wenige  $b$ -Werte im Bereich zwischen 450 und 800 s/mm<sup>2</sup> eingesetzt werden sollten.

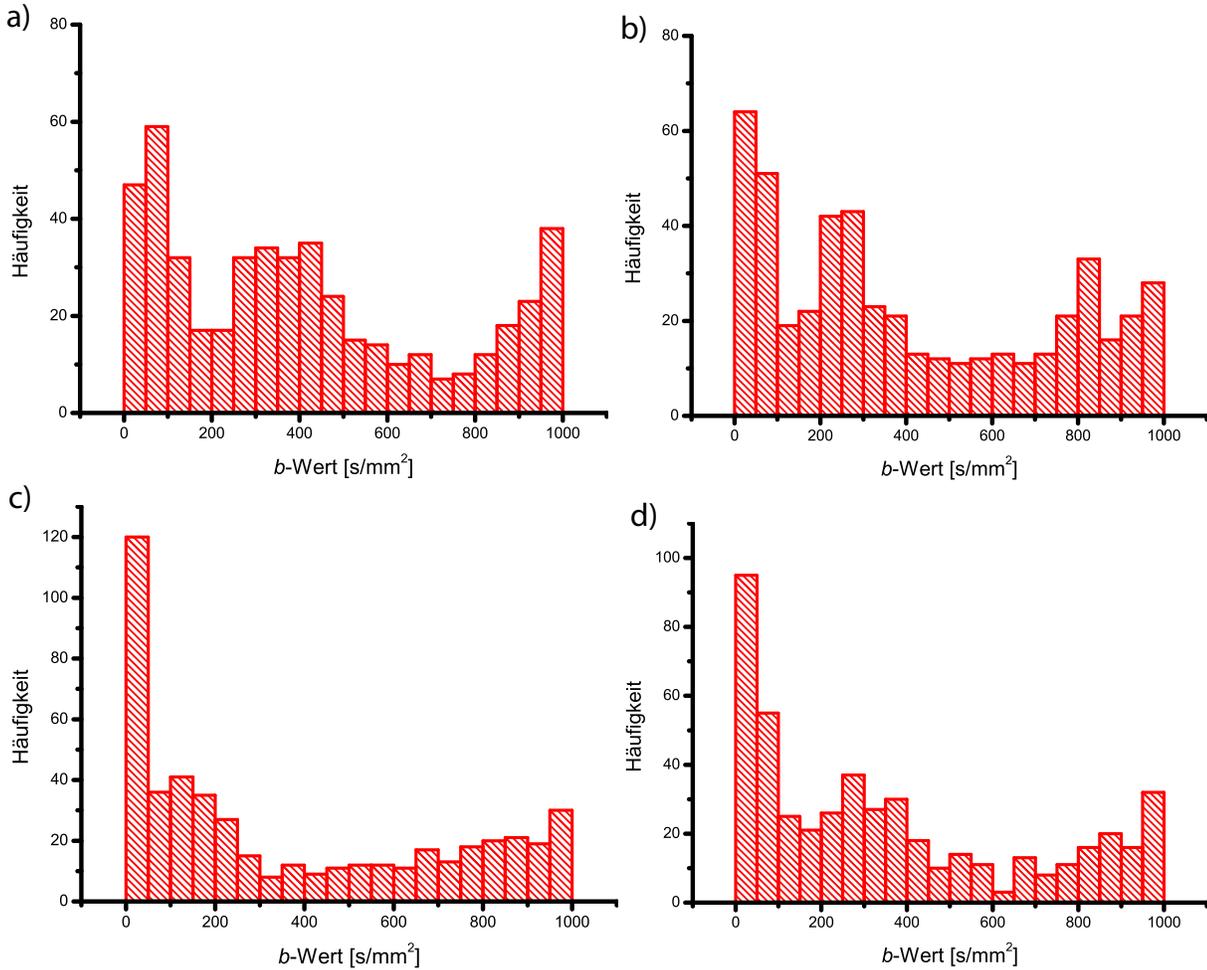


Abbildung 4.14: Histogramme der optimalen  $b$ -Werte-Verteilung (a):  $b_{niedrig}$ , (b):  $b_{mittel}$ , (c):  $b_{hoch}$  und (d):  $b_{ges}$  bei einem SNR weit über dem jeweiligen kritischen Wert von 200, 30 und 20 für den niedrigen, mittleren und hohen Perfusionbereich. Für eine optimale Messung bei heterogener Perfusion sollten die meisten  $b$ -Werte im Bereich von 0 bis 50  $[s/mm^2]$  liegen und nur sehr wenige im Bereich von 450 bis 800  $[s/mm^2]$ .

#### 4.1.5.4 Vergleich zwischen den optimierten $b$ -Wert-Verteilungen und einer konventionell verwendeten Verteilung

Um den Grad der Verbesserung des Optimierungsalgorithmus zu untersuchen, wurden die optimierten  $b$ -Wert-Verteilungen mit einer anerkannten, öfter eingesetzten  $b$ -Wert-Verteilung ( $b_{Lit}$ ) [Luciani08] verglichen. Da ( $b_{Lit}$ ) aus 16  $b$ -Werten besteht, wurden auch nur die ersten 16  $b$ -Werte der Verteilungen  $b_{niedrig}$ ,  $b_{mittel}$ ,  $b_{hoch}$  und  $b_{ges}$  aus Tabelle 4.4 verwendet und der relative Gesamtfehler  $\sigma$  für jede dieser Verteilungen bei variierendem SNR analysiert (siehe Abbildung 4.15).

Die optimierten  $b$ -Wert-Verteilungen für die jeweiligen Parametersätze  $b_{niedrig}$ ,  $b_{mittel}$  und  $b_{hoch}$  besitzen meistens den niedrigsten Gesamtfehler, wobei für manche SNR der Fehler weniger als

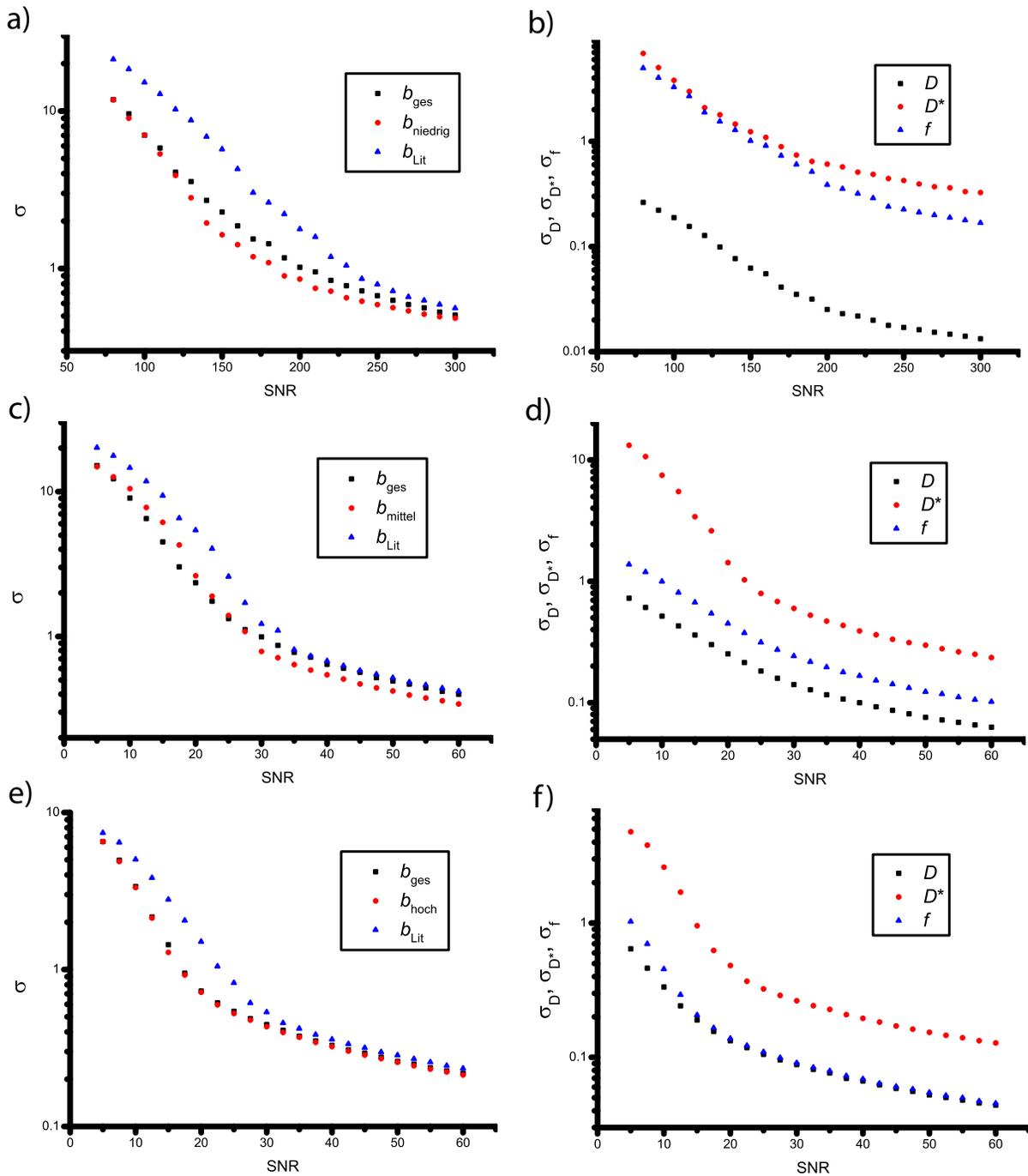
50 % des Fehlers von  $b_{Lit}$  beträgt. Die für heterogenes Gewebe optimierte Verteilung  $b_{ges}$  zeigt ähnlich niedrige Fehler wie die einzeln optimierten  $b$ -Wert-Verteilungen und besitzt in allen Fällen einen geringeren Fehler als  $b_{Lit}$ . Außerdem wird deutlich, dass das SNR, das benötigt wird, um einen akzeptablen Fit mit einem Fehler von weniger als 40 % zu erhalten, für den Fall der niedrigen IVIM-Perfusion wesentlich höher ist ( $SNR > 300$ ) als für die anderen zwei Fälle. In der rechten Spalte von Abbildung 4.15 ist der Anteil der einzelnen relativen Fehler  $\sigma_f$ ,  $\sigma_D$ , und  $\sigma_{D^*}$  am Gesamtfehler  $\sigma$  von  $b_{ges}$  gezeigt. Der Diffusionskoeffizient  $D$  kann für alle Fälle am präzisesten gefittet werden, wohingegen der Pseudodiffusionskoeffizient  $D^*$  den größten relativen Fehler aufweist.

#### 4.1.5.5 Vergleich zwischen den optimierten $b$ -Wert-Verteilungen und einer konventionell verwendeten Verteilung *in vivo*

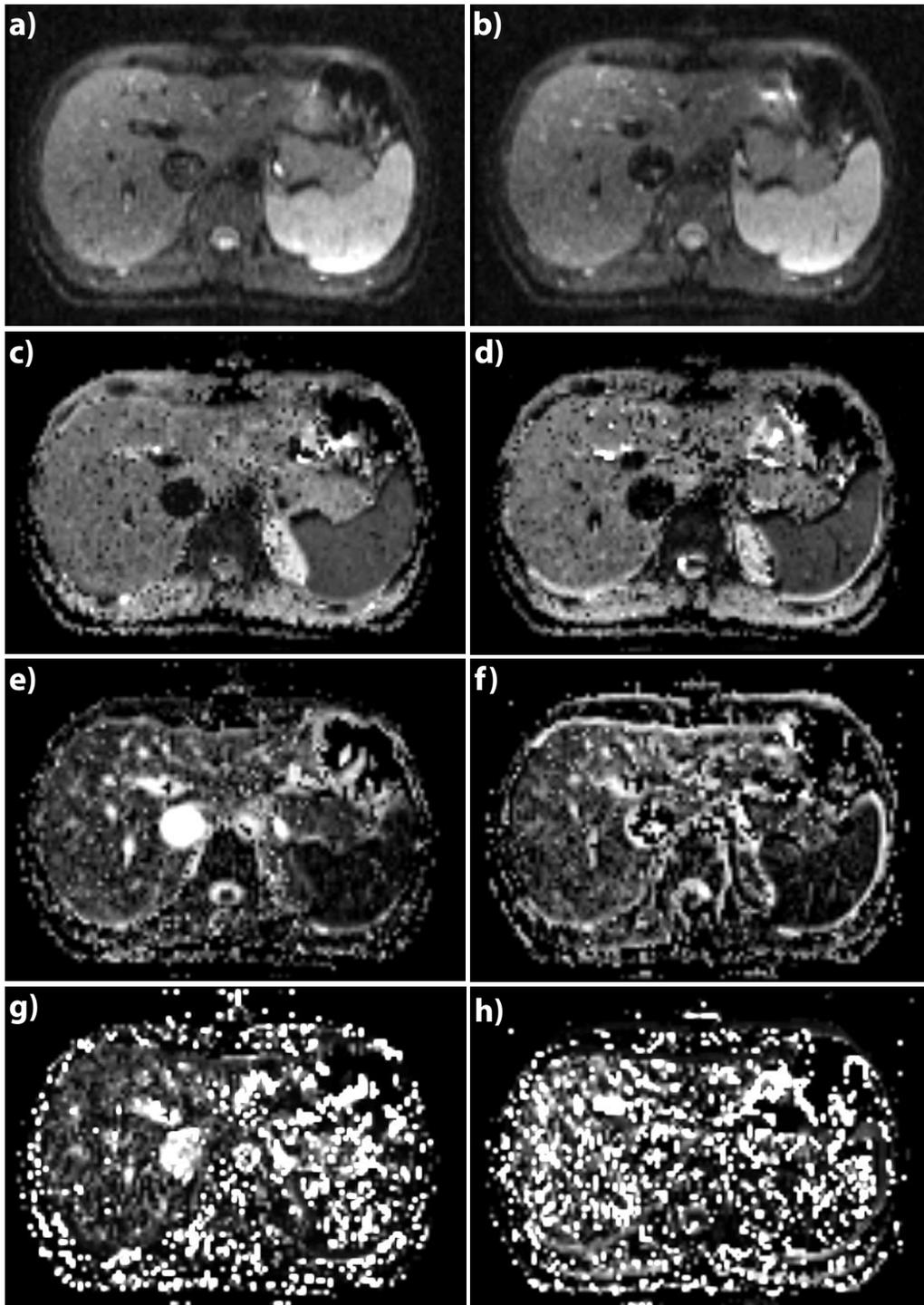
Um die Ergebnisse der Simulationen zu verifizieren, wurden abdominelle diffusionsgewichtete Bilder dreier gesunder Probanden mit den  $b$ -Wert-Verteilungen  $b_{ges}$  und  $b_{Lit}$  aufgenommen und die daraus berechneten IVIM-Parameterkarten miteinander verglichen. Zur Akquisition der Bilder wurde wie gehabt der 1,5 T MR-Scanner mit dem abdominellen Spulensystem und die SE-EPI-Sequenz mit den folgenden Parametern verwendet:  $TR/TE = 2100/56$  ms,  $FOV = 350 \times 273$  mm<sup>2</sup>, Matrixgröße =  $120 \times 100$ , 16 Schichten, Schichtdicke/-abstand =  $5/0.25$  mm, eine Mittelung, spektrale Fettunterdrückung, Bandbreite  $BW = 2604$  Hz/pixel und ein Partial-Fourier-Faktor  $PF$  von  $6/8$ . Die 16  $b$ -Werte von  $b_{ges}$  und  $b_{Lit}$  wurden mit der Stejskal-Tanner Diffusionswichtung im Trace-Diffusionsmodus erzielt. Jeder  $b$ -Wert wurde in einer einzelnen Atemanhaltephase in Expiration aufgenommen. Die Aufnahme eines diffusionsgewichteten Bildes benötigte 11 s und die Gesamtaufnahmedauer der  $b$ -Wert-Verteilung betrug 6 min. Des Weiteren wurde das SNR der ungewichteten Bilder durch ein Differenzbild von zwei aufeinanderfolgenden, identischen Bildern berechnet [Murphy93].

Abbildung 4.16 vergleicht die aus den Verteilungen  $b_{ges}$  und  $b_{Lit}$  berechneten IVIM-Parameterkarten und veranschaulicht die Fit-Genauigkeit *in vivo*. Die aus  $b_{ges}$  berechneten  $D$ - und  $f$ -Karten besitzen eine gute Bildqualität. Die Organe lassen sich gut abgrenzen und sind im Vergleich zu den Karten von  $b_{Lit}$  etwas homogener. Der deutlichste Unterschied zwischen den zwei Verteilungen macht sich auf der  $D^*$ -Karte bemerkbar. Bei der Verwendung von  $b_{Lit}$  lässt sich kaum eine Struktur erkennen, wohingegen zumindest die Leber auf der mit  $b_{ges}$  berechneten  $D^*$ -Karte zu erkennen ist. Das gemessene SNR auf den ungewichteten EPI-Bildern betrug in der Leber 31, in der Niere 55 und in der Milz 60.

Um die Verteilungen auch quantitativ vergleichen zu können, wurden für jeden Probanden zwölf ROIs in die Leber, zehn ROIs in die Niere und neun ROIs in die Milz eingezeichnet. Die Milz wurde ausgewählt, da sie zumindest teilweise ähnliche IVIM-Perfusionseigenschaften wie das Gehirn aufweist und somit als Beispiel für den Bereich der niedrigen Perfusion dient. Für die



**Abbildung 4.15:** Vergleich des relativen Gesamtfehlers  $\sigma$  als Funktion des SNR zwischen den optimierten  $b$ -Wert-Verteilungen und einer konventionell verwendeten Verteilung für die drei Fälle der IVIM-Perfusion (a): niedrig; (c): mittel; (e): hoch. Die optimierten  $b$ -Wert-Verteilungen erzielen deutlich niedrigere Fehler als die Verteilung  $b_{Lit}$ . Der Anteil der einzelnen relativen Fehler  $\sigma_f$ ,  $\sigma_D$ , und  $\sigma_{D^*}$  am Gesamtfehler  $\sigma$  von  $b_{ges}$  ist in der rechten Spalte für die drei Fälle der IVIM-Perfusion niedrig (b), mittel (d) und hoch (f) abgebildet. Der Diffusionskoeffizient  $D$  kann für alle Fälle am präzisesten gefittet werden, wohingegen der Pseudodiffusionskoeffizient  $D^*$  den größten Fehler aufweist.



**Abbildung 4.16:** Vergleich der aus den Verteilungen  $b_{ges}$  und  $b_{Lit}$  berechneten IVIM-Parameterkarten bei einem Probanden. (a) und (b) zeigt die ungewichteten ( $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ) EPI-Bilder von  $b_{ges}$  und  $b_{Lit}$ . (c), (e) und (g) zeigt die Parameterkarten des Perfusionsanteils  $f$ , des Diffusionskoeffizienten  $D$  und des Pseudodiffusionskoeffizienten  $D^*$  von  $b_{ges}$ . Diese besitzen eine gesteigerte Bildqualität verglichen mit den entsprechenden Parameterkarten von  $b_{Lit}$  ((d), (f) und (h)). Besonders die Leber ist auf der  $D^*$ -Karte von  $b_{ges}$  wesentlich homogener.

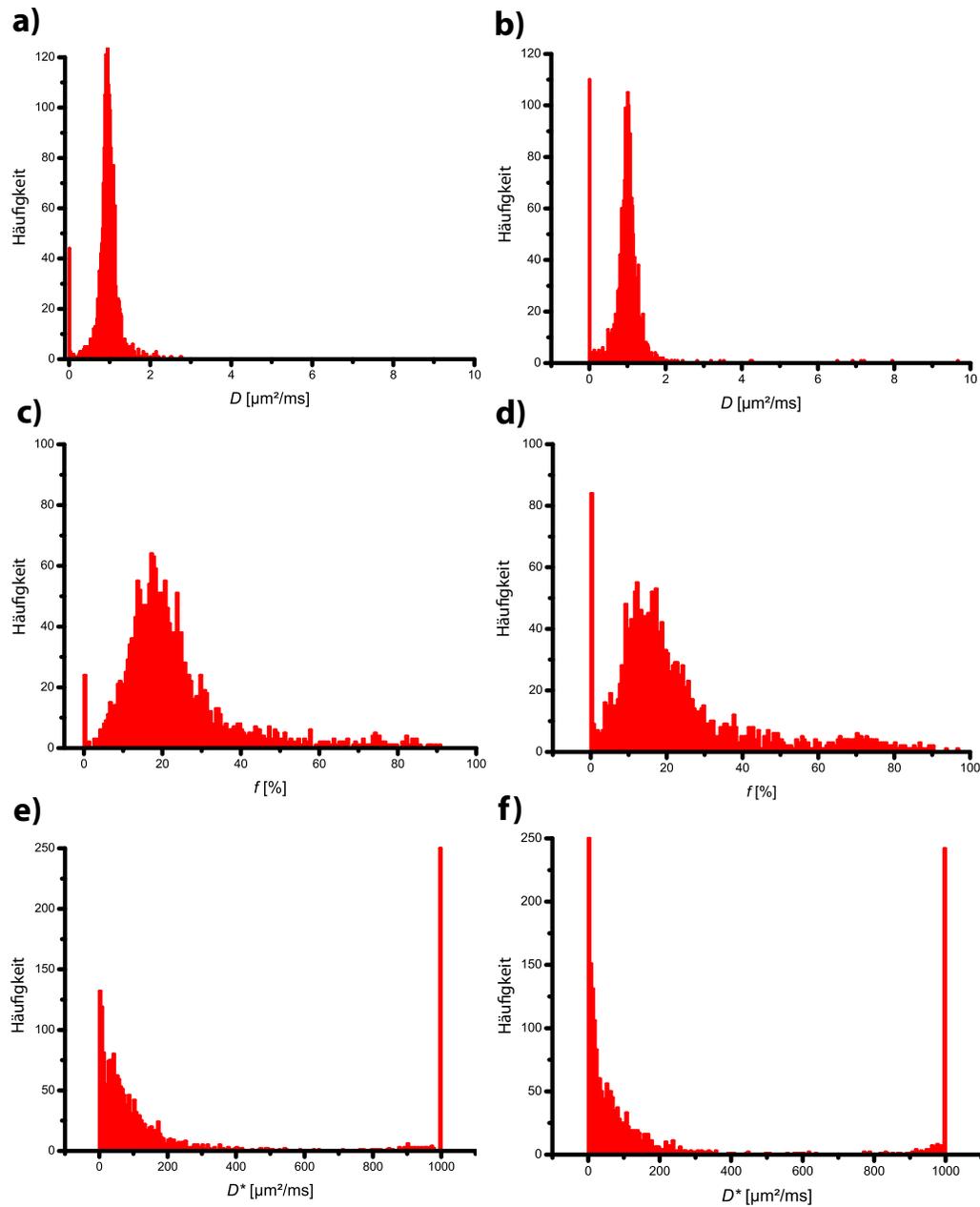
Verteilung  $b_{ges}$  ergaben sich folgenden Gesamtmittelwerte und -standardabweichungen aus den gemittelten Signalen innerhalb der ROIs:  $f = 20,8 \pm 3,9\%$ ,  $D = 1,03 \pm 0,10 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $D^* = 82 \pm 40 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  in der Leber,  $f = 23,3 \pm 7,4\%$ ,  $D = 1,38 \pm 0,21 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $D^* = 29 \pm 24 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  in der Nieresowie  $f = 5,6 \pm 1,5\%$ ,  $D = 0,66 \pm 0,02 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $D^* = 89 \pm 58 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  in der Milz. Für die Verteilung  $b_{Lit}$  ergeben sich:  $f = 20,0 \pm 4,6\%$ ,  $D = 1,05 \pm 0,10 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $D^* = 104 \pm 55 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  in der Leber,  $f = 23,8 \pm 9,8\%$ ,  $D = 1,49 \pm 0,28 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $D^* = 29 \pm 32 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  in der Niere sowie  $f = 5,7 \pm 2,2\%$ ,  $D = 0,65 \pm 0,05 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $D^* = 116 \pm 110 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  in der Milz. Die ROIs beinhalteten insgesamt entsprechend der drei Probanden 1845, 2376 und 2014 Pixel in der Leber, 1152, 1173 und 1009 Pixel in der Nieresowie 1500, 1713 und 1655 in der Milz. In Tabelle 4.5 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der IVIM-Parameter aller in den ROIs befindlichen Voxel für die drei Organe aufgelistet. Die IVIM-Parameter, die aus der Verteilung  $b_{ges}$  berechnet wurden, besitzen eine signifikant geringere Standardabweichung als die IVIM-Parameter aus der Verteilung  $b_{Lit}$ .

	$f$ [%]		$D$ [ $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ]		$D^*$ [ $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ]	
	$b_{ges}$	$b_{Lit}$	$b_{ges}$	$b_{Lit}$	$b_{ges}$	$b_{Lit}$
Leber #1	$23,0 \pm 14,2$	$21,4 \pm 17,3$	$0,92 \pm 0,26$	$0,98 \pm 0,52$	$89 \pm 151$	$120 \pm 234$
Leber #2	$26,3 \pm 16,7$	$26,4 \pm 21,6$	$0,96 \pm 0,37$	$1,03 \pm 0,72$	$106 \pm 169$	$190 \pm 221$
Leber #3	$24,5 \pm 14,0$	$25,1 \pm 20,2$	$0,99 \pm 0,29$	$0,96 \pm 0,53$	$143 \pm 112$	$168 \pm 208$
Niere #1	$29,7 \pm 23,1$	$32,1 \pm 27,1$	$1,63 \pm 0,61$	$1,47 \pm 1,96$	$167 \pm 267$	$171 \pm 343$
Niere #2	$29,2 \pm 21,3$	$26,9 \pm 22,8$	$1,47 \pm 0,53$	$1,57 \pm 0,87$	$250 \pm 343$	$217 \pm 358$
Niere #3	$30,1 \pm 22,4$	$29,7 \pm 25,3$	$1,38 \pm 0,57$	$1,40 \pm 0,91$	$259 \pm 264$	$277 \pm 377$
Milz #1	$11,4 \pm 18,8$	$18,3 \pm 23,1$	$0,50 \pm 0,20$	$0,54 \pm 0,30$	$142 \pm 283$	$143 \pm 305$
Milz #2	$10,9 \pm 13,6$	$15,4 \pm 19,2$	$0,49 \pm 0,21$	$0,51 \pm 0,26$	$156 \pm 259$	$168 \pm 301$
Milz #3	$12,5 \pm 14,2$	$18,6 \pm 19,1$	$0,66 \pm 0,22$	$0,63 \pm 0,32$	$132 \pm 186$	$131 \pm 211$
$P$	0,004		0,004		0,004	

**Tabelle 4.5:** Mittelwert und Standardabweichung der IVIM-Parameter über die einzelnen Pixel aus der Leber, der Niere und der Milz der drei Probanden. Die Standardabweichungen der Parameter aus den beiden Verteilungen  $b_{ges}$  und  $b_{Lit}$  wurden auf signifikante Unterschiede mit einem Wilcoxon-Test untersucht und sind durch das Signifikanzniveau angegeben. Die Standardabweichungen aus der Verteilung  $b_{ges}$  sind für alle drei Parameter signifikant kleiner im Vergleich zu denen aus  $b_{Lit}$ .

Abbildung 4.17 veranschaulicht die Verteilung der aus  $b_{ges}$  und  $b_{Lit}$  gefitteten IVIM-Parameter in den Voxeln der Leber des ersten Probanden. Die gefitteten Parameter aus  $b_{Lit}$  beinhalten mehr Ausreißer als die Parameter aus  $b_{ges}$ : So gibt es mit  $b_{Lit}$  Pixel mit sehr hohen Diffusionskoeffizienten (bis zu  $9,7 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ ), die weit über dem Diffusionskoeffizient von Wasser bei  $37^\circ$ -Körpertemperatur liegen ( $\approx 3,0 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ ). Des Weiteren gibt es mit  $b_{Lit}$  wesentlich mehr Perfusionsanteile über 50% sowie mehr  $D^*$ -Werte am oberen Grenzwert bei  $1000 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ . Ausserdem befinden sich bei allen drei IVIM-Parametern, die aus der Verteilung  $b_{Lit}$  berechnet wurden, mehr Werte an der unteren Fit-Grenze.

Die Ergebnisse dieses Abschnitts verdeutlichen, dass die Verwendung der optimierten  $b$ -Wert-



**Abbildung 4.17:** Histogramme der IVIM-Parameterwerte in der Leber von Proband #1. Mit der  $b$ -Wert-Verteilung  $b_{ges}$  ((a), (c) und (e)) treten wesentlich weniger Werte an den Fit-Grenzen auf als mit der Verteilung  $b_{Lit}$  ((b), (d) und (f)).

Verteilung  $b_{ges}$  eine signifikante Verbesserung des IVIM-Fits bewirkt.

## 4.2 Restriktionseffekte bei Diffusionsmessungen des ischämischen Schlaganfalls

Der Einzug der Diffusionsbildgebung in die klinische Routine erfolgte durch die Differenzierung des ischämischen Schlaganfalls in der akuten Phase. Kurz nach Einsetzen der Symptome fällt der  $ADC$  im ischämischen Gewebe auf 30-50 % seines Ausgangswerts ab und erlaubt damit eine Abgrenzung, die mit anderen Kontrasten kaum möglich ist [Huisman03]. Obwohl diese Entdeckung seitdem eine große Bedeutung für die klinische Anwendung hatte, werden die Ursachen, die zu der Abnahme des anscheinenden Diffusionskoeffizienten führen, immer noch kontrovers diskutiert. So wurden unterschiedliche Mechanismen, wie z. B. ein Anstieg des intrazellulären Raums durch Anschwellen der Zellen [Moseley90b], ein verminderter Perfusionsanteil des IVIM-Effekts [Wirestam97] oder eine erhöhte Viskosität im intrazellulären Raum [vanderToorn96] als Erklärung vorgeschlagen. Deswegen wird in diesem Kapitel die Diffusion der Wassermoleküle im ischämischen Gewebe mit verschiedenen Diffusionsmethoden, wie die Messung der Kurtosis oder die Abhängigkeit der effektiven Diffusionszeit untersucht, die über die bisherigen Experimente hinausgehen.

### 4.2.1 Diffusionsmessung im Mausgehirn

Der Einsatz von Tiermodellen ermöglicht zum einen, den Zeitverlauf der MR-Parameter des ischämischen Gewebes von der hyperakuten bis zur chronischen Phase genau zu untersuchen, und zum anderen, eine histologische Analyse durchzuführen auf deren Basis die Ergebnisse der MR-Messungen validiert werden können. Der folgende Abschnitt beschreibt die Diffusionsexperimente, die an dem in Kap. 2.4.2.1 beschriebenen Mausmodell durchgeführt wurden.

#### 4.2.1.1 Vergleich des Tieftemperaturspulensystems mit dem Raumtemperaturspulensystem

Die Diffusionsbildgebung an einem so kleinem Objekt wie dem Mausgehirn bedarf zusätzlich zum Tier-Hochfeld-MR-Scanner auch eines optimalen Spulensystems. Die Tieftemperaturspule bietet eine neue Möglichkeit um das SNR zu erhöhen (siehe Kap. 3.1.2.6), konnte aber bisher noch nicht ausreichend getestet werden. Um die Eignung des Tieftemperaturspulensystems für die Diffusionsbildgebung zu untersuchen und mit dem Raumtemperaturspulensystem zu vergleichen, wurden diffusionsgewichtete Bilder eines Wasserphantoms und von gesunden Mäusen mit beiden Spulensystemen am 9,4 T Bruker Scanner aufgenommen. Die Messung wurde mit einer SE-EPI Diffusionssequenz und den folgenden Bildgebungsparametern verwendet:  $TR/TE = 3000/21,5$  ms,  $FOV = 14 \times 11$  mm<sup>2</sup>, Matrixgröße =  $100 \times 78$ , 12 Schichten, Schichtdicke/-abstand =  $0,45/0,1$  mm, eine Mittelung, Bandbreite  $BW = 300000$  Hz und ein

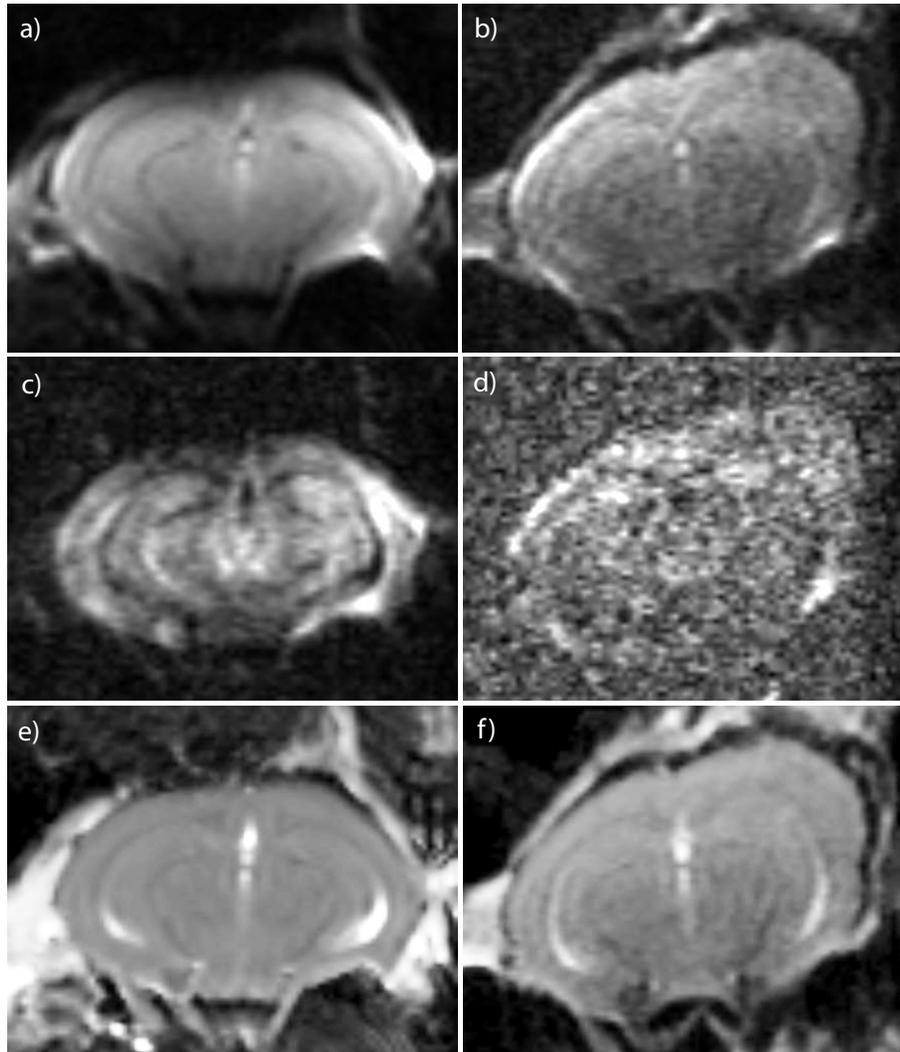
Partial-Fourier-Faktor  $PFF$  von  $5/8$ . Mit der Stejskal-Tanner Gradientenform wurden fünf Diffusionswichtungen ( $b = 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$ ) unter 30 verschiedenen Gradientenrichtungen aufgenommen, wobei die Gradientenrichtung den Vektoren von 30 Punktladungen mit maximalem elektrostatischen Potenzial auf einer Kugel entsprachen [Jones99]. Zusätzlich dazu wurde das ungewichtete ( $b = 0 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$ ) Bild zehn Mal gemittelt, was eine Gesamtmessdauer von 9 min 30 s ergibt.

### Messung am Wasserphantom

Mit der Messung am Wasserphantom sollte zuerst überprüft werden, ob der korrekten Diffusionskoeffizient von freiem Wasser mit der Diffusionssequenz und dem Spulensystem gemessen wird. Als Wasserphantom wurde ein Eppendorfröhrchen mit destilliertem Wasser benutzt und mit den beiden Spulensystemen jeweils fünf mal gemessen. Die  $ADC$ -Werte der jeweiligen Messung wurden aus dem Wert einer ROI in den Signalbildern berechnet, wobei aufgrund des hohen Diffusionskoeffizienten im freien Wasser nur die Werte bis  $b = 1000 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  verwendet wurden. Bei dem Raumtemperaturspulensystem wurde ein  $ADC$  von  $2121 \pm 77 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und bei dem Tieftemperaturspulensystem ein  $ADC$  von  $2068 \pm 69 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  gemessen. Diese stimmen mit dem Literaturwert des Diffusionskoeffizienten von freiem Wasser bei  $18^\circ$  Celsius ( $D = 2100 \pm 25 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ) [Wang65] gut überein. Der Diffusionskoeffizient von freiem Wasser wird also mit der verwendeten Diffusionssequenz und den beiden Spulensystemen korrekt gemessen.

### Messung in gesunden Mäusegehirnen

Bei *in vivo* Messungen fallen Bildartefakte oder inhomogene Sensitivitätsprofile der Spulensysteme deutlicher auf als bei reinen Phantommessungen. Deshalb wurden diffusionsgewichtete Bilder von drei gesunden, männlichen C57/6J Mäusen (Charles River Laboratories, Sulzfeld, Germany) mit beiden Spulensystemen aufgenommen und miteinander verglichen. Wie in Abbildung 4.18 exemplarisch gezeigt ist, besitzen die Aufnahmen mit der Tieftemperaturspule trotz des inhomogenen Sendeprofiles, was an der etwas dunkleren oberen Kopfhälfte zu erkennen ist, ein wesentlich höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Dies fällt vor allem bei der hohen Diffusionswichtung  $b = 3000 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  auf und führt dazu, dass die  $ADC$ -Werte mit dem Raumtemperaturspulensystem etwas niedriger sind ( $0,40 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  vs.  $0,51 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  in grauer Hirnsubstanz). Größere Bildartefakte sind bei keinem der beiden Spulensystemen zu erkennen. Die schiefe Lage des Gehirns in den Aufnahmen mit dem Raumtemperaturspulensystem ist auf die Positionierung des Mauskopfes zurückzuführen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses der drei Messungen sind für beide Spulensysteme in Tabelle 4.6 aufgelistet. Das Rauschen wurde aus der Differenz zweier aufeinanderfolgender, ungewichteter EPI-Bilder berechnet [Murphy93] und das Signal wurde aus den ROIs um das Corpus callosum und in der grauen Hirnsubstanz bestimmt. Ein hohes SNR ist vor allem bei Parameterkarten wichtig, für deren Berechnung ein nichtlinea-



**Abbildung 4.18:** Axiale Diffusionsschichtbilder einer gesunden Maus aufgenommen mit der Tieftemperaturspule (linke Spalte) und der Raumtemperaturspule (rechte Spalte). (a), (b): Ungewichtetes  $b_0$  EPI-Bild; (c), (d): Diffusionsgewichtetes  $b = 3000 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  EPI-Bild. (e), (f): ADC-Karte. Das niedrigere SNR bei der Verwendung des Raumtemperaturspulensystems ist vor allem auf dem diffusionsgewichteten Bild ersichtlich. Die schiefe Lage des Gehirns in den Aufnahmen mit dem Raumtemperaturspulensystem ist auf die Positionierung des Mauskopfes zurückzuführen.

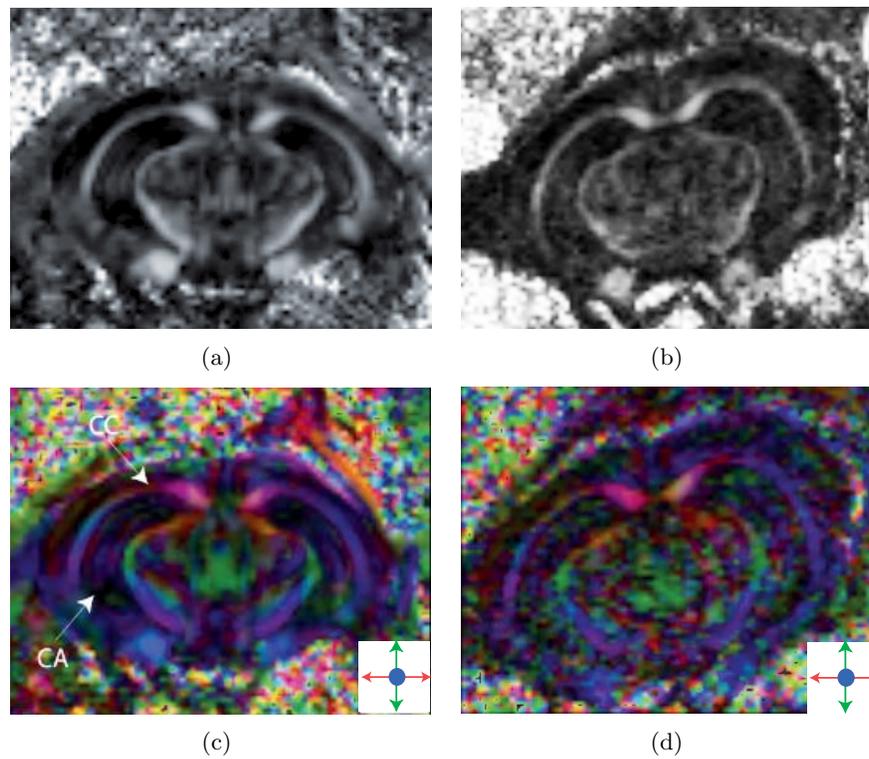
	Kryo-Spulensystem	Raumtemperaturspulensystem
graue Hirnsubstanz	$49,8 \pm 6,5$	$16,2 \pm 5,1$
weiße Hirnsubstanz	$36,2 \pm 5,9$	$12,1 \pm 5,4$

**Tabelle 4.6:** Vergleich des SNR zwischen den beiden Spulensystemen im ungewichteten EPI-Bild

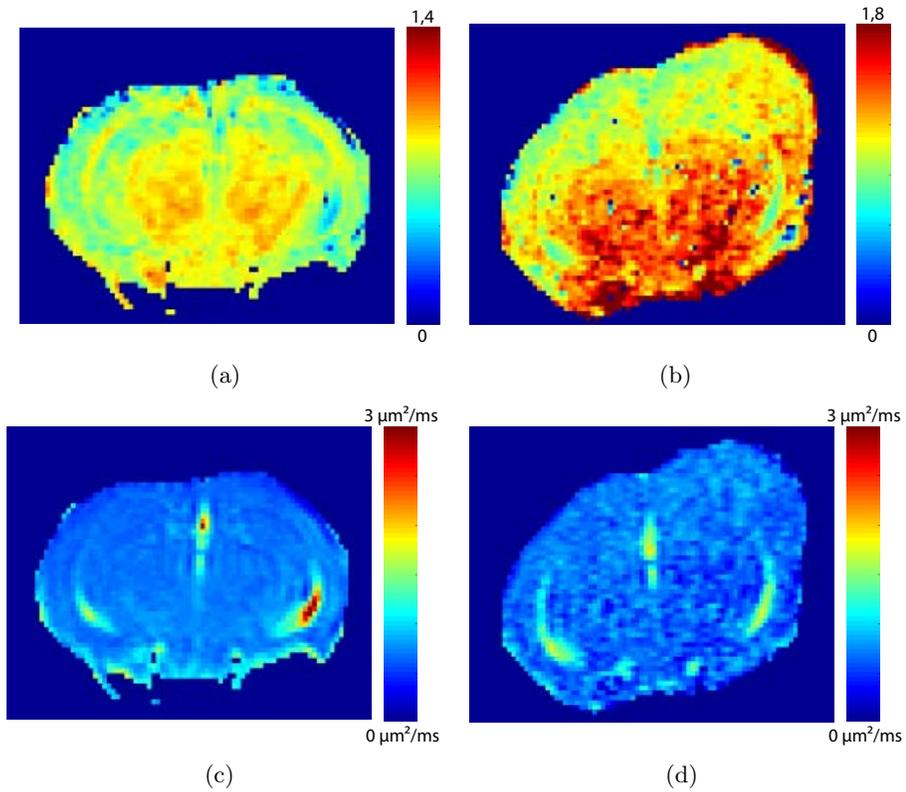
rer Fit verwendet wird, und mehrere Parameter gefittet werden. Dies wird auf den Karten der fraktionellen Anisotropie in Abbildung 4.19 und den Karten des Kurtosis-Fits in Abbildung 4.20 deutlich. Die Helligkeit auf den *FA*-Karten gibt die Stärke der Anisotropie des Diffusionstensors für jeden Pixel wieder. Zusätzlich dazu ist auf den farbkodierten *FA*-Karten die Richtung des Eigenvektors mit dem größten Eigenwert dargestellt (rot=links-rechts, grün=anterior-posterior und blau=rostral-caudal). Im Gegensatz zum Raumtemperaturspulensystem, kann der gesamte Verlauf der Faserbündel wie im Corpus callosum (CC) oder die Struktur des Cornu ammonis (CA) mit der Tieftemperaturspule detektiert werden.

Der Wert der anscheinenden Kurtosis  $K_{app}$  gibt ein grobes Maß für die Abweichung des Diffusionspropagators von der Normalverteilung wieder. Auf den Kryo-Daten basierende Werte von  $K_{app}$  zeigen in den meisten Pixeln der weißen Hirnsubstanz etwas höhere Werte als in der grauen Hirnsubstanz und korrelieren mit der Anisotropie des Diffusionstensors. Die Karte des anscheinenden Diffusionskoeffizienten  $D_{app}$  ähnelt der *ADC*-Karte in Abbildung 4.18e. Im Gegensatz dazu ist die  $D_{app}$ -Karte des Hochtemperaturspulensystems wesentlich inhomogener und weicht von der *ADC*-Karte in Abbildung 4.18f ab. Durch das geringere SNR der diffusionsgewichteten Bilder mit dem Tieftemperaturspulensystem liegt das Signal bei hohen *b*-Werten im Rauschen und weicht stärker von der freien Diffusion ab. Dies erklärt die höheren  $K_{app}$ -Werte des Tieftemperaturspulensystems.

Die Ergebnisse demonstrieren, dass das Tieftemperaturspulensystem aufgrund des dreimal so hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnisses für die Diffusionsbildgebung der Maus geeigneter ist als das Raumtemperaturspulensystem und für die weiteren Untersuchungen eingesetzt wird.



**Abbildung 4.19:** *FA*-Karten der gleichen Schicht wie in Abbildung 4.18 mit dem Kryo-Spulensystem (a) und dem Raumtemperaturspulensystem (b). Auf der farbigen *FA*-Karte des Kryo-Spulensystems (c) ist die Struktur des Cingulum (CL) im Gegensatz zu der Karte des Tieftemperaturspulensystems noch zu erkennen. Die farbigen Pfeile in der Legende geben die Farbkodierung der Eigenvektoren jedes Pixels an.



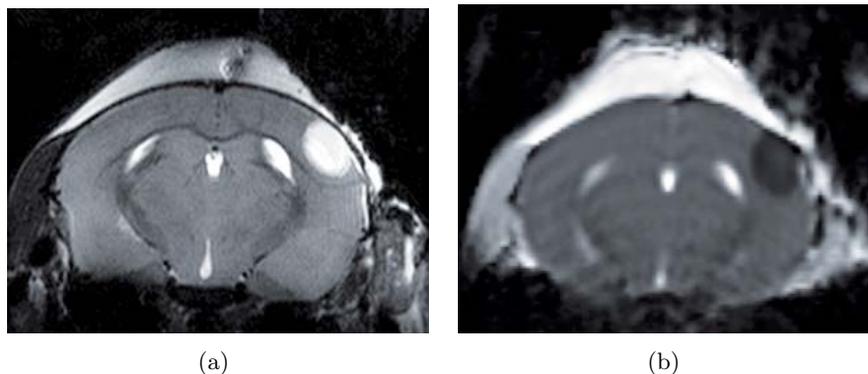
**Abbildung 4.20:** Karten des Kurtosis-Fits  $K_{app}$  und  $D_{app}$  mit dem Kryo-Spulensystem (a) und (c) und dem Raumtemperaturspulensystem (b) und (d). Das geringe SNR der diffusionsgewichteten Bilder des Raumtemperaturspulensystems führen im Vergleich zum Tieftemperatursystem zu einer niedrigeren Bildqualität und höheren Kurtosis-Werten.

#### 4.2.1.2 Diffusionsbildgebung bei Mäusen mit induziertem Schlaganfall

Für die Diffusionsexperimente wurden insgesamt zehn männliche C57/6J Mäuse (Charles River Laboratories, Sulzfeld, Germany) 24 h nach Verschluss der mittleren Koronararterie durch Thrombin mit der Kryo-Spule gemessen. Das Messprotokoll bestand aus einer Orientierungsaufnahme (Tri-Pilot), der Diffusionssequenz von Kap. 4.2.1.1 und einer  $T_2$ -gewichteten Turbo-spinecho-Sequenz mit den folgenden Bildgebungsparametern:  $TR/TE = 3300/60$  ms,  $FOV = 14 \times 11$  mm<sup>2</sup>, Matrixgröße =  $320 \times 256$ , Echozuglänge = 4, 12 Schichten, Schichtdicke/-abstand =  $0,45/0,1$  mm, Bandbreite  $BW = 110000$  Hz und vier Mittelungen. Zudem wurde bei vier Messungen ein perfusionssensitiver  $b$ -Wert-Bereich ( $b = 0, 0, 10, 10, 10, 40, 90, 100, 170, 210, 240, 390, 520, 750, 970, 1000 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$ ) eingesetzt, der zur Untersuchung der Perfusionseffekte der IVIM-Theorie dienen sollte. Anschließend wurden die Mäuse getötet und das Gehirn histologisch untersucht.

Abbildung 4.21 zeigt die MR-Aufnahmen einer Maus mit induziertem MCAo. Sowohl auf dem  $T_2$ -gewichteten Bild als auch auf der  $ADC$ -Karte lässt sich die Läsion deutlich abgrenzen. Der  $ADC$  beträgt in der Läsion  $0,28 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und ist um 43 % niedriger als der  $ADC$  in der gegenüberliegenden (kontralateralen) Region. Das aus den Schichten der  $T_2$ -gewichteten Bilder bestimmte Volumen der Läsion dieser Maus betrug  $9 \text{ mm}^3$ .

Die histologische Gewebeanalyse eines zu den MR-Bildern äquivalenten Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnittes ist in Abbildung 4.22 dargestellt. Das geschädigte Gewebe ist durch eine hellrosa Färbung und dichte magentafarbene Punkte gekennzeichnet und lässt sich schon bei einer 25-fachen Vergrößerung vom gesunden Gewebe abgrenzen. Wie im Vergleich der höchsten Vergrößerungen von linker und rechter Spalte zu sehen ist, findet im ischämischen Gewebe ein Aufreißen des Zellgewebes statt, was durch die Bildung von intrazellularen Ödemen erklärt werden kann und zu der helleren Färbung führt. Ein weiteres Kennzeichen der Zell-Ischämie ist,



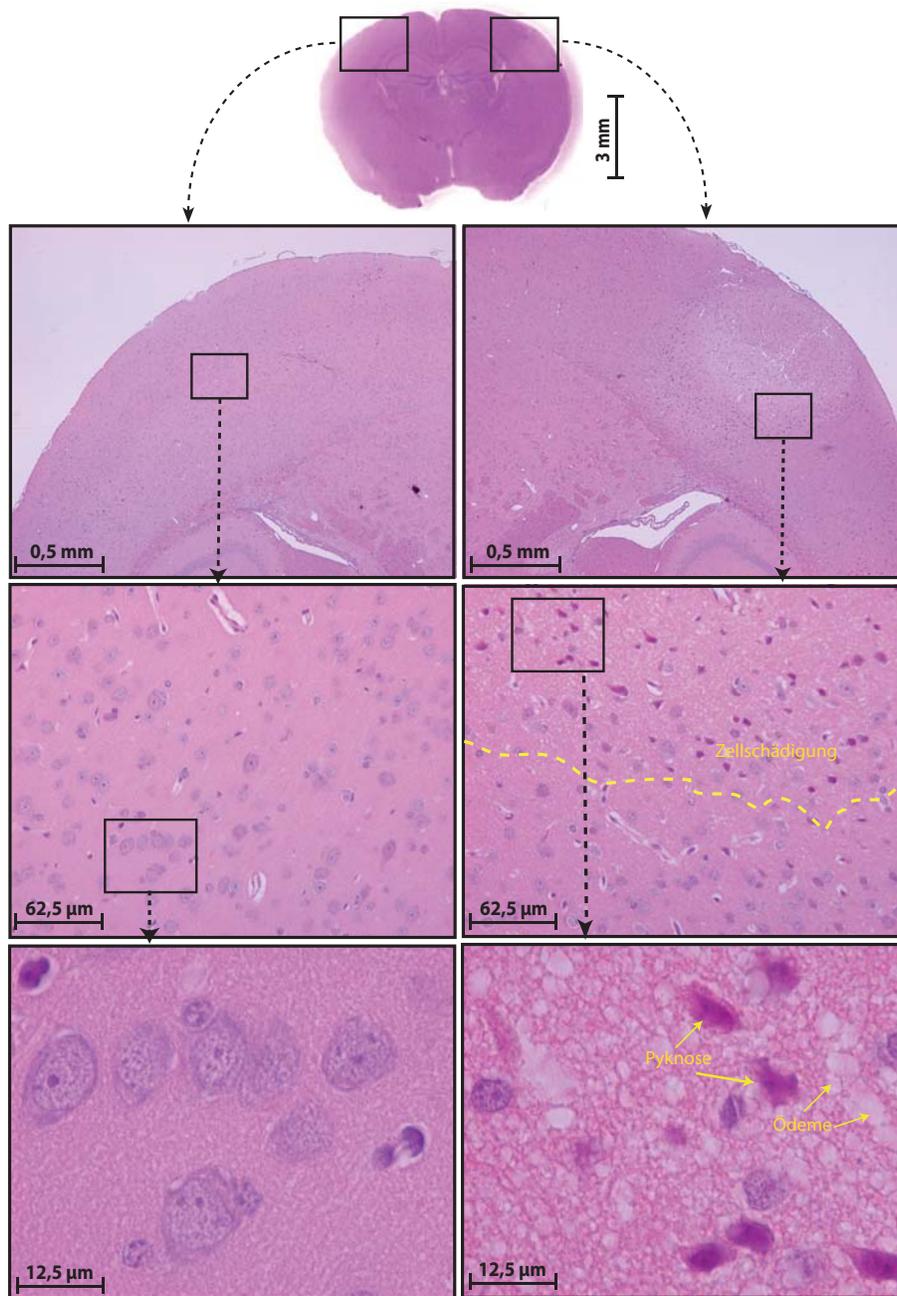
**Abbildung 4.21:** MR-Bilder einer Maus 24 h nach MCAo. (a): Die  $T_2$ -gewichtete Aufnahme grenzt das ischämische Gewebe als hyperintense Region ab. (b) Der  $ADC$  ist in der Läsion im Vergleich zur kontralateralen Seite deutlich verringert.

dass sich die ursprünglich größeren blau-violetten Zellkerne verdichten und dadurch als kleinere magentafarbene Punkte auftreten. Dies wird als Pyknose bezeichnet und kennzeichnet das Absterben der Zelle. Dadurch lässt sich eine Grenzlinie zwischen geschädigtem und noch intaktem Gewebe ziehen. Die in der histologischen Analyse abgegrenzte Läsion passt trotz der Verzerrungen, die durch das Fixieren in Formalin auftreten, gut zu der Region, die in den MR-Bildern sichtbar wurde. Bei der prinzipiellen Detektion der Läsion stimmten die MR-Bilder mit der histologischen Analyse in jeder Messung überein. Bei zwei Mäusen wurde das Thrombin während der Operation nicht vollständig in die mittlere Koronararterie gespritzt. Hier konnte weder auf den MR-Bildern noch auf den Histologien eine Schädigung des Gehirngewebes festgestellt werden. Das durchschnittliche Volumen der Läsionen betrug bei den acht Mäusen  $16,8 \pm 5,0 \text{ mm}^3$  und wurde aus den  $T_2$ -gewichteten Bildern bestimmt, da die Volumenbestimmung hier etwas stabiler und einfacher durchzuführen ist.

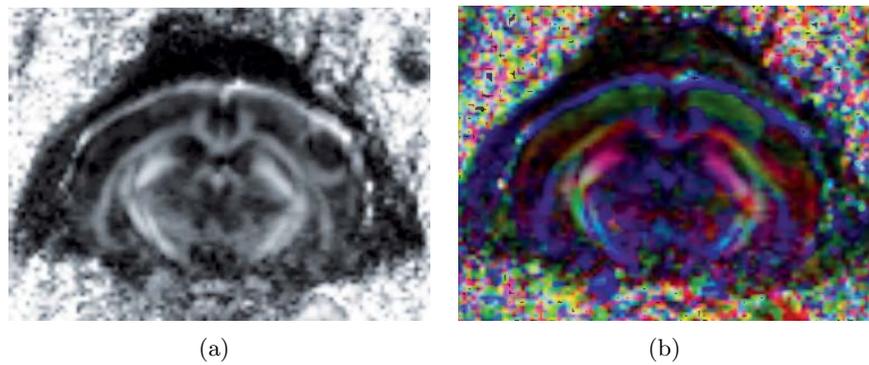
Durch die Validierung des Schlaganfallmodells mit der histologischen Analyse und den konventionellen MR-Bildern kann der Diffusionsprozess nun genauer untersucht werden. Die  $FA$ -Karten in Abbildung 4.23 stellen die Anisotropie der Diffusion dar und zeigen anhand derselben Maus wie in Abbildung 4.21 exemplarisch, dass die fraktionelle Anisotropie im ischämischen Gewebe niedriger ist ( $FA = 0,05$ ) als in der gesunden kontralateralen Region des Kortex ( $FA = 0,14$ ). Beide Regionen zeigen somit annähernd isotrope Diffusion ( $FA = 0$ ) und sind wesentlich niedriger als die Anisotropie in der weißen Hirnsubstanz. Dadurch ist der absolute Unterschied zwischen der ischämischen Region und der angrenzenden grauen Hirnsubstanz auf der  $FA$ -Karte gering.

Die Abweichung der Wasserdiffusion im Schlaganfall von der freien Diffusion ist in Abbildung 4.24 durch die pixelweise Darstellung der anscheinenden Kurtosis  $K_{app}$  gezeigt. Diese ist im ischämischen Gewebe wesentlich höher als im gesunden kontralateralen Kortex und auch höher als die restliche gesunde weiße Hirnsubstanz. Dadurch lässt sich die Läsion gut von dem gesunden Gewebe abgrenzen. Der gemittelte Signalabfall aus einer ROI in der Läsion und in der gesunden kontralateralen Region verdeutlicht die Abweichung vom monoexponentiellen Signalabfall der freien Diffusion und ergibt durch Fitten an Gl. 2.107 die Werte:  $K_{app} = 1,30$  und  $D_{app} = 0,45$  in der Läsion und  $K_{app} = 0,70$  und  $D_{app} = 0,76$  im kontralateralen Kortex. Der Standardfehler der Fit-Werte lag für beide Parameter und beide Regionen unter 4 % und das korrigierte  $R^2$  lag über 0,995.

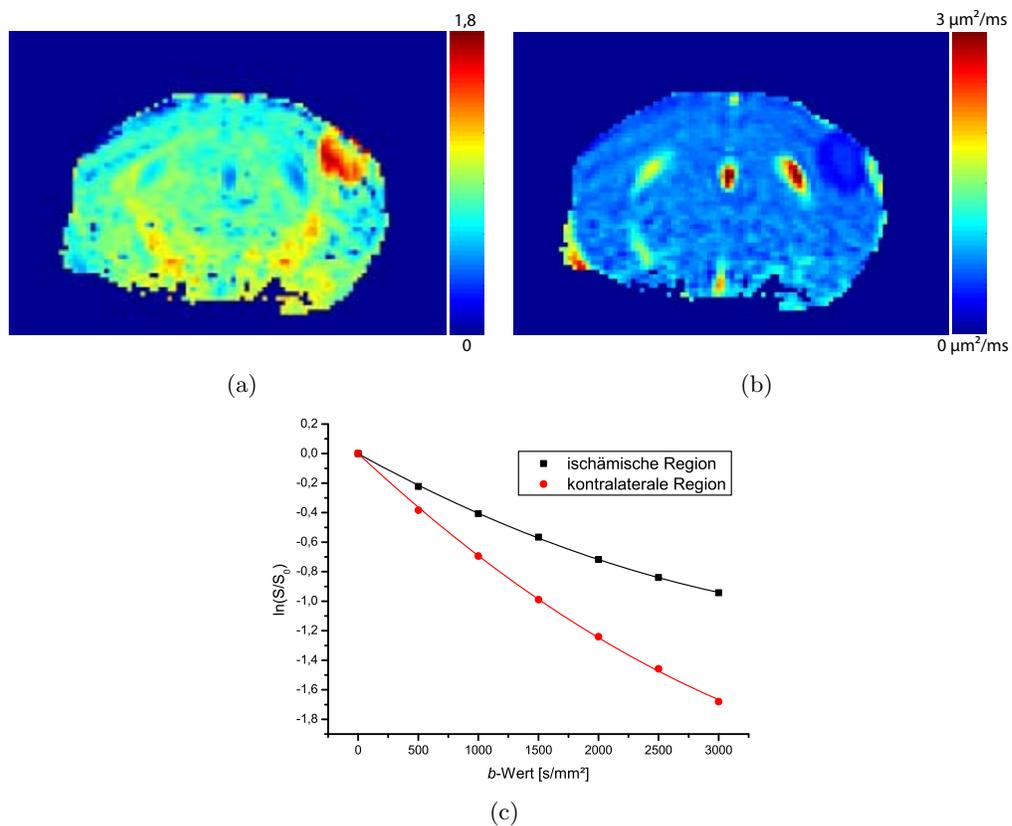
Bei drei der acht Mäuse konnte eine zusätzliche, interessante Beobachtung gemacht werden. Hier ist die Läsion auf dem  $T_2$ -gewichteten Bild völlig homogen, wohingegen die Läsion auf der  $D_{app}$ -Karte und besonders deutlich auf der  $K_{app}$ -Karte in zwei Regionen unterteilt werden konnte. Wie in Abbildung 4.25 exemplarisch dargestellt ist, besitzt die Läsion einen Rand mit stark erhöhten Kurtosis-Werten (im Falle der  $D_{app}$ -Karte verminderte Werte) und einen inneren Teil mit moderaten Kurtosis-Werten. Der Vergleich mit der Histologie in Abbildung 4.26 zeigt dabei, dass sich das ischämische Gewebe in der Tat in zwei Regionen unterteilen lässt und der Rand



**Abbildung 4.22:** Histologische Analyse der Maus aus Abbildung 4.21 28 h nach MCAo. Der Vergleich der ipsilateralen Seite (rechte Spalte) mit der gesunden kontralateralen Seite (linke Spalte) zeigt mithilfe von mehreren Vergrößerungen die Ödembildung und die Verdichtung der Zellkerne im ischämischen Gewebe (Pyknose). Dadurch lässt sich dauerhaft geschädigtes Gewebe von noch intaktem Gewebe sehr gut abgrenzen (siehe ipsilaterale Seite, mittlere Vergrößerung).



**Abbildung 4.23:** (a) Pixelweise Darstellung der fraktionellen Anisotropie bei einer Maus mit induziertem Verschluss der Koronararterie. Der  $FA$ -Wert im ischämischen Gewebe ist noch geringer als in der kontralateralen grauen Hirnsubstanz. (b) Die farbkodierte  $FA$ -Karte zeigt in der Läsion eine ähnliche Faserrichtungen wie die kontralaterale Region.



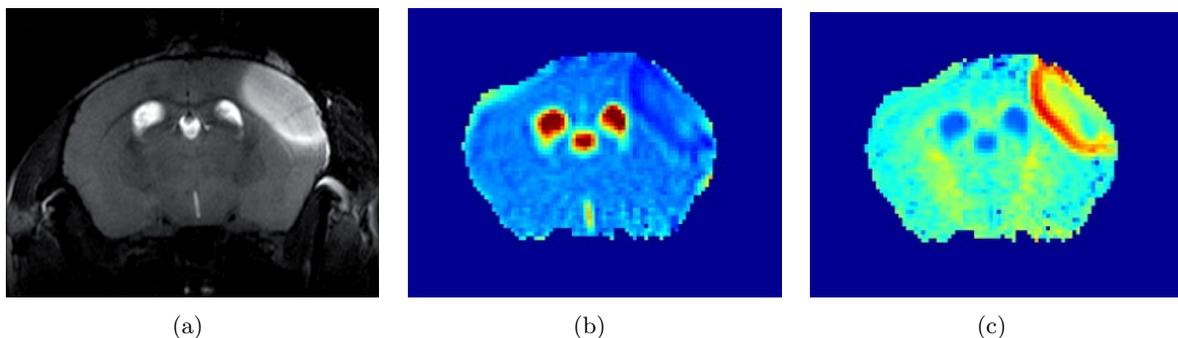
**Abbildung 4.24:** Karten von  $K_{app}$  (a) und  $D_{app}$  (b) der Maus aus Abbildung 4.21 mit induziertem MCAo. Das ischämische Gewebe zeigt eine besonders erhöhte Kurtosis und lässt sich dadurch gut vom gesunden Gewebe differenzieren. Die Abweichung von der monoexponentiellen freien Diffusion wird durch die Krümmung des Signalabfalls bei hohen b-Werten deutlich (c).

durch eine besonders helle Färbung auffällt.

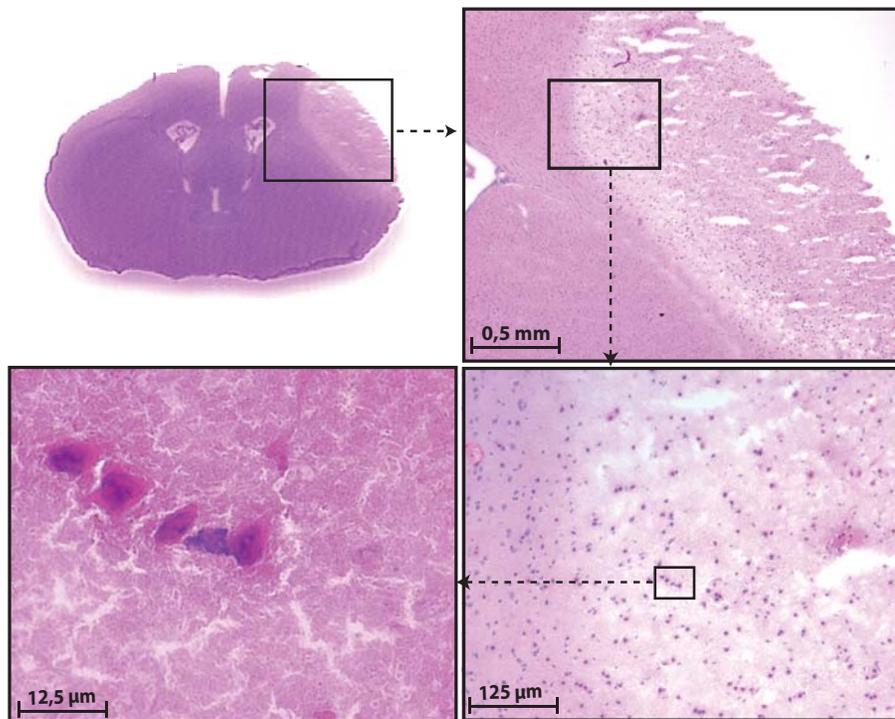
Die Kurtosis-Bildgebung scheint somit mikroskopische Strukturveränderungen in der Ischämie detektieren zu können.

Der Einfluss des IVIM-Effekts auf die Diffusionsbildgebung bei Mäusen mit MCAo ist exemplarisch an einer Maus in Abbildung 4.27 gezeigt, bei der ein perfusionssensitiver  $b$ -Wert-Bereich gemessen wurde. Der bei niedrigen  $b$ -Werten durch Perfusion verursachte zusätzliche Signalabfall ist weder im ischämischen Gewebe noch im kontralateralen gesunden Gewebe zu erkennen. Falls alle drei Parameter des IVIM-Fits berechnet werden, ergibt sich für ROIs in beiden Regionen ein Perfusionsanteil von null. Wird der Pseudodiffusionskoeffizient  $D^*$  auf den Wert  $10 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  festgesetzt, so erhält man im ischämischen Gewebe einen Perfusionsanteil  $f$  von 3,2 % und einen Diffusionskoeffizient  $D$  von  $0,33 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ , wohingegen in der kontralateralen Region  $f$  bei 5,2 % und  $D$  bei  $0,62 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  liegt (Abbildung 4.27c). Eine Differenzierung der Läsion anhand der  $f$ -Karte ist im Gegensatz zur Karte des Diffusionskoeffizienten nicht möglich.

Die Mittelwerte und Standardabweichung der Diffusionsparameter aus den ROIs im ischämischen und gesunden kontralateralen Gewebe der kompletten Messreihe sind in Tabelle 4.7 aufgelistet (Nomenklatur siehe Kap. 2.3.3.4). Wie schon in den exemplarischen Schaubildern dargestellt wurde, ist die anscheinende Kurtosis im ischämischen Gewebe 24 h nach Verschluss der mittleren Koronararterie signifikant höher als im gesunden Gewebe, wohingegen die fraktionelle Anisotropie signifikant vermindert ist. Der Diffusionskoeffizient des Kurtosis-Fits  $D_{app}$  ist ebenfalls signifikant vermindert und war in den vier Fällen in denen die IVIM-Parameter berechnet wurden annähernd identisch zum Diffusionskoeffizienten  $D$  des IVIM-Fits. Der Perfusionsanteil zeigt eine Verminderung im ischämischen Gewebe, die jedoch gemessen an der Standardabweichung sehr klein ist. Aufgrund der geringen Anzahl an Messungen kann hier keine statistische Aussage getroffen werden. Vergleicht man die Unterschiede der Diffusionsparameter zwischen ischämischem und gesundem Gewebe, so macht der Unterschied des Perfusionsanteils nur einen



**Abbildung 4.25:** (a): Das  $T_2$ -gewichtete Bild zeigt eine nahezu vollständig homogene Läsion einer Maus 24 h nach MCAo. (b) und (c):  $D_{app}$ -Karte und  $K_{app}$ -Karte mit denselben Farbskalen wie in Abbildung 4.24. Die Läsion lässt sich besonders deutlich auf der Karte von  $K_{app}$  in zwei unterschiedliche Regionen einteilen.

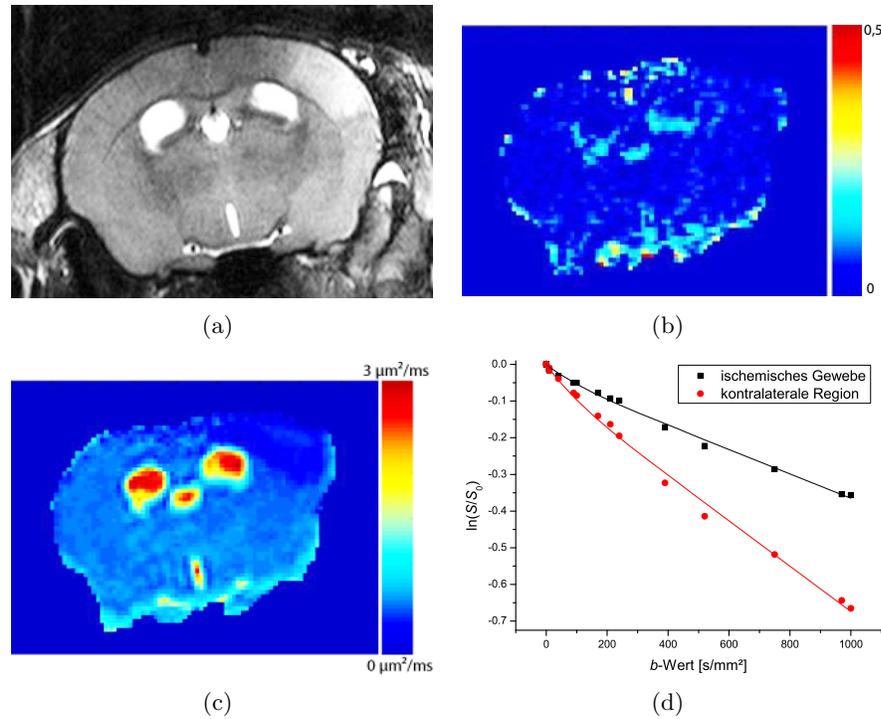


**Abbildung 4.26:** Histologische Analyse der Maus aus Abbildung 4.25. Die Gewebeschädigung verläuft bei dieser Maus heterogen. Der größte Teil der geschädigten Zellstruktur weist großflächige Ödeme auf, wohingegen die Ödembildung im hellen Rand unstrukturierter erfolgt.

geringen Teil aus und kann eher vernachlässigt werden. Im Folgenden wird dieser auch nicht weiter untersucht.

	$FA$	$K_{app}$	$D_{app} [\mu\text{m}^2/\text{ms}]$	$f [\%]$	$D [\mu\text{m}^2/\text{ms}]$
ischämisches Gewebe	$0,06 \pm 0,02$	$1,25 \pm 0,10$	$0,52 \pm 0,09$	$3,6 \pm 2,1$	$0,50 \pm 0,11$
gesundes Gewebe	$0,11 \pm 0,05$	$0,71 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,05$	$4,9 \pm 2,3$	$0,71 \pm 0,06$
$P$	0,016	0,008	0,008	-	-

**Tabelle 4.7:** Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Diffusionsparameter in der Läsion mit den Mittelwerten des kontralateralen gesunden Gewebes. Das Signifikanzniveau wurde durch den Wilcoxon-Test ermittelt. Für die IVIM-Parameter war die Anzahl an Messungen ( $n = 4$ ) zu gering um eine statistische Aussage zu ermöglichen.

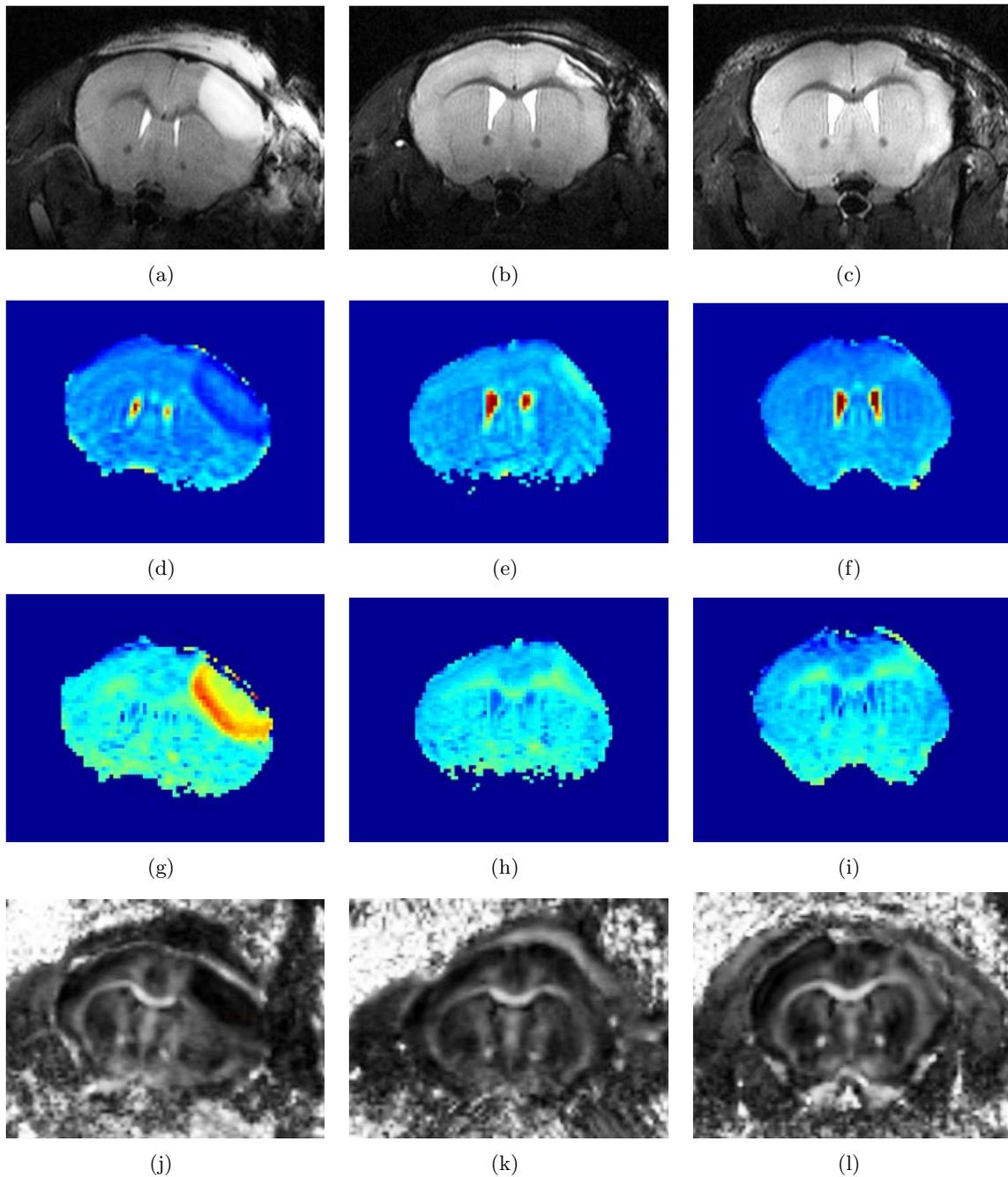


**Abbildung 4.27:** Untersuchung des IVIM-Effekts bei einer Maus mit induziertem MCAo. (a) Das  $T_2$ -gewichtete Bild zeigt die durch Ischämie entstandene Läsion als hyperintense Region. (b) Die Karte des Perfusionsanteils  $f$  ist sehr ungenau und zeigt keine Unterschiede zwischen ischämischem und gesundem Gewebe. (c)  $D$ -Karte auf der sich die Läsion gut abgrenzen lässt. (d) Das gemittelte Signal aus zwei ROIs im ischämischen und kontralateralen Gewebe als Funktion des perfusions sensitiven  $b$ -Wert-Bereichs verdeutlicht, dass der Anteil der Perfusion am Signalabfall nur sehr gering ist und der Unterschied zwischen gesundem und ischämischem Gewebe durch den in der Läsion geringeren Diffusionskoeffizienten entsteht.

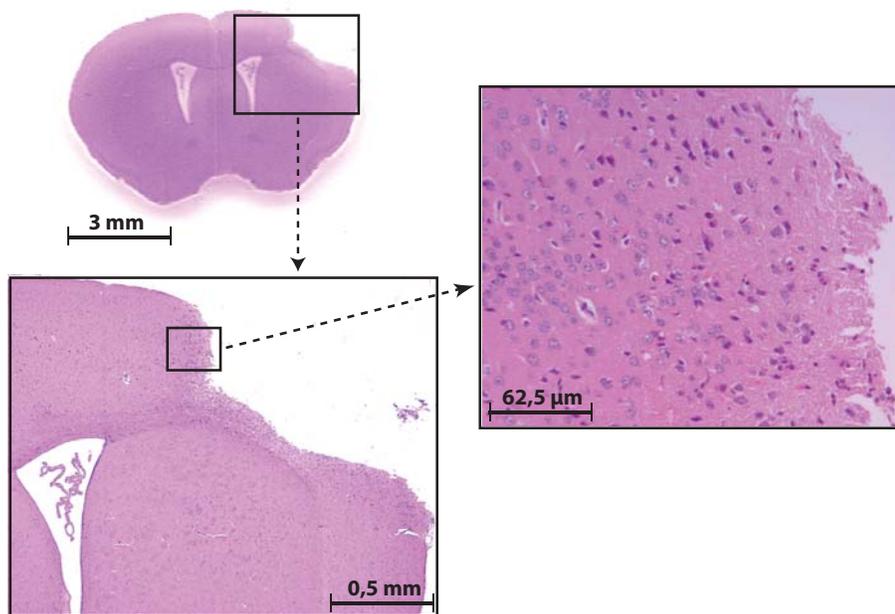
### 4.2.1.3 Zeitverlauf der Diffusionsparameter

Nun stellt sich die Frage wie sich das Gewebe nach dem Verschluss der Koronararterie entwickelt und wie die MR-Parameter dadurch beeinflusst werden. Um dies zu untersuchen, wurden fünf Mäuse jeweils 30 min, 60 min, 120 min, 240 min, 1 Tag, 7 Tage und 14 Tage nach MCAo am Bruker MR-Scanner mit der  $T_2$ -gewichteten Sequenz und der Diffusionssequenz aus dem vorigen Abschnitt 4.2.1.2 gemessen. Abbildung 4.28 zeigt die Parameterbilder einer exemplarischen Maus 1 Tag, 7 Tage und 14 Tage nach Verschluss der MCA. Die  $T_2$ -gewichteten Bilder lassen vermuten, dass ischämisches Gewebe abgetragen wird, da die nach einem Tag hyperintense Läsion nach 14 Tagen vollständig verschwunden und ein Teil des Kortex nicht mehr zu sehen ist. Auch die Diffusionsparameter zeigen deutliche Veränderungen. Der Kontrast zwischen Läsion und gesundem Gewebe hat sich für die fraktionelle Anisotropie nach 14 Tagen und für  $D_{app}$  schon nach 7 Tagen vollständig gewandelt. Die histologischen Aufnahmen einer ähnlichen Schicht sind in Abbildung 4.29 dargestellt und beweisen, dass Gewebe abgebaut wurde. Ein Teil des ipsilateralen Kortex fehlt. Nur noch ein schmaler Rand um den abgetragene Bereich zeigt die Eigenschaften eines dauerhaften Zellschadens. Auffallend ist, dass auf der Karte von  $D_{app}$  und besonders deutlich auf  $K_{app}$  eine Region schon nach einem Tag identifizierbar ist, die dem abgetragenen Gewebe sehr ähnlich ist.

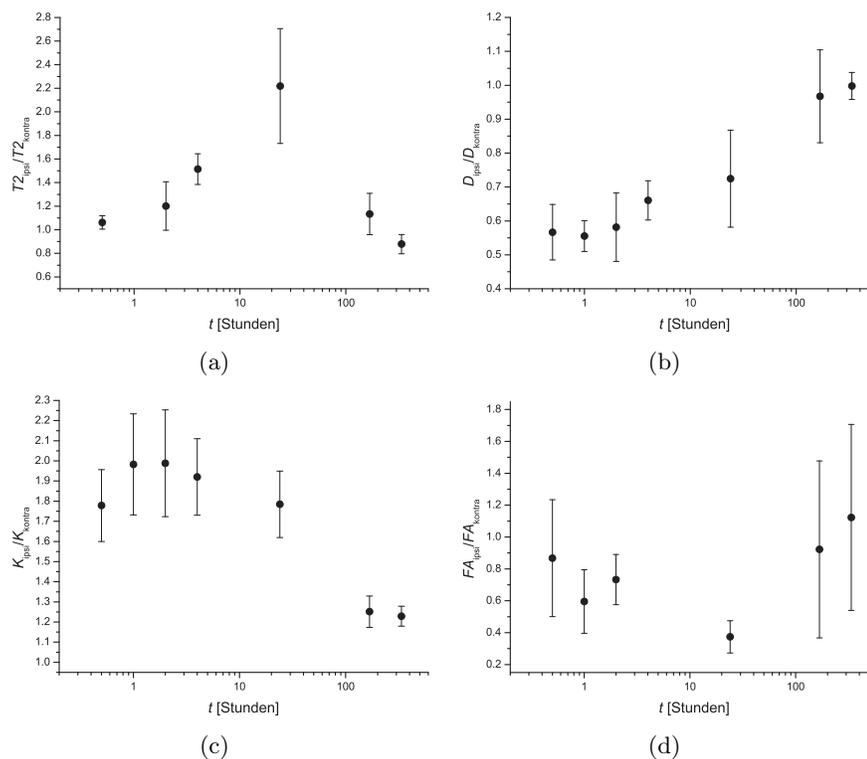
Die zeitliche Entwicklung der MR-Parameter ist in Abbildung 4.30 als Verhältnis zwischen ipsilateraler Läsion und kontralateraler gesunder Region für die gemessenen Zeitpunkte und gemittelt über die fünf Mäuse dargestellt. Das  $T_2$ -gewichtete Signal ist kurz nach dem Verschluss in der Läsion nur geringfügig höher als im gesunden Gewebe. Dieses Verhältnis steigt jedoch bis einen Tag nach Verschluss stark an und normalisiert sich innerhalb von 7 Tagen wieder auf das Ausgangsniveau. Im Gegensatz dazu ist der anscheinende Diffusionskoeffizient  $D_{app}$  in der Läsion bereits nach 30 min um fast 50 % niedriger als in der kontralateralen Seite. Nach 2 h beginnt dieser Unterschied geringer zu werden und nach 7 Tagen besitzen die beiden Regionen den gleichen Wert. Das Verhältnis der anscheinenden Kurtosis  $K_{app}$  zeigt nach 30 min ebenfalls eine starke Abweichung vom Normalisierungswert 1,0. Hier ist die Kurtosis jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum in der Läsion erhöht, wobei sich ein Maximum nach 2 h einstellt. Anschließend sinkt das Verhältnis bis auf einen Wert von 1,2 nach 14 Tagen. Die fraktionelle Anisotropie ist in der Läsion 30 min nach Verschluss der Koronararterie etwas niedriger als im gesunden Gewebe. Nach einem Tag ist das Minimum erreicht und anschließend steigt die  $FA$  in der Läsion relativ zum gesunden Gewebe bis ein leicht höherer Wert nach 14 Tagen erreicht ist. Insgesamt sind die Standardabweichungen des Verhältnisses der  $FA$  relativ hoch, da die absoluten  $FA$ -Werte in beiden Regionen recht niedrig sind. Die anscheinende Kurtosis erlaubt also genauso wie der anscheinende Diffusionskoeffizient eine Detektion des ischämischen Schlaganfalls im hyperakuten Bereich.



**Abbildung 4.28:** MR-Parameterbilder einer Maus 1 Tag (a,d,g,j), 7 Tage (b,e,h,k) und 14 Tage (c,f,i,l) nach Verschluss der MCA. Die  $T_2$ -gewichteten Bilder (a,b,c) zeigen, dass im Verlauf Gewebe in der Läsion abgebaut wird und die hyperintense Region verschwindet. Karten des Kurtosis-Fits  $D_{app}$  (d,e,f) und  $K_{app}$  (g,h,i) mit gleichen Farbskalen wie in Abbildung 4.24. Innerhalb der Läsion können vor allem auf der Karte von  $K_{app}$  einen Tag nach Verschluss (g) zwei Gebiete unterschieden werden. Hier wird ein innerer Kern von einem Ring mit höheren Kurtosis-Werten umgeben, wobei dieser innere Ring vergleichbar mit der nach 14 Tagen abgebauten Region ist. FA-Karten (j,k,l).



**Abbildung 4.29:** Histologische Analyse der Maus aus Abbildung 4.28 14 Tage nach Verschluss der mittleren Koronararterie. Das meiste des ischämischen Gewebes im Kortex wurde abgebaut. Zu erkennen ist nur noch ein schmaler Rand des geschädigten Zellgewebes.



**Abbildung 4.30:** Zeitliche Entwicklung der MR-Parameter  $T_2$  (a),  $D_{app}$  (b),  $K_{app}$  (c) und  $FA$  (d) nach Verschluss der MCA. Die Datenpunkte stellen das Verhältnis des jeweiligen Parameters in der ipsilateralen Läsion zu dem gemessenen Wert im kontralateralen gesunden Gewebe dar. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung des Mittelwerts der fünf Mausemessungen wieder.

#### 4.2.1.4 Variation der Gradientenformen und der Diffusionszeit

Um Aussagen über die Art und den Einfluss der Restriktionen auf die Diffusionsmessung im Schlaganfall machen zu können und damit ein tieferes Verständnis der mikroskopischen Prozesse im ischämischen Gewebe zu bekommen, wurden  $D_{app}$  und  $K_{app}$  mit verschiedenen Diffusionszeiten und Gradientenformen gemessen. Dafür wurden zusätzlich zur bisher verwendeten Stejskal-Tanner-Diffusionswichtung, sinusförmige Diffusionsgradienten und eine STEAM-Diffusionswichtung implementiert (siehe Kap. 3.2.1). Als Signalauslesesequenz wurde bei den drei Diffusionswichtungen eine EPI-Sequenz mit den folgenden Bildgebungsparametern eingesetzt:  $TR = 4000$  ms,  $FOV = 14 \times 11$  mm<sup>2</sup>, Matrixgröße =  $100 \times 78$ , eine Schicht mit einer Schichtdicke = 0,5 mm,  $BW = 300000$  Hz und ein Partial-Fourier-Faktor  $PF$  von 5/8. Mit der ST- und der STEAM-Gradientenform wurden fünf  $b$ -Werte ( $b = 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 \frac{s}{mm^2}$ ) unter drei Diffusionsrichtungen (Trace-Diffusionsmodus) aufgenommen. Es wurden zwei Mittlungen eingestellt, wobei das ungewichtete ( $b = 0 \frac{s}{mm^2}$ ) Bild dann insgesamt viermal gemittelt wurde. Dies ergab eine Gesamtmesszeit von 4 min pro Gradientenform. Die folgenden Paare von Gradientendauer  $\delta$  und zeitlichem Gradientenabstand  $\Delta$  wurden bei den zwei Gradientenformen verwendet:  $\delta/\Delta = 3,5/10$  ms,  $2/25$  ms und  $2/50$  ms mit der ST-Diffusionswichtung sowie  $\delta/\Delta = 2/50$  ms und  $2/100$  ms mit der STEAM-Diffusionswichtung. Die sinusförmigen Gradienten hatten eine Wellenformdauer von 16 ms. Während dieser Zeit wurden 1, 2, 4, 8 und 16 Perioden gefahren, was eine Periodendauer von  $\tau = 16$  ms, 8 ms, 4 ms, 2 ms und 1 ms oder eine Frequenz von  $f = 62,5$  Hz, 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz und 1000 Hz ergibt. Der maximale  $b$ -Wert hängt nach Gleichung 2.118 von der dritten Potenz der Periodendauer ab. Bei kurzen Periodendauern ist dadurch der maximale  $b$ -Wert sehr gering. Um diesen noch etwas zu erhöhen, wurde nur eine Diffusionsrichtung im Diagonal-Diffusionsmodus verwendet. Die gemessenen  $b$ -Werte waren deshalb  $b = 100 \frac{s}{mm^2}$  bei einer Frequenz von 1000 Hz,  $b = 100, 500 \frac{s}{mm^2}$  bei 500 Hz,  $b = 100, 500, 1000, 1500, 2000 \frac{s}{mm^2}$  bei 250 Hz und  $b = 100, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 \frac{s}{mm^2}$  bei 125 und 62,5 Hz. Die jeweiligen Mittlungen wurden immer so angepasst, dass sich eine Akquisitionszeit von  $TA = 5$  min ergibt. Die Echozeit hing von der verwendeten Diffusionswichtung ab und betrug  $TE = 60,5$  ms für die ST,  $TE = 20,2$  ms für die STEAM und  $TE = 47$  ms für die Sinusgradienten. Vor der *in vivo* Messung wurden die neu implementierten Diffusionswichtungen am mit Wasser gefüllten Eppendorfröhrchen getestet. Sowohl die STEAM- als auch die Sinusgradientensequenzen ergaben Werte zwischen 2050 und 2150  $\frac{\mu m^2}{ms}$  und stimmen mit der Diffusionskonstante von freiem Wasser überein. Anschließend wurden sechs Mäuse 24 h nach MCAo mit den verschiedenen Diffusionssequenzen gemessen. Tabelle 4.8 listet die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen von  $D_{app}$  und  $K_{app}$  auf.

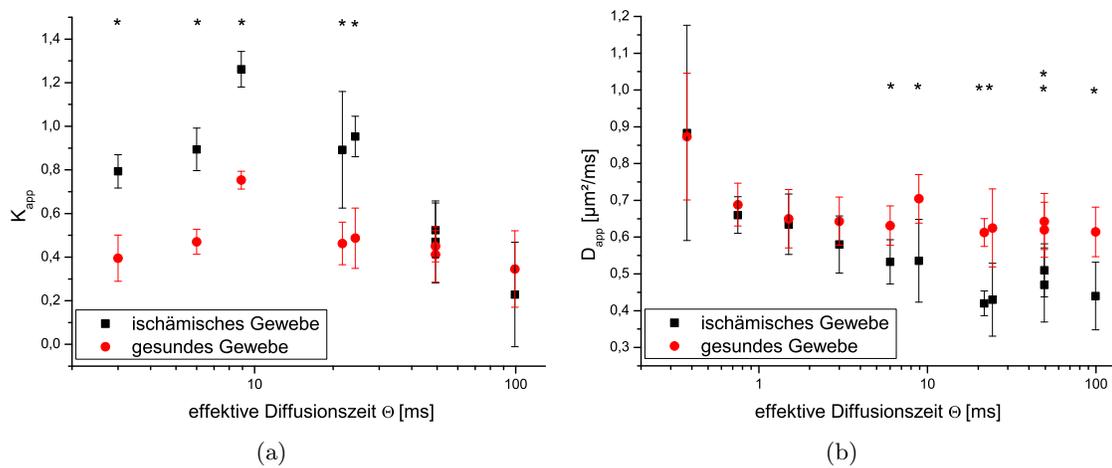
Um diese Ergebnisse zu visualisieren, sind  $K_{app}$  und  $D_{app}$  in Abhängigkeit der effektiven Diffusionszeit  $\Theta$  (siehe Gl. 2.84 und Gl. 2.120) in Abbildung 4.31 dargestellt. Sowohl für das ischämische Gewebe als auch für das gesunde Gewebe ergibt sich ein Maximum für  $K_{app}$  bei der  $ST_{3,5/10}$ -

Diffusionswichtung	$K_{app}$		$D_{app}$ [ $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ]	
	ischämisch	gesund	ischämisch	gesund
ST <sub>3,5/10</sub>	1,26 ± 0,08	0,75 ± 0,04	0,53 ± 0,11	0,70 ± 0,07
ST <sub>2/25</sub>	0,95 ± 0,09	0,49 ± 0,14	0,43 ± 0,10	0,63 ± 0,10
ST <sub>2/50</sub>	0,47 ± 0,19	0,41 ± 0,12	0,47 ± 0,10	0,63 ± 0,08
ST <sub>25/30</sub>	0,89 ± 0,27	0,46 ± 0,10	0,42 ± 0,03	0,61 ± 0,04
STEAM <sub>2/50</sub>	0,52 ± 0,13	0,45 ± 0,07	0,51 ± 0,07	0,64 ± 0,08
STEAM <sub>2/100</sub>	0,23 ± 0,24	0,35 ± 0,17	0,44 ± 0,09	0,61 ± 0,07
Sin <sub>62,5</sub>	0,89 ± 0,10	0,47 ± 0,06	0,53 ± 0,06	0,63 ± 0,05
Sin <sub>125</sub>	0,79 ± 0,08	0,40 ± 0,11	0,58 ± 0,08	0,63 ± 0,07
Sin <sub>250</sub>	-	-	0,64 ± 0,08	0,65 ± 0,08
Sin <sub>500</sub>	-	-	0,66 ± 0,05	0,69 ± 0,06
Sin <sub>1000</sub>	-	-	0,88 ± 0,21	0,87 ± 0,17

**Tabelle 4.8:** Mittelwerte und Standardabweichung von  $K_{app}$  und  $D_{app}$  für verschiedene Gradientenformen. Der Index nach der STEAM- und ST-Diffusionswichtung gibt die Gradientendauer  $\delta$  und den zeitlichen Abstand der Gradienten  $\Delta$  wieder. Für die sinusförmigen Gradienten steht der Index für die verwendete Frequenz. Die Kurtosis wurde nur berechnet, falls ein maximaler  $b$ -Wert von  $3000 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  eingesetzt werden konnte.

Gradientenform und einer effektiven Diffusionszeit von 8,83 ms. Bei kürzerem  $\Theta$ , welche mit den sinusförmigen Gradienten erreicht wurden, ist  $K_{app}$  in beiden Gewebearten signifikant niedriger als im Maximum ( $P = 0,016$ , mithilfe des Wilcoxon Tests berechnet). Auch bei längeren Diffusionszeiten ist  $K_{app}$  in beiden Gewebearten im Vergleich zum Maximum signifikant vermindert. Jedoch zeigt sich hier ein Unterschied zwischen dem ischämischen Gewebe und dem gesunden Gewebe. Während mit zunehmender effektiver Diffusionszeit die anscheinende Kurtosis in der ipsilateralen ischämischen Region stark abfällt, sinkt  $K_{app}$  im gesunden Gewebe nur leicht. Dies hat zur Folge, dass es bei effektiven Diffusionszeiten über 49 ms kein signifikanten Unterschied zwischen ischämischem und gesundem Gewebe gibt und der Wert von  $K_{app}$  im ischämischen Gewebe bei  $\Theta = 99$  ms sogar größer ist als der in der kontralateralen Region. Das Maximum von  $D_{app}$  ergibt sich für beide Regionen bei der kürzesten effektiven Diffusionszeit von  $\Theta = 0,375$  ms. Obwohl die Standardabweichungen für die kürzeste Diffusionszeit durch den niedrigen maximalen  $b$ -Wert von  $100 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  sehr hoch sind, besitzen alle längeren Diffusionszeiten einen signifikant verminderten  $D_{app}$ -Wert ( $P = 0,016$ ). Allerdings ist  $D_{app}$  bei der kürzesten effektiven Diffusionszeit in der ischämischen ipsilateralen Region und in der gesunden kontralateralen Region annähernd gleich und ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Region zeigt sich erst bei einem  $\Theta$  über 6 ms. Mit ansteigendem  $\Theta$  nimmt  $D_{app}$  im ischämischen Gewebe ab, wohingegen das gesunde Gewebe ab  $\Theta > 1$  ms kaum eine Abhängigkeit von der effektiven Diffusionszeit zeigt.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass beide Parameter eine Abhängigkeit von der effektiven Diffusionszeit besitzen und sich diese Abhängigkeit im ischämischen und gesunden Gewebe unterschiedlich verhält.



**Abbildung 4.31:**  $K_{app}$  und  $D_{app}$  als Funktion der effektiven Diffusionszeit  $\Theta$  im ischämischen und gesunden Gewebe. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung und damit die Intervariabilität des Parameters zwischen der Mausgruppe dar. Die Sterne deuten einen signifikanten Unterschied ( $P < 0,05$ ) zwischen dem ischämischen und dem gesunden Gewebe an. Das Signifikanzniveau wurde mit dem Wilcoxon-Test berechnet. Die anscheinende Kurtosis zeigt eine deutliche Abhängigkeit von  $\Theta$  sowohl im ischämischen als auch im gesunden Gewebe, wobei bei langen  $\Theta$  die Kurtosis im ischämischen Gewebe schneller abfällt als im gesunden.

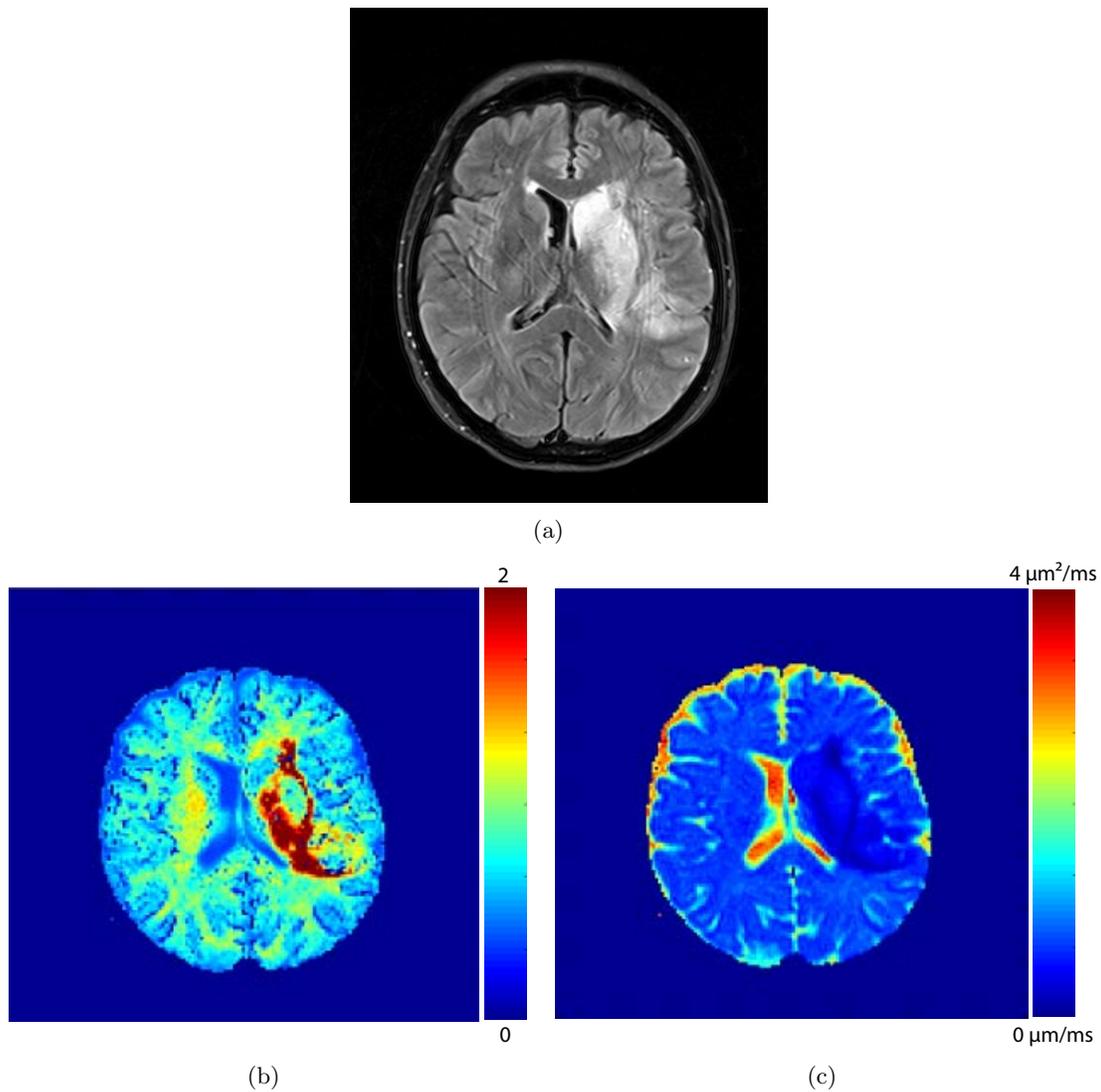
### 4.2.2 Diffusionsmessung bei Schlaganfallpatienten

In diesem Abschnitt soll untersucht werden, inwieweit die bisherigen Ergebnisse am Mausmodell auf den Patienten übertragbar sind. Dazu wurden in einer initialen Studie drei Patienten mit Verdacht auf ischämischen Schlaganfall am 3 T Skyra MR-Scanner und der 20-Kanal-Kopfspule gemessen. Das Messprotokoll bestand unter anderem aus einer Übersichtsaufnahme, einer flüssigkeitsunterdrückten  $T_2$ -gewichteten Turbospinecho-Sequenz und einer SE-EPI Diffusionssequenz mit den folgenden Parametern:  $TR/TE = 5500/84$  ms,  $FOV = 220 \times 220$  mm<sup>2</sup>, Matrixgröße =  $160 \times 160$ , 24 Schichten, Schichtdicke/-abstand =  $5/0,5$  mm, drei Mittelungen, parallele Bildgebung mit GRAPPA und  $RF = 3$ , Bandbreite  $BW = 1300$  Hz/pixel und ein Partial-Fourier-Faktor  $PF$  von  $6/8$ . Mit der Stejskal-Tanner Gradientenform wurden fünf Diffusionswichtungen ( $b = 0, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$ ) im Trace-Diffusionsmodus aufgenommen mit einer Gradientendauer  $\delta = 20$  ms und einem zeitlichem Abstand der Gradienten von  $\Delta = 40$  ms, was eine Akquisitionszeit von  $TA = 4$  min 53 s ergab. Die Flüssigkeitsunterdrückung der  $T_2$ -gewichteten Sequenz dient der besseren Differenzierung der Läsionen, da die Flüssigkeit auf einem  $T_2$ -gewichteten Bild ohne Unterdrückung ähnlich wie die Läsion hyperintens erscheint. Die Flüssigkeitsunterdrückung wurde mit einem Inversionspuls und einer Inversionszeit von  $TI = 2500$  ms erreicht. Die anderen Bildgebungsparameter dieser Sequenz waren:  $TR/TE = 8500/136$  ms,  $FOV = 220 \times 184$  mm<sup>2</sup>, Matrixgröße =  $256 \times 184$ , Echozuglänge = 16, 24 Schichten, Schichtdicke/-abstand =  $5/0,5$  mm, eine Mittelung,  $BW = 285$  Hz/pixel und eine Akquisitionszeit von  $TA = 3$  min 48 s.

Abbildung 4.32 zeigt die Bilder einer transversalen Schicht einer 53-jährigen Patientin 54 h nach Einsetzen der Schlaganfallsymptome. Die Läsion ist auf dem flüssigkeitsunterdrückten  $T_2$ -gewichteten Bild durch ein hyperintensives Signal gut zu erkennen. Die Parameterkarte von  $D_{app}$  zeigt in derselben Region im Vergleich zur kontralateralen Seite eine wesentliche Verminderung des anscheinenden Diffusionskoeffizienten. Auf der Parameterkarte von  $K_{app}$  lässt sich die Läsion sogar noch weiter differenzieren. Hier gibt es Bereiche, die auf dem  $T_2$ -gewichteten Bild nur schwach hyperintens sind, die aber im Vergleich zur kontralateralen Seite und auch im Vergleich zum umliegenden Gewebe eine stark erhöhte Kurtosis ( $K_{app} > 1,8$ ) aufweisen. Diese Bereiche erhöhter Kurtosis umschließen teilweise Regionen mit moderaten Kurtosis-Werten ( $K_{app} \approx 1,0$ ), die auf den  $T_2$ -gewichteten Bildern stark hyperintens sind.

Die Werte von  $K_{app}$  und  $D_{app}$  aus der ischämischen Region und aus der kontralateralen Region sind für jeden der drei Patienten mit den jeweiligen Zeiten zwischen Symptombeginn und MR-Messung  $t$  in Tabelle 4.9 aufgelistet.

Sowohl die Erhöhung der anscheinenden Kurtosis im ischämischen Gewebe von Schlaganfallpatienten als auch deren Charakteristik lassen vermuten, dass die Ergebnisse des Mausmodells auf Schlaganfallpatienten übertragbar sein könnten.



**Abbildung 4.32:** MR-Bilder einer Patientin 50 h nach Einsetzen der Schlaganfallsymptome. (a): Flüssigkeitsunterdrücktes  $T_2$ -gewichtetes Bild. (b):  $K_{app}$ -Parameterkarte. (c):  $D_{app}$ -Parameterkarte.

	Zeit $t$	$K_{app}$		$D_{app}$ [ $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ]	
		ischämisch	gesund	ischämisch	gesund
Patient #1	50 h	1,4	1,01	0,50	0,87
Patient #2	12 h	1,1	0,85	0,67	1,00
Patient #3	56 h	1,6	0,87	0,52	0,92

**Tabelle 4.9:** Diffusionsparameter  $K_{app}$  und  $D_{app}$  bei Schlaganfallpatienten.  $K_{app}$  ist in allen drei Patienten im ischämischen Gewebe höher als in der gesunden kontralateralen Region und  $D_{app}$  niedriger. Des Weiteren scheint die Erhöhung von  $K_{app}$  in der Läsion mit der Zeit  $t$  zwischen Symptombeginn und MR-Messung zu korrelieren.



## 5 Diskussion

Die Diffusionsbildgebung findet mittlerweile vielseitigen und verbreiteten Einsatz in der klinischen Diagnostik. Dies reicht von der Differenzierung des ischämischen Schlaganfalls im Gehirn bis zur Detektion des Pankreaskarzinoms. Die zugrundeliegenden Prozesse, die zu der Verminderung des anscheinenden Diffusionskoeffizienten ( $ADC$ ) führen, sind jedoch in beiden Fällen noch nicht vollständig verstanden, was auch daran liegt, dass der konventionell gemessene  $ADC$  die Komplexität der *in vivo* Diffusionsmessung nur begrenzt erfassen kann. Das Ziel dieser Arbeit war deshalb die *in vivo* Diffusionsmessung mit differenzierteren Diffusionstechniken zu analysieren und dadurch Prozesse wie Veränderungen der Zelldichte oder der Perfusion aufzulösen.

Dieses Ziel wurde durch unterschiedliche Experimente erreicht. So konnte durch eine pulssequenzbasierte Blutunterdrückung der Einfluss der Perfusion auf die Diffusionsmessung an Probanden mit gesundem Pankreas bewiesen werden. Außerdem wurde die Wirkung von Relaxationseffekten auf die Parameter der Intra Voxel Incoherent Motion (IVIM)-Theorie gezeigt und eine Monte-Carlo basierte optimierte  $b$ -Wert Verteilung berechnet, die die Stabilität des IVIM-Fits signifikant erhöht. Darüber hinaus konnte durch den Perfusionsanteil  $f$  eine, gegenüber dem konventionell verwendeten  $ADC$ , verbesserte Differenzierung des minderperfundierten Pankreaskarzinoms belegt werden. Für die Untersuchungen von Restriktionseffekten wurden Diffusionssequenzen an einem MR-Tierscanner implementiert, die eine Messung mit besonders kurzen Diffusionszeiten ermöglichen. Die Diffusionszeitabhängigkeit der Kurtosis-Parameter  $D_{app}$  und  $K_{app}$  wurde in Mäusen mit ischämischen Schlaganfall gemessen und zeigte eine Veränderung der Restriktionsverhältnisse der Wasserdiffusion im ischämischen Gewebe. Außerdem wurde eine mögliche Anwendung von  $K_{app}$  für Patienten mit ischämischen Schlaganfall am Humanscanner demonstriert, so dass in dieser Arbeit nicht nur die Ursachen untersucht wurden, sondern auch die Diagnostik in der Diffusionsbildgebung verbessert werden konnte.

### 5.1 Die IVIM-Bildgebung

#### 5.1.1 Wirkung des Blutkompartiments

Die IVIM-Theorie sagt eine zusätzliche Komponente im diffusionsgewichteten Signalabfall voraus, die durch die inkohärente Bewegung der Wassermoleküle in den Kapillaren entsteht und

als Pseudodiffusion bezeichnet wird. Dadurch ist prinzipiell eine gleichzeitige Messung von Diffusions- und Perfusionsparametern möglich. Diese Theorie wurde zwar schon 1988 von Le Bihan entwickelt; dass die Perfusion jedoch tatsächlich den zusätzlichen Signalabfall bei niedrigen  $b$ -Werten verursacht konnte im Menschen erst mit der in dieser Arbeit gezeigten pulssequenzbasierten Unterdrückung des Bluts eindeutig nachgewiesen werden. Bisher gab es ein Tierexperiment mit Perfluorcarbon [Neil92], welches spektroskopisch zeigte, dass die Bewegung in den Gefäßen einen starken Signalabfall im Diffusionsexperiment erzeugt. Dieses war aber räumlich nicht aufgelöst, berücksichtigte das ganze Rattengehirn als ein Volumen, und konnte somit große Gefäße wie Arterien nicht von den Kapillaren separieren.

Aus der Tatsache, dass das Blut in den Kapillaren hauptsächlich für den zusätzlichen schnellen Signalabfall verantwortlich ist, folgt ein Effekt, der in der bisherigen IVIM-Theorie unberücksichtigt blieb. Da die transversale Relaxationszeit des Bluts schon bei 1,5 T wesentlich länger ist als die des Pankreasgewebes (290 ms vs. 46 ms Kap. 2.1.3.1), konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass der Perfusionsanteil  $f$  sich mit zunehmender Echozeit signifikant erhöht. Im Gegensatz dazu blieb der relaxationskompensierte Perfusionsanteil  $f'$ , der durch die modifizierte IVIM-Gleichung berechnet wurde, bei allen drei Echozeiten nahezu gleich.

Dieser Effekt hängt also stark von dem Verhältnis  $T_2/TE$  im Gewebe ab und hat zur Folge, dass  $f$  bei IVIM-Experimenten im abdominalen Bereich, wo  $T_2$  meistens kurz ist, überschätzt wird, falls Relaxationseffekte nicht berücksichtigt werden. So ergab sich in dieser Arbeit in Übereinstimmung mit einer IVIM-Studie ohne Relaxationskompensation [Lee08] ein Perfusionsanteil von  $f \approx 25\%$  im gesunden Pankreas. Andere Studien, die das relative Blutvolumen mit verschiedenen nicht MR-basierten Methoden berechneten, berichten dahingegen von deutlich niedrigeren Anteilen zwischen 6 und 10 % ([Kishimoto09], [Tsuji07]). Falls jedoch Relaxationseffekte berücksichtigt werden, ergab sich in dieser Arbeit ein relaxationskompensierter Perfusionsanteil von  $f' \approx 7\%$  und liegt damit in dem erwarteten Bereich des Blutvolumenanteils.

Die Relaxation sollte eigentlich kein Einfluss auf die Parameter  $D$  und  $D^*$  haben. So wurde auch keine signifikante Echozeitabhängigkeit von  $D$  oder  $D^*$  festgestellt, jedoch war ein gewisser Trend zu niedrigeren Diffusionskoeffizienten bei längeren Echozeiten zu erkennen. Ein Faktor der diesen Trend bewirken könnte, wäre der Protonenaustausch zwischen dem intra- und extravaskulären Raum. Da die typische Austauschzeit zwischen den beiden Kompartimenten bei 500 ms liegt und die maximale Echozeit in den Experimenten 100 ms betrug, sollte dieser Faktor vernachlässigbar klein sein. Wahrscheinlicher ist, dass das niedrigere Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) bei längeren Echozeiten diesen Trend verursacht, da das Signal dann bei höheren  $b$ -Werten in die Nähe des Untergrundrauschpegels gelangt und dadurch ein schwächerer Signalabfall zustande kommt.

Die bei diesen Experimenten verwendete  $b$ -Wert-Verteilung (siehe Kap. 4.1.2) wurde unter anderem auch durch das vorhandene SNR bestimmt. Aufgrund des niedrigen Signal-zu-Rausch-

Verhältnisses bei langer Echozeit oder bei der Blutunterdrückung mit Inversionspulsen würde das gemessene Signal im Pankreas bei höheren  $b$ -Werten als  $b_{max} = 300 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  im Untergrundrauschpegel liegen. Außerdem konnte bei der Messung der kurzen Echozeit  $TE = 50 \text{ ms}$  kein höherer  $b$ -Wert akquiriert werden. Falls das Ziel der Untersuchung wie in Kap. 4.1.4 die stabile Messung der IVIM-Parameter bei Patienten ist, können natürlich höhere  $b$ -Werte eingesetzt werden, da hier weder Inversionspulse noch lange Echozeiten benötigt werden.

### 5.1.2 Stabilität der IVIM-Fits und optimale $b$ -Wert-Verteilungen

Eine Messzeitverkürzung könnte die klinische Anwendbarkeit der IVIM-Bildgebung weiter verbessern, da für Patienten mit starken Schmerzen kurze Gesamtmesszeiten unabdingbar sind. Bevor die Messzeit durch eine geringere Anzahl an  $b$ -Werten oder weniger Mittelungen reduziert werden kann, müssen die Abhängigkeiten des IVIM-Fitfehlers untersucht werden. In dieser Arbeit konnte in Monte-Carlo Simulationen gezeigt werden, dass für eine IVIM-Messung ein SNR über dem kritischen Wert erforderlich ist. Dieses kritische SNR hängt stark von den jeweiligen Diffusions- und Perfusionseigenschaften des untersuchten Organs ab. Bei einem niedrigen IVIM-Perfusionsanteil, wie im Gehirn, wird ein weit höheres SNR benötigt ( $>50$ ) als bei einem hohen IVIM-Perfusionsanteil, wie in der Leber ( $>8$ ). Dies sind absolute Mindestanforderungen, da für einen relativen Gesamtfehler des IVIM-Fits von unter 50 % ein SNR von über 300 bei niedriger IVIM-Perfusion und von über 30 bei hoher IVIM-Perfusion erreicht werden muss. Diese Grenzen gelten für die pixelbasierte Berechnung von IVIM-Karten. In vielen Studien wird das jeweilige Gewebe mit einer ROI untersucht. In dieser ROI-basierten Analyse werden die Werte des Signalabfalls über die gesamte ROI gemittelt wodurch natürlich die Varianz sinkt und auch der IVIM-Fit genauer wird.

Im zweiten Schritt wurde dann ein Optimierungsalgorithmus entwickelt, dessen berechnete  $b$ -Wert-Verteilungen eine in der Literatur häufig verwendete  $b$ -Wert-Verteilung  $b_{Lit}$  deutlich übertrafen. Sowohl die optimierten  $b$ -Wert-Verteilungen des jeweiligen IVIM-Perfusionsbereichs als auch die für heterogenes Gewebe entwickelte und für jeden Perfusionsbereich einsetzbare  $b$ -Wert-Verteilung  $b_{ges}$  ergaben in den Simulationen in bestimmten Fällen eine Reduktion des relativen Gesamtfehlers von über 50 % verglichen mit dem Fehler von  $b_{Lit}$ . Dabei ergab die Verteilung  $b_{ges}$  kaum höhere Fehler als die optimierten Verteilungen für den jeweiligen Bereich, so dass  $b_{ges}$  für alle Bereiche zu empfehlen ist. Die Ergebnisse der Simulationen konnten außerdem in einer *in vivo* Studie bestätigt werden, wo eine qualitative Verbesserung der Parameterkarten als auch eine signifikante quantitative Reduzierung der Standardabweichung mit der Verteilung  $b_{ges}$  gegenüber  $b_{Lit}$  erreicht wurde (siehe Tabelle 4.5). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Pseudodiffusionskoeffizient den höchsten relativen Beitrag am Gesamtfehler besitzt, was sich auch mit der Qualität der Parameterkarten aus den *in vivo* Messungen deckt und die Fixierung von  $D^*$  in den Patientmessungen erklärt.

Eine derartige Untersuchung der IVIM-Fit-Stabilität und eine Optimierung der  $b$ -Wert-Verteilung für die IVIM-Bildgebung sind in der Literatur bisher nicht zu finden. Obwohl eine Anpassung und Analyse von multiexponentiellen Daten schon von einigen Gruppen untersucht wurden, können deren Ergebnisse aufgrund von abweichenden Annahmen nicht einfach auf den Fall der IVIM-Bildgebung übertragen werden. So verwendete z. B. Bretthorst einen bayesschen Ansatz, um die Genauigkeit von exponentiell gefitteten Daten zu untersuchen [Bretthorst05], und Anastasiou et al. nutzte die Cramer-Rao-Theorie, um die optimale  $T_2$ -Messung eines biexponentiellen Systems zu finden [Anastasiou04]. Dabei setzten beide eine gleichmäßige Abtastung und gaußförmiges Rauschen voraus, wohingegen das Ziel der Optimierung in dieser Arbeit eine allgemeinere nicht notwendigerweise gleichmäßige  $b$ -Wert-Verteilung war. Istratov und Vyvenko untersuchten die Analyse von exponentiellen Zerfällen in der Physik mit einer unbekanntem Anzahl an exponentiellen Komponenten [Istratov99]. In deren Arbeit beschäftigten sie sich mehr mit den Grenzen einer analytischen Lösung und dem Vergleich mehrerer Fit-Algorithmen. Dies unterscheidet sich stark von der hier vorgestellten Arbeit, bei der die biexponentielle Gleichung a priori bekannt ist und das Hauptaugenmerk auf der Bestimmung der optimalen Aufnahmepunkte ( $b$ -Werte) liegt.

Eine Einschränkung dieses Algorithmus ist die Tatsache, dass die  $b$ -Werte nacheinander hinzugefügt werden. Dies hat zur Folge, dass die gefundene Verteilung nicht notwendigerweise für jede Anzahl an  $b$ -Werten wirklich die optimale Verteilung darstellt. Eine eindeutiger Lösung wäre jede Permutationsmöglichkeit einer Verteilung zu testen, was jedoch zu erheblich längeren Rechenzeiten führen würde. Diesbezüglich ist der in dieser Arbeit eingesetzte Algorithmus ein Kompromiss aus Rechenzeit und Genauigkeit der optimierten  $b$ -Wert-Verteilung, der besonders bei einer großen Anzahl an  $b$ -Werten effizient ist. So übertraf z. B. in eigenen Vorsimulationen der additive Algorithmus schon bei zehn  $b$ -Werten einen Zufallsalgorithmus, der viele zufällig generierte Verteilungen testet.

Abschließend zeigen die Ergebnisse, mitunter wegen des speziellen additiven Ansatzes, Möglichkeiten der Messzeitreduktion. Je nach zur Verfügung stehender Messzeit kann die Anzahl der  $b$ -Werte angepasst werden. Ist genügend Messzeit für die IVIM-Bildgebung vorhanden, so sollten alle 35  $b$ -Werte von  $b_{ges}$  aus Tab. 4.4 eingesetzt werden. Muss die Anzahl aufgrund der begrenzten Messzeit verringert werden, so sollte die Reihenfolge der in Tab. 4.4 aufgelisteten  $b$ -Werte beachtet werden. Die  $b$ -Werte sind dabei nach ihrem Auftreten im Optimierungsprozess sortiert, so dass für jede gewünschte Anzahl an  $b$ -Werten die jeweilige optimale Verteilung gegeben ist. Da die normierte Fit-Genauigkeit pro Zeit am deutlichsten im Bereich zwischen vier und zehn  $b$ -Werten ansteigt, sollten mindestens zehn  $b$ -Werte aus  $b_{ges}$  für die IVIM-Messung verwendet werden.

### 5.1.3 Klinische Anwendung der IVIM-Bildgebung

Wie aus den Simulationen hervorgeht, ist die Darstellung der IVIM-Parameter in Organen mit hohem IVIM-Perfusionanteil schon bei moderatem SNR möglich. So berichteten unlängst Gruppen von vielversprechenden Anwendungen der IVIM-Parameter in der Leber [Luciani08] und der Niere [Thoeny09]. Da das Pankreaskarzinom im Vergleich zum gesunden Pankreas minderperfundierte ist ([Layer08], [Kim99]), könnte die IVIM-Bildgebung für die Detektion und Differenzierung von Pankreasläsionen sehr vielversprechend sein. Erst kürzlich beschäftigte sich eine Studie mit der IVIM-Bildgebung bei Patienten mit Pankreasläsionen. Zwar wurden Perfusionseffekte im Pankreas gefunden, jedoch war die Standardabweichungen der Perfusionsanteile des Pankreaskarzinoms und des gesunden Pankreas so groß, dass die diagnostischen Eigenschaften von  $f$  die des  $ADC$  nicht übertrafen. In dieser Studie wurde  $D^*$  nicht berechnet und nur drei  $b$ -Werte eingesetzt ( $b = 0, 500$  und  $1000 \text{ s/mm}^2$ ). Aus den Ergebnissen der Monte-Carlo-Simulationen ist ersichtlich, dass erstens eine derart geringe Anzahl an  $b$ -Werten für die Stabilität des IVIM-Fits nicht optimal ist und diese zweitens zusätzlich noch schlecht verteilt sind. Im Gegensatz dazu wurde in der hier präsentierten Patientenstudie eine  $b$ -Wert-Verteilung mit elf  $b$ -Werten ( $b = 0, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 600$  und  $800 \text{ s/mm}^2$ ) eingesetzt. Leider wurde die Patientenstudie zeitlich vor der Entwicklung des Optimierungsalgorithmus durchgeführt, so dass die Verwendung der optimalen  $b$ -Wert-Verteilung  $b_{ges}$  zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich war. Nichtsdestotrotz ergibt diese  $b$ -Wert-Verteilung wesentlich stabilere IVIM-Parameter als die Verteilung mit drei  $b$ -Werten [Lemke10] und es konnte gezeigt werden, dass der Perfusionsanteil  $f$  gegenüber den anderen Diffusionsparametern eine signifikant überlegene Differenzierung des Pankreaskarzinoms vom gesunden Pankreas ermöglicht (siehe Tab. 4.3).

Obwohl aus den gezeigten Ergebnissen deutlich wird, dass die Reduktion des  $ADC$ -Werts hauptsächlich aufgrund der Verminderung des Perfusionsanteils erfolgt, wird bis heute der  $ADC$  in DWI-Studien immer noch am häufigsten verwendet. Der in dieser Arbeit gemessene  $ADC$  war im Pankreaskarzinom signifikant niedriger als im gesunden Pankreas, was in guter Übereinstimmung mit den bisherigen Literaturergebnissen ist ( $1,44 \pm 0,20 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  vs.  $1,90 \pm 0,06 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ,  $1,27 \pm 0,52 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  vs.  $1,90 \pm 0,41 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  und  $1,23 \pm 0,18 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  vs.  $1,62 \pm 0,34 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  von [Matsuki07], [Muraoka08] und [Lee08]). Die unterschiedlichen Werte der Studien könnten durch die unterschiedlich eingesetzten  $b$ -Werte erklärt werden und stellen ein weiteres Argument für den Einsatz der IVIM-Methode dar.

Da der Diffusionskoeffizient  $D$  des IVIM-Fits im Gegensatz zu dem  $ADC$  nicht von der Perfusion beeinflusst wird, kann dieser Parameter eine etwas detailliertere Darstellung von Zellstrukturveränderungen im Pankreaskarzinom ermöglichen. Hier wäre eine Korrelation von  $D$  mit dem Fibrosegrad des Pankreaskarzinoms denkbar und wird derzeit in einer histopathologischen Korrelationsstudie untersucht.

In einer weiterführenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zum  $ADC$  der Perfusionsanteil  $f$  eine Differenzierung des Pankreaskarzinoms von der chronischen Pankreatitis erlaubt [Klauss11]. Dies ist ein äußerst wichtiges Ergebnis, da diese Differenzierung mit den konventionellen Bildgebungstechniken nur unzureichend ist. Des Weiteren wurde das Prostatakarzinom mithilfe der IVIM-Bildgebung untersucht [Döpfert10] und basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit eine automatische Segmentierung entwickelt, mit der sich die Pankreasläsionen auf den IVIM-Karten besser identifizieren lassen [Re11].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Grundlagen der IVIM-Bildgebung mit den Ergebnissen dieser Arbeit auf ein wesentlich solideres Fundament gestellt wurden und dass die IVIM-Bildgebung eine sehr effektive Methode zur Differenzierung von Pankreasläsionen darstellt. Dabei kommt diese Technik ganz ohne ionisierende Strahlung oder Kontrastmittel aus, wodurch auch eine Anwendung im Screening denkbar wäre. Ein weiteres vielversprechendes Feld stellt die frühe Evaluierung des Ansprechverhaltens von Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom durch die IVIM-Parameter dar, was zurzeit auch in einer Studie untersucht wird.

## 5.2 Restriktion im ischämischen Gewebe

### 5.2.1 Mausmodell und konventionelle Diffusion im Schlaganfall

Viele MR-Parameter, darunter auch die Diffusionsparameter, verändern sich ab dem Zeitpunkt des Verschlusses im ischämischen Gewebe bei Schlaganfallpatienten. Diese zeitliche Abhängigkeit kann bei Patienten nur unzureichend untersucht und kontrolliert werden, da der genaue Zeitpunkt des Verschlusses meist unbekannt ist und Experimente bei Patienten in der hyperakuten Phase kaum möglich sind. Um den Zeitverlauf der MR-Parameter genau zu untersuchen und um effektive Behandlungen gegen die Beschädigung des Gewebes nach einem ischämischen Schlaganfall zu finden, wurden bis heute mehrere Schlaganfallmodelle in unterschiedlichen Tierarten, wie Ratten, Kaninchen, oder Primaten, entwickelt. Schlaganfallmodelle der Maus stellen aufgrund der benötigten Auflösung hohe Anforderungen an die MR-Bildgebung, sind derzeit aber von besonderem Interesse, da durch genetisch manipulierte (transgene) Mäuse der Effekt einzelner Gene auf die Folgen des Schlaganfalls erforscht werden kann. Dies ermöglicht die Entwicklung spezifischer Medikamente zur Prävention und Behandlung des Schlaganfalls. Die Ergebnisse aus Abb. 4.30 stellen hierbei die erste Verlaufsuntersuchung der MR-Parameter vom hyperakuten bis zum chronischen Schlaganfall in der Maus dar. In den einzigen zwei bisherigen Publikationen zur MR-Bildgebung bei Mäusen mit ischämischem Schlaganfall wurde der  $ADC$  und  $T_2$  90 min sowie 24 h [Barber05] bzw. 120 min sowie 24 h [Pham10] nach Verschluss der Koronararterie (MCAo) gemessen. In den beiden Publikationen wurde der MCAo mit dem konventionellen Fadenmodell durchgeführt und eine Reperfusion durch Herausziehen des Fadens nach 30 min bzw. 60 min erreicht, wohingegen in dieser Arbeit ein auf Thrombin basierender Verschluss durchgeführt wurde

und die Reperfusion nach 40 min wie beim Patienten durch das Medikament rtPA erreicht wurde. Obwohl sich die Voraussetzungen der Ischämie somit unterscheiden, sind die berichteten Werte in guter Übereinstimmung mit den hier präsentierten Ergebnissen.

Im Gegensatz zum Mausmodell sind Verlaufsuntersuchungen der MR-Parameter in den Schlaganfallmodellen größerer Tiere schon durchgeführt worden. Die berichteten Ergebnisse des  $ADC$ -Werts und von  $T_2$  im ischämischen Schlaganfall der Ratte ([Knight91], [Neumann-Haefelin00], [Carano00]) und des Primaten [Liu07] ähneln denen der Maus, wobei die Entwicklung der Parameter im Primatenmodell etwas langsamer verläuft. Der Verlauf der fraktionellen Anisotropie des Diffusionstensors ist jedoch weniger einheitlich. So berichtet Carano et al. von einem sinkenden  $FA$ -Wert mit der Zeit, welcher sein Minimum 100 h nach MCAo erreicht. Dagegen berichtet Liu et al. von einem  $FA$ -Wert, der zuerst leicht ansteigt und dann nach 3 h sein Minimum erreicht. In der hier präsentierten Arbeit sinkt die fraktionelle Anisotropie im ischämischen Gewebe bis zu einem Minimum nach 24 h und steigt anschließend an. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Verläufe könnte in der Tatsache liegen, dass die absoluten Unterschiede zwischen gesundem und ischämischem Gewebe in der grauen Hirnsubstanz recht klein sind und dadurch die Intervariabilität steigt. Ein weiterer Grund für die Abweichung könnte der beobachtete Abbauprozess des dauerhaft geschädigten Gewebes im Mausmodell darstellen, der in dieser Form in den anderen Tiermodellen nicht beobachtet werden konnte.

### 5.2.2 Kurtosis-Bildgebung als Marker für Restriktionen

Die Kurtosis-Bildgebung stellt die Abweichung des Diffusionspropagators von der freien, gaußschen Diffusion dar und ist damit ein grobes Maß für eine Heterogenität oder Einschränkung der Diffusion. Diese Methode wurde erst kürzlich eingeführt, um die Abweichung des monoexponentiellen Signalabfalls bei sehr hohen  $b$ -Werten, welche in neuronalem Gewebe beobachtet wurde ([Niendorf96], [Assaf98]), zu beschreiben [Jensen05]. Neben dieser Methode existieren auch alternative Beschreibungen. Hier sei vor allem der biexponentielle Fit und die q-Raum-Bildgebung (siehe Kap. 2.3.3.2) erwähnt. Die Annahme beim biexponentiellen Fitten ist, dass sich die Diffusion im intra- und extrazellulären Raum unterscheidet und somit eine Abweichung von dem monoexponentiellen Signalabfall verursacht. Obwohl der Fit den Signalverlauf sehr gut wiedergibt, stimmen die berechneten Volumenanteile der langsamen und schnellen Diffusion nicht mit den bekannten Verhältnissen zwischen intra- und extrazellulärem Raum überein ([Clark00], [Kiselev07]). Die q-Raum-Bildgebung kann den mittleren Diffusionspropagator direkt messen und es konnte gezeigt werden, dass mit dieser Technik neuronale Veränderungen bei Patienten mit Verdacht auf Alzheimer und Demenz detektierbar sind ([Assaf02a] und [Assaf02b]). Jedoch erfordert die q-Raum-Bildgebung starke Gradienten und sehr lange Messzeiten, die eine Anwendung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall verhindern. Bei der Kurtosis-Bildgebung sind die Anforderungen an Gradientenstärke und Messzeit deutlich geringer, da im Vergleich zur

q-Raum-Bildgebung weniger und niedrigere  $b$ -Werte (im Falle der q-Raum-Bildgebung q-Werte) für die Berechnung benötigt werden. So konnte das Entwicklungsstadium des Gehirns mithilfe der mittleren Kurtosis beschrieben [Falangola08] und gezeigt werden, dass pathologische Veränderungen bei Patienten mit Alzheimer [Lu06] detektierbar sind. Erst vor kurzem erschien eine Publikation, in dem in einer vorläufigen Studie bei drei Schlaganfallpatienten eine Erhöhung von  $K_{app}$  im ischämischen Gewebe festgestellt wurde [Jensen11]. Insofern stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit den hier vorgestellten Ergebnissen der Patientenmessungen überein. Die hier präsentierten Resultate der Mausemessung gehen jedoch noch wesentlich weiter. Zum einen konnte die auf der  $K_{app}$ -Karte beobachtete Unterteilung der Läsion in zwei unterschiedliche Regionen durch die histologischen Schnitte eindeutig verifiziert werden (siehe Abb. 4.25 und 4.26). Diese Unterteilung war auf dem konventionellen  $T_2$ -gewichteten Bild nicht zu erkennen. Eine genaue Interpretation der Ursachen ist schwierig aber eine Erklärung könnten unterschiedliche Entwicklungsstadien des ischämischen Gewebes sein, bei der die Region mit der niedrigeren Kurtosis eine fortgeschrittenere Apoptose aufweist. Dies sollte in weiteren Messungen genauer evaluiert werden. Zum anderen konnte mit der gezeigten zeitlichen Entwicklung der anscheinenden Kurtosis nach MCAo (Abb. 4.30c) die von Lätt et al. gestellte Frage "An important outstanding question is how strongly the Kurtosis changes depend on the time from Symptom"[Jensen11] annähernd beantwortet werden. Das Interessante an dem Verlauf von  $K_{app}$  ist, dass zwar schon 30 min nach MCAo das Verhältnis der Kurtosis zwischen ischämischen und gesundem Gewebe deutlich erhöht ist, aber das Verhältnis im Gegensatz zu  $D_{app}$  sein Maximum nach einem Tag erreicht und selbst nach 14 Tagen immer noch  $>1$  ist. Dadurch bleiben ischämische Regionen mit  $K_{app}$  auch in der chronischen Phase detektierbar, was aber erst in Patientenstudien validiert werden muss. Obwohl die Ergebnisse des Mausmodells nicht direkt auf den Menschen übertragen werden können, ist ein etwas langsamerer aber sonst ähnlicher Verlauf durchaus denkbar. Des Weiteren bildet die präsentierte zeitliche Entwicklung auch die Grundlage für kommende Untersuchungen der Kurtosis im Schlaganfallmodell der Maus oder Ratte.

Die verwendete  $b$ -Wert-Verteilungen dieser Arbeit ( $b_{max} = 2500 \frac{s}{mm^2}$  am Humanscanner und  $b_{max} = 3000$  am Tierscanner) sind zu den meisten bisherigen Kurtosis-Anwendungen identisch bzw. nahezu identisch ( $b = 0, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 \frac{s}{mm^2}$  [Jensen11], [Hui08] und [Lu06]). In einem Konferenzbeitrag wurde von einer Gruppe ein wesentlich höherer maximaler  $b$ -Wert eingesetzt ( $b_{max} = 7500 \frac{s}{mm^2}$  [Lätt09]). Dies ist für die Kurtosis-Bildgebung nicht sinnvoll, da zusätzlich zu dem geringeren SNR, welches bei solch hohen  $b$ -Werten und der verbundenen längeren Echozeit vorhanden ist, auch der Beitrag der höheren Momente mit der dritten Potenz des  $b$ -Werts ansteigt (siehe Gl. 2.107 und [Jensen10]). Eine Optimierung der  $b$ -Wert-Verteilung wäre für die Kurtosis-Bildgebung zwar denkbar, ist jedoch verglichen mit dem IVIM-Fit weniger entscheidend, da der Kurtosis-Fit sehr stabil und die Varianz der Parameter niedrig ist. Durch den erfolgreichen Einsatz des Kryo-Spulensystems lag das SNR im Gehirn der Maus selbst bei den hohen Diffusionswichtungen über dem Rauschniveau. Ein zusätzlicher Rauschparameter, der

eine künstliche Abweichung des Signalabfalls von der freien Diffusion im Rauschniveau und damit eine erhöhte Kurtosis, wie bei der Verwendung des Raumtemperaturspulensystems in Abb. 4.20, größtenteils verhindern würde, musste deshalb nicht in den Kurtosis-Fit implementiert werden.

### 5.2.3 Ursache des verminderten $ADC$ -Werts im ischämischen Schlaganfall

Ein erklärtes Ziel dieser Arbeit war es die Identifizierung der zugrundeliegenden Prozesse, die zu der Reduktion des  $ADC$ -Werts im ischämischen Schlaganfall führen. Mit diesem Thema beschäftigten sich schon viele wissenschaftliche Gruppen und kamen zu verschiedenen Theorien, die zurzeit immer noch kontrovers diskutiert werden. Aufgrund der Vielfalt der Experimente ermöglichen die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse am Mausmodell eine direkte Evaluierung der vorgeschlagenen Ansätze.

Wirestam et. al untersuchte Patienten mit ischämischem Schlaganfall sowie gesunde Probanden mit der IVIM-Bildgebung und beobachtete einen verminderten Perfusionsanteil  $f$  bei der Diffusionsmessung im Patienten [Wirestam97]. Die Verminderung von  $f$  konnte zwar auch im ischämischen Gehirn der Maus gemessen werden (siehe Tab. 4.7), jedoch waren die Unterschiede zwischen ischämischen und gesundem Gewebe im Vergleich zu den Varianzen nur sehr gering. Dies ist auch in guter Übereinstimmung mit den Simulationsergebnissen aus Kap. 4.1.5, die eine hohe relative Standardabweichung des IVIM-Fits im Gehirn voraussagen. Außerdem kann der reduzierte Perfusionsanteil nicht die großen Unterschiede des Signalabfalls bei hohen  $b$ -Werten erklären, so dass der niedrigere Perfusionsanteil  $f$  in der Ischämie – wenn überhaupt – nur einen sehr geringen Anteil an der Reduzierung des  $ADC$ -Werts besitzt.

Sowohl im gesunden als auch im ischämischen Gewebe konnte eine Abweichung des Signalabfalls vom gaußschen, monoexponentiellen Signalabfall bei hohen  $b$ -Werten durch  $K_{app} > 0$  gemessen werden. Bei den meisten Diffusionszeiten war  $K_{app}$  in der ischämischen Region sogar größer. Der Fall, der davon ausgeht, dass es nur ein einzelnes Kompartiment gibt, Restriktionen vernachlässigt werden und sich einzig die Viskosität ändert, kann somit ausgeschlossen werden.

Die meisten Modelle gehen von mindestens zwei Kompartimenten (meistens intra- und extrazellulärer Raum) mit unterschiedlichen Diffusionseigenschaften aus, wobei eine erhöhte Kurtosis in der Ischämie mehrere Ursachen haben kann. Eine sehr weit verbreitete Vermutung ist, dass während der Ischämie durch die Unterversorgung der Zelle mit Glukose die Mikrozirkulation zusammenbricht und damit der Diffusionskoeffizient im intrazellulären Raum sinkt [Silva02]. Da der Anteil des intrazellulären Raums bei 80 %, liegt [Schuier80], würde dieser Effekt die deutliche Verminderung des  $ADC$ -Werts im ischämischen Gewebe begründen. Dies konnte für Wassermetaboliten in Schlaganfallmodellen der Ratte auch schon beobachtet werden ([vanderToorn96], [Neil96]).

Eine zweiter Ansatz, welcher eine erhöhte Kurtosis erklären kann, ist, dass intra- und extrazellulärer Raum die gleiche Viskosität besitzen, aber die Bewegung der Wassermoleküle zwischen den beiden Kompartimenten durch die Zellmembrane stark eingeschränkt ist. Durch Simulationen konnte gezeigt werden, dass sowohl eine Veränderung der Permeabilität als auch eine Vergrößerung des intrazellulären Raums wie z.B. durch Anschwellen der Zelle (zytotoxische Ödembildung), was mit einer gleichzeitigen Verkleinerung des extrazellulären Raums verbunden ist, eine Reduzierung des *ADC*-Werts erreicht werden kann [Harkins09]. Möglich wäre auch eine Kombination aus beiden Effekten.

Bei starken Restriktionen der Zellmembran sollte der *ADC* von der effektiven Diffusionszeit abhängen [Latour94]. Dabei wurde in bisherigen Publikationen hauptsächlich die Abhängigkeit bei langen Diffusionszeiten im sog. Langzeitlimit untersucht. Bei Experimenten mit einem maximalen *b*-Wert ( $b_{max} < 1000 \frac{s}{mm^2}$ ) konnte im gesunden Gewebe keine Diffusionszeitabhängigkeit des *ADC*-Werts festgestellt werden ([Clark01], [Le Bihan93]). Im Gegensatz dazu konnte im ischämischen Gewebe eine Abhängigkeit des Signalabfalls bei hohen *b*-Werte beobachtet werden [Latt09]. Dies deckt sich mit den hier präsentierten Ergebnissen, die eine deutliche Abhängigkeit von  $K_{app}$  bei längeren Diffusionszeiten zeigen und  $D_{app}$  im gesunden Gewebe so gut wie keine Abhängigkeit aufweist. Jedoch können diese Beobachtungen im Langzeitlimit die Theorie der unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten im intra- und extrazellulären Raum bei gleichzeitiger Vernachlässigung der Restriktionen der Zellmembran nicht ausschließen, da die Austauschzeiten der beiden Kompartimente im ähnliche Zeitbereich liegen wie die Diffusionszeiten [Benga77].

Aus diesem Grund sind die Messungen bei sehr kurzen effektiven Diffusionszeiten mit den oszillierenden Gradienten so entscheidend. Hier konnte eine signifikante Erhöhung des anscheinenden Diffusionskoeffizienten mit abnehmender effektiver Diffusionszeit im gesunden und ischämischen Gewebe gemessen werden. Dies kann nur durch die Tatsache erklärt werden, dass mit sinkender effektiver Diffusionszeit weniger Wassermoleküle an einer Begrenzung (Zellmembrane) reflektiert werden und deshalb  $D_{app}$  ansteigt. Die Annahme der unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten in den Kompartimenten bei gleichzeitiger Vernachlässigung der Restriktionseigenschaften wie es in [Le Bihan93] vorgeschlagen wurde, kann somit ausgeschlossen werden. Außerdem ist kein Unterschied von  $D_{app}$  zwischen gesundem und ischämischen Gewebe bei der kürzesten Diffusionszeit zu erkennen, was sogar darauf deutet, dass sich die Diffusionskoeffizienten bei der Ischämie nicht wesentlich ändern. Da die Varianz bei  $\Theta = 0,375$  ms jedoch sehr groß ist, stellt dies nur eine Vermutung dar und muss durch weitere Messungen im Kurzzeitlimit evaluiert werden. Die Ergebnisse im gesunden Hirngewebe sind in guter Übereinstimmung mit den Messungen von Does et al. [Does03]. In dieser Arbeit, welche bisher die einzige *in vivo* Untersuchung mit oszillierenden Gradienten darstellte, wurde auch das Verhalten unter Ischämie beschrieben. Hierbei erfolgte die Ischämie jedoch global, also durch Töten der Ratte, so dass keine direkte *in vivo* Messung mehr möglich war. Zwar konnte hier dieselbe Abhängigkeit der Diffusionszeit festgestellt werden, doch war der gemessene *ADC* in der Ischämie im Gegensatz zu den hier präsentierten Ergebnissen

auch bei der kürzesten effektiven Diffusionszeit im Vergleich zum gesunden Zustand reduziert.

Des Weiteren zeigte  $D_{app}$  keine signifikante Abhängigkeit von der Echozeit, wie im Vergleich zwischen den beiden Gradientenformen  $ST_{2/50}(TE = 60,5)$  ms und  $STEAM_{2/50}(TE = 20,2)$  ms (Tab. 4.8) deutlich wird. Dies schließt auch die These aus, dass unterschiedliche  $T_2$ -Zeiten in den Kompartimenten einen wesentlichen Beitrag zur Reduktion des  $ADC$ -Werts leisten, wie sie z. B. von Harkins et al. formuliert wurde [Harkins09].

Abschließend bleibt die Frage, ob eine Reduzierung des extrazellulären Raums, eine Verminderung der Permeabilität oder eine Kombination aus beidem für die Reduzierung des  $ADC$ -Werts verantwortlich ist. Hier könnte der Zeitverlauf der Kurtosis eine Antwort geben. Die beobachtete Diffusionszeitabhängigkeit der Kurtosis im ischämischen und gesunden Gewebe ist jedoch so komplex und die Kurtosis nicht einfach interpretierbar, so dass die Frage nicht ohne weitere Experimente oder Simulationen beantwortet werden kann. In naher Zukunft soll deshalb ein Programm entwickelt werden, das die Bewegung der Wassermoleküle unter verschiedenen Bedingungen simuliert und anschließend mit den präsentierten Ergebnissen vergleicht.

Außerdem könnte die beobachtete Diffusionszeitabhängigkeit der Kurtosis als neuer Kontrast für die Patientenwendungen genutzt werden, wie in aktuellen Konferenzbeiträgen angedeutet wurde. Dabei wurden jeweils zwei unterschiedliche Diffusionszeiten (30/60 ms [vanWesten10] und 60/260 ms [Lätt09]) verwendet, wobei die berichteten Ergebnisse die hier präsentierten Ergebnisse am Mausmodell bestätigen.



## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Diffusion der Wassermoleküle im lebenden Gewebe (*in vivo*) ist ein komplexer Prozess. In der Diffusionsbildgebung (DWI) wird meistens jedoch nur der anscheinende Diffusionskoeffizient (*ADC*) berechnet, welcher auf einem vereinfachten Modell basiert. Dies erlaubt zwar eine Differenzierung von pathologischen Vorgängen und wird in der klinischen Diagnostik routinemäßig eingesetzt, doch bleiben die mikroskopischen Ursachen, welche diese Differenzierung ermöglichen, verborgen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Methoden entwickelt, die einige dieser, der Diffusionsbildgebung zu Grunde liegenden Prozesse, aufklären und dadurch die Diagnostik verbessern.

Hierbei wurde im ersten Schritt die Abweichung des Signalabfalls von der erwarteten freien Diffusion im Pankreas gesunder Probanden identifiziert und die Abweichung durch die inkohärente Bewegungstheorie (IVIM) quantifiziert, um schließlich durch eine pulssequenzbasierte Blutunterdrückung den Einfluss der Perfusion auf die Diffusionsmessung am gesunden Pankreas zu beweisen. So konnte erstmals gezeigt werden, dass sich der Perfusionsanteil  $f$  mit Blutunterdrückung signifikant vermindert ( $f = 24,1 \pm 5,8\%$  ohne Unterdrückung vs.  $f = 4,6 \pm 5,0\%$  mit Unterdrückung des Blutsignals), wohingegen sich der Diffusionskoeffizient kaum ändert ( $D = 1,18 \pm 0,23 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  vs.  $D = 1,21 \pm 0,77 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ). Außerdem wurde eine signifikante Abhängigkeit dieses Parameters von der Echozeit gezeigt ( $P < 0,001$ ). Diese Beobachtung konnte in einer modifizierten Theorie beschrieben werden, in der der relaxationskompensierte Perfusionsanteil  $f'$  keine signifikante Echozeitabhängigkeit mehr aufwies ( $P = 0,31$ ). Die Stabilität des biexponentiellen IVIM-Fits ist ein wichtiger Faktor für die Bildgebungstechnik und wurde mithilfe von Monte-Carlo-Simulationen und *in vivo* Messungen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass der relative Gesamtfehler stark von den Perfusions- und Diffusionseigenschaften des jeweiligen Organs sowie von dem verfügbaren Signal-zu-Rausch-Verhältnis abhängt. Außerdem ist der Anteil des Pseudodiffusionskoeffizienten  $D^*$ , der in der IVIM-Gleichung die Geschwindigkeit des Blutflusses beschreibt, am Gesamtfehler am größten. Um den relativen Gesamtfehler und die Gesamtmesszeit zu reduzieren, wurde zum ersten Mal ein Optimierungsalgorithmus entwickelt, der eine annähernd optimale Anzahl und Verteilung der Diffusionswichtungen ( $b$ -Werte) bestimmt. Sowohl in Simulationen als auch in *in vivo* Untersuchungen konnte die optimierte  $b$ -Wert-Verteilung im Vergleich zu einer konventionell verwendeten  $b$ -Wert-Verteilung deutlich niedrigere Standardabweichungen erzielen. Die IVIM-Bildgebung wurde schließlich bei

Patienten mit Pankreaskarzinom angewendet. Es konnte gezeigt werden, dass der Perfusionsanteil im Pankreaskarzinom signifikant niedriger ist als im gesunden Pankreas der Probanden ( $f = 8,6 \pm 4,6\%$  vs.  $f = 25,0 \pm 6,2\%$ ), wohingegen sich der Diffusionskoeffizient nicht unterscheidet ( $D = 1,15 \pm 0,22 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  vs.  $D = 1,13 \pm 0,46 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ ). Daraus folgt, dass die beobachtete und in der Literatur beschriebene Verminderung des *ADC*-Werts im Pankreaskarzinom anstatt auf höherer Zellularität auf einer Verminderung der Perfusion beruht. Darüber hinaus konnte durch eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse gezeigt werden, dass der Parameter  $f$  das Pankreaskarzinom besser differenzieren kann als der *ADC*.

Die Diffusionseigenschaften wurden in dieser Arbeit außer im Abdomen auch im Gehirn und insbesondere im ischämischen Schlaganfall, welcher die häufigste Indikation der DWI in der klinischen Routine darstellt, analysiert. Um eine möglichst genaue Untersuchung durchzuführen, wurden die *in vivo* Diffusionsmessungen mit hohen  $b$ -Werten an einem Mausmodell und einem 9,4 T Tierscanner durchgeführt. Zu Beginn wurde ein neuartiges Kryo-Spulensystem durch einen Vergleich mit einem Hochtemperaturspulensystem getestet. Die Kühlung des Spulensystems bewirkt einen SNR-Gewinn von 300 % ohne zusätzliche Artefakte zu verursachen. Mit dieser Konfiguration konnte erstmals an gesunden Mäusen eine deutliche Abweichung des Signalabfalls von der freien Diffusion festgestellt werden, die im Gegensatz zur Abdomenmessung am Humanscanner vor allem bei sehr hohen  $b$ -Werten auftrat. Die Abweichung wurde durch die anscheinende Kurtosis  $K_{app}$ , die ein Maß für Heterogenität oder Restriktion der Diffusion darstellt, beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass  $K_{app}$  im ischämischen Gewebe 24 h nach Verschluss der Koronararterie (MCAo) im Vergleich zum gesunden Gewebe signifikant erhöht ist ( $K_{app} = 1,25 \pm 0,10$  vs.  $K_{app} = 0,71 \pm 0,07$ ). Zudem konnte durch den Vergleich mit histologischen Analysen gezeigt werden, dass  $K_{app}$  eine zusätzliche Differenzierung innerhalb der Läsion erlaubt, welche in dem anatomischen  $T_2$ -gewichteten Bild nicht zu erkennen ist. Neben diesem Parameter wurden zusätzlich der *ADC*, die fraktionelle Anisotropie (*FA*) und die IVIM-Parameter in beiden Regionen berechnet. Des Weiteren wurde die zeitliche Entwicklung der Diffusionsparameter von der hyperakuten Phase des Schlaganfalls (30 Minuten nach MCAo) bis zur chronischen Phase (zwei Wochen nach MCAo) untersucht. Außerdem wurde zum ersten Mal die Abhängigkeit des anscheinenden Diffusionskoeffizienten und der anscheinenden Kurtosis von der effektiven Diffusionszeit gemessen, welche vom Kurzzeitlimit bis in das Langzeitlimit reichte. Hierbei kamen unterschiedliche Diffusionsgradientenformen zum Einsatz. Die Interpretation der Ergebnisse deutet auf eine wesentliche Änderung der Zellrestriktionen im ischämischen Gewebe. Abschließend konnte in einer initialen Patientenstudie am 3 T Humanscanner gezeigt werden, dass die Kurtosis auch bei Patienten mit Schlaganfall im ischämischen Gewebe erhöht ist und dass die Ergebnisse des Mausmodells zumindest prinzipiell auf den Menschen übertragbar sind.

Ein naheliegender nächster Schritt ist die Bewegung der Wassermoleküle im Gewebe zu simulieren und deren Beitrag zum Gesamtsignal im Diffusionsexperiment durch numerisches Lösen der Bloch-Torrey-Differentialgleichungen zu berechnen. In diesem Fall können Diffusionsexpe-

---

rimente mit verschiedenen Gradientenformen und unterschiedlichen Gewebeeigenschaften, wie Zellgröße oder Permeabilität der Zellmembran, simuliert und der Verlauf der Parameter in der Simulation so mit den *in vivo* Messungen verglichen werden. Dadurch sollte es möglich sein, die Frage zu klären, inwieweit eine Zellvergrößerung oder eine Änderung der Zellpermeabilität die Restriktionseigenschaften im ischämischen Gewebe beeinflussen.

Da die Kurtosis-Bildgebung in weniger als fünf Minuten durchgeführt werden kann, ist der Einsatz auch bei Patienten mit hyperakutem Schlaganfall möglich. Hier soll in einer geplanten Verlaufsstudie geklärt werden, inwieweit die Kurtosis das überlebenschfähige Gewebe kennzeichnet. Außerdem soll auch das Potenzial der Kurtosis-Bildgebung bei Patienten mit Multiple-Sklerose evaluiert werden. Prinzipiell muss die Anwendung dabei nicht auf das Gehirn beschränkt bleiben, sondern bietet sich überall dort an, wo starke Einschränkungen der Diffusion vermutet werden. So wird in einem derzeitigen Projekt die diagnostische Aussagekraft bei der Differenzierung von Leber Raumforderungen und Prostatakarzinomen [Lemke11] untersucht.

Die IVIM-Bildgebung wird mittlerweile schon klinisch angewandt, um das Pankreaskarzinom von der chronischen Pankreatitis zu differenzieren. Ein momentan laufendes Projekt ist die Verbesserung der Visualisierung durch Segmentierung und Registrierung der abdominalen Bilder, welche in Kooperation mit einer Informatikgruppe erarbeitet wird. Eine spannende Frage, die in Zukunft untersucht werden soll, ist, ob das Ansprechen auf die Radiochemotherapie bei Patienten mit nicht operablem Pankreaskarzinom mithilfe der IVIM-Parameter vorhergesagt werden kann.

Abschließend lässt sich sagen, dass die IVIM-Bildgebung und die Kurtosis-Bildgebung nicht nur eine Analyse von Perfusions- und Restriktionseffekten erlauben, sondern auch Möglichkeiten bieten, die klinische Diagnostik mit nichtinvasiven Verfahren erheblich zu verbessern. Hier sind die Anwendungsmöglichkeiten der Kurtosis-Bildgebung noch etwas höher einzuschätzen, da diese Methode selbst bei kurzer Messzeit sehr stabil und sensitiv auf Veränderungen der Zellstruktur ist. Damit kann die Kurtosis-Bildgebung zur Differenzierung von verschiedensten Erkrankungen, bei denen solche Veränderungen vermutet werden, eingesetzt werden.



## Literaturverzeichnis

- [Abragam61] Abragam A. Principles of Nuclear Magnetism. Oxford University Press, 1961.
- [Anastasiou04] Anastasiou A, Hall LD. Optimisation of  $T_2$  and  $M_0$  measurements of bi-exponential systems. Magn Reson Imaging 2004. 22:67–80.
- [Assaf98] Assaf Y, Cohen Y. Non-mono-exponential attenuation of water and n-acetyl aspartate signals due to diffusion in brain tissue. J Magn Reson 1998. 131:69–85.
- [Assaf02a] Assaf Y, Ben-Bashat D, Chapman J, Peled S, Biton IE, Kafri M, Segev Y, Hendler T, Korczyn AD, Graif M, Cohen Y. High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRI: application to multiple sclerosis. Magn Reson Med 2002. 47:115–26.
- [Assaf02b] Assaf Y, Mayzel-Oreg O, Gigi A, Ben-Bashat D, Mordohovitch M, Verchovsky R, Reider I Groswasser, Hendler T, Graif M, Cohen Y, Korczyn AD. High b value q-space-analyzed diffusion MRI in vascular dementia: a preliminary study. J Neurol Sci 2002. 203-204:235–9.
- [Balci09] Balci NC, Perman WH, Saglam S, Akisik F, Fattahi R, Bilgin M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas. Top Magn Reson Imaging 2009. 20:43–7.
- [Barber05] Barber PA, Hoyte L, Kirk D, Foniok T, Buchan A, Tuor U. Early  $T_1$ - and  $T_2$ -weighted MRI signatures of transient and permanent middle cerebral artery occlusion in a murine stroke model studied at 9.4t. Neurosci Lett 2005. 388:54–9.
- [Barbier01] Barbier EL, Lamalle L, Decorps M. Methodology of brain perfusion imaging. J Magn Reson Imaging 2001. 13:496–520.
- [Benga77] Benga G, Morariu VV. Membrane defect affecting water permeability in human epilepsy. Nature 1977. 265:636–8.

- [Bernstein04] Bernstein MA, King KF, Zhou XJ. Handbook of MRI Pulse Sequences. Elsevier, 2004.
- [Bewick04] Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 13: receiver operating characteristic curves. *Crit Care* 2004. 8:508–12.
- [Bloch46] Bloch F. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946. 70:460–474.
- [Bretthorst05] Bretthorst GL. How accurately can parameters from exponential models be estimated? a bayesian view. *Concepts in Magnetic Resonance* 2005. 27:73–83.
- [Callaghan91] Callaghan PT, Coy A, MacGowan D, Packer KJ, Zelaya FO. Diffraction-like effects in NMR diffusion studies of fluids in porous solids. *Nature* 1991. 351:467–469.
- [Carano00] Carano RA, Li F, Irie K, Helmer KG, Silva MD, Fisher M, Sotak CH. Multispectral analysis of the temporal evolution of cerebral ischemia in the rat brain. *J Magn Reson Imaging* 2000. 12:842–58.
- [Clark00] Clark CA, Le Bihan D. Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain. *Magn Reson Med* 2000. 44:852–859.
- [Clark01] Clark CA, Hedehus M, Moseley ME. Diffusion time dependence of the apparent diffusion tensor in healthy human brain and white matter disease. *Magn Reson Med* 2001. 45:1126–1129.
- [Conturo95] Conturo TE, McKinstry RC, Aronovitz J, Neil J. Diffusion MRI: precision, accuracy and flow effects. *NMR Biomed* 1995. 8:307–332.
- [Correia09] Correia MM, Carpenter TA, Williams GB. Looking for the optimal DTI acquisition scheme given a maximum scan time: are more b-values a waste of time? *Magn Reson Imaging* 2009. 27:163–75.
- [Cory90] Cory DG, Garroway A. Measurement of translational displacement probabilities by NMR: an indicator of compartmentation. *Magn Reson Med* 1990. 14:435–444.
- [Darrasse03] Darrasse L, Ginefri JC. Perspectives with cryogenic rf probes in biomedical MRI. *Biochimie* 2003. 85:915–37.
- [deBazelaire04] de Bazelaire CM, Duhamel GD, Rofsky NM, Alsop DC. MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: Preliminary results. *Radiology* 2004. 230:652–659.

- [Dirnagl99] Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999. 22:391–7.
- [Does03] Does MD, Parsons EC, Gore JC. Oscillating gradient measurements of water diffusion in normal and globally ischemic rat brain. *Magn Reson Med* 2003. 49:206–15.
- [Döpfert10] Döpfert J, Lemke A, Weidner A, Schad L. Investigation of prostate cancer using diffusion weighted IVIM imaging. *Proceedings of the ISMRM-ESMRMB 18th Annual Meeting, Stockholm 2010.* 2811.
- [Falangola08] Falangola MF, Jensen JH, Babb JS, Hu C, Castellanos FX, Di Martino A, Ferris SH, Helpert JA. Age-related non-gaussian diffusion patterns in the prefrontal brain. *J Magn Reson Imaging* 2008. 28:1345–50.
- [Gemmel09] Gemmel C, Eickhoff A, Helmstadter L, Riemann JF. Pancreatic cancer screening: state of the art. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009. 3:89–96.
- [Grebekov07] Grebenkov D. NMR survey of reflected brownian motion. *Rev of Mod Phys* 2007. 79:1077–1128.
- [Grenacher09] Grenacher L, Klauss M. Computed tomography of pancreatic tumors. *Radiologe* 2009. 49:107–23.
- [Griswold02] Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, Kiefer B, Haase A. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 2002. 47:1202–1210.
- [Gross69] Gross B, Kosfeld R. Anwendung der spin-echo-methode der messung der selbstdiffusion. *Messtechnik* 1969. 77:171–177.
- [Haacke97] Haacke EM, Lai S, Reichenbach JR, Kuppusamy K, Hoogenraad FG, Takeichi H, Lin W. In vivo measurement of blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging: a direct validation of the blood oxygen level-dependent concept in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp* 1997. 5:341–6.
- [Haacke99] Haacke EM, Brown RW, Thompson MR, Venkatesan R. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design.* J. Wiley & Sons, 1999.
- [Haken03] Haken H, Wolf HC. *Atom- und Quantenphysik: Einführung in die experimentellen und theoretischen Grundlagen.* Springer-Verlag, 2003.

- [Hanley83] Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983. 148:839–43.
- [Harkins09] Harkins KD, Galons JP, Secomb TW, Trouard TP. Assessment of the effects of cellular tissue properties on ADC measurements by numerical simulation of water diffusion. *Magn Reson Med* 2009. 62:1414–22.
- [Huff07] Huff S. Entwicklung und Optimierung von DTI-Messtechniken mit richtungsangepassten b-Werten und deren Applikation am Rückenmark. Diplomarbeit, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2007.
- [Hui08] Hui ES, Cheung MM, Qi L, Wu EX. Towards better MR characterization of neural tissues using directional diffusion kurtosis analysis. *Neuroimage* 2008. 42:122–34.
- [Huisman03] Huisman TA. Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiolog* 2003.
- [Istratov99] Istratov AA, Vyvenko OF. Exponential analysis in physical phenomena. *Rev Sci Instrum* 1999. 70:1233–1257.
- [Jensen05] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005. 53:1432–40.
- [Jensen10] Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed* 2010. 23:698–710.
- [Jensen11] Jensen JH, Falangola MF, Hu C, Tabesh A, Rapalino O, Lo C, Helpert JA. Preliminary observations of increased diffusional kurtosis in human brain following recent cerebral infarction. *NMR Biomed* 2011.
- [Johnson99] Johnson PT, Outwater EK. Pancreatic carcinoma versus chronic pancreatitis: dynamic mr imaging. *Radiology* 1999. 212:213–8.
- [Jones99] Jones DK, Horsfield MA, Simmons A. Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1999. 42:515–25.
- [Kim99] Kim T, Murakami T, Takahashi S, Okada A, Hori M, Narumi Y, Nakamura H. Pancreatic CT imaging: effects of different injection rates and doses of contrast material. *Radiology* 1999. 212:219–25.

- [Kingsley06] Kingsley PB. Introduction to diffusion tensor imaging mathematics: Part I. tensors, rotations, and eigenvectors. *Concepts in Magnetic Resonance Part A* 2006. 28A(2):101–122.
- [Kiselev07] Kiselev VG, Il'yasov KA. Is the "biexponential diffusion" biexponential? *Magn Reson Med* 2007. 57:464–9.
- [Kishimoto09] Kishimoto M, Tsuji Y, Katabami N, Shimizu J, Lee KJ, Iwasaki T, Miyake YI, Yazumi S, Chiba T, Yamada K. Measurement of canine pancreatic perfusion using dynamic computed tomography: Influence of input-output vessels on deconvolution and maximum slope methods. *Eur J Radiol* 2009.
- [Klapman08] Klapman J, Malafa MP. Early detection of pancreatic cancer: why, who, and how to screen. *Cancer Control* 2008. 15:280–7.
- [Klauss11] Klauss M, Lemke A, Grunberg K, Simon D, Re TJ, Wente MN, Laun FB, Kauczor HU, Delorme S, Grenacher L, Stieltjes B. Intravoxel incoherent motion MRI for the differentiation between mass forming chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Invest Radiol* 2011. 46:57–63.
- [Knight91] Knight RA, Ordidge RJ, Helpert JA, Chopp M, Rodolosi LC, Peck D. Temporal evolution of ischemic damage in rat brain measured by proton nuclear magnetic resonance imaging. *Stroke* 1991. 22:802–8.
- [Koh07] Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007. 188:1622–35.
- [Kuder10] Kuder TA. Messung des Diffusions-Kurtosis-Tensors mittels Magnetresonanztomographie zur Charakterisierung von Diffusionseinschränkungen. Diplomarbeit, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2010.
- [Kwong91] Kwong KK, McKinstrey RC, Chien D, Crawley AP, Pearlman J, BR R. Csf-suppressed quantitative single-shot diffusion imaging. *Magn Reson Med* 1991. 21:157–163.
- [Latour94] Latour LL, Svoboda K, Mitra PP, Sotak CH. Time-dependent diffusion of water in a biological model system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994. 91:1229–33.
- [Latt09] Latt J, Nilsson M, van Westen D, Wirestam R, Stahlberg F, Brockstedt S. Diffusion-weighted MRI measurements on stroke patients reveal water-exchange mechanisms in sub-acute ischaemic lesions. *NMR Biomed* 2009. 22:619–28.

- [Layer08] Layer KGDS G. Radiologische Diagnostik in der Onkologie, Band 2. Springer-Verlag, 2008.
- [Le Bihan88] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin M, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MRI imaging. *Radiology* 1988. 168:497–505.
- [Le Bihan93] Le Bihan D, Turner R, Douek P. Is water diffusion restricted in human brain white matter? an echo-planar NMR imaging study. *Neuroreport* 1993. 4:887–90.
- [Le Bihan06] Le Bihan PCAALF D. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006. 24:478–488.
- [Lee08] Lee SS, Byun JH, Park BJ, Park SH, Kim N, Park B, Kim JK, Lee MG. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: usefulness in characterizing solid pancreatic masses. *J Magn Reson Imaging* 2008. 28:928–36.
- [Lemke10] Lemke A. Diffusionsgewichtete Magnetresonanz-Tomographie am Pankreas: Entwicklung neuer Messverfahren und Evaluierung von Perfusionsseffekten. VDM Verlag Dr. Müller, 2010.
- [Lemke11] Lemke A, Weidner, A, Döpfert J, Dinter D, Schad L. Diffusion kurtosis imaging in prostate cancer. *Proceedings of the ISMRM-ESMRMB 19th Annual Meeting, Montreal 2011.* p45.
- [Liu07] Liu Y, D’Arceuil HE, Westmoreland S, He J, Duggan M, Gonzalez RG, Pryor J, de Crespigny AJ. Serial diffusion tensor MRI after transient and permanent cerebral ischemia in nonhuman primates. *Stroke* 2007. 38:138–45.
- [Lätt09] Lätt J, van Westen D, Nilsson M, Wirestam R, Ståhlberg F, Holtås S, Brockstedt S. Diffusion time dependent kurtosis maps visualize ischemic lesions in stroke patients. *Proceedings of the ISMRM-ESMRMB 17th Annual Meeting, Honolulu 2009.* p40.
- [Lu06] Lu H, Jensen JH, Ramani A, Helpert JA. Three-dimensional characterization of non-gaussian water diffusion in humans using diffusion kurtosis imaging. *NMR Biomed* 2006. 19:236–47.
- [Luciani08] Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Nhieu JT, Mallat A, Ruel L, Laurent A, Deux JF, Brugieres P, Rahmouni A. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion mr imaging–pilot study. *Radiology* 2008. 249:891–9.

- [Matsuki07] Matsuki M, Inada Y, Nakai G, Tatsugami F, Tanikake M, Narabayashi I, Masuda D, Arisaka Y, Takaori K, Tanigawa N. Diffusion-weighted MRI imaging of pancreatic carcinoma. *Abdom Imaging* 2007. 32:481–483.
- [Mitra93] Mitra K, Sen PN, Schwartz LM. Short-time behavior of the diffusion coefficient as a geometrical probe of porous media. *Phys Rev B* 1993. 47:8565–8574.
- [Mori S.06] Mori S ZJ. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006. 51:527–539.
- [Moseley90a] Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J. Early detection of regional cerebral ischemic injury in cats: evaluation of diffusion and  $T_2$ -weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990. 14:330–346.
- [Moseley90b] Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MRI imaging of acute stroke: correlation with  $T_2$ -weighted and magnetic susceptibility-enhanced mr imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990. 11:423–429.
- [Muraoka08] Muraoka N, Uematsu H, Kimura H, Imamura Y, Fujiwara Y, Murakami M, Yamaguchi A, Itoh H. Apparent diffusion coefficient in pancreatic cancer: characterization and histopathological correlations. *J Magn Reson Imaging* 2008. 27:1302–8.
- [Murphy93] Murphy BW, Carson PL, Ellis JH, Zhang YT, Hyde RJ, Chenevert TL. Signal-to-noise measures for magnetic resonance imagers. *Magn Reson Imaging* 1993. 11:425–8.
- [Neil92] Neil J, Ackerman JJ. Detection of pseudodiffusion in rat brain following blood substitution with perfluorocarbon. *Journal of Magnetic Resonance* 1992. 97:194–201.
- [Neil96] Neil JJ, Duong TQ, Ackerman JJ. Evaluation of intracellular diffusion in normal and globally-ischemic rat brain via  $^{133}\text{C}$ 's NMR. *Magn Reson Med* 1996. 35:329–35.
- [Neumann-Haefelin00] Neumann-Haefelin T, Kastrup A, de Crespigny A, Yenari MA, Ringer T, Sun GH, Moseley ME. Serial MRI after transient focal cerebral ischemia in rats: dynamics of tissue injury, blood-brain barrier damage, and edema formation. *Stroke* 2000. 31:1965–72.
- [Niendorf96] Niendorf T, Dijkhuizen RM, Norris DG, van Lookeren Campagne M, Nicolay K. Biexponential diffusion attenuation in various states of brain

- tissue: implications for diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Med* 1996. 36:847–57.
- [Orset07] Orset C, Macrez R, Young AR, Panthou D, Angles-Cano E, Maubert E, Agin V, Vivien D. Mouse model of in situ thromboembolic stroke and reperfusion. *Stroke* 2007. 38:2771–8.
- [Patt72] Patt SL, D SB. Water eliminated fourier transform NMR spectroscopy. *The Journal of Chemical Physics* 1972. 56:3182–3184.
- [Pekar92] Pekar J, Moonen CT, van Zijl PC. On the precision of diffusion/perfusion imaging by gradient sensitization. *Magn Reson Med* 1992. 23:122–9.
- [Pham10] Pham M, Helluy X, Braeuninger S, Jakob P, Stoll G, Kleinschnitz C, Bendszus M. Outcome of experimental stroke in C57Bl/6 and Sv/129 mice assessed by multimodal ultra-high field MRI. *Exp Transl Stroke Med* 2010. 2:6.
- [Pruessmann99] Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. Sense: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med* 1999. 42:952–962.
- [Purcell46] Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Review* 1946. 69:37.
- [Re11] Re TJ, Lemke A, Klauss M, Laun FB, Simon D, Grunberg K, Delorme S, Grenacher L, Manfredi R, Mucelli RP, Stieltjes B. Enhancing pancreatic adenocarcinoma delineation in diffusion derived intravoxel incoherent motion f-maps through automatic vessel and duct segmentation. *Magn Reson Med* 2011.
- [Reese03] Reese TG, Heid O, Weisskoff RM, Wedeen VJ. Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. *Magn Reson Med* 2003. 49:177–82.
- [Robitaille06] Robitaille LJ P M. *Ultra High Field Magnetic Resonance Imaging*. Springer-Verlag, 2006.
- [Schmitter07] Schmitter S. *Entwicklung von geräuscharmen Bildgebungstechniken für die funktionelle Magnetresonanztomographie*. 2007.
- [Schuier80] Schuier FJ, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. ischemic brain edema. *Stroke* 1980. 11:593–601.

- [Silva02] Silva MD, Omae T, Helmer KG, Li F, Fisher M, Sotak CH. Separating changes in the intra- and extracellular water apparent diffusion coefficient following focal cerebral ischemia in the rat brain. *Magn Reson Med* 2002. 48:826–37.
- [Stanisz05] Stanisz GJ, Odobina EE, Pun J, Escaravage M, Graham SJ, Bronskill MJ, Henkelman RM. T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3t. *Magn Reson Med* 2005. 54:507–512.
- [Stejskal65] Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurement: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965. 42:288–292.
- [Stepisnik81] Stepisnik J. Analysis of NMR self-diffusion measurements by a density matrix calculation. *Physica* 1981. 104B:350–364.
- [Takahara04] Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Caueren M. Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, stir and high resolution 3d display. *Radiat Med* 2004. 22:275–82.
- [Thoeny09] Thoeny HC, Binser T, Roth B, Kessler TM, Vermathen P. Noninvasive assessment of acute ureteral obstruction with diffusion-weighted MR imaging: a prospective study. *Radiology* 2009. 252:721–8.
- [Torrey56] Torrey HC. Bloch equations with diffusion terms. *Physical Review* 1956. 104:563.
- [Tsuji07] Tsuji Y, Yamamoto H, Yazumi S, Watanabe Y, Matsueda K, Chiba T. Perfusion computerized tomography can predict pancreatic necrosis in early stages of severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007. 5:1484–92.
- [Tuch04] Tuch DS. Q-ball imaging. *Magn Reson Med* 2004. 52:1358–72.
- [vanderToorn96] van der Toorn A, Dijkhuizen RM, Tulleken CA, Nicolay K. Diffusion of metabolites in normal and ischemic rat brain measured by localized  $^1\text{H}$  MRS. *Magn Reson Med* 1996. 36:914–22.
- [vanWesten10] van Westen D, Nilsson M, Sjunnesson H, Ståhlberg F, Wirestam R, Lätt J. Apparent kurtosis and fractional anisotropy potentially predicts tissue outcome in sub-acute stroke. *Proceedings of the ISMRM-ESMRMB 18th Annual Meeting, Stockholm 2010.* p2219.

- [Vlaardingerbroek03] Vlaardingerbroek MT, den Boer JA. *Magnetic Resonance Imaging: Theory and Practice*. Springer-Verlag, 2003.
- [Wang65] Wang JH. Self-diffusion coefficients of water. *J of Physical Chemistry* 1965. 69:4412.
- [Wirestam97] Wirestam R, Brockstedt S, Lindgren A, Geijer B, Thomsen C, Holtas S, Stahlberg F. The perfusion fraction in volunteers and in patients with ischaemic stroke. *Acta Radiol* 1997. 38:961–4.
- [Xing97] Xing D, Papadakis NG, Huang CL, Lee VM, Carpenter TA, Hall LD. Optimised diffusion-weighting for measurement of apparent diffusion coefficient (ADC) in human brain. *Magn Reson Imaging* 1997. 15:771–84.
- [Xu09] Xu J, Does MD, Gore JC. Sensitivity of MR diffusion measurements to variations in intracellular structure: effects of nuclear size. *Magn Reson Med* 2009. 61:828–33.
- [Zhang10] Zhang JL, Sigmund EE, Chandarana H, Rusinek H, Chen Q, Vivier PH, Taouli B, Lee VS. Variability of renal apparent diffusion coefficients: limitations of the monoexponential model for diffusion quantification. *Radiology* 2010. 254:783–92.

# Ein herzliches Dankeschön

an alle, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben!

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. Lothar Schad, der mir für die Durchführung dieser Arbeit volle Unterstützung und viel Freiraum zukommen ließ. Darüber hinaus habe ich durch ihn viel über die Präsentation der eigenen Arbeit und das strategische Vorgehen gelernt.
- Herrn Prof. Dr. Schlegel für die Begutachtung dieser Arbeit.
- Frederik Laun, der bei Fragen immer für mich da war und dessen Wissen mich immer wesentlich vorangebracht hat. Sein Engagement und seine Begeisterung für die Forschung steckten mich regelrecht an.
- Bram Stieltjes für die Hilfestellung bei medizinischen Fragen, das Verfeinern meiner Texte und die fruchtbaren Diskussionen. Neben der fachlichen Kompetenz war für mich persönlich die Freundschaft, die durch verschiedene Veranstaltungen wie nächtliche Skatrunden entstanden ist, noch wichtiger gewesen.
- Meinem jungen Padavan Jörg Döpfert für seine Hilfe bei den Matlabroutinen und die Diskussionen, aus denen ich selbst auch viel gelernt habe.
- Dirk Simon, Thomas Re und Tristan Kuder für die hervorragende Kooperation bei der Erstellung von Auswerteroutinen.
- Meinem Zimmerkollegen Sebastian Domsch und der gesamten CKM-Gruppe für die hervorragende Arbeitsatmosphäre und die ständige Hilfsbereitschaft.
- Saskia Grudzinski, Mareen Neumann und Saema Ansar von den „Neuros“ für ihr Engagement bei den Tiermodellen und den Histologien sowie Felix Hörner für die unzähligen gemeinsamen Stunden am Bruker-Scanner.
- Harald, Jens und Myrjam für das intensive Korrekturlesen meiner Doktorarbeit.

Mein abschließender und größter Dank gilt meiner Familie, die mich während meiner gesamten Studienzeit in vieler Hinsicht unterstützt hat und ohne die ich niemals so weit gekommen wäre.