

Aus dem Institut  
für Biometrie und Medizinische Informatik (IBMI)  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

# Realisierung und Anwendung der diffusionsgewichteten Bildgebung im Ultrahochfeld-Magnetresonanztomographen bei 7 Tesla

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. rer. medic.

(Doctor rerum medicarum)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg



vorgelegt von Ralf Lützkendorf

aus Querfurt

Magdeburg, den 31.07.2024

# Dokumentationsblatt

Verfasser: Ralf Lützkendorf

Titel: Realisierung und Anwendung der diffusionsgewichteten Bildgebung im Ultrahochfeld-Magnetresonanztomographen bei 7 Tesla

Seitenanzahl: 121; Abbildungen: 57; Tabellen: 11

Hochschule: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Jahr: 2024

Betreuer: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Johannes Bernarding

Fakultät: Medizinische Fakultät

## Kurzreferat

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie hat eine hohe Bedeutung in der medizinischen Diagnostik bei der Früherkennung von ischämischen Schlaganfällen. Die Weiterentwicklung zur Diffusions-Tensor-Bildgebung und zum sogenannten *high angular resolution diffusion imaging* ermöglicht zusätzlich den nicht invasiven Nachweis von Faserverbindungen im Gehirn durch Aufnahme von mehr als 256 Richtungen der Diffusion. Dies ist nicht nur für neue diagnostische Anwendungen, sondern auch für spezielle Operationsplanungen sowie für die Forschung von großem Nutzen. Neue Magnetresonanztomographen mit höheren Feldstärken, wie 3 Tesla und zunehmend 7 Tesla, bieten zusammen mit stärkeren Gradienten eine verbesserte Bildauflösung, führen jedoch zu vermehrten Artefakten, die durch höhere Wirbelströme und Magnetfeld-Inhomogenitäten verursacht werden. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Optimierung der Bildgebung bei 7 T und den Vergleich mit 3 T (unter Berücksichtigung verbesserter Hardware) von der Datenerfassung über die Vorverarbeitung und Nachauswertung bis zur Visualisierung der Ergebnisse. Durch den Einsatz von Multicore-Prozessoren und paralleler Verarbeitung kann die Datenauswertung beschleunigt werden. Die Optimierung der Methodik bei Hardware, Software, Auswertung und Visualisierung führte zu neuen Resultaten, darunter als wichtiges Ergebnis die Differenzierung des *Nervus trigeminus* im Hirnstamm und der Nachweis radialer Diffusion in der Grauen Substanz beim Menschen mittels sogenannten *fiber Orientation Distribution Functions*. Die Auflösung konnte bei 7 T bei gutem Kontrast auf maximal 1,0 mm isotrop erhöht werden, sodass auch sehr kleine Strukturen erkennbar sind.

## **Schlüsselwörter**

Diffusionsgewichtete Bildgebung, 7 Tesla, Ultrahochfeld-MRI

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1	<i>Zielsetzung der Arbeit</i> .....	7
1.1.1	Problemanalyse Hochfeld und Ultrahochfeld.....	8
1.1.2	Ausgangslage.....	9
1.2	<i>Grundlagen</i> .....	9
1.2.1	Anatomischer Hintergrund .....	9
1.2.2	Grundlagen der diffusionsgewichteten Magnetresonanz-Bildgebung.....	14
1.2.3	Einschränkungen der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie.....	28
<b>2</b>	<b>Methodenentwicklung und Optimierung (technische Ergebnisse)</b> .....	<b>33</b>
2.1	<i>Messprotokoll – Optimierung der Datenakquisition</i> .....	33
2.1.1	Gradientensysteme mit 40 mT/m und 70 mT/m.....	33
2.1.2	Vergleich von 8-/24- und 32-Kanal Kopfspulen.....	37
2.1.3	Spezielle DWI-Sequenzen.....	40
2.1.4	Vergleich der Auflösung und der Dauer der Messzeit .....	48
2.2	<i>Datenmanagement</i> .....	54
2.3	<i>Datenauswertung</i> .....	55
2.3.1	Auswertepipeline.....	55
2.3.2	FOD-basierte Segmentierung .....	60
2.3.3	Quantitativer Vergleich der FODs durch Berechnung der Winkel und Amplituden.....	61
2.3.4	Interpolation der Daten.....	62
2.4	<i>Beschleunigung</i> .....	66
2.4.1	Parallelisierung der Auswertung.....	66
2.4.2	Beschleunigung des Preprocessings .....	70
<b>3</b>	<b>Studienspezifische optimierte Methodik</b> .....	<b>71</b>
3.1	<i>Aufnahmeprotokolle Studie I und II</i> .....	71
3.2	<i>Datenverarbeitung</i> .....	73
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>76</b>
4.1	<i>Ergebnisse Studie I (graue und weiße Substanz des Ganzhirns)</i> .....	78
4.2	<i>Ergebnisse Studie II (Nervus trigeminus)</i> .....	87
<b>5</b>	<b>Diskussion und Ausblick</b> .....	<b>93</b>
5.1	<i>Diskussion Studie I</i> .....	94
5.2	<i>Diskussion Studie II</i> .....	96
5.3	<i>Einschränkungen und Ausblick</i> .....	97
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>102</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>104</b>

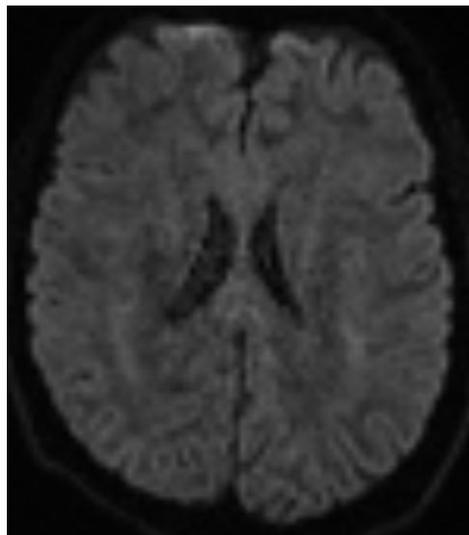
## Abkürzungsverzeichnis

API	Application Programming Interface
BA	Brodmann Areale
Bash	Bourne again shell
betpostX	Bayesian Estimation of Diffusion Parameters Obtained using Sampling Techniques
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
$B_0$	Stärke des Magnetfeldes in Tesla
CAIPIRINHA	Controlled aliasing in parallel imaging results in higher acceleration
CPU	Central Processing Unit
CSD	Constrained Spherical Deconvolution
CUDA	Compute Unified Device Architecture
D	Diffusionskoeffizient
DEC	Direction Encoded Color Map
DIZ	Datenintegrationszentrum
DWI	Diffusion Weighted Imaging
dMRI	Diffusion Weighted MRI
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EV	Eigenvalue Map
FA	Fractional Anisotropic Map
FMRIB	Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain
FOD	Fiber Orientation Distribution (Spherical Deconvolution)
fODF	Fiber Orientation Distribution Function
FSL	FMRIB Software Library
Git	Git
GPU	Graphics Processing Unit
HARDI	High Angular resolution diffusion-weighted imaging
LXC	Linux Containers
M1	Motorkortex
MIRACUM	Medical Informatics in Research and Medicine
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnet Resonanz Tomograph
MPRAGE	Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo
ODF	Orientation Distribution Function
QBI	Q-ball Imaging
RESOLVE	REadout Segmentation of Long Variable Echo trains
S1	Somatosensorischer Kortex
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SN	Substantia nigra (schwarze Substanz)
T	Tesla
TDI	Track Density Imaging
VTA	Area tegmentalis ventralis
ZOOPPA	ZOOMed imaging and Partially Parallel Acquisition
ZNS	Zentrales Nervensystem
$\gamma$	Gyromagnetisches Verhältnis
$\omega_0$	Larmorfrequenz

# 1 Einleitung

Im Bereich der nicht invasiven medizinischen In-vivo-MR-Bildgebung sind die Ultrahochfeld- und die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI bzw. dMRI) von starkem Interesse. In dieser Arbeit wird versucht, die DWI im Hoch- und Ultrahochfeld am Standort Magdeburg weiter zu entwickeln. Verschiedene Teilbereiche, darunter die Lagerung des Probanden, die technischen Anforderungen und Probleme bei der Bilderzeugung bis hin zur Datenauswertung, müssen dabei implementiert, getestet und optimiert werden. Dabei wurden folgende Fragestellungen beantwortet: Welche Hardwarekomponenten (Kopfspulen, Gradientenspulen, usw.) erzeugen die besten Ergebnisse für die DWI im Ultrahochfeld-MRT? Welche Sequenz ist optimal, um Hirnschnitte mit genügend hohem Signal-Rausch-Verhältnis und wenigen Verzerrungen in angemessener Zeit zu erzeugen? Wie können die vergleichsweise großen Datenmengen am sichersten und effizientesten transportiert bzw. übertragen werden? Welche Pre-processing-Schritte (Bewegungskorrektur, Wirbelstromkorrektur, Registrierung bei mehreren Mittelungen und Bewegung, etc.) sind für die 7T-DWI-Daten zu verwenden? Wie kann die Auswertung beschleunigt werden, um die Ergebnisse möglichst zeitnah bereitzustellen?

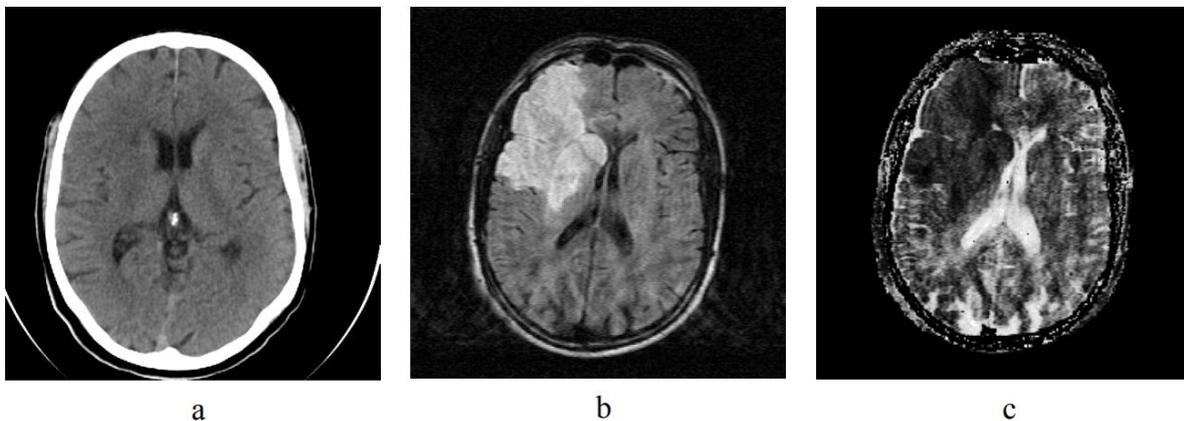
Im MR-Bild erscheinen Gebiete mit einem geringen Diffusionskoeffizienten und damit einer geringeren Bewegung und daraus resultierendem geringerem Signalverlust hell (hyperintens). In Gebieten mit hohem Diffusionskoeffizienten tritt ein höherer Signalverlust auf. Diese Gebiete erscheinen in einem diffusionsgewichteten Bild ( $b \neq 0$  s/mm) dunkel (hypointens).



**Abbildung 1.1:** Diffusionsgewichtetes Bild ( $B = 1000$  s/mm<sup>2</sup> 3T-Siemens Magnetom Prisma)

Das diffusionsgewichtete Bild zeigt hypointense Bereiche, die auf eine freiere Diffusion hinweisen. Im Gegensatz dazu deuten die hyperintensen Bereiche auf eine eingeschränkte Diffusion hin.

Aufgrund der differenzierten Darstellung der Gebiete werden MR-Diffusionsaufnahmen auch zur Erkennung von Arealen bei ischämischem Schlaganfall (apoplektischer Insult, ischämischer Infarkt) verwendet. In den Gebieten, in denen der Schlaganfall Gefäße verschlossen hat, sterben die Zellen nach kurzer Zeit wegen Sauerstoffmangel ab. Dadurch wird die molekulare Diffusion reduziert und die betroffenen Bereiche können mittels spezieller Messsequenzen heller (hyperintens) dargestellt werden. Sie grenzen sich auch bei kleineren Läsionen vom umliegenden Gewebe ab (**Abbildung 1.2**). Aus mehreren diffusionsgewichteten Aufnahmen kann als quantitativer Parameter der sogenannte ADC-Wert (*apparent diffusion coefficient*) berechnet werden (siehe Abschnitt 1.2.2 und **Abbildung 1.9**), der noch mehr Informationen über die betroffenen Areale gibt.



**Abbildung 1.2:** Ein Computertomogramm eines frischen ischämischen Infarktes (a) in der rechten Hemisphäre zeigt in dem betroffenen Bereich ein kleines hypodenses Gebiet. Das diffusionsgewichtete Spin-Echo-Bild (b) verdeutlicht dies weitaus besser. Die Darstellung des berechneten Diffusionskoeffizienten (ADC-Map, c) zeigt in der betroffenen Region eine Verringerung desselben. (zur Verfügung gestellt von Prof. Bernarding)

## 1.1 Zielsetzung der Arbeit

Der Standort Universitätsklinikum Magdeburg verfügt über eine Vielzahl an Magnetresonanztomographen verschiedener Stärken, die auch wissenschaftlich genutzt werden können. Das bietet die Möglichkeit, verschiedene Geräte unter unterschiedlichen Bedingungen zu testen. Zum einen stand ein Siemens Magnetom Trio 3 Tesla(3T) zur Verfügung, der später durch einen Siemens-3T-Prisma MRT ersetzt

wurde, und zum anderen ein Siemens-7Tesla(7T). Für die meisten klinischen Anwendungen, wie anatomische Aufnahmen oder funktionelle Messungen, gibt es etablierte Protokolle, die klinisch am 3T und 7T eingesetzt werden. Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie bei 7 T hingegen gestaltete sich zu Projektbeginn wesentlich schwieriger. Die Vorteile der 7T-Aufnahmetechnik, die durch die höhere Feldstärke entstehen, konnten so noch nicht genutzt werden. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie am 3T und am 7T durch die richtige Wahl der Hardware, der Messprotokolle, sowie der richtigen Kombination von Auswertalgorithmen zu verbessern und für Studien in der Forschung zu optimieren. Anhand von mehreren Teilprojekten soll dies aufgezeigt und belegt werden. Zu den Verbesserungen, die erreicht werden sollen, zählen nicht nur die optimierten Bilddaten, sondern auch die Optimierung von Verarbeitung, Datenhaltung und des Flusses der Daten unter Aspekten wie Zeit, Sicherheit und Datenschutz. Die entwickelte optimierte Methodik sollte dann für zwei umfangreichere Studien genutzt werden.

#### 1.1.1 Problemanalyse Hochfeld und Ultrahochfeld

In der vorliegenden Dissertation werden Magnetresonanztomographen mit einer höheren Feldstärke als der üblichen verwendet. Höhere Feldstärken haben veränderte Auswirkungen auf Probanden und die Bildgebung zur Folge. Um diese Probleme adressieren zu können, sollen in diesem Abschnitt ein paar der wichtigsten aufgelistet und aufgezeigt werden.

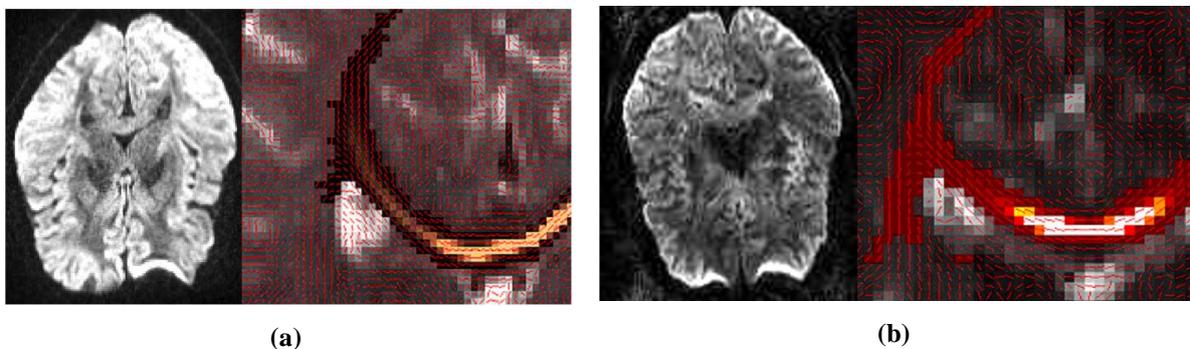
Ein wichtiger Punkt, der essenziell für die Gesundheit und Sicherheit von Patienten und Probanden ist, ist die erhöhte spezifische Absorptionsrate (SAR). Mit höherer Feldstärke und stärkeren Gradientenspulsen steigt der SAR-Wert, der aus Gesundheits- und Sicherheitsgründen limitiert ist. Dies muss bei der Verwendung und Optimierung von Sequenzen und Parametern beachtet werden. Durch höhere Radiofrequenz(RF)-Absorption bei höheren Feldstärken kann es lokal zu höheren Temperaturen kommen, was ebenfalls adressiert werden muss. Die intensiveren Felder führen zu verstärkten Suszeptibilitätseffekten, was in bestimmten Regionen zu ausgeprägteren Bildartefakten führt. Zudem werden Wirbelströme, sogenannte *eddy currents*, ebenfalls verstärkt und beeinträchtigen die Bildqualität. Der Bildkontrast wird durch eine Verlängerung der  $T_1$ -Relaxationszeit stark beeinflusst und erfordert eine Anpassung. Durch Erhöhung der Magnetfeldstärke kommt es auch zur Verstärkung der Inhomogenitäten im Feld, was wiederum zu Verzerrungen und Fehlinformationen im Bild führt. Darüber hinaus werden höhere Anforderungen an die Hardware des Scanners gestellt, was spezielle Upgrades und spezielle Ausrüstungen erfordert, wie zum Beispiel passende Send- und Empfangsspulen. Durch angepasste Hardware und Software muss letztendlich auch die Auswertung und Aufbereitung der Daten angepasst werden. Schließlich

sollten das bessere Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) und die höhere räumliche Auflösung insbesondere in der neurologischen Bildgebung zu potenziell besseren und detailreichen Bildern führen.

### 1.1.2 Ausgangslage

In diesem Abschnitt wird illustriert, wie sich die Daten zu Projektbeginn ohne Optimierung von Hardware, Software des MRT und Auswertesoftware dargestellt haben. Diese Daten bilden die Ausgangsbasis und den Untersuchungsgegenstand dieser Dissertation.

In der nachfolgenden Abbildung (Abbildung 1.3) sind die weltweit ersten diffusionsgewichteten Aufnahmen, die in Magdeburg am 7T-MRT erzeugt und zu verschiedenen Konferenzen präsentiert wurden, dargestellt. Die Daten weisen zum Teil Inhomogenitäten, starke Verzerrungen, starkes Rauschen und Auslöschungen auf.



**Abbildung 1.3:** Nicht optimierte Diffusionsbildgebung bei 3 T und 7 T

(a): Diffusionsgewichtetes Bild bei 3 T ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ), sechs Mittelungen; rechts: Repräsentativer Ausschnitt eines  $b_0$ -Bildes mit dyadischen Vektoren und einem Teil des Trakts der weißen Substanz des Corpus callosum (farbige Überlagerung). (Lützkendorf et al. 2007; Luetzkendorf et al. 2007)

(b): 7T-DWI-Daten: Diffusionsgewichtete Abbildung ( $b = 800 \text{ s/mm}^2$ ), 1 Mittelung (links). Repräsentativer Abschnitt eines  $b_0$ -Bildes mit dyadischen Vektoren und einem Teil des Tractus corticospinalis (Fasertraktographie, farbige Überlagerung) (mittig). Fasertraktografie des vorher gezeigten Datensatzes ( $b = 800 \text{ s/mm}^2$ ) (rechts) (Lützkendorf et al. 2007; Luetzkendorf et al. 2007)

## 1.2 Grundlagen

### 1.2.1 Anatomischer Hintergrund

In diesem Kapitel werden zunächst die für diese Arbeit notwendigen anatomischen Grundlagen des menschlichen Gehirns beschrieben. Dies sind vor allem die graue und weiße Substanz, insbesondere der motorische und somatosensorische Kortex und die Pyramidenbahn sowie der *Nervus trigeminus*.

Das zentrale Nervensystem (ZNS) ist ein wesentlicher Bestandteil des Nervensystems und besteht aus dem Gehirn und dem Rückenmark. Das Gehirn wird in die vier Hauptbereiche Großhirn, Zwischenhirn, Kleinhirn und Hirnstamm eingeteilt. Das Großhirn besteht aus zwei Hirnhälften, den Hemisphären, die durch neuronale Faserbündel, dem Balken (*Corpus callosum*), verbunden sind. Die Oberfläche der Großhirnhälften besteht aus der stark gefalteten grauen Substanz, der Großhirnrinde. Sie umgibt die weiße Substanz, die aus neuronalen Fasern besteht, die verschiedene Gebiete miteinander verbinden. Die Großhirnrinde wird in verschiedene Lappen eingeteilt (Frontallappen, Parietallappen, Okzipitallappen und Temporallappen).

Das Zwischenhirn besteht aus Thalamus, Hypothalamus mit Hypophyse, Subthalamus und Epithalamus. Das Kleinhirn besteht ebenfalls aus zwei Hemisphären. Zu den Aufgaben des Kleinhirns zählen die Steuerung von Bewegung, Koordination und Gleichgewicht, aber auch bei Funktionen zum unbewussten Lernen, dem Spracherwerb und dem sozialen Lernen ist es beteiligt.

Der Hirnstamm ist der evolutionär älteste Teil des Gehirns. Er besteht aus dem Mittelhirn, der Brücke (*Pons*), und dem Nachhirn (*Medulla oblongata* bzw. verlängertes Rückenmark). Er ist u. a. für Reflexe, motorische Verschaltungen und Sinneseindrücke verantwortlich. Außerdem kreuzen sich hier die Nervenfaserbündel der beiden Körperhälften. Die unbewussten Körperfunktionen, wie Herzschlag, Atmung und Stoffwechsel werden von ihm gesteuert. Er ist auch für das Auslösen von wichtigen Reflexen, wie dem Lidschluss, dem Schlucken und dem Husten verantwortlich. Der primäre Motorkortex, der primäre somatosensorischer Kortex sowie der *Nervus trigeminus*, werden weiter unten ausführlicher beschrieben.

### *Graue Substanz*

Die graue Substanz (*Cortex cerebri*) ist eine dünne Schicht von Nervenzellen, die über der weißen und der tiefgelegenen grauen Substanz (*deep gray matter*) des Großhirns (*Telecephalon*) liegt. Beim erwachsenen Menschen ist die graue Substanz komplex und stark gefaltet und teilt sich in Gyri (Windungen), Fissurae (Spalten) und Sulci (Furchen) ein. Die durchschnittliche Schichtdicke beträgt 2,5 mm. Während die graue Substanz am *Sulcus calcarinus* 2 mm dick ist, weist sie im präzentralen Gyrus eine Dicke von bis zu 4 mm auf. Lokal variiert die Dicke ebenso: Die graue Substanz ist am Fuße des Gyrus dünner, weniger als 2 mm, und am Scheitel (*crown*, Krone) etwas dicker (3–4 mm) (Kabani et al. 2001; Jones et al. 2000). Die graue Substanz ist extrem dicht organisiert, wobei kortikale Neuronen mit mindestens 1000 anderen Neuronen verbunden sind. Es gibt relativ kurze Faserbündel, die die Verbindung zu naheliegenden Regionen herstellen, aber auch sehr lange Faserbündel, die entfernte Regionen verknüpfen. Die ipsilateralen Fasern verbinden hierbei die graue Hirnsubstanz mit Regionen in derselben Hirnhälfte

und die kommissuralen Fasern mit Regionen der entgegengesetzten Hirnhälfte. Die sogenannten Projektionsfasern verbinden die Hirnrinde mit den subkortikalen Regionen (Gray und Lewis 1918).

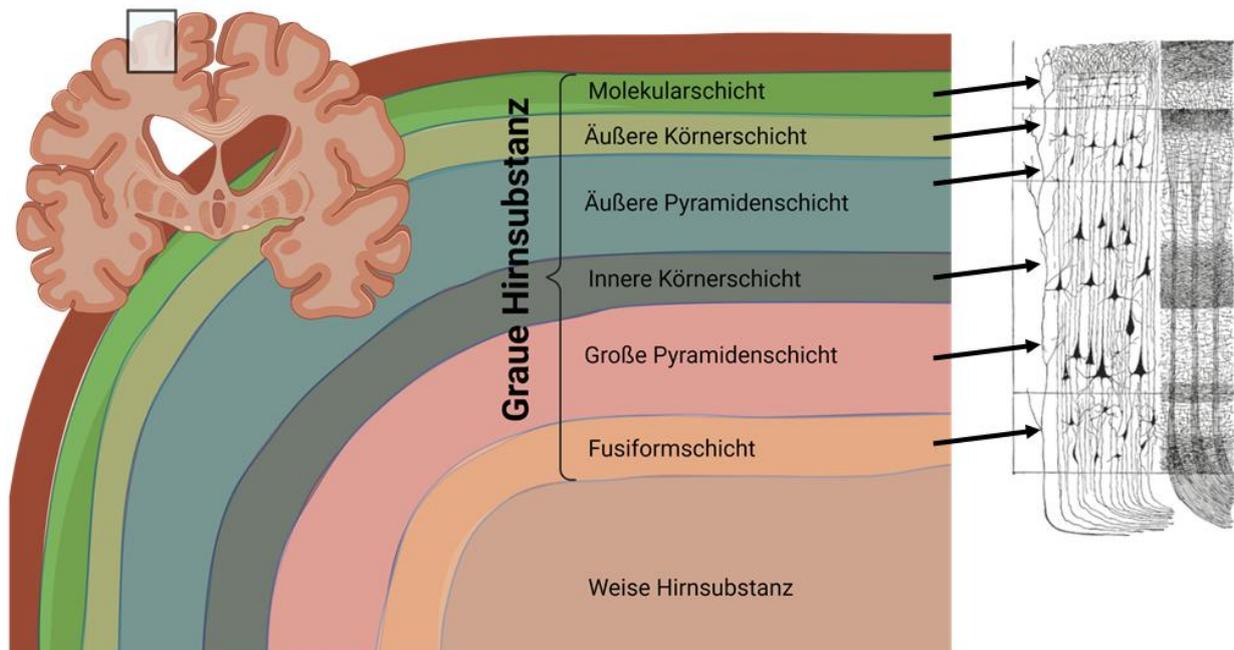
#### *Verschiedene Zelltypen und ihre Funktion im Nervensystem*

Die weiße Substanz besteht aus den myelinisierten Fasern der Neuronen. Die graue Substanz enthält das Soma der neuronalen Zellen, sowie Dendriten, nicht myelinisierte Axone und auch myelinisierte Axone, aus Neuroglia und Kapillare. Die Neuroglia bestehen nicht aus Neuronen, sondern bilden das Stützgewebe für die Neurone und unterstützen deren Nährstoffversorgung.

Man teilt Neurone aufgrund ihres Aufbaus, ihrer Funktion und Lage in Pyramidenzellen, Körnerzellen und Interneurone ein. Die Pyramidenzellen sind pyramidenförmig und liegen meist mit der spitzen Seite zur Kortexoberfläche. Die Pyramidenzelle ist eine efferente Zelle, die Glutamat als Neurotransmitter verwendet. Ein Beispiel für diese Zellart sind die Betzschen Riesenzellen des Motorkortex. Sie reichen vom Motorkortex bis zum Rückenmark (Pyramidenbahn). Die Körnerzellen verwenden ebenfalls Glutamat, sind aber afferente Zellen und empfangen Informationen aus anderen Hirnarealen. Körnerzellen werden oft auch als modifizierte Pyramidenzellen bezeichnet. Sehr häufig im Kortex vorkommend sind die Interneurone. Sie verlassen den Kortex nicht und sind nur für die inneren Verschaltungen zwischen den Neuronen zuständig.

#### *Schichtung der grauen Substanz*

Die graue Substanz besteht aus verschiedenen Schichten (Abbildung 1.4), die durch die vorkommenden Zelltypen bestimmt werden. Von außen nach innen werden bis zu sechs Laminae unterschieden. Die Lamina I ist im Vergleich zu anderen Schichten sehr zellarm. Sie besteht hauptsächlich aus Fasern und einigen wenigen Interneuronen. Das bedeutendste Faserbündel ist der sogenannte Exner-Streifen. Hauptbestandteil der Lamina II bilden bedornete Sternzellen und kleinere Interneuronen. Lamina III besteht aus den kleinen Pyramidenzellen und verschiedenen Fasern. Hervorzuheben ist dabei der Kaes-Bechterew-Streifen. Lamina IV besteht aus den größeren Sternzellen, die afferent Informationen aus anderen Hirnarealen empfangen. Diese Schicht der grauen Substanz ist in Arealen wie dem visuellen Kortex und dem sensiblen Kortex besonders stark, im Hörkortex dagegen schwächer ausgeprägt und beinhaltet das äußere Band von Baillarger, das in der Sehrinde am stärksten ausgeprägt ist und Gennari-Streifen genannt wird. Lamina V besteht im Wesentlichen aus großen Pyramidenzellen und dem inneren Band von Baillarger und ist hauptsächlich verantwortlich für das Senden von Informationen aus dem Kortex heraus. Ein Beispiel hierfür ist der bereits erwähnte Motorkortex mit den Betzschen Riesenzellen, die bis zum Rückenmark führen. Lamina VI besteht aus verschiedenen Arten von Pyramidenzellen, bedorneten Sternzellen und Interneuronen und bezeichnet den Abschluss der Großhirnrinde nach innenliegend (Jacobson et al. 2018).



**Abbildung 1.4:** Übersicht des Aufbaus der grauen Substanz (links: schematische Ansicht, selbst erstellt mit BioRender.com; rechts: von Gray und Lewis (1918))

### *Vertikale Aufteilung der grauen Substanz*

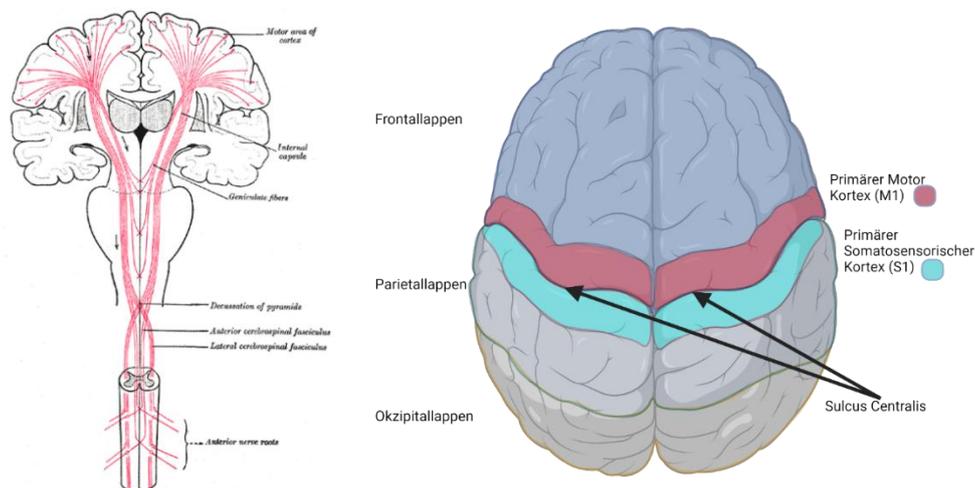
Neben der Aufteilung der grauen Substanz in verschiedene Schichten gibt es auch eine vertikale Aufteilung in verschiedene Säulen. In den primären sensorischen Arealen sind diese durch dicht angeordnete und intern stark verbundene Säulen besonders ausgeprägt und liegen meist orthogonal zu den Laminae 2 bis 6 (Mountcastle 1997). Sie bilden elementare Verarbeitungsmodulare des Kortex. Diese Module haben unterschiedliche Durchmesser von 300–600 µm und bestehen wiederum aus kleineren Säulen, die sich aus den beschriebenen Zelltypen (Zell Phänotypen) zusammensetzen. Sie sind durch kurze Fasern miteinander verbunden und weisen eine komplexe Struktur auf (Rakic 1995a, 1995b).

### *Weißer Substanz*

Die weiße Substanz, auch *Substantia alba* genannt, liegt unterhalb der grauen Substanz und besteht aus neuronalen Fasern, die für die Verbindung der einzelnen Hirnareale untereinander sowie mit dem peripheren Nervensystem zuständig sind. Die weiße Farbe ist ein Resultat der umhüllenden Myelinscheiden bzw. Gliazellen. Im Rückenmark kommt neben der grauen Substanz ebenfalls weiße Substanz vor. Hier liegt die weiße Substanz jedoch außen an der grauen Substanz an.

## Motorische Bahn und motorischer Kortex

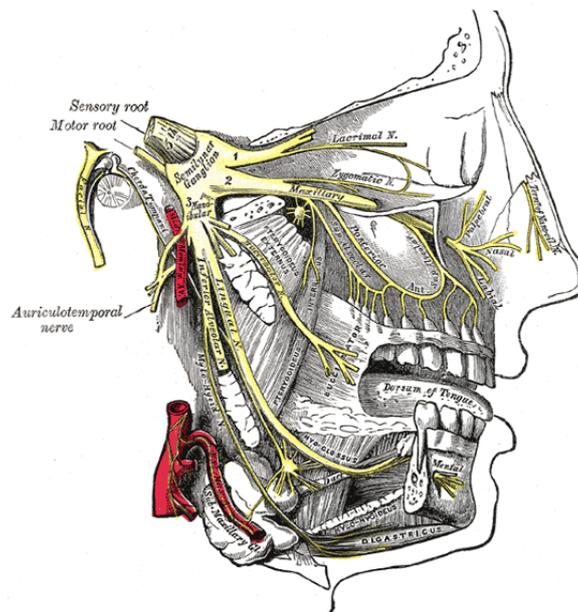
Für die willkürlichen Bewegungen (Motorik) und die sensible Wahrnehmung (Sensorik) sind die verschiedenen Anteile der motorischen und der somatosensorischen Rinde zuständig. Das Zusammenspiel der motorischen und sensorischen Leitungen wird auch als Sensomotorik bezeichnet. Beide Anteile befinden sich aneinander anliegend im Frontallappen und im Parietallappen, welche durch die Zentralfurche (*Sulcus centralis*) getrennt sind. Der sensorische Teil liegt okzipital der Zentralfurche im *Gyrus postcentralis* (Brodmann-Areale 1 bis 3) und ist verantwortlich für die Verarbeitung sensorischer Informationen wie Berührung, Temperatur und Schmerz, während die primärmotorischen und prä-supplementären Anteile (SMA) rostral der Zentralfurche im *Sulcus precentralis* (Brodmann-Areal 4) liegen und für die Planung, Kontrolle und Ausführung willkürlicher Bewegungen zuständig sind. Im Motorkortex sind hauptsächlich die Zellkörper der kleinen Pyramidenzellen und einige große Pyramidenzellen (Betzche Riesenzellen) vorzufinden. Die Axone der Zellen verlassen den Motorkortex und ziehen kaudal durch die interne Kapsel (*Capsula interna*) und weiter durch die Hirnstiele (zerebrale Pedunkel) in den Hirnstamm und in die anteriore *Medulla oblongata*. Hier bilden sie die medullären Pyramiden. Danach kreuzen sich die meisten Fasern (min. 80 %) und wechseln die Seite (Pyramidenkreuzung (*pyramidal decussation*)). Die Axone verlaufen in der weißen Substanz des Rückenmarks, und bilden abschließend das periphere Nervensystem (Abbildung 1.5).



**Abbildung 1.5:** Motorkortex, sensorischer Kortex und Pyramidenbahn

Links: Axiale schematische Ansicht des Hirns mit farblichen Kennzeichnungen der verschiedenen Lappen, des primären motorischen Kortex (rot), sowie des primären somatosensorischen Kortex (türkis)  
Rechts: Koronale Ansicht der Pyramidenbahn (Gray und Lewis 1918). (adaptiert von (Jacobson et al. 2018), erstellt mit BioRender.com).

Der *Nervus trigeminus*, auch „Drillingsnerv“ genannt, ist der fünfte Hirnnerv (Abbildung 1.6). Er tritt direkt aus dem Pons aus, besteht aus sensiblen und motorischen Fasern und teilt sich in drei Hauptäste auf. Die drei Äste sind zum einen der sogenannte Augenast (*Nervus ophthalmicus*, V1), der Oberkieferast (*Nervus maxillaris*, V2) und der Unterkieferast (*Nervus mandibularis*, V3). (Trepel 2021; Gray und Lewis 1918)



**Abbildung 1.6:** *Nervus trigeminus* (Gray und Lewis 1918)

Die Nervenfasern des *Nervus trigeminus* sind für die sensible Versorgung des gesamten Gesichtsbereichs mit Nase, Mund, Augenhöhlen und Ober- und Unterkiefer verantwortlich. Dabei werden Haut, Muskeln, Drüsen, Knochen und Zähne versorgt.

### 1.2.2 Grundlagen der diffusionsgewichteten Magnetresonanz-Bildgebung

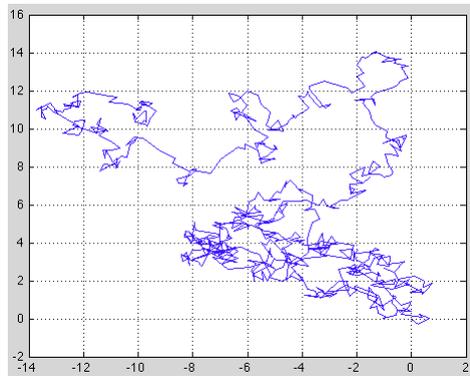
Um später die optimierte Methodik und die angewendeten Techniken zu verstehen, werden in diesem Abschnitt kurz die Grundlagen, Begriffe, Verfahren sowie Auswerte- und Visualisierungstechniken der MRT beschrieben und erklärt (Brown und Semelka 2011; Weishaupt et al. 2006).

#### *Mathematisch physikalische Grundlagen*

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie ist begründet auf der Tatsache, dass sich Moleküle in Flüssigkeiten bewegen. Das geschieht nicht nur aufgrund von Druckunterschieden, wie sie in

den Blutgefäßen durch das Pumpen des Herzens entstehen, sondern auch durch einen thermodynamischen Prozess auf Molekülebene. Dieser temperaturabhängige physikalische Prozess wird nach seinem Entdecker Robert Brown als brownische Molekularbewegung bezeichnet. Es handelt sich hierbei um eine Teilchenbewegung die in Flüssigkeiten und Gasen stattfindet, wie z. B. die Bewegung von Molekülen aufgrund von Konzentrationsunterschieden (Abbildung 1.7).

Dabei befinden sich zwei Regionen, z. B. im menschlichen Körper, getrennt durch eine Membran nicht im Gleichgewicht, was eine Bewegung der Moleküle von der Region mit hoher Konzentration in Richtung der Region mit einer niedrigeren Konzentration verursacht. Auch ohne Membran findet dieser Vorgang statt. Im Körper des Menschen ist dieser Prozess lebensnotwendig, da er für den Transport von Gasen, Flüssigkeiten und Nährstoffen zu den Zellen bzw. von den Zellen weg verantwortlich ist.



**Abbildung 1.7:** Eigene Simulation der brownischen Molekularbewegung mithilfe von Matlab (The MathWorks Inc. 2022)

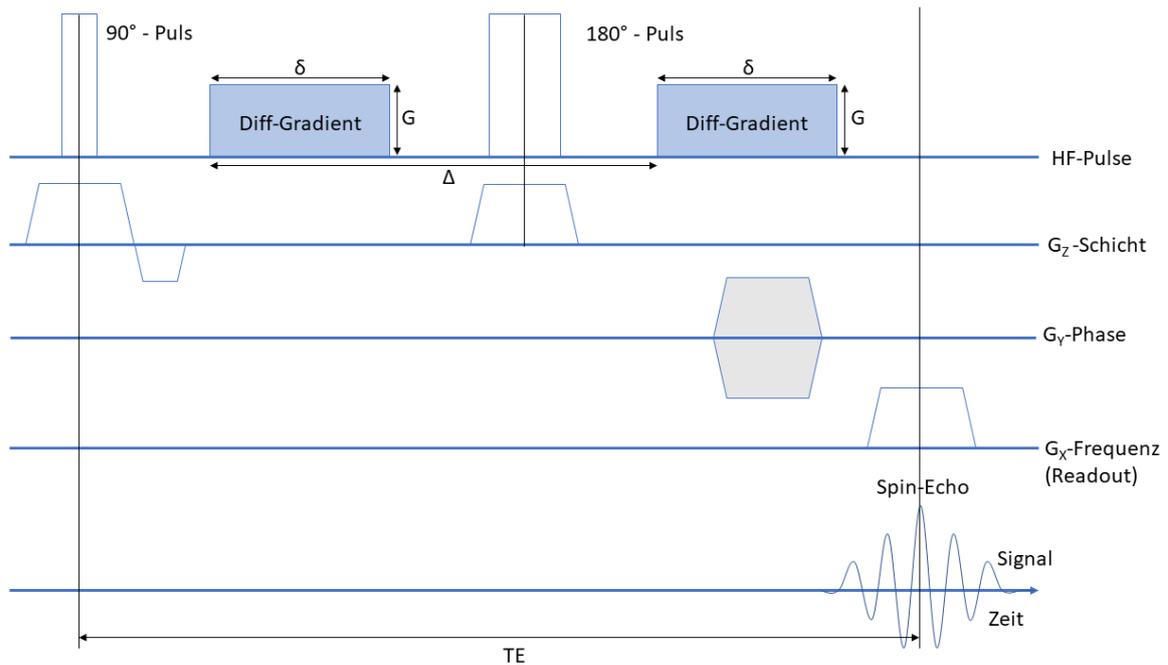
Ein Merkmal, mit dem die Diffusion beschrieben werden kann, ist der Diffusionskoeffizient ( $D$ ). Er beschreibt, wieviel Flüssigkeit pro Sekunde transportiert wird ( $D = \text{mm}^2/\text{s}$ ). Bei der MR-Bildgebung wird sich die Diffusion zunutze gemacht, indem der Effekt ausgenutzt wird, dass sich während der Messung stark bewegende Teilchen von den Gradienten anders beeinflusst werden, als Teilchen mit geringerer oder ohne Bewegung. Wasserstoffprotonen werden durch die Gradienteneinstrahlung außer Phase gebracht. Bewegte Wasserstoffprotonen rephasieren im Laufe der Echo-Zeit ( $TE$ ) nicht mehr vollständig und geben somit weniger Signal zurück. Es entsteht ein Signalverlust, der in den Bildern erkennbar ist (siehe Formel 1.1).

$$S(b) \propto S_0 \cdot \exp^{-bD}$$

1.1

Diese Formel bezieht sich auf den Signalabfall im MRT:  $S(b)$  repräsentiert das Signal, gebildet aus der zugrundeliegenden Messsequenz (meist eine  $T_2$ -gewichtete Basis-Messsequenz  $S_0$ ) und einem multiplikativen Faktor, der das Signal exponentiell zur Diffusion  $D$  und dem  $b$ -Faktor abschwächt.  $D$  ist der Diffusionskoeffizient, der für jedes Gewebe bzw. jeden Stoff unterschiedlich sein kann.

Das Signal kann im einfachsten Fall mit der Stejskal-Tanner-Sequenz (Abbildung 1.8) gemessen werden. Diese Sequenz enthält zwei symmetrische Diffusionsgradienten, um Spins zuerst zu dephasieren und nach einer bestimmten Zeit wieder zu rephasieren. Nach dem ersten 90-Grad-Puls wird das erste Gradientenfeld so eingeschaltet, dass die Magnetfeldstärke in einer bestimmten Richtung variiert. Die präzedierenden Kerne in dieser Richtung erfahren eine Änderung ihrer Resonanzfrequenz und damit ihrer Phase. Anschließend wird der 180-Grad-Puls angewendet, der die Spinrichtungen umkehrt. Danach wird ein identisches Gradientenfeld geschaltet, welches die Teilchen wieder in Phase bringt. Das Signal erreicht aber nur für die Protonen, die sich nicht bewegt haben, das Maximalsignal. Überall sonst ist die Rephasierung unvollständig und das Signal wird kleiner als der Maximalwert. Um die Abschwächung quantitativ zu bestimmen, müssen mindestens zwei (oder mehr) Messungen mit verschiedenen Diffusionswichtungen, optional auch ohne Diffusionswichtung ( $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ), durchgeführt werden.



**Abbildung 1.8:** Stejskal-Tanner-Sequenz-Schema. Der Flipwinkel ist ein Einstellungsparameter und bestimmt die initiale Auslenkung der longitudinalen Spinkomponenten. In der Stejskal-Tanner-Sequenz beeinflusst der Flipwinkel die Empfindlichkeit der Messung gegenüber Diffusionseffekten und der resultierenden Signalintensität. Die x-, y- und z-Gradienten dienen der Ortskodierung und ermöglichen die räumliche Auflösung des Bildes. Durch die Anpassung des Flipwinkels können spezifische Kontrasteigenschaften hervorgehoben werden, was entscheidend für die präzise Diffusionsmessung ist.

Wie empfindlich die Sequenz auf die Teilchenbewegung reagiert, wird durch die Stärke der Diffusionswichtung (gegeben durch den b-Faktor) bestimmt. Einen höheren b-Wert und damit eine höhere Empfindlichkeit kann unter anderem durch eine Erhöhung der Gradientenamplitude und/oder durch länger anhaltende Gradienten erreicht werden (siehe Formel 1.2). In der Regel wird bei mehreren Messungen das Timing konstant gelassen und nur die Amplitude variiert.

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad 1.2$$

Gleichung 1.2 beschreibt den Diffusionswichtungsfaktor b. Dabei ist  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis, G die Amplitude der Gradienten (Gradientenstärke),  $\delta$  repräsentiert die Dauer der Diffusionsgradientenpulse und  $\Delta$  ist die Gesamtdauer zwischen der Anwendung der Diffusionsgradientenpulse.

$$\frac{S}{S_0} = \exp\left[-\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) D\right] \quad 1.3$$

Daraus ergibt sich Gleichung 1.3. Sie zeigt, wie der Diffusionswichtungsfaktor  $b$  von den experimentellen Parametern abhängt.

#### *Apparent Diffusion Coefficient (ADC)*

In biologischen Geweben haben außer der physikalischen Diffusion weitere bewegungsrelevante Effekte wie z. B. Mikroperfusion einen Einfluss auf das Signal. Daher wird der gemessene Diffusionskoeffizient meist als sogenannter scheinbarer Diffusionskoeffizient (*apparent diffusion coefficient (ADC)*) bezeichnet.

$$\frac{S}{S_0} = \exp^{-b \cdot ADC} \quad 1.4$$

Die Gleichung 1.4 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Diffusionswichtungsfaktor  $b$ , dem scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) und dem Verhältnis von gemessenem Signal zum Ausgangssignal. Dieser wichtige Zusammenhang in der Diffusionsbildgebung ermöglicht es, Informationen über die mikroskopische Bewegung von Wassermolekülen in biologischem Gewebe zu gewinnen.

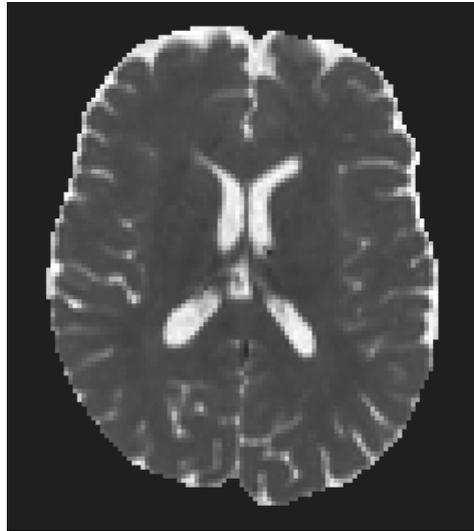
Gleichung 1.6 zeigt die Berechnung des ADC in einem bestimmten Voxel (Volumenelement) am Ort  $(x, y, z)$  als Funktion der Diffusionswichtung ( $b$ -Faktoren) mithilfe von zwei Messungen.

$$ADC = \frac{\ln \left[ \frac{S_1(x, y, z)}{S_2(x, y, z)} \right]}{(b_2 - b_1)} \quad 1.5$$

Für mehrere Messungen kommt Formel 1.6 zum Tragen. Hier wird der ADC durch die Steigung der gefitteten Gerade bestimmt.

$$ADC(x, y, z) = \frac{\ln \left[ \frac{S}{S_0} \right]}{(b - b_0)} \quad 1.6$$

Im daraus resultierenden ADC-Bild erscheinen die Gebiete mit freier Diffusion und damit hohen ADC-Werten hyperintens (hell). Gebiete, in denen die Diffusion durch Zellstrukturen des Gewebes behindert wird, haben niedrige ADC-Werte und stellen sich im Bild hypointens (dunkel) dar (Abbildung 1.9).



*Abbildung 1.9: Apparent Diffusion Koeffizient (ADC), aufgenommen bei 3 T und einer 80mT/m-Gradientenspule. Hypotense Bereiche zeigen eine geringe Diffusion als hypertense Gebiete (höhere Diffusion).*

Erschwerend für die Diffusionsmessungen ist die starke Richtungsabhängigkeit der Gewebe im Hirn. Durch die weiße Substanz beispielsweise ziehen sich lange Faserbündel, die oft nur in eine Richtung führen. Aus diesem Grund unterscheiden sich die diffusionsgewichteten Bilder stark in Abhängigkeit von der Richtung der Diffusionsgradienten.

Orthogonal zu den Faserbündeln ist die Diffusion stark eingeschränkt, da die freie Weglänge geringer ist als parallel zu den Fasern. Dieses Verhalten wird anisotrope Diffusion genannt. Im Gegensatz dazu findet in Voxeln, in denen sich die Moleküle von Nervenfasern und anderen Geweben unabhängig in alle Richtungen gleichmäßig ausbreiten können, eine isotrope Diffusion statt, wie es zum Beispiel in den Ventrikeln der Fall ist.

Der ADC hat als Vorteil, dass er als quantitativer Parameter unabhängig von spezifischen Messsequenzen und Geräteparametern ist. Er kann z. B. zum Vergleich verschiedener Untersuchungen an unterschiedlichen Scannern genutzt werden (Bernarding et al. 2000). Dabei deuten niedrige ADC-Werte auf eine eingeschränkte Wasserbewegung hin, und hohe ADC-Werte auf eine relativ freie Bewegung der Wassermoleküle (Brown und Semelka 2011).

### *Bipolare und monopolare Gradienten in diffusionsgewichteten Sequenzen*

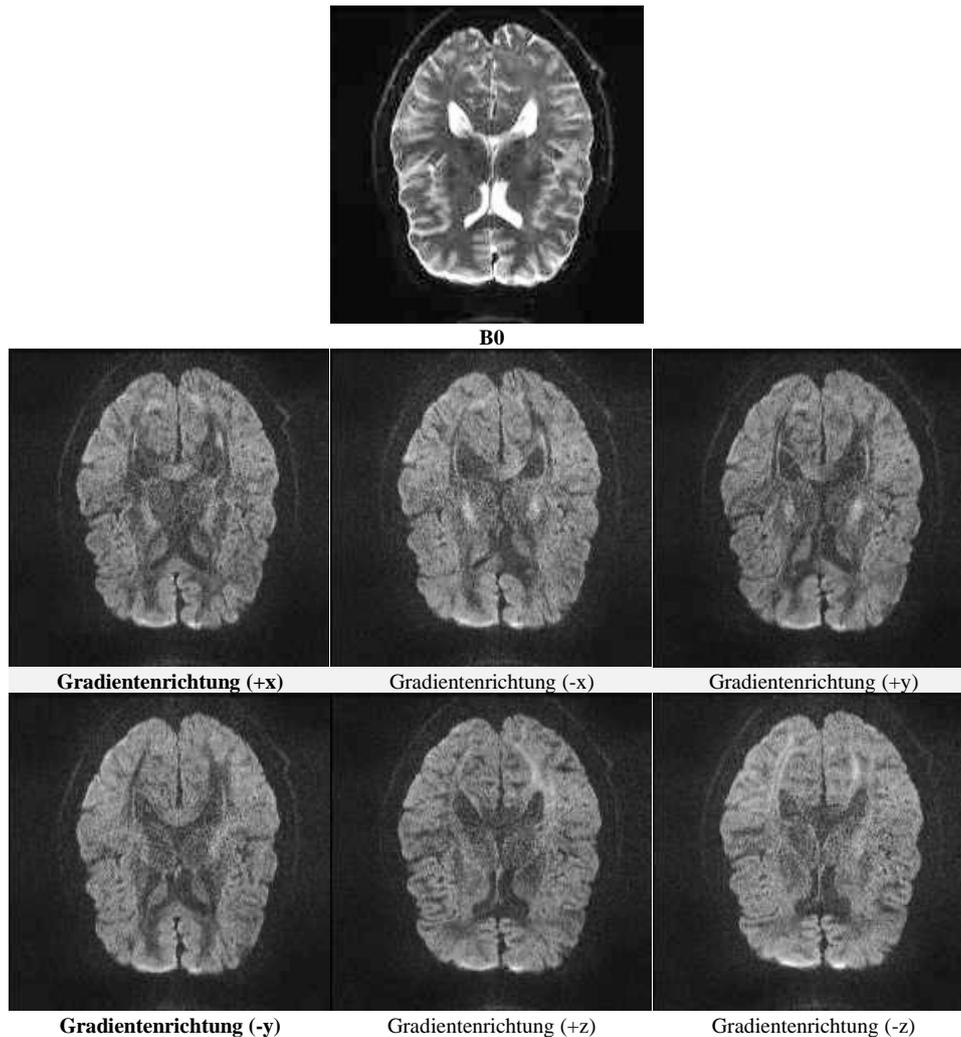
Bei der bipolaren Gradientenkonfiguration haben die Gradienten bei vergleichbaren Amplituden wechselnde Polaritäten (positiv und negativ). Im Gegensatz dazu haben bei der monopolaren Konfiguration beide Gradienten das gleiche Vorzeichen, wirken aber entgegengesetzt, da durch die Spinumkehr durch den mittleren 180°-Puls das Vorzeichen bereits umgekehrt wurde. Eine Variation dieser Technik ist die Monopolar-Plus-Methode, die 2010 von Morelli (Morelli et al. 2010) vorgestellt wurde. Hierbei sind die Gradienten grundsätzlich monopolar ausgerichtet, jedoch ist ein Teil des zweiten Gradienten abgeschnitten und mit entgegengesetzter Amplitude angeordnet. Diese Modifikation hilft dabei, die Wirbelströme (*eddy currents*) und damit die verursachten Bildverzerrungen zu reduzieren.

### *EPI – Echo-Planar-Imaging*

Echo-Planar-Imaging (EPI) ist eine Schlüsseltechnologie in der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI), die es ermöglicht, schnelle und effiziente Bildaufnahmen zu erstellen. Diese Technik ist besonders vorteilhaft, da sie eine gesamte Schicht in einem einzigen Schuss ermöglicht, was die Scanzeit erheblich verkürzt. EPI nutzt schnelle Wechsel der Gradientenfelder, um den gesamten k-Raum in kürzester Zeit zu erfassen. Ein großer Vorteil von EPI in der DWI ist die Reduzierung von Bewegungsartefakten. Da die Bilder sehr schnell aufgenommen werden, sind sie weniger anfällig für Verzerrungen durch Patientenbewegungen, was besonders wichtig für genaue Diffusionsmessungen ist. Ein weiterer Vorteil ist die Fähigkeit von EPI, hochaufgelöste diffusionsgewichtete Bilder zu erzeugen, die eine detaillierte Darstellung der Gewebestrukturen ermöglichen. Trotz ihrer Vorteile geht EPI auch mit einigen Herausforderungen einher, wie die Anfälligkeit für Suszeptibilitätsartefakte, die insbesondere in Bereichen mit Gewebe-Luft-Grenzen auftreten können. Diese Artefakte können jedoch durch den Einsatz von Parallelbildgebung und anderen Techniken zur Bildoptimierung minimiert werden. Damit bietet EPI in der DWI eine gute Balance zwischen Bildqualität und Aufnahmegeschwindigkeit, was sie zu einer unverzichtbaren Technik in der Klinik und der Forschung macht (Mansfield 1977; Le Bihan 2003).

### *DTI – Diffusions-Tensor-Imaging*

Der Diffusionstensor wird berechnet, um die Richtungsabhängigkeit in den Bildern deutlicher nachweisen zu können und je Voxel eine favorisierte Richtung zu erkennen (Le Bihan et al. 2001; Jellison et al. 2004). Für die Berechnung des Tensors werden mindestens sieben Datensätze erhoben, wobei eine Aufnahme ohne Diffusionswichtung, sowie sechs Aufnahmen mit Diffusionswichtung erfolgen. Bei den sechs gewichteten Datensätzen werden die Diffusionsgradienten in wechselnde Raumrichtungen geschaltet (+x, -x; +y, -y; +z, -z) (Abbildung 1.10).



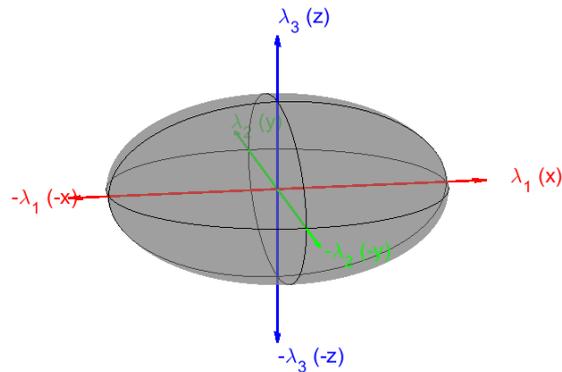
**Abbildung 1.10:** Prinzip der Datenaufnahme bei der Diffusionsbildgebung mit Auflösung der Diffusionsrichtungen (Diffusions-Tensor-Bildgebung).

Es wird zunächst ein Bild ohne Diffusionswichtung ( $B_0$ ) erstellt. Anschließend werden durch unterschiedliche Kombinationen der  $x$ -,  $y$ -,  $z$ -Diffusionsgradienten verschiedene Diffusionsrichtungen aufgenommen (hier exemplarisch sechs Richtungen,  $+x$ ,  $-x$ ,  $+y$ ,  $-y$ ,  $+z$ ,  $-z$ ).

Nachdem in sechs Raumrichtungen Daten aufgenommen wurden, lässt sich die Diffusion von Wasser in Geweben mithilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) analysieren. Der Diffusionstensor  $D$  (siehe Gleichung 1.7) ist eine Matrix, die die unterschiedlichen Diffusionseigenschaften des Gewebes in verschiedene Richtungen beschreibt.

$$D = \begin{bmatrix} D_x & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_y & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_z \end{bmatrix} \quad 1.7$$

Die Eigenwerte des Tensors werden mit  $\lambda_{1,2,3}$  bezeichnet. Wird der Diffusionstensor (Gleichung 1.7) in einem 3d-Koordinatensystem dargestellt, so entsteht ein Rotationsellipsoid (siehe Abbildung 1.11) (Basser und Pierpaoli 1996; Le Bihan et al. 2001).



**Abbildung 1.11:** Darstellung der Eigenwerte des Diffusionstensors als Hauptachsen eines Ellipsoids.

Das Ellipsoid kann dabei, abhängig vom Verhältnis der Amplituden der Eigenwerte  $\lambda_i$ , kugelförmig (*sphäroidal*), langgestreckt (*linear*) oder flachgedrückt (*oblat, planar*) sein (siehe Formel 1.8; 1.9 und 1.10). Dieses kann mit folgenden Kennzahlen quantifiziert werden:

*Sphäroidal* ( $\lambda_1 \cong \lambda_2 \cong \lambda_3$ )

$$C_s = \frac{3\lambda_3}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \quad 1.8$$

*Linear* ( $\lambda_1 \gg \lambda_2 \cong \lambda_3$ )

$$C_l = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \quad 1.9$$

*Planar* ( $\lambda_1 \cong \lambda_2 \gg \lambda_3$ )

$$C_p = \frac{2(\lambda_2 - \lambda_3)}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3} \quad 1.10$$

Weitere wichtige Kenngrößen sind die Spur (*trace*) des Tensors, die mittlere Diffusivität, die fraktionale Anisotropie (*FA*) und die radiale Diffusivität.

#### *Trace (Spur)*

Die Spur eines Diffusionstensors in der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) ist die Summe der Eigenwerte des Diffusionstensors (Gleichung 1.11). Sie gibt Auskunft über die gesamte Diffusionsfähigkeit im Gewebe. Sie wird häufig verwendet, um pathologische Zustände wie Ödeme oder Tumore zu erkennen, da diese Zustände oft zu einer erhöhten Diffusion führen (Costabile et al. 2019).

$$\mathbf{tr}(\Lambda) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad 1.11$$

#### *Mittlere Diffusivität*

Die mittlere Diffusivität (*mean diffusivity, MD*) beschreibt die durchschnittliche Diffusion von Wassermolekülen innerhalb eines Voxels. Sie ist ein Maß für die Gesamtdiffusionseigenschaften und stellt den Mittelwert der drei Haupteigenwerte dar (Gleichung 1.12). Mathematisch betrachtet ist die mittlere Diffusivität die normalisierte Spur.

$$MD = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3} \quad 1.12$$

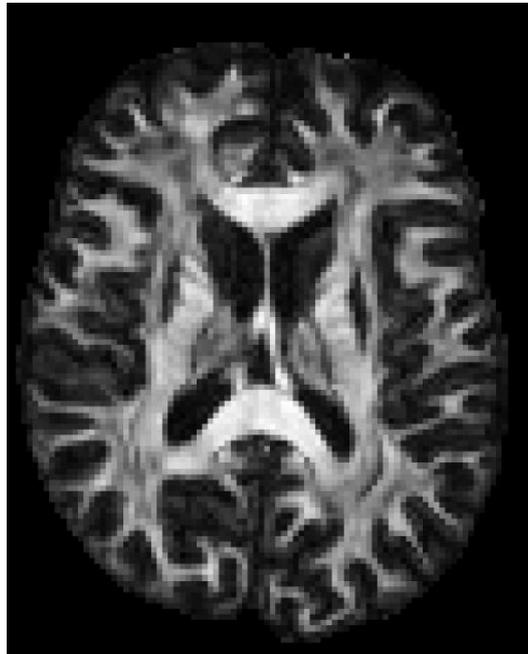
#### *Radiale Diffusivität*

Die radiale Diffusivität (*perpendicular diffusivity* oder *radial diffusivity*) ist eine Metrik in der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), die die Diffusion von Wassermolekülen senkrecht zu den Hauptfasern innerhalb eines Voxels beschreibt. Diese Metrik hilft, die Integrität der Myelinscheiden um die Nervenfasern zu beurteilen. Die radiale Diffusivität wird als Mittelwert der beiden kleineren Eigenwerte ( $\lambda_2$  und  $\lambda_3$ ) des Diffusionstensors berechnet (siehe Formel 1.13).

$$\lambda_{\perp} = \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2} \quad 1.13$$

### Fraktionale Anisotropie

Die fraktionale Anisotropie (FA) ist eine in Studien häufig benutzte Kenngröße, mit der der Anisotropiegrad der Diffusion in verschiedenen Geweben beschrieben wird. Die FA nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Der Wert 1 steht dabei für eine stark gerichtete Bewegung (anisotrop) der Moleküle in dem betreffenden Voxel und der Wert 0 für eine Bewegung, die in alle Richtungen frei ist (isotrop). Werden die Zahlenwerte der FA als Grauwerte kodiert, ergibt sich eine Charakterisierung der anatomischen Strukturen bezüglich ihres Diffusionsverhaltens. Isotrope Diffusion findet vor allem in größeren flüssigkeitsgefüllten Räumen wie z. B. dem Liquor in den Ventrikeln statt. Für Regionen, in denen sich keine eindeutige Richtung, sondern viele Kreuzungen der Hirnbahnen befinden, ergibt sich ein heller bis dunkler Grauton. So stellt sich im Gegensatz zum Liquor die weiße Substanz anisotrop, und damit sehr hyperintens dar (siehe Abbildung 1.12). Die fraktionale Anisotropie wird mithilfe der Gleichung 1.14 berechnet.

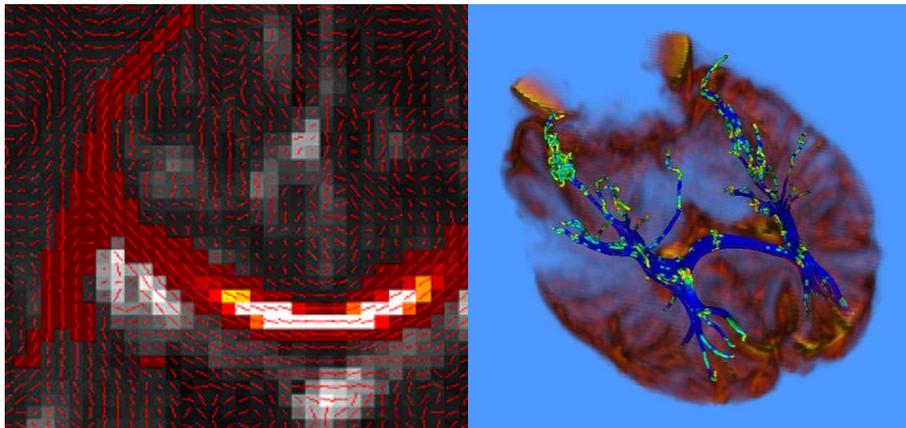


**Abbildung 1.12:** Fraktionale Anisotropie in einer repräsentativen axialen Schicht des menschlichen Gehirns (eigene Aufnahme).

$$FA = \frac{\sqrt{3((\lambda_1 - E[\lambda])^2 + (\lambda_2 - E[\lambda])^2 + (\lambda_3 - E[\lambda])^2)}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad 1.14$$

## *Fiber Tracking*

Um die gewonnene Richtungsinformation je Voxel weiterverwenden zu können und für den Einsatz z. B. bei der OP-Planung nutzen zu können, wird versucht, mithilfe von Tracking-Algorithmen den tatsächlichen Verlauf von Nervenbahnen im Gehirn zu rekonstruieren. Diese Verfahren werden zusammenfassend als Fiber Tracking (auch Fasertraktografie, *fiber tracking*) bezeichnet. Zur Darstellung werden Stromlinien verwendet, die den Verlauf von neuronalen Bahnen von einem bestimmtem Startgebiet in ein bestimmtes Zielgebiet zeigen.



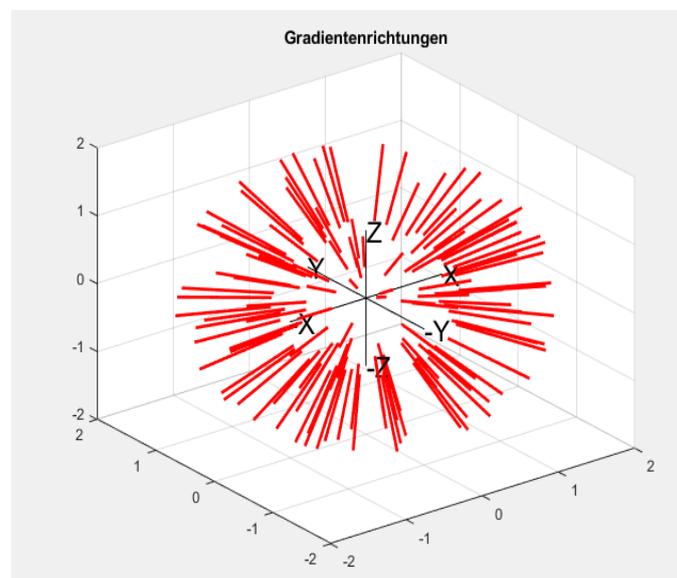
**Abbildung 1.13:** *Fiber Tracking mithilfe von 7T DWI-Aufnahmen aus Abbildung 1.3. Eigener Fiber-Tracking-Algorithmus (Lützkendorf et al. 2007).*

Post-mortem Experimente an Tieren und Menschen zeigen eine gute Übereinstimmung von berechneten zu den histologisch gewonnenen Faserrichtungen (Dyrby et al. 2007).

## *HARDI: High Angular Resolution Diffusion Imaging*

Beim Fiber Tracking auf Grundlage von DTI-Daten wird angenommen, dass innerhalb eines Voxels alle Fasern gleich verlaufen. Das ist in der Realität aber eher selten der Fall. Betrachtet man ein Voxel mit einer Kantenlänge von 1 mm. Der optische Nerv besteht aus rund 970 000 Axonen, jedes mit einem Durchmesser von  $0,72 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,07 \mu\text{m}$ ). Das bedeutet, dass ein Voxel mit einer Kantenlänge von 1 mm von über 1,9 Millionen Axonen geschnitten werden kann (Mikelberg et al. 1989). Im realen Verlauf wird sich das Faserbündel möglicherweise in mehrere Stränge aufteilen und abbiegen. Einzelne Fasern knicken ab, kreuzen sich mit anderen Faserbündeln oder berühren sich lediglich. Somit herrscht in einem Voxel nicht nur eine Richtung vor. Um den Verlauf von neuronalen Fasern noch genauer beschreiben zu

können, wurde das *High Angular Resolution Diffusion Imaging* (HARDI) eingeführt. Es werden nicht nur sechs Richtungen wie in Abschnitt 1.2.2 DTI gemessen und zur Berechnung herangezogen, sondern sehr viel mehr Richtungen (256 und mehr) (siehe Abbildung 1.14). Die Begrenzung der Richtungen hängt lediglich von der Hardware und der zur Verfügung stehenden Aufnahme- und Nachverarbeitungszeit ab. Zusammen mit anderen Parametern wie Auflösung und Schichtdicke muss ein Optimum gefunden werden, damit die Messzeit noch im Bereich des Machbaren für Probanden bzw. Patienten liegt. Im nächsten Abschnitt werden hierzu einige Verfahren kurz beschrieben (Tuch et al. 2002; Lützkendorf et al. 2023).



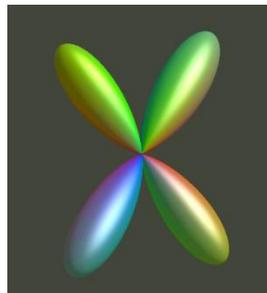
**Abbildung 1.14:** Visualisierung von 128 Gradientenrichtungen bei einer hochauflösenden DWI (HARDI).

#### *Extraktion und Darstellung der bildbasierten Information*

Um HARDI sinnvoll weiterzuverarbeiten, gibt es zwei Verfahren, die häufig verwendet werden. Das sogenannte *Q-ball Imaging* (QBI) bezieht sich dabei auf eine mathematische Methode, die verwendet wird, um sogenannte *Orientation Distribution Functions* (ODF) aus den HARDI-Daten zu berechnen. Hier kommen sphärische Geometrie bzw. Kugelgeometrie-Berechnungen zum Einsatz (Tuch 2004). Die resultierenden ODFs beschreiben die Verteilungen der Diffusionsrichtungen und können zur allgemeinen Kartierung der Diffusionsrichtungen genutzt werden. Dabei können die ODFs als Kugel oder in Form mehrerer Richtungsvektoren visualisiert werden. Als Kugel visualisiert zeigt die Kugeloberfläche

durch Ausbuchtungen die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Diffusionsrichtungen, wobei jeweils die Länge der Ausbuchtungen die relative Wahrscheinlichkeit der Diffusion in dieser Richtung darstellt.

Im Gegensatz dazu werden in dieser Arbeit die sogenannten fODFs (*fiber Orientation Distribution Functions*) verwendet (siehe Abbildung 1.15). Diese beschreiben im Gegensatz zu den ODFs die spezifische Verteilung der Orientierung der Nervenfasern. Um diese berechnen zu können, wird die sogenannte *Constrained Spherical Deconvolution* (CSD) verwendet. Diese Methode schätzt die spezifischen Faserorientierungen und -dichten innerhalb eines Voxels ab. Ähnlich zu den ODFs, zeigen die fODF Ausbuchtungen, allerdings wesentlich deutlicher, denn sie stellen die tatsächliche Diffusionsrichtung dar (Tuch et al. 2002, Roine et al. 2015, Tournier et al. 2007, Tournier et al. 2008). Der Begriff *fiber Orientation Distribution* (FOD) wird ähnlich zum Begriff der fODFs verwendet bzw. wird in der Literatur oft als Sammelbegriff für verschiedene Berechnungsmöglichkeiten der Faserorientierung innerhalb eines Voxels verwendet.

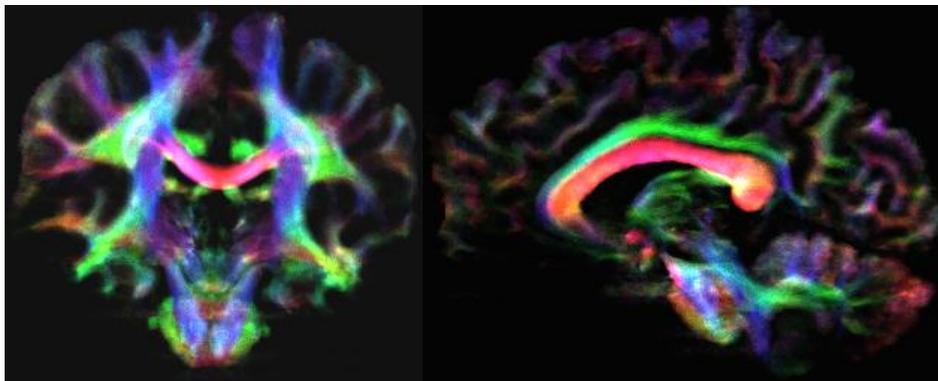


**Abbildung 1.15:** Beispiel für ein fODF in einem Voxel. Die Fasern durchlaufen das Voxel in zwei Richtungen stärker als in den übrigen. Die Farbe ist wie folgt kodiert: rot, x-Achse (links-rechts); grün, y-Achse (anterior-posterior); blau, z-Achse (superior-inferior).

#### *Track Density Image (TDI) und Super-Resolution Track Density Imaging (SRTDI)*

Ein *Track Density Image* (TDI) ist ein Ergebnis-Bild, das in der DWI und der Traktografie verwendet wird. Es zeigt die Dichte der Trakte der neuronalen Fasern im untersuchten Gewebe (i.d.R. des Gehirns), basierend auf der Anzahl der rekonstruierten Fasertrakte, die durch jedes Voxel des Bildes verlaufen. Dieses Bild ermöglicht z. B. eine detaillierte Darstellung der Bahnen der weißen Substanz und kann zur Untersuchung der sogenannten Konnektivität zwischen Hirnarealen und zur Erkennung von Anomalien in der weißen Substanz verwendet werden (Calamante 2016, Calamante et al. 2010, Calamante et al. 2013). Abbildung 1.16 zeigt ein solches TDI-Bild. Es sind selbst feine Faserverläufe innerhalb der weißen Substanz zu erkennen. Zur Berechnung wurde ein Fiber Tracking des gesamten Gehirns verwendet. In Abbildung 1.16 handelt es sich zudem um eine Weiterentwicklung von TDI, um ein sogenanntes

*Super-Resolution Track Density Imaging (SRTDI)*. SRTDI ist eine fortschrittliche Bildgebungstechnik, die Informationen aus rekonstruierten Faserbahnen und fortgeschrittenen Bildgebungsalgorithmen nutzt, um die Dichteverteilung der Bahnen mit höherer Auflösung darzustellen. Diese Methode geht über einfache Interpolation hinaus, indem sie zusätzliche Diffusionsdaten integriert und statistische Modelle verwendet, um eine detaillierte und präzise Bildrekonstruktion zu ermöglichen. Dies erlaubt eine feinere Kartierung der neuronalen Verbindungen und eine genauere Untersuchung der Gehirnstruktur. Dadurch können Faserverläufe im Sub-Voxel-Bereich dargestellt werden (Calamante et al. 2012; Luetzkendorf et al.; Calamante 2016). Typischerweise werden 20 000 Faser pro Voxel bei einer berechneten Auflösung von  $(0,15 \text{ mm})^3$  als Parameter festgelegt.



**Abbildung 1.16:** *Super-Resolution Track Density Image (SRTDI)* basieren auf  $(1,4 \text{ mm})^3$ -7T-DWI-Aufnahmen (links: koronar, rechts: sagittal). Berechnet wurden 50 Millionen Fasern mit einem Durchmesser von  $0,15 \text{ mm}$ ; Farbkodierung: rot, x-Achse (links-rechts); grün, y-Achse (anterior-posterior); blau, z-Achse (superior-inferior)(Luetzkendorf et al.).

### 1.2.3 Einschränkungen der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie

#### *T<sub>2</sub>-Shine-through-Effekt*

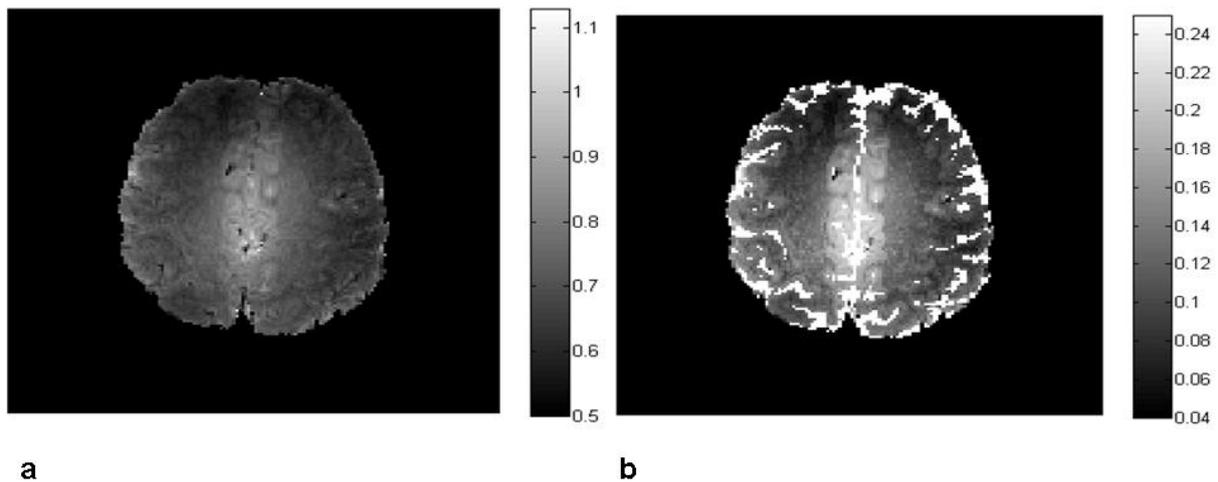
Ein Problem ist der sogenannte *T<sub>2</sub>-Shine-through-Effekt*. Bei niedriger Diffusionswichtung aber sehr starkem T<sub>2</sub>-gewichtetem Signal lässt sich eine hyperintense Region im diffusionsgewichteten Bild nicht gut vom Rest-T<sub>2</sub>-Signal differenzieren, wodurch es zu einer falschen Interpretation der Befunde kommen kann (Le Bihan et al. 2006; Kim et al. 2023). Eine Lösung bildet die Berechnung des ADC und seiner Darstellung als Bild (ADC-Map, siehe Gleichung 1.4 bis 1.6).

### *B<sub>1</sub>-Feldinhomogenitäten*

Bei einer Feldstärke von 8 Tesla stellten Truong et al. (Truong et al. 2006) große Abweichungen zwischen den nominalen Flipwinkeln von 90°/180° und den tatsächlich gemessenen Flipwinkeln an verschiedenen Positionen des Probenvolumens fest. Die gemessenen Winkel reichten von 102°/214° bis 47°/94°, was zu erheblichen lokalen Signalverlusten führte, selbst bei Single-Echo-SE-Sequenzen. Diese Effekte können sich in Doppelspin-Echo-Sequenzen, wie sie den vom Hersteller bereitgestellten DWI-Sequenzen zugrunde liegen, verstärken. Um zu bewerten, wie das Signal durch unvollkommene Flipwinkel bei UHF-Bedingungen moduliert wird, wurde das Signal numerisch für eine Doppelspin-Echo-Sequenz berechnet.

$$S_{21} = M_{SS} \sin(\theta_1) \sin^4\left(\frac{\theta_2}{2}\right) \exp\left(-\frac{TE_2}{T_2}\right) \quad 1.15$$

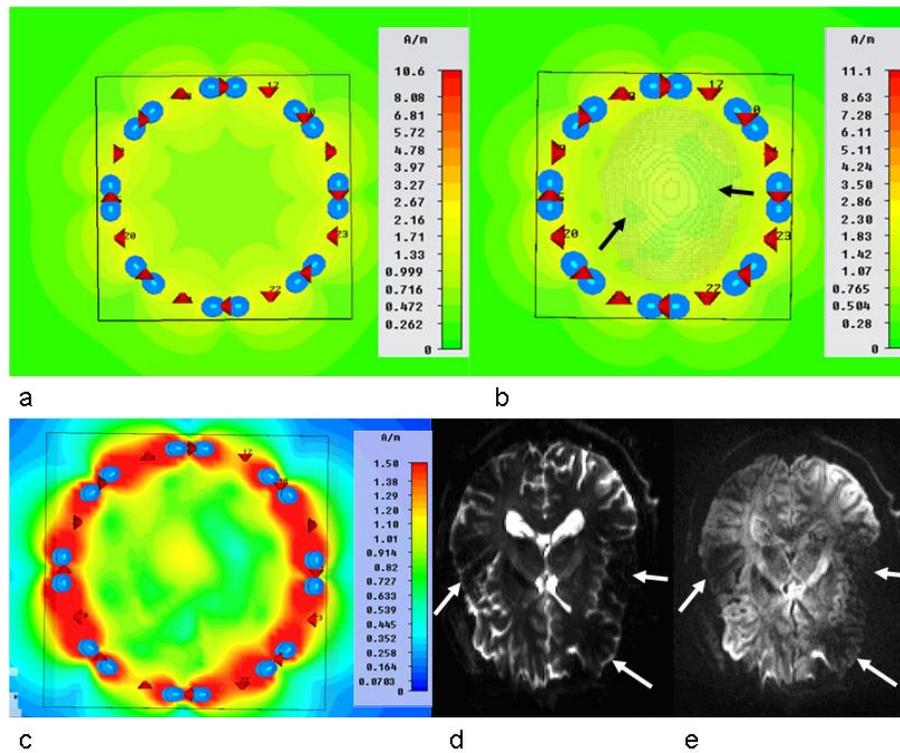
Gleichung 1.15 beschreibt die Berechnung, die für Abbildung 1.17b verwendet wurde. Hier bezeichnet  $S_{21}$  das Signal des zweiten Echos,  $M_{ss}$  die Steady-State Magnetisierung,  $\theta_1$  den Flipwinkel des ersten RF-Pulses,  $\theta_2$  den Flipwinkel des zweiten RF-Pulses,  $TE_2$  die Echo-Zeit des zweiten Echos und  $T_2$  die transversale Relaxationszeit. Die Umwandlung der gemessenen Abweichungen vom nominalen Flipwinkel (Abb. 1.17a) in simulierte Signale zeigt lokale Signalvariationen von bis zu 70 % in der weißen Substanz (Abb. 1.17b), ähnlich den reduzierten Signalen, die in eigenen Experimenten und von Truong et al. beobachtet wurden.



**Abbildung 1.17:** (a) Räumliche Verteilung des nominalen Flipwinkels relativ zum angewendeten Flipwinkel. Die Verteilung zeigt das Verhältnis zwischen dem theoretisch eingestellten und dem tatsächlich angewendeten Flipwinkel im Gehirn. (b) Entsprechendes Signal des zweiten Echos, berechnet gemäß der Gleichung 1.14. Die Grauwertdarstellung wurde an den Dynamikbereich von weißer und grauer Substanz angepasst. Signalwerte über 0,24 (hauptsächlich Liquor, mit Werten von 0,4 bis 0,8) und unter 0,04 (Hintergrund) wurden auf die entsprechenden Maximal- bzw. Minimalwerte gesetzt. Die Signalvariationen im Gehirngewebe reichen von etwa 0,056 in den frontalen Bereichen bis etwa 0,15 in der periventrikulären weißen Substanz, ähnlich den experimentellen Beobachtungen. (Haacke EM 1999; Bernstein MA 2004).

Interessanterweise wurden auch in einem Teil der hier gezeigten Untersuchungen lokale Stellen mit Signalverlust (Abbildung 1.18d, Abbildung 1.18e) beobachtet, selbst bei Anwendung von paralleler Bildgebung mit GRAPPA 2 oder 3. Diese Signalvariationen schienen teilweise von der individuellen Anatomie, der Spulenfüllung oder der genauen Position des Kopfes in der Spule abzuhängen. Die Hauptursache für die Signalvariationen waren wahrscheinlich B1-Inhomogenitäten. Dies wird durch die Simulation des RF-Feldes unter Lastbedingungen (Abbildung 1.18b, Abbildung 1.18c) sowie durch die Berechnung, wie diese Abweichungen vom tatsächlichen Flipwinkel des Anregungs-RF-Feldes durch die Doppelspin-Echo-Sequenz verstärkt wurden, unterstützt. Gemäß Berechnung würde im Hirngewebe ein Rückgang des tatsächlichen Flipwinkels auf 50 % des nominalen Flipwinkels zu einer Reduktion des nominalen Signals auf etwa 20 % führen. Da die Diffusionswichtung das Signal exponentiell verringert, könnten Bereiche mit reduziertem initialen Signal nach der Diffusionswichtung fast kein Signal mehr aufweisen (Abbildung 1.18e). Berechnete Größen wie scheinbare Diffusionskoeffizienten (ADC) oder Diffusionstensoren könnten in diesen Bereichen daher unzuverlässig sein. Der Signalabfall kann jedoch teilweise durch Mittelung von Datensätzen ausgeglichen werden. Es wurde festgestellt, dass die

Mittelung von vier bis acht Datensätzen ein guter Kompromiss zwischen der Zeit für die Datenerfassung und der Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) ist.



**Abbildung 1.18:** Numerische Simulation einer 8-Element-Phased-Array-Spule, deren elektromagnetisches Erregungsfeld sowie der Einfluss einer biologischen Last auf dieses Feld. (a–c) Eine repräsentative Schnittebene des magnetischen Teils des Erregungsfeldes einer 8-Element-Phased-Array-Sende-empfangsspule. Die Farbcodierung erfolgt logarithmisch entsprechend der Feldstärke. (a) Feldverteilung ohne Last. (b) Einsetzen des Kopfmodells des HUGO Human Body Models (CST MICROWAVE STUDIO, <http://www.cst.com>) führt zu einer inhomogenen Verteilung des Erregungsfeldes mit lokalen Signalreduktionen von bis zu 45 % im Vergleich zu den umliegenden Bereichen (schwarze Pfeile). (c) Zur besseren Visualisierung wurde die Farbcodierung von (b) kontrastverstärkt und das Overlay des HUGO-Softwaremodells entfernt. (d, e) Repräsentative Schnittebene eines  $T_2$ -gewichteten Doppelspin-Echo-Bildes ohne (d) und mit Diffusionsgewichtung (e); lokale Signalreduktionen (schwarze Pfeile) werden durch Diffusionsgewichtung weiter verstärkt, was zu deutlichen Signalverlusten führt. (Simulation durchgeführt mit Unterstützung von Dr. Johannes Mallow und Christian Bruns)

### *Eddy Currents (Wirbelströme)*

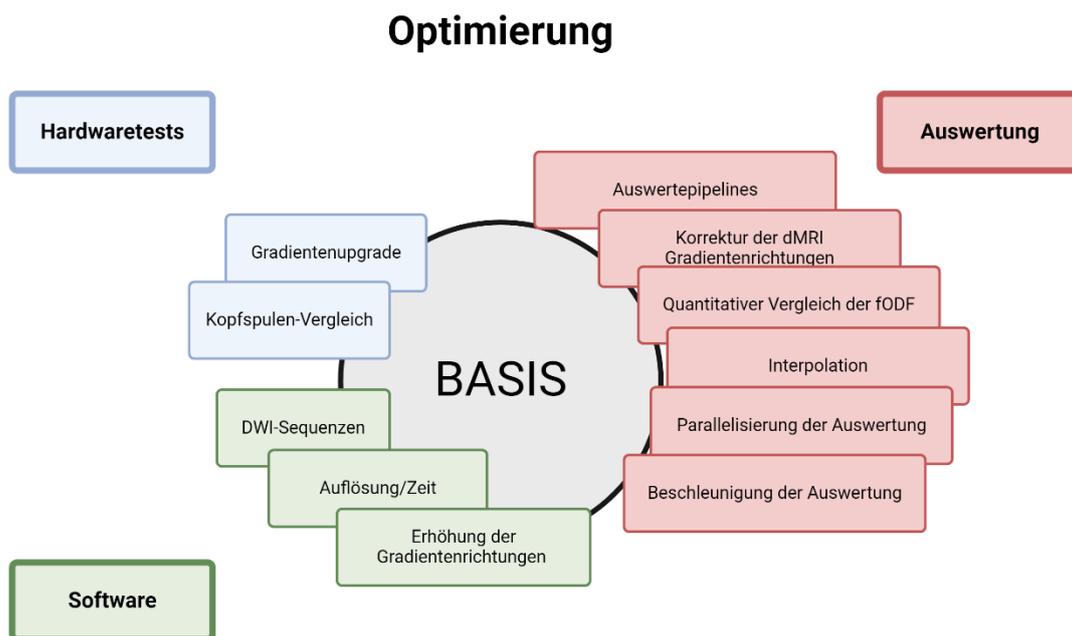
*Eddy currents* bzw. Wirbelströme sind ein physikalisches Phänomen, das in zeitlich veränderlichen magnetischen Feldern auftreten kann. Durch das schnelle Ein- und Ausschalten der Gradienten werden im magnetischen Feld elektrische Ströme erzeugt. Diese Ströme erzeugen Verzerrungen im Gradientenprofil, was wiederum Artefakte im MR-Bild zur Folge hat. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, während der Messung bzw. auch im Nachhinein diese Artefakte zu vermindern. Es stehen verschiedene Sequenztechniken zur Verfügung, um die Gradienten linearer zu schalten, sodass die Wirbelströme schon während der Messung gemindert werden, oder im Laufe des Preprocessings der MR-Daten mithilfe von Filtern die Wirbelstromartefakte zu kompensieren. Besonders im Bereich der DWI sind Wirbelströme unerwünscht und werden standardmäßig beim Preprocessing korrigiert (Brown und Semelka 2011).

### *Suszeptibilitätsartefakte*

Mit zunehmender  $B_0$ -Feldstärke verstärkt sich auch der sogenannte Suszeptibilitätseffekt. Dadurch entstehen Suszeptibilitätsartefakte. Dies sind Verzerrungen oder Signalverluste, die im Bild sichtbar werden. Sie entstehen durch Suszeptibilitätsunterschiede zwischen verschiedenen Geweben und Materialien. Daraus entstehen Artefakte an den Gewebegrenzen. Besonders häufig treten sie an der Grenze zwischen Luft und Gewebe/Knochen auf. Es gibt verschiedene Softwarekorrekturen aber auch Bildgebungstechniken, die dies verhindern bzw. abmildern können (Wu et al. 2009; Mittal et al. 2009).

## 2 Methodenentwicklung und Optimierung (technische Ergebnisse)

In diesem Abschnitt werden bestehende Methoden der diffusionsgewichteten Ultrahochfeld-Magnetresonanztomograph (UHF-MRT) optimiert und neue entwickelt. Die Optimierungen betreffen dabei Hardware, Parameter zur Scanner-Steuerung und die Software zur Datenauswertung, -haltung und -visualisierung. Die Neuentwicklungen betrafen hauptsächlich die Bereiche der Scanner-Software und Datenauswertung. Abbildung 2.1 zeigt eine grobe Übersicht der Teilgebiete der optimierten Methoden.



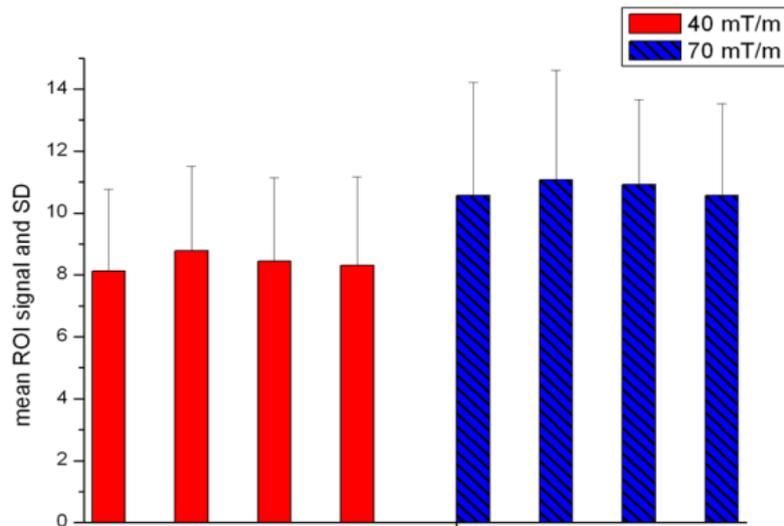
**Abbildung 2.1:** Übersicht über die Optimierung der 7T-Basisdaten, (blau) Hardware, (rot) Auswertesoftware, (grün) MRT-Sequenz-Parameter

### 2.1 Messprotokoll – Optimierung der Datenakquisition

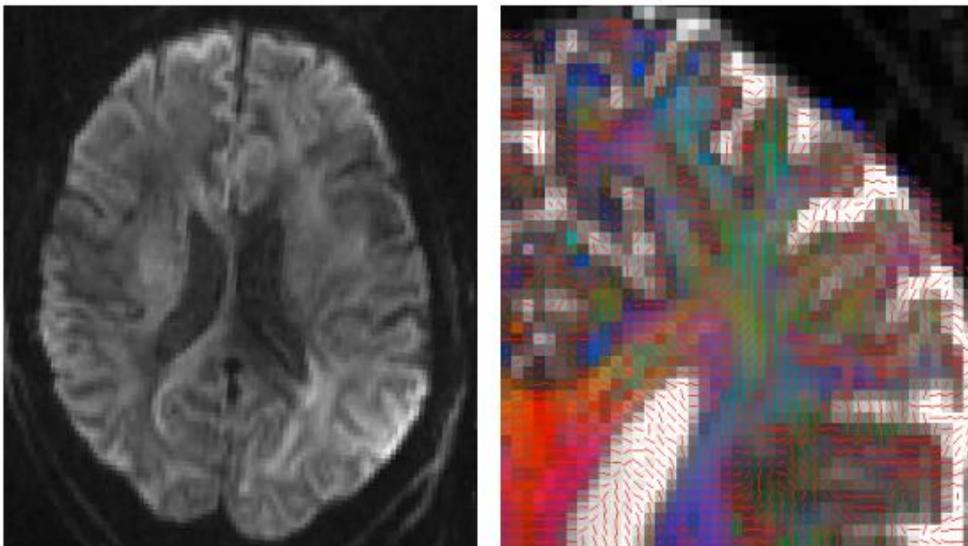
#### 2.1.1 Gradientensysteme mit 40 mT/m und 70 mT/m

Aufgrund des potenziell höheren Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) kann die Diffusionsbildgebung bei ultrahohen Feldern die Aufnahme von DWI-Daten mit höherer Auflösung oder die Anwendung stärkerer Diffusionsgradienten erleichtern, die für die Analyse des multiexponentiellen Diffusionsrelaxationsverhaltens oder für eine höhere räumliche Auflösung erforderlich sind. Ultrahohe Feldstärken brin-

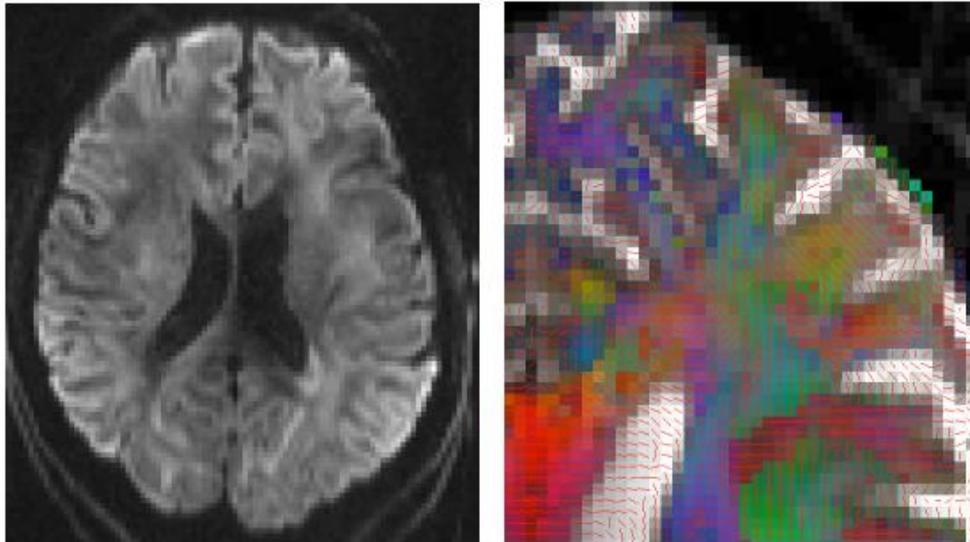
gen wie in Abschnitt 1.2.3 beschrieben jedoch zusätzliche Probleme, insbesondere durch die B1-Inhomogenität mit schlecht definierten Flipwinkeln und erhöhten Suszeptibilitätsartefakten. Das SNR wird zudem durch die verkürzten  $T_2$ -Werte des Hirngewebes bei 7 T beeinträchtigt. Eine wichtige Strategie zur Reduzierung der Verzerrungen und zur Verbesserung des SNR ist daher die Verkürzung der Echozeit (TE). Aufgrund der gegenseitigen Abhängigkeit der Messparameter ist jedoch nicht ad hoc klar, wie eine Verkürzung des TE das SNR (Dietrich et al. 2008) beeinflusst. Bei der diffusionsgewichteten Spin-Echo-EPI-Sequenz wird das minimale TE in der Regel durch die Dauer der Diffusionsgradienten begrenzt. Anhand eines Vergleiches der DWI-Daten bei 40 mT/m mit Daten, die bei 70 mT/m aufgenommen wurden, erfolgte die Ermittlung des SNR-Gewinns (Lützkendorf et al. 2010a). Für die Ultra-hochfeld-Diffusionsbildgebung wurde eine durch Siemens Medical Solutions USA bereitgestellte Sequenz verwendet, die gegenüber der Standard-DWI-Sequenz folgende Verbesserungen erzielt: sinusförmige Gradienten, flexibles Pulsmuster, flexibler Fettsättigungspuls-Flipwinkel. Um die SAR und das TE weiter zu reduzieren, wurde das monopolare Diffusions-Schema verwendet, das zu einem einzigen Refokussierungs-Echo führt. Die Daten wurden gemittelt und anschließend mit FSL (Jenkinson et al. 2012) nachbearbeitet. Für die SNR-Berechnung wurden zwei Regionen von Interesse (ROI, *region of interest*) kontralateral und ipsilateral im Liquor, im Hirngewebe der weißen Substanz und im Hintergrund aufgenommen. Die Auswahl der Gebiete erfolgte unter der Maßgabe, dass kein störendes Bildrauschen wie Ghosting vorhanden war. Eine ROI befand sich in der weißen Substanz, die zweite im Liquor. Nach der Bestimmung des ADC-Werts zeigten sowohl die Daten bei 40 mT/m als auch jene bei 70 mT/m eine gute Bildqualität (Abbildung 2.3, Abbildung 2.4). Insgesamt sind eine starke Reduzierung der Verzerrungen, ein guter Gewebekontrast zwischen weißer und grauer Substanz und eine gute Diffusionsichtung in den Liquorräumen erkennbar. Während bei der visuellen Inspektion der mit 40 mT/m aufgenommenen Bilder im Vergleich zu Aufnahmen mit 70 mT/m nur ein leichtes Rauschen sichtbar war, zeigten die berechneten Parameter-Maps deutlichere Unterschiede. Das mittlere SNR des Hirngewebes der weißen Substanz war bei den Daten mit 70 mT/m um etwa 25 % höher (Abbildung 2.2) als bei 40 mT/m. Die mittleren ADC-Werte für die weiße Substanz ergaben  $825 \pm 78 \text{ mm}^2/\text{s}$  bei 40 mT/m und  $829 \pm 32 \text{ mm}^2/\text{s}$  bei 70 mT/m, während die mittleren ADC-Werte für den Liquor  $3202 \pm 22 \text{ mm}^2/\text{s}$  bei 40 mT/m und  $3243 \pm 72 \text{ mm}^2/\text{s}$  bei 70 mT/m ergaben.



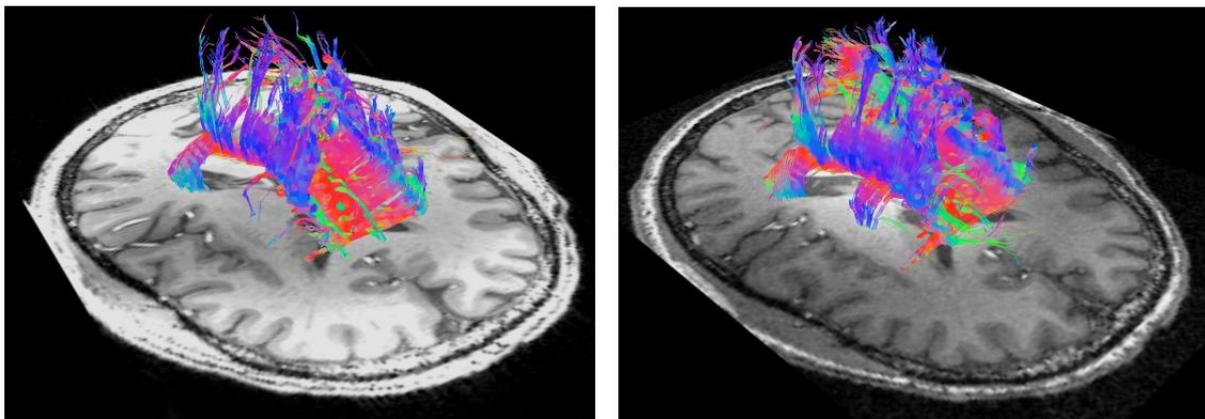
**Abbildung 2.2:** SNR-Vergleich zwischen Datensätzen mit 40 mT/m und solchen mit 70 mT/m. Jeder der vier Balken wurde aus vier Paaren von zwei ROIs (Vordergrund, Hintergrund) berechnet. Die Lage der ROIs war in den Datensätzen sowohl mit 40 mT/m als auch 70 mT/m identisch.



**Abbildung 2.3:** 40 mT/m: (links) diffusionsgewichtetes Bild (eine Schicht, eine Richtung), (rechts) kombinierte Diffusionsrichtungen, FA über dem T<sub>2</sub>-gewichteten Bild, Faserverlauf Corpus callosum, Farbkodierung: rot, x-Achse (links-rechts); grün, y-Achse (anterior-posterior); blau, z-Achse (superior-inferior).



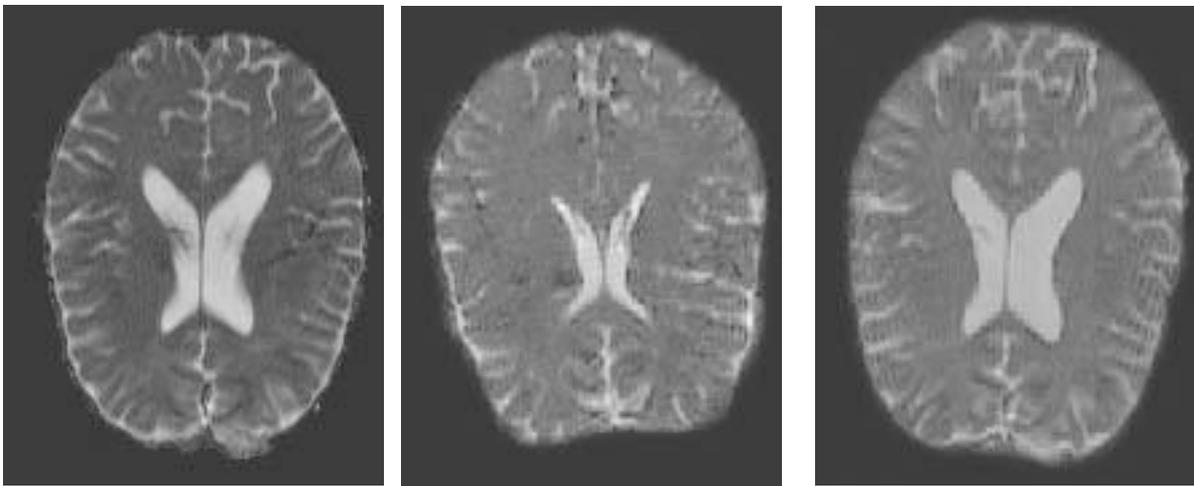
**Abbildung 2.4:** 70 mT/m: (links) diffusionsgewichtetes Bild (eine Schicht, eine Richtung), (rechts) kombinierte Diffusionsrichtungen, FA überlagert mit  $T_2$ -gewichteten Bildern, Fiber Tracking des Corpus callosum.



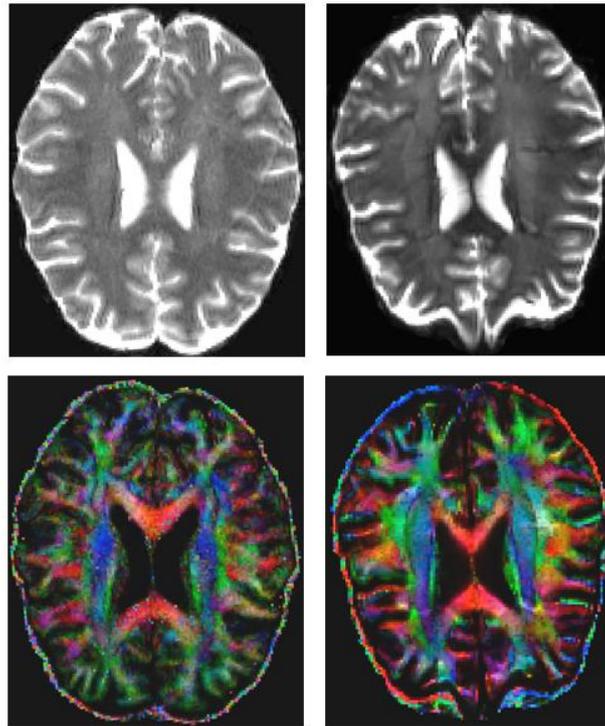
**Abbildung 2.5:**  $T_2$ -gewichtetes anatomisches Bild mit Faserverlauf im Bereich des Corpus callosum (40 mT/m) (links),  $T_2$ -gewichtetes anatomisches Bild mit Corpus callosum Faserverlauf (70 mT/m) (rechts). Diese Berechnungen wurden durchgeführt, um bei beiden Gradientenstärken die Machbarkeit nachzuweisen, da bis zu diesem Zeitpunkt kein 7T-Ganzkörper-MRT mit 70 mT/m existiert hat. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass der Gradient von 70 mT/m sehr gute Ergebnisse liefert. Diese Ergebnisse wurden bei internationalen Konferenzen vorgestellt. Farbkodierung: rot, x-Achse (links-rechts); grün, y-Achse (anterior-posterior); blau, z-Achse (superior-inferior) (Lützkendorf et al. 2010b, 2010c).

### 2.1.2 Vergleich von 8-/24- und 32-Kanal Kopfspulen

Um die Ergebnisse im Ultrahochfeld weiter zu optimieren, ist es wichtig, die am besten geeigneten Hardwarekomponenten, die zur Bilderzeugung notwendig sind, zu finden und untereinander zu vergleichen. Grundsätzlich sollte das höhere Signal aufgrund des erhöhten  $B_0$ -Wertes von Vorteil sein. Es hat sich gezeigt, dass die parallele Bildgebung sowohl das TE als auch die EPI-bedingten Verzerrungen verringert (Jaermann et al. 2004). Um verschiedene Multi-Element-Phased-Array-Spulen quantitativ vergleichen zu können, wurden sowohl bei 3 T als auch bei 7 T Diffusionsmessungen durchgeführt und die Daten für die Berechnung von isotropen ADC-Werten als quantitatives Maß für die Gewebeeigenschaften herangezogen (Lützkendorf et al. 2009a).



**Abbildung 2.6:** Beispielhafte Ergebnisse für 3 T und 7 T. Bei 7 T wurde die SAR erhöht, wodurch bei 7 T mit einer 8-Kanal-Spule nur eine reduzierte Anzahl von Schichten erfasst werden konnte. Die Verzerrungen waren mit der 8-Kanal-Spule bei 7 T ausgeprägter. Die 24-Kanal-Spule wies eine bessere Bildqualität mit weniger Verzerrungen sowie eine geringere SAR auf, sodass im Vergleich zur 8-Kanal-Spule mehr Schichten aufgenommen werden konnten. Die mittleren ADC-Werte entsprachen den zuvor veröffentlichten Werten für Hirngewebe von ca.  $800(85) \text{ mm}^2/\text{s}$  (Bernarding et al. 2000) und  $760(30) \text{ mm}^2/\text{s}$  (Le Bihan 2003), obwohl die Werte für 7 T (8-Kanal-Spule) im Vergleich zu den Werten für 3 T und 7 T (24-Kanal-Spule) etwas niedriger zu sein scheinen. Weitere Experimente mit temperaturkontrollierten Phantomen werden es ermöglichen, mögliche Einflüsse der experimentellen Randbedingungen, wie z. B. schlecht definierte Flip-Winkel, auf die Bildqualität und die ADC-Berechnung genauer zu analysieren.



**Abbildung 2.7:**  $B_0$ -Daten des menschlichen Gehirns, gleicher Proband, vier Mittelungen. links: 3T-Aufnahme, rechts: 7T-Aufnahme. Farbkodierte diffusionsgewichtete Daten (rot (x, laterale), grün (y, anterior-posteriore), blau (z, kraniokaudale Richtung), sechs Diffusionsrichtungen, berechnet mit FSL (Smith et al. 2004), links: 3 T, rechts 7 T.

Die Ergebnisse zeigen, dass DWI mit Kopfspulen mit mehr Kanälen bei 7 T zu besseren Ergebnissen führt. Der Einsatz von paralleler Bildgebung mit mehr Spulenelementen ist vielversprechend, um das TE weiter zu reduzieren und die Bildqualität zu erhöhen. Die in unseren Experimenten verwendete 24-Kanal-Spule ermöglicht die Durchführung visueller fMRI-Experimente, akustische fMRI-Experimente sind jedoch nur teilweise möglich. Daher müssen die Spulenarchitekturen angepasst werden, um mehr Platz in der Spule zu schaffen und spezielle fMRI-Experimente zu ermöglichen.

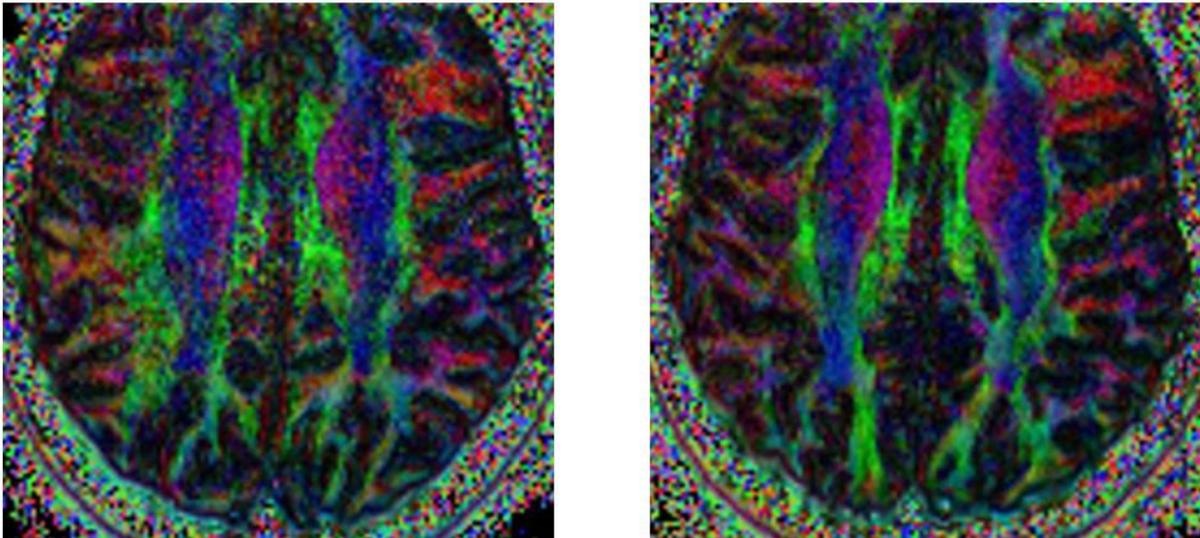
#### *Vergleich einer 24- mit einer 32-Kanal-Kopfspule bei 7 T*

Um bei 7 T die Verbesserung weiter voranzutreiben, kam eine 32-Kanal-Kopfspule als leistungsstarke Hochfrequenz-Phased-Array-Spule zum Einsatz. In diesem Abschnitt wird die Leistung einer 24-Kanal-Kopfspule mit der einer 32-Kanal-Kopfspule für hochauflösende DWI verglichen (Luetzkendorf et al. 2011).

$$SNR = \sqrt{2} \frac{S_1}{SD_{1-2}}$$

2.1

Formel 2.1 zeigt die Berechnung des Signal-Rausch Verhältnisses (SNR) für eine Spule, wobei  $S_1$  die Signalintensität und  $SD_{1-2}$  die Standardabweichung des Rauschens darstellen. Um das Rauschen noch besser quantifizieren zu können, wurden die gleichen Schichten von zwei aufeinanderfolgenden DWI-MR-Aufnahmen voneinander abgezogen (Firbank et al. 1999).



**Abbildung 2.8:** Farbkodierter Mittelwert der PDD (Principal Diffusion Direction – Hauptdiffusionsrichtung). Dargestellt sind Teile der Pyramidenbahn (blau) (links: 24-Kanal-Spule, rechts: 32-Kanal-Spule).

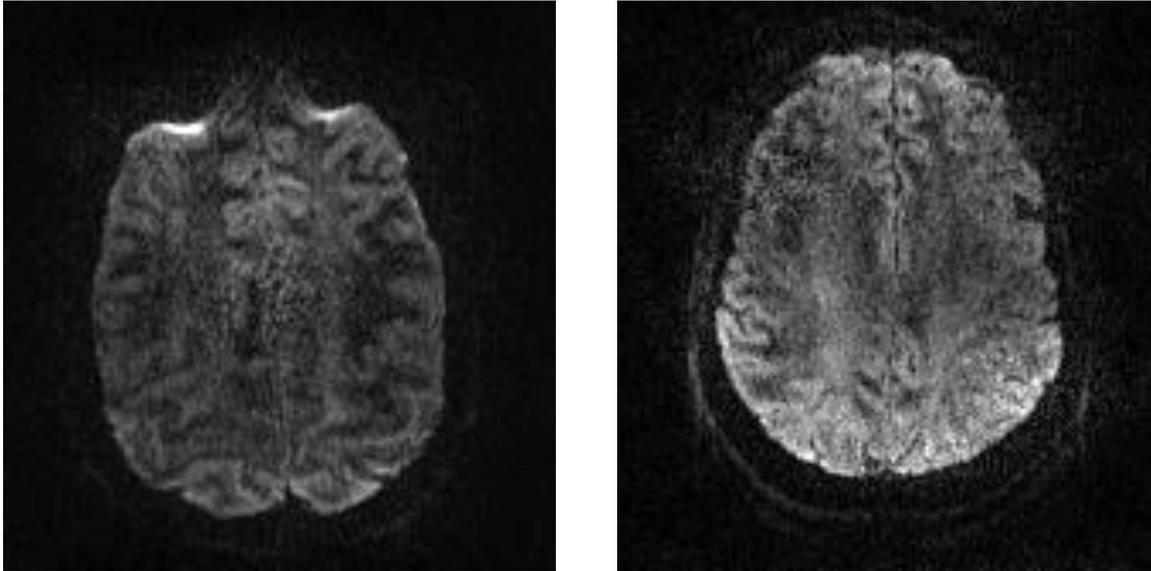
Der SNR-Gewinn beträgt 14 %, wenn von einer 24-Kanal- auf eine 32-Kanal-Spule gewechselt wird. Die Abbildung 2.8 zeigt die berechneten farbkodierten Maps der *FA* des oberen Teils des Gehirns. Die mit der 24-Kanal-Spule erzielten Ergebnisse sind auf der linken Seite dargestellt, während die mit der 32-Kanal-Spule erzielten Ergebnisse auf der rechten Seite abgebildet sind. Durch visuelle Inspektion ist ein stärkeres Rauschen bei der 24-Kanal-Spule zu erkennen. Die genauen SNR-Messungen in einem Phantom zeigen einen SNR-Gewinn von bis zu 14 % zwischen der 24-Kanal-Spule und der 32-Kanal-Spule, wobei die 32-Kanal-Spule im Vergleich zur 24-Kanal-Spule vor allem im unteren (inferioren) Gehirn einen Anstieg des SNR zeigt. Auch im Mittelhirn und in den oberen Teilen der weißen Substanz des Gehirns übertreffen die Ergebnisse der 32-Kanal-Spule die der 24-Kanal-Spule. Einen deutlichen Vorteil zeigt die 32-Kanal-Spule bei der Signalverbesserung im Bereich des Temporallappens. Generell verbessert die Verwendung der 32-Kanal-Spule die DWI-Aufnahmen in den meisten Bereichen der weißen Substanz des Gehirns.

### 2.1.3 Spezielle DWI-Sequenzen

Dieser Abschnitt beschreibt die wesentlichen Sequenzen und Sequenzmodifikationen, die in den Tests und Studien, die diese Dissertation betreffen, genutzt wurden. Letztendlich entscheidet die Fragestellung der Studie, welche Sequenz und welche Parameter genutzt werden können. Es gibt keine optimale Sequenz, die in allen Studien Anwendung findet.

#### *Stejskal-Tanner Sequenz und doppelt refokussierte Spin-Echo-Sequenz*

Die Stejskal-Tanner Sequenz (Stejskal und Tanner 1965) ist die ursprüngliche DWI-Sequenz. Sie verwendet ein Paar Diffusionsgradientenpulse, um die Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe zu kodieren. Der erste Diffusionsgradientimpuls dephasiert die Spins, der zweite rephasiert sie. Ausgenommen sind Spins, die sich aufgrund von Diffusion bewegt haben. Der Signalverlust entsteht, weil sich nicht alle Spins vollständig rephasieren, womit diese Sequenz empfindlich für Diffusion ist. Mit dem Aufkommen der 3T-Geräte löste die doppelte refokussierte Spin-Echo-Sequenz die Standard-Spin-Echo-Sequenz (Stejskal-Tanner Sequenz) ab, da sie Wirbelströme, die verstärkt bei dieser Sequenz entstehen, reduziert. Dies wird durch die doppelte Refokussierung erreicht (Reese et al. 2003). Nach einigen Tests mit beiden Sequenzen bei 7 T wurde jedoch festgestellt, dass eine Rückkehr zur einfachen Stejskal-Tanner-Sequenz erhebliche Vorteile mit sich bringt. Durch die Verkürzung der Echo-Zeit wird bei 7 T ein besseres SNR erzielt und die starken Verzerrungen im Frontallappen, die bei 7 T und der doppelt refokussierten Sequenz auftreten, entfallen fast völlig, wie ein erster Vergleich der beiden Sequenzen bei 7 T zeigt. Abbildung 2.9 zeigt zwei Schichten von jeweils einer Sequenz. Dabei lassen sich deutliche Verzerrungen im frontalen Bereich in der linken Schicht erkennen, die im rechten Bild nicht mehr vorhanden sind.



**Abbildung 2.9:** DWI bei 7 T – links: doppelt refokussierte Sequenz;  $1,2 \times 1,2 \times 4 \text{ mm}$ ,  $b = 800 \text{ s/mm}^2$ ,  $TE = 92 \text{ ms}$ ; rechts: optimierte Sequenz, ähnliche Schicht,  $1,2 \times 1,2 \times 1,2 \text{ mm}$ ,  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ,  $TE = 58 \text{ ms}$ . Wirbelströme werden nicht kompensiert, aber die Verkürzung des TE, hier von 92 ms auf 58 ms, führt zu einer deutlich verbesserten Bildqualität. (Luetzkendorf et al. 2013)

#### ZOOPPA, CAIPIRINHA und RESOLVE

Bei 7 T können diffusionsgewichtete Daten mit sehr hoher isotroper Auflösung gewonnen werden. Für eine umfassende Abdeckung des Gehirns ist jedoch eine große Anzahl von Schichten erforderlich, was zu langen Aufnahmezeiten führt. Durch Beschleunigung der Aufnahme durch parallele Bildgebung und die gleichzeitige Erfassung von mehreren Schichten (SMS – *Simultaneous Multi-Slice*) wird die Messzeit erheblich reduziert. Durch die Verkürzung der Aufnahmezeit werden Bewegungsartefakte reduziert und die Belastung durch die Gradientenfelder bei gleichbleibender Bildqualität gemindert.

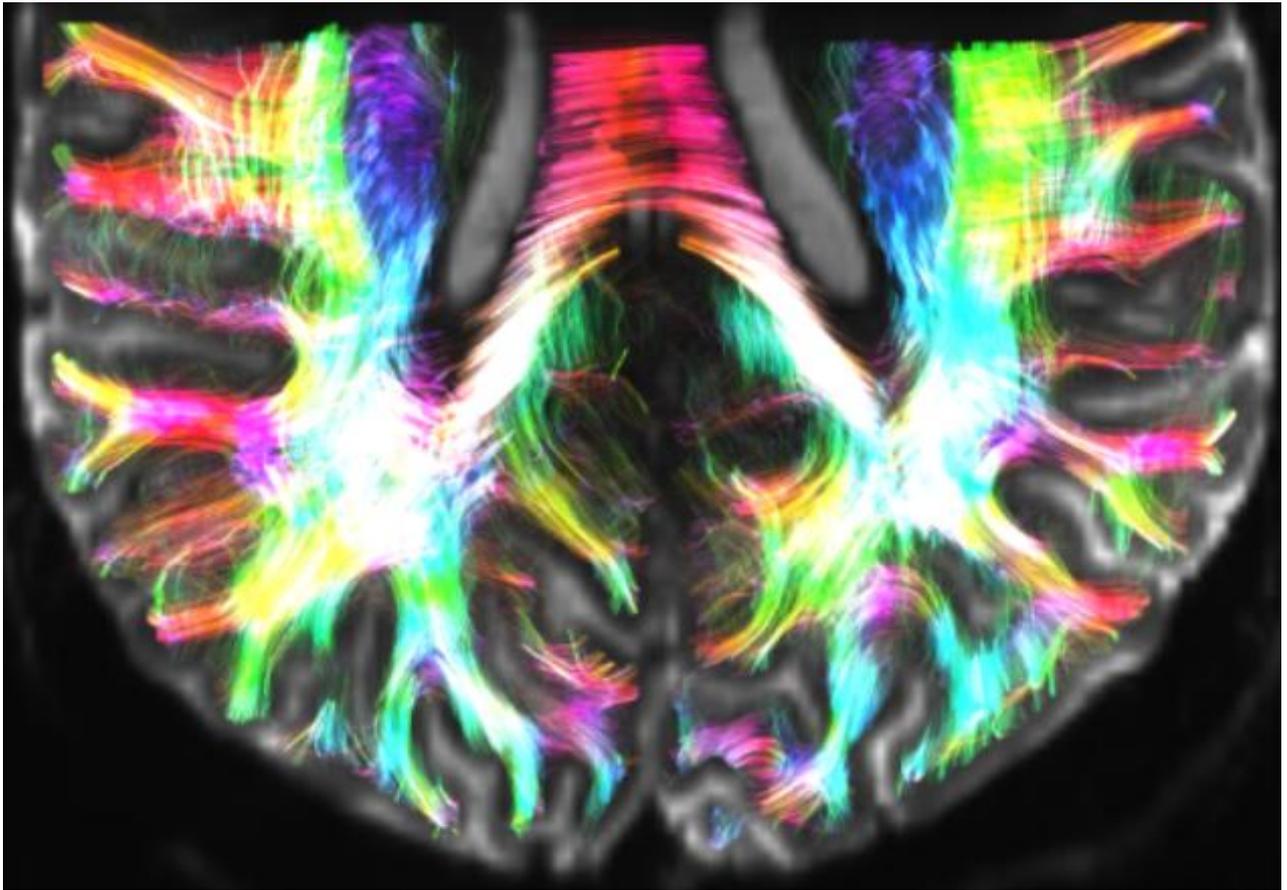
Durch die Kombination von gezoomter und paralleler Bildgebung (*zoomed imaging and partially parallel acquisition* – ZOOPPA) können hohe Beschleunigungsfaktoren (AF) bei deutlich geringerem g-Faktor (Geometriefaktor – Reduktion der Bildqualität durch verstärktes Rauschen bei parallelen Bildgebungstechniken) im Vergleich zur parallelen Bildgebung allein erreicht werden. Die sehr hohe isotrope Auflösung führt jedoch zu langen Aufnahmezeiten von etwa einer Stunde, was eine wesentliche Einschränkung dieser Technik darstellt. Die gleichzeitige Aufnahme mehrerer Schichten (SMS – *Simultaneous Multi-Slice*) und deren Entfaltung mithilfe von Algorithmen zur parallelen Bildgebung kann dieses Problem lösen und die Aufnahmezeit verkürzen. Der CAIPIRINHA-Ansatz (*Controlled Aliasing In Parallel Imaging Results In Higher Acceleration*) wurde entwickelt, um das Rauschen des g-Faktors bei der simultanen Mehrschicht-Bildgebung zu verringern, und wurde auf die EPI-Technik angewendet.

Die hochenergetische Deposition der verwendeten Shinnar-Le-Roux(SLR)-Multi-Slice-Pulse begrenzt die Akquisitionsgeschwindigkeit bei 7 T aufgrund von SAR-Beschränkungen, die bei Feldstärken über 3 T besonders problematisch werden. Norris et al. (Norris et al. 2011) haben gezeigt, dass eine unbegrenzte Anzahl von Schichten ohne signifikante Erhöhung der Energiedeposition angeregt werden können, indem ein Einzelschichtpuls mit einem Dirac-Kamm zu einem „PINS“-Puls gefaltet wird. In dieser Studie wird ZOOPPA (Heidemann et al. 2012a) und CAIPIRINHA (Setsompop et al. 2012) unter Verwendung von PINS-Pulsen (Norris et al. 2011) kombiniert, um dMRI-Daten mit sehr hoher räumlicher Auflösung und hoher Winkelauflösung in einer kürzeren Aufnahmezeit zu erhalten.

	3 Tesla	7 Tesla		
Isotrope Auflösung	ZOOPPA		CAIPIRINHA/ZOOPPA	
	1.5 mm	1 mm	1 mm	1.2 mm
TR (ms)	6000	13600	5000	5500
TE (ms)	82	68	64	64
SMS/AF	3/2	1/2*1.4	3/2*1.5	3/2*1.5
Field of View in mm <sup>2</sup>	190*190	180*125	180*120	180*125
Aufnahmezeit in min	7:56	15:52	6:15	6:50

**Tabelle 2.1:** Vergleich der diffusionsgewichteten Protokolle für ZOOPPA und ZOOPPA mit CAIPIRINHA. 99 Schichten, 60 Diffusionsrichtungen,  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ . Hinweis: Das kürzere TE bei 7 T kann durch das stärkere Gradientensystem erreicht werden. (SMS – Simultaneous Multi-Slice (Parallel aufgenommene Schichten), AF – Acceleration Faktor (Beschleunigungsfaktor))

Tabelle 2.1 zeigt die Verringerung von TE und TR und die damit einhergehende signifikante Verringerung der Messzeit beim Einsatz der in diesem Abschnitt beschriebenen Technik im Vergleich zur identischen Messung ohne die Sequenzanpassungen. Abbildung 2.10 zeigt als Ergebnis des Tests ein Streamline Fiber Tracking.



**Abbildung 2.10:** Hochaufgelöste TDI von 100 000 Fasern (Schichtdicke 5 mm), vierfach gemittelt, bei 7 T mit (1 mm)<sup>3</sup>-Auflösung, 60 Diffusionsrichtungen mit einem b-Faktor von  $b = 100 \text{ s/mm}^2$  (Eichner et al. 2013)

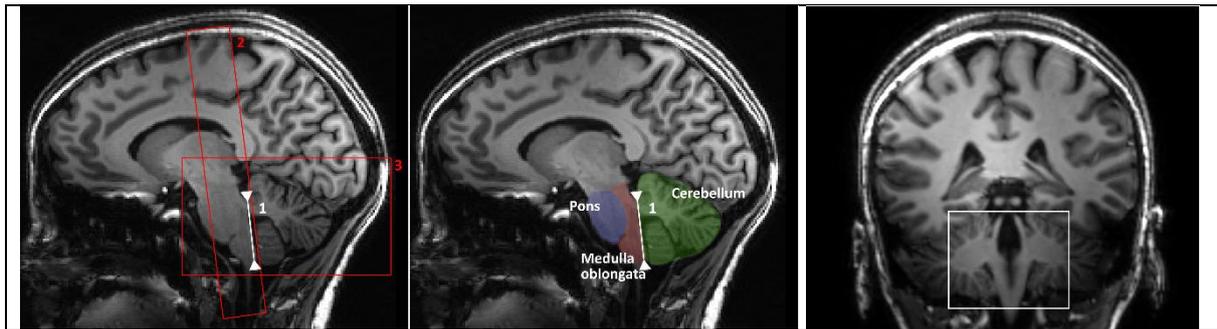
*RESOLVE / readout-segmented EPI (rs-EPI) (Luetzkendorf et al. 2017)*

Rs-EPI (*readout-segmented EPI*) (Heidemann et al. 2010) ist eine Methode der Bildakquisition, die das Echo-Planar Imaging (EPI – siehe Abschnitt 1.2.2) in mehrere Segmente unterteilt. Anstatt das Bild bzw. eine Schicht in einem einzigen Zug aufzunehmen, wie bei konventioneller EPI, wird das Bild bzw. der k-Raum in mehrere „readouts“ unterteilt, aufgenommen und dann zusammengesetzt. Diese Technik ist bekannt dafür, Verzerrungen und „Ghosting“ (Geisterbilder), besonders in Bereichen mit starken Suszeptibilitätsartefakten, wie zum Beispiel im Gehirn, zu verringern. Die dazugehörige Sequenz, bereitgestellt von Siemens, nennt sich RESOLVE (*Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains*). Nach dem Installieren und Konfigurieren der Rs-EPI-Sequenz wurden erste Tests für einen Vergleich mit der ZOOPPA-Technik durchgeführt.

Voxel resolution	1.0 mm iso ZOOPPA	1.0 mm iso Resolve	1.4 mm iso Resolve
Pixel Bandbreite in Hz/Px	1466	805	1063
b-Werte in s/mm <sup>2</sup>	0, 1000	0, 1000	0, 1000
Beschleunigung	GRAPPA 3 Ref 16	GRAPPA 3 Ref 49	GRAPPA 3 Ref 49
FoV in mm	110	194	195
Partial Fourier	6/8	-	-
Anzahl der Schichten	64	35	23
Auflösung	110 x 110	194 x 194	140 x 140
Anzahl der Diffusionsrichtungen	128	64	64
Zeit in min:s	21:41	19:00	26
TR in ms	9100	2900	400
TE in ms	55.2	TE1 = 59; TE2 = 93	TE1 = 54; TE2 = 81
Echo Spacing in ms	1,00	0,40	0,34
MRT Sequenz	ZOOPPA	rs-EPI	rs-EPI
Anzahl der Mittelungen	2	1	1

**Tabelle 2.2:** rs-EPI () und ZOOPPA () im Vergleich (Luetzkendorf et al. 2017)

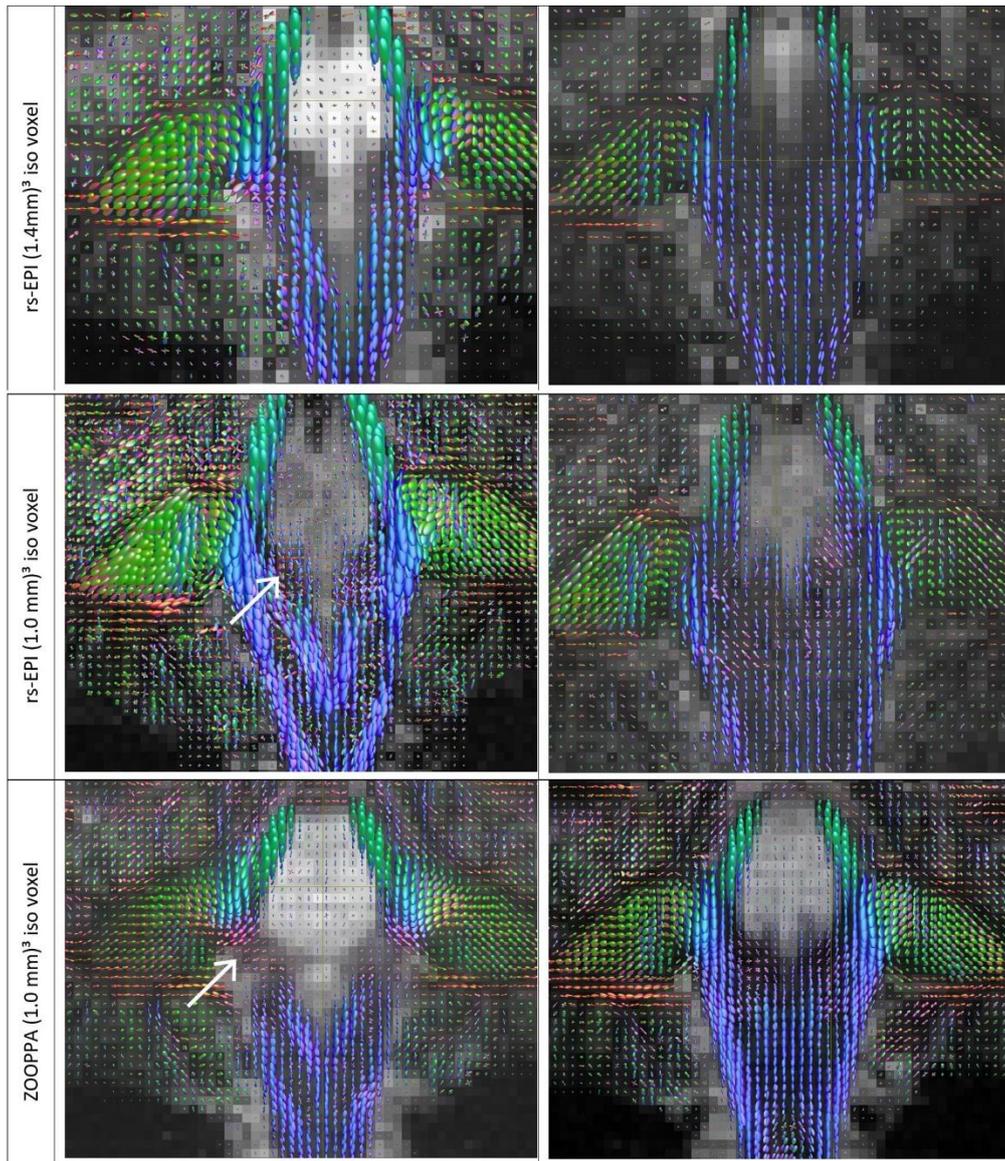
Der Vollständigkeit halber wurden die konfigurierten Parameter, die für die nächsten Bilder benutzt wurden, in Tabelle 2.2 bereitgestellt. Wichtig ist zu beachten, dass mit der RESOLVE-Technik weniger Schichten als mit der ZOOPPA Technik aufgenommen wurden. Dafür decken die Schichten, die mit der RESOLVE-Technik aufgenommen wurden, einen größeren Teil des Gehirns ab.



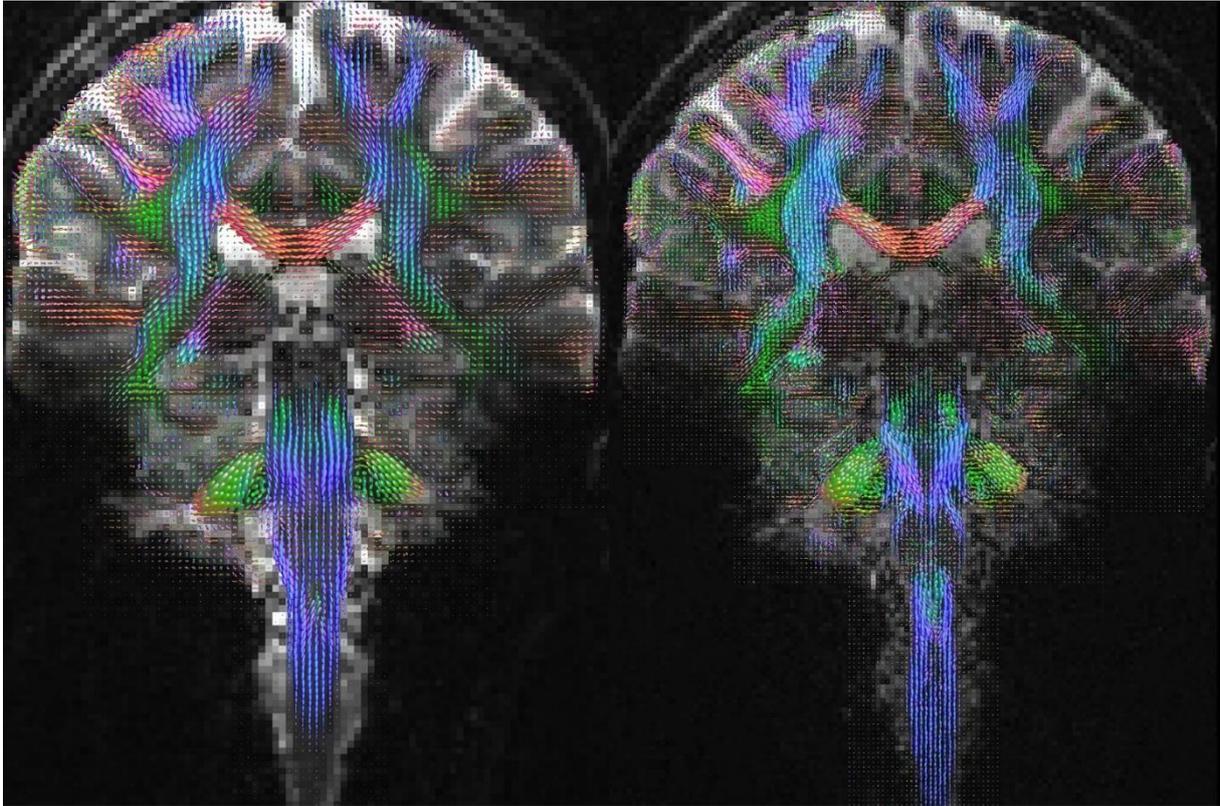
**Abbildung 2.11:** Lokalisation der Position der für die in der Studie dargestellten Schnitte (links: gezeigte Region, weißer Pfeil, 1; RESOLVE: roter Kasten, 2; ZOOPPA: roter Kasten, 3) und der für die Datenerfassung verwendeten Aufnahmevolumina (Mitte: RESOLVE; rechts: ZOOPPA) überlagert auf ein hochauflösendes anatomisches MPRAGE-Bild (1 mm isotrope Auflösung) (Luetzkendorf et al. 2017).

Abbildung 2.11 zeigt die Schichtlage für die RESOLVE-Sequenz, sowie das durch die ZOOPPA-Sequenz abgedeckte Gebiet. Die Daten wurden anschließend weiterverarbeitet und fODFs berechnet. Abbildung 2.12 und Abbildung 2.13 zeigen die Ergebnisse der Messungen. Beide Sequenzen ermöglichen eine zuverlässige Bestimmung der Faserorientierungsverteilung-Maps (FOD-Maps). Dies wird anhand exemplarischer koronaler Schnitte durch die pontine Region demonstriert, in der Strukturen komplex

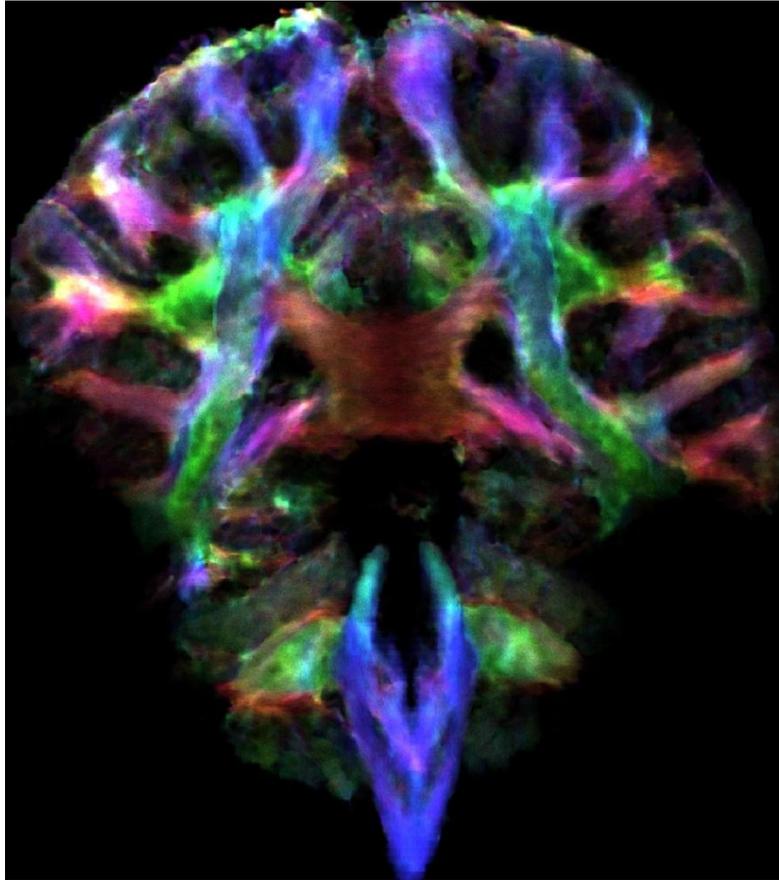
verflochten sind. Jedes der Bilder in Abbildung 2.12 zeigt feine Details der lokalen Faserorientierungsdichte, einschließlich kreuzender Fasern im medialen Teil der pontozerebellären Übergangszone. Wenig überraschend scheint die ZOOPPA-Sequenz die zuverlässigsten FOD-Maps bei  $(1\text{ mm})^3$  isotroper Auflösung zu liefern, allerdings bei im Vergleich zu den übrigen Messungen längerer Messzeit. Zusätzlich ist der Bereich im Gehirn, der durch die ZOOPPA abgedeckt wird, kleiner. Die RESOLVE-Sequenz bei  $(1,4\text{ mm})^3$ -Voxel-Auflösung ermöglicht ebenfalls eine gute Abgrenzung der Faserorientierungen. Im Vergleich mit der  $(1\text{ mm})^3$ -Auflösung der RESOLVE- und ZOOPPA-Daten fehlen einige Details, z. B. im medialen Teil der pontozerebellären Übergangszone. Die Auflösung ermöglicht die Bestimmung von fODFs nicht nur in der weißen, sondern auch in der grauen Substanz, wie in den großen koronaren Schnitten in Abbildung 2.13 zu sehen ist. Selbst bei einer Einzelmessung mit  $(1\text{ mm})^3$ -Auflösung war das SNR (Signal-Rausch-Verhältnis) hoch genug, um hochaufgelöste TDI zu ermöglichen (Abbildung 2.14).



**Abbildung 2.12:** Vergleich der Faserorientierungsdichte, berechnet aus drei dMRI-Schemata. Obere Reihe: Einzelakquisition RESOLVE mit  $(1,4 \text{ mm})^3$ -Auflösung; mittlere Reihe: Einzelakquisition RESOLVE-Sequenz mit  $(1 \text{ mm})^3$ -Auflösung; untere Reihe: ZOOPPA mit  $(1 \text{ mm})^3$ -Auflösung (zwei Mittelungen). Richtungskodierung: rot: Links-rechts-Richtung, blau: kraniokaudale Richtung, grün: fronto-occipitaler Richtung. Kreuzende Fasern sind im medialen Teil der pontozerebellären Übergangszone zu sehen (Luetzkendorf et al. 2017). Für die Lage der Schichten im gesamten Gehirn siehe Abbildung 2.11.



*Abbildung 2.13: fODF-Maps, berechnet aus den RESOLVE-Messungen (links:  $(1,4 \text{ mm})^3$ -Auflösung; rechts:  $(1,0 \text{ mm})^3$ -Auflösung). Die Diffusionseigenschaften der weißen Substanz sowie der kortikalen grauen Substanz können klar differenziert werden (Luetzkendorf et al. 2017).*



*Abbildung 2.14: Koronarer Schnitt eines Datensatzes, der mit einer RESOLVE-Sequenz mit einer Auflösung von  $(1\text{ mm})^3$  aufgenommen wurde. Der Datensatz wurde anschließend zu einer hochauflösten TDI mit einer isotropen Auflösung von  $(0,15\text{ mm})^3$  berechnet (Luetzkendorf et al. 2017).*

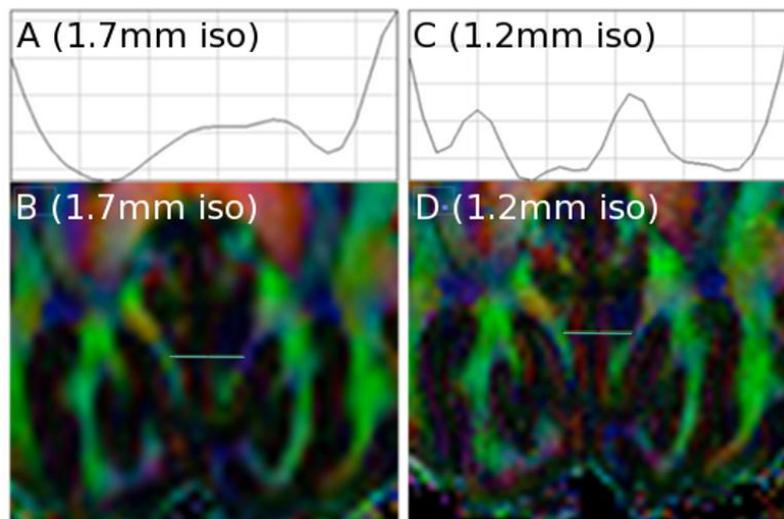
#### 2.1.4 Vergleich der Auflösung und der Dauer der Messzeit

Von höheren Magnetfeldstärken (7 T) wird erwartet, dass sie das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) verbessern und damit eine höhere räumliche Auflösung der DWI ermöglichen (Balchandani und Naidich 2015). Durch das verbesserte SNR-Verhältnis ist es schließlich möglich, die Auflösung der Bilddaten zu erhöhen. Eine höhere Auflösung sollte dafür komplexere Strukturen der neuronalen Faserbündel, wie z. B. die Unterscheidung zwischen sich kreuzenden oder berührenden Fasern, besser auflösen können. Im gleichen Zug nimmt das SNR wieder ab, wenn die Auflösung der MRT-Aufnahmen erhöht wird (Demirayak et al. 2022; Polimeni et al. 2010; Uludag et al. 2016).

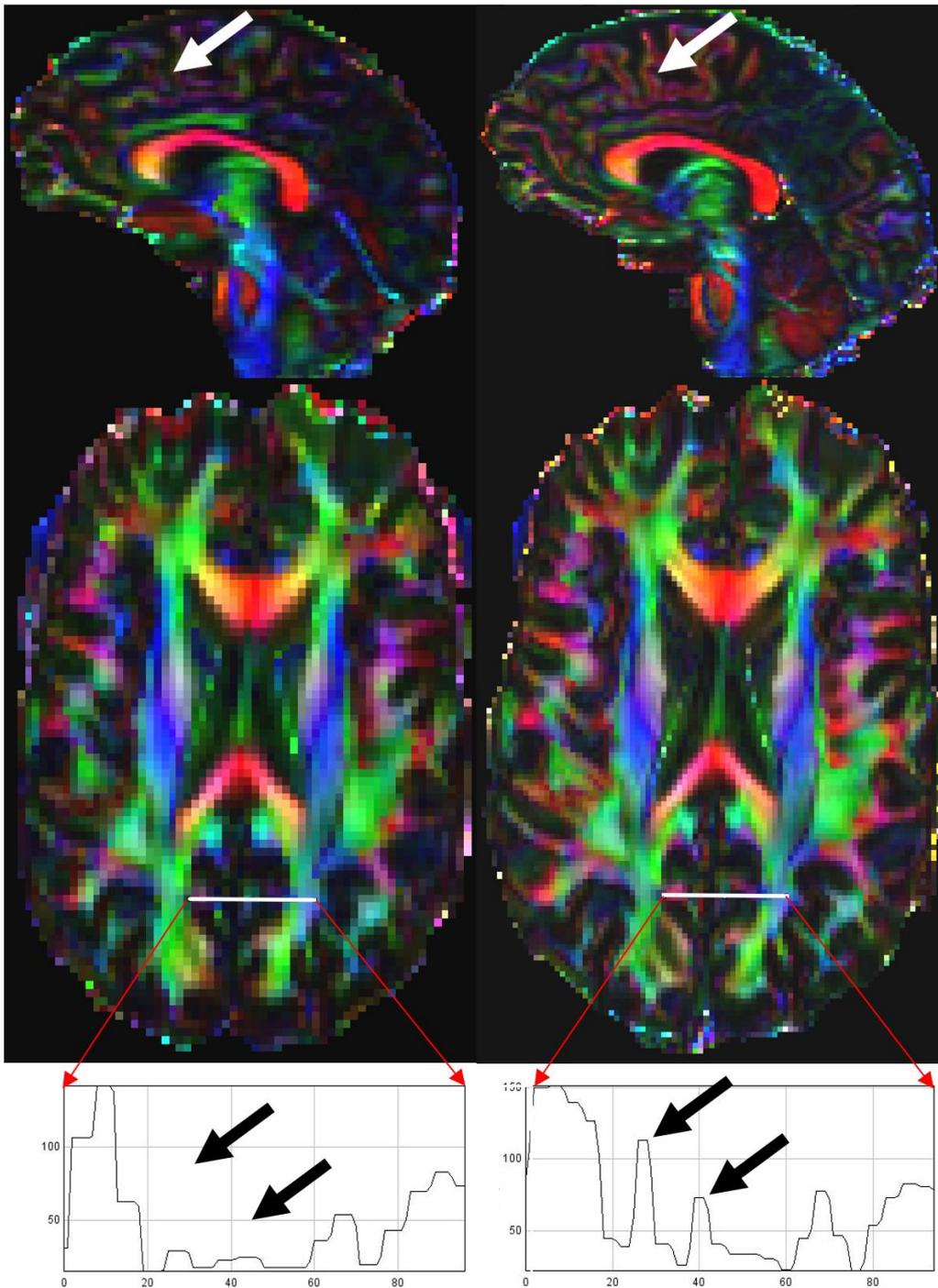
$$SNR \propto \frac{1}{\text{Auflösung}^{\frac{3}{2}}}$$

2.2

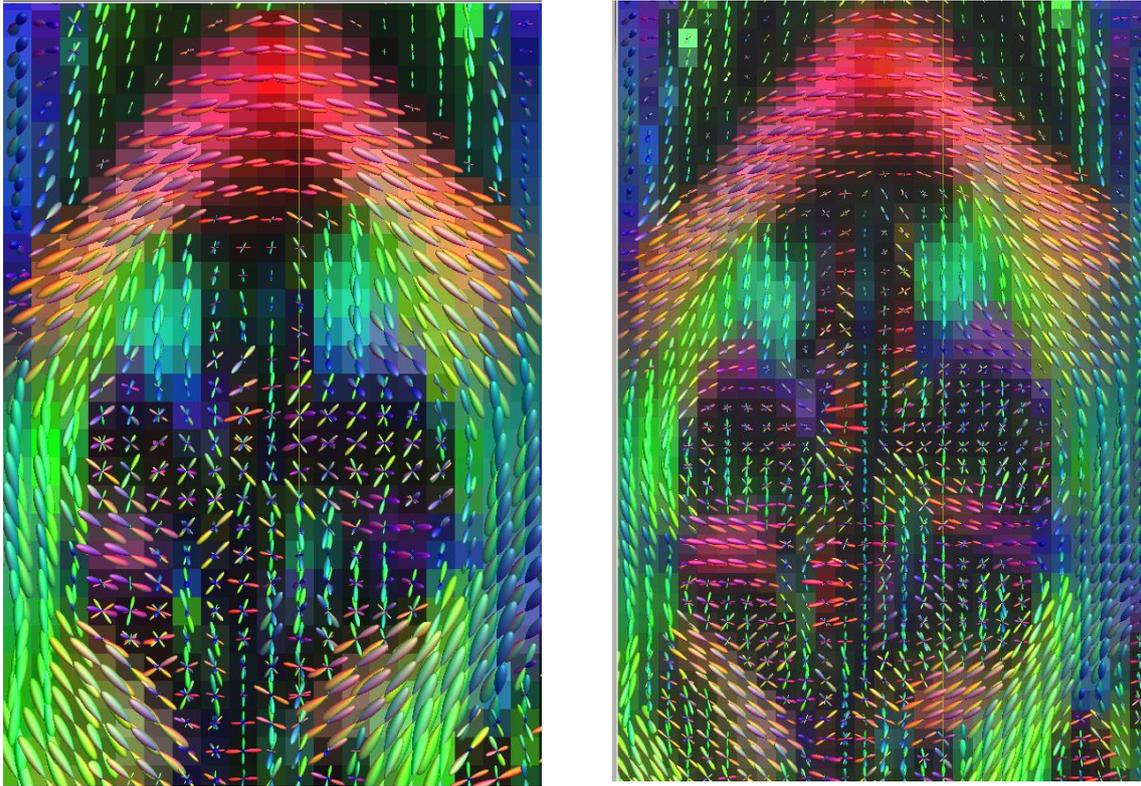
In der Gleichung 2.2 ist der Zusammenhang zwischen SNR und Auflösung bei Feldstärken ab 3 T dargestellt. Um die richtige Balance zwischen Auflösung, SNR und Messzeit zu finden, wurde mit verschiedenen Parametern gemessen und diese dann gegenübergestellt.



**Abbildung 2.15:**  $(1,7 \text{ mm})^3$ - versus  $(1,2 \text{ mm})^3$ -Auflösung. Bei  $(1,2 \text{ mm})^3$ -Auflösung werden Strukturen wie der visuelle Kortex besser aufgelöst. Ein Profil durch den Sulcus calcarinus bei  $(1,7 \text{ mm})^3$ -Auflösung zeigt den Kortex (A, B) nur wenig bis gar nicht, bei  $(1,2 \text{ mm})^3$ -ist der Kortex deutlich als zwei Spitzen im Profil zu erkennen (C, D).



**Abbildung 2.16:** Links:  $(1,7 \text{ mm})^3$  und rechts  $(1,2 \text{ mm})^3$ ; untere Reihe: Grauwertprofil im visuellen Kortex. Die Abbildungen zeigen deutlich, dass schon bei einer Erhöhung der Auflösung um  $0,5 \text{ mm}$  Kantenlänge wesentlich mehr Details und anatomische Strukturen erkennbar sind.



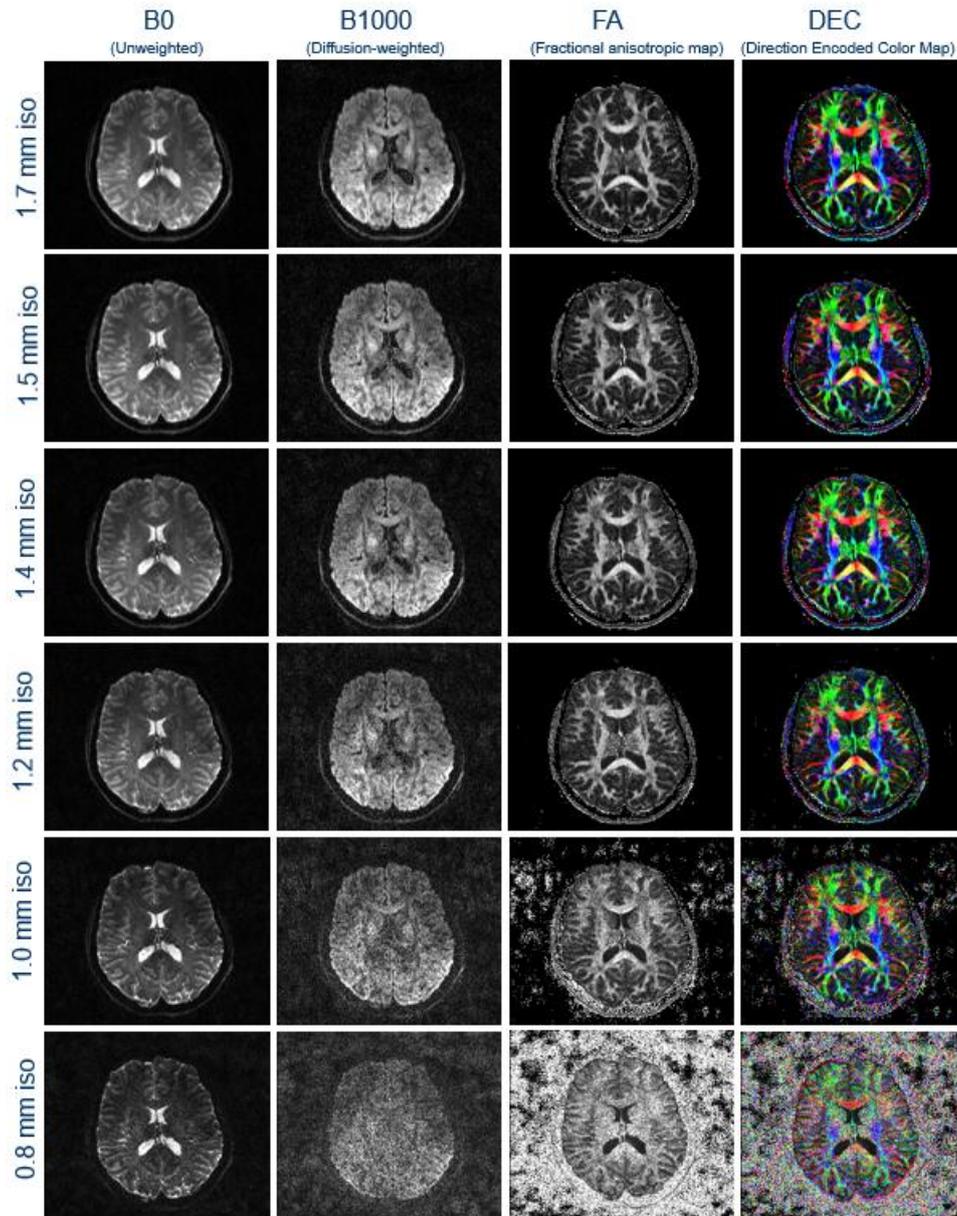
**Abbildung 2.17:** Berechnete FODs bei: links  $(1,7 \text{ mm})^3$  und rechts  $(1,2 \text{ mm})^3$ ; bei  $(1,2 \text{ mm})^3$  sind wesentlich mehr FODs je Struktur zu erkennen, wodurch eine bessere Abgrenzung und einen besserer Verlauf der Fasern deutlich werden.

Der SNR-Vorteil der höheren Feldstärke kann durch Verkürzung der Echo-Zeit mithilfe der in 2.1 genannten Methoden genutzt werden. Im Vergleich zu einer isotropen Auflösung von  $(1,7 \text{ mm})^3$  sind isotrope Voxel von  $(1,2 \text{ mm})^3$  ein wichtiger Schritt zur Erschließung sehr kleiner und komplexer Faserstrukturen. Es können Ganzhirn-DWI-Daten mit einer isotropen Auflösung von  $(1,2 \text{ mm})^3$  ohne Mittelwertbildung in einer für klinische Anwendungen akzeptablen Gesamtaufnahmezeit (weniger als vier Minuten) durchgeführt werden. Die hohe Auflösung zeigt anatomische Details wie die radiale Anisotropie des Kortex. Eine höhere Auflösung als  $(1,2 \text{ mm})^3$  erfordert jedoch Mittelungen und neue Bildgebungsstrategien, um das abnehmende Signal-Rausch-Verhältnis zu kompensieren. Ganzhirndaten mit zwölf Diffusionsrichtungen können in Aufnahmezeiten zwischen zwei und drei Minuten erfasst werden. Eine begrenzte Hirnregion (20 Schichten) mit 60 Diffusionsrichtungen kann in fast der gleichen Zeit aufgenommen werden. Um einen Überblick zu Messzeit, Auflösung und Schichten zu erhalten, wurde ein Proband mit einer Vielzahl an verschiedenen Parametern gemessen (Tabelle 2.3). Abbildung 2.18 zeigt eine Übersicht aller gemessener Auflösungen von  $(1,7 \text{ mm})^3$  bis  $(0,8 \text{ mm})^3$ . Die Hardwarelimits wurden bei den Auflösungen  $(1,0 \text{ mm})^3$  und  $(0,8 \text{ mm})^3$  erreicht, sodass es nicht mehr möglich war, ausreichend Schichten zu akquirieren, um das gesamte Gehirn abdecken zu können.

Richtungen			12 + 1 Richtungen	60 + 7	60 + 7
Isometrische Voxel (mm)	TE	Schichten	Zeit (min:s)	Zeit (min:s)	Zeit (min:s)
1,7	48	77	2:10	10:48	2:17
1,5	50	87	2:28	12:14	2:17
1,4	52	93	2:37	12:58	2:17
1,2	53	109	3:04	15:14	2:17
1,0	62	81	-	11:24	2:53
0,8	69	49	-	08:10	3:22

**Tabelle 2.3:** Parameter der verschiedenen Testmessungen mit Voxelgröße, Messzeit. Anzahl der Richtungen und der Echo-Zeit. Bei der Auflösung von  $(1,0 \text{ mm})^3$  und  $(0,8 \text{ mm})^3$  war die Schichtenzahl aufgrund der MRT-Hardware auf 81 bzw. 41 begrenzt, was nicht zur Abdeckung des gesamten Gehirns ausreichte.

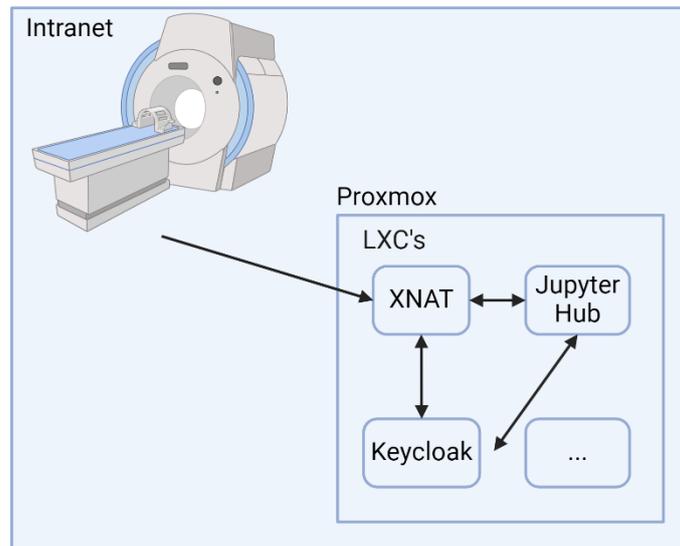
Für eine Auflösung von  $(1,0 \text{ mm})^3$  wären 130 und für eine Auflösung von  $(0,8 \text{ mm})^3$  wären 162 Schichten nötig gewesen, um das Gehirn des gleichen Probanden in seiner Gesamtheit zu erfassen. Wie durch visuelle Inspektion zu erkennen ist, nimmt mit zunehmender Auflösung das Rauschen zu und das Signal ab. Ohne Mittelungen ist bei einer Voxel-Kantenlänge von  $(0,8 \text{ mm})^3$  und  $(1,0 \text{ mm})^3$  das Signal im Zentrum der Schicht nicht mehr ausreichend, um Strukturen zu erkennen. Optimal für die Aufnahmen des gesamten Gehirns sind Voxel-Kantenlängen von  $(1,2 \text{ mm})^3$  bis  $(1,4 \text{ mm})^3$ . Bei diesen Auflösungen ist die Messzeit noch im klinischen Bereich annehmbar und das SNR hoch genug, um Bildinhalte klar und deutlich darzustellen. Im Vergleich zu  $(1,7 \text{ mm})^3$  isotroper Auflösung stellen  $(1,2 \text{ mm})^3$  isotrope Voxel eine Verkleinerung der Kantenlänge um 30 % dar und sind damit ein bedeutender Schritt in Richtung der Untersuchung sehr kleiner und komplexer Faserstrukturen.



**Abbildung 2.18:** Zeigt den Zusammenhang zwischen Auflösung und Bildqualität. Bei  $(1\text{ mm})^3$  und  $(0,8\text{ mm})^3$  isotroper Auflösung nimmt das Rauschen zu und damit das SNR ab, sodass die Bildqualität bei nur einer Mittelung nicht mehr ausreichend ist (Luetzkendorf et al. 2013; Luetzkendorf et al. 2012)

## 2.2 Datenmanagement

Im Rahmen des MIRACUM (Medical Informatics in Research and Medicine)-Konsortiums, das Teil der deutschlandweiten Medizininformatik-Initiative ist, wurden bis 2021 sogenannte Datenintegrationszentren (DIZ) eingerichtet (Prokosch et al. 2018). Diese Zentren sind auch dafür verantwortlich, das Forschungsdatenmanagement der jeweiligen Universitätsmedizin neu zu strukturieren. Daten sollen nach dem sogenannten FAIR-Prinzip gestaltet werden. Die Umsetzung der FAIR-Prinzipien unterstützt die wissenschaftliche Gemeinschaft bei der effektiven Speicherung, Verwaltung und Verbreitung von Daten. Dies fördert die Transparenz und Wiederverwendbarkeit von Forschungsdaten und verbessert die Qualität und Effizienz der wissenschaftlichen Forschung. FAIR steht für die Prinzipien der Datenverwaltung: auffindbar (*findable*), zugänglich (*accessible*), interoperabel (*interoperable*) und wiederverwendbar (*reusable*). Im Rahmen des Datenintegrationszentrums des Uniklinikums Magdeburg und der Medizinischen Fakultät der Universität Magdeburg wurde ein zentrales XNAT (*Extensible Neuroimaging Archive Toolkit*) implementiert, konfiguriert und durch *Keycloak* an das zentrale Nutzerverzeichnis angeschlossen. XNAT läuft dabei in einem LXC-Container, der mit *Proxmox* orchestriert wird. Dabei läuft XNAT in einem Docker, der in einem lokalen GIT gesichert ist. Dies bedeutet, dass man es innerhalb weniger Sekunden aus dem GIT laden und durch Docker starten lassen kann, was dem DIZ ermöglicht, jeder Zeit sehr flexibel beliebige XNAT zur Verfügung zu stellen. Alles läuft auf Hardware des DIZ. Alle DWI-Daten liegen in DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*)-Format im Zentralen XNAT vor. Dadurch ist eine sichere und vollständige Übertragung per DICOM-Knoten gewährleistet. Die Daten sind nicht nur über die XNAT GUI erreichbar, sondern auch über eine *REST-API* (*Representational State Transfer-API*). Über diese Schnittstelle gibt es die Möglichkeit, die Daten automatisch herunterzuladen, zu bearbeiten und die Ergebnisse wieder ins XNAT hochzuladen. Mit der neuen *JupyterHub*-Integration in XNAT können die Daten direkt innerhalb von XNAT ausgewertet werden und der Down- und Upload entfällt (siehe Abbildung 2.19). Dabei liegen dann auch die Ergebnisse sowie die Auswerteroutine im XNAT bei dem betreffenden Projekt. Da das *Jupyter Notebook* sehr flexibel hinsichtlich der Programmiersprachen ist, können die verschiedensten Auswerteroutinen wie Python-Programme, Bibliotheken die über das Linux-Terminal erreichbar sind, wie FSL oder MRtrix genutzt werden. Die Möglichkeiten, Software einzubinden, sind damit unbegrenzt, denn die DICOM-Daten stehen automatisch im *Jupyter Notebook* zur Verfügung. *Jupyter Notebook* ist aktuell das Softwaretool der Wahl, wenn es um Softwareentwicklung, Training und Anwendung wie bei der künstlichen Intelligenz oder Auswertungen geht. Diese Integration bringt Vorteile in die Klinik, sodass jeder Forschende ohne großen Aufwand seine Daten, die Entwicklungssoftware oder die Auswertesoftware sofort zur Verfügung hat und den Service des DIZ ohne größeren Aufwand nutzen kann (Herrmann et al. 2018; Herrmann et al. 2019; Maluche et al. 2022).



**Abbildung 2.19:** Verarbeitung der DICOM-Daten (z. B. DWI-MRT-Daten) in einer vom DIZ gehosteten Umgebung. Auswertumgebung (Jupyter Notebook), Auswerteroutinen und die Ergebnisse lagern bzw. finden in einem XNAT-Container statt. Das ermöglicht sicheres Arbeiten ohne Download und Upload der Daten und Ergebnisse.

## 2.3 Datenauswertung

In diesem Abschnitt werden die wichtigsten Vorverarbeitungsschritte der Datenauswertung genannt und kurz beschrieben. Die Bilddaten wurden sowohl mit FSL als auch mit MRtrix vorverarbeitet, um die Möglichkeiten jeder Software optimal zu nutzen. Die Ergebnisse wurden anschließend mit MRtrix zur Berechnung der FOD, der TDI, der FA, der Eigenvektoren und Eigenwerte weiterverarbeitet (siehe Abb. 2.20).

### 2.3.1 Auswertepipeline

Nachdem die Vor- und Nachverarbeitungsschritte festgelegt wurden, ist es ratsam, für Studien eine Auswertepipeline zu erstellen und diese durch ein Skript zu steuern. Die Automatisierung der Routineaufgaben ermöglicht eine schnelle Verarbeitung einer Vielzahl von Probanden oder Patienten, wodurch auch größere Studien durchgeführt werden können. Eine solche Pipeline macht die Auswertung reproduzierbar, reduziert Fehler und ist leicht skalierbar.

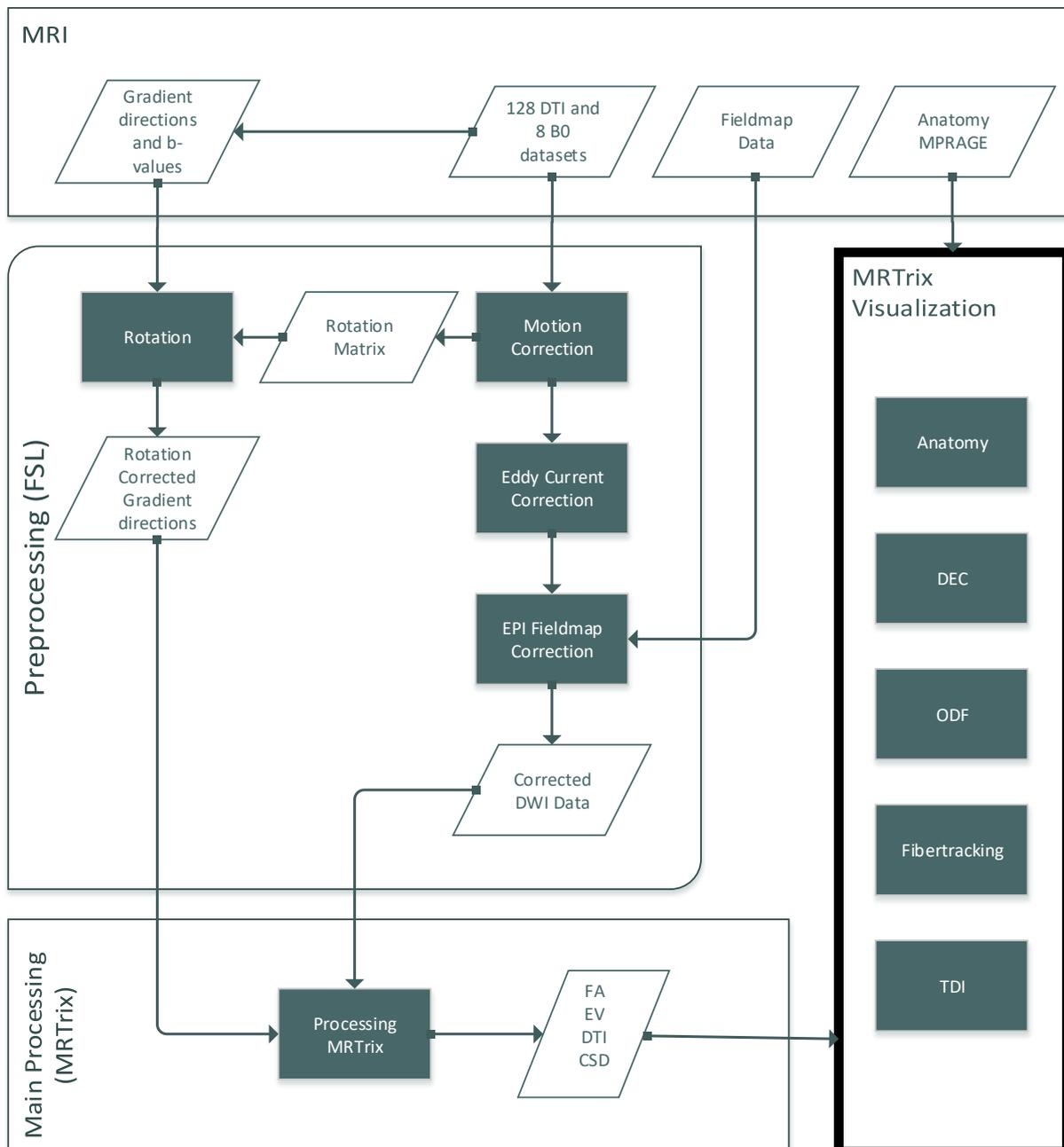
Abbildung 2.20 zeigt einen typischen Ablauf einer Auswertepipeline, wie sie für Studien benutzt wurde (Luetzkendorf et al.). Die Abbildung stellt ein Strukturdiagramm dar, das die verschiedenen Phasen der Datenverarbeitung visualisiert. Diese Phasen umfassen die Datenaufnahme, die Vorverarbeitung, die Hauptverarbeitung und die Visualisierung. Jeder dieser Hauptbereiche ist weiter unterteilt in spezifische Schritte, wie sie in den Abschnitten 1.2 bis 2.4 beschrieben wurden. Im Folgenden sind die einzelnen Schritte zusammengefasst aufgeführt.

Die Vorverarbeitung umfasst mehrere wichtige Schritte: die Rauschverminderung (*denoising*; MRtrix), die Entfernung von ringförmigen Artefakten (*deringing*; MRtrix), die Kompensation von Bewegungsartefakten und die Registrierung auf die aufgenommenen  $b_0$ -Bilder (*motion correction*; MRtrix). Weiterhin beinhaltet sie die Reduktion der Verzerrungsartefakte durch eine zusätzliche Aufnahme mit umgekehrter Phasenkodierung (*AP-PA correction*; FSL), die Korrektur von Wirbelströmen (*eddy correction*; FSL). Da die DWI-Aufnahmen durch Drehung, Verschiebung, Skalierung und Entzerrung stark verändert wurden, müssen die Diffusionsgradientenrichtungen präzise angepasst werden. Dies wird erreicht, indem bei jedem Preprocessing-Schritt eine Transformationsmatrix erstellt und später auf die Gradientenrichtungen angewendet wird (siehe Abschnitt „Korrektur der Diffusionsgradientenrichtungen“). Optional kann eine Korrektur der Intensität (*intensity normalization*; MRtrix) durchgeführt werden. Eine BIAS-Korrektur zur Kompensation systematischer Signalfehler ist als Modul in der Software MRtrix enthalten und wurde nach Validierung nur als Vorverarbeitung für die Segmentierung der Gewebe angewendet. Eine genauere Beschreibung erfolgt im nachfolgenden Abschnitt. Zur Segmentierung verschiedener Gewebe konnten entsprechende Masken auf dem anatomischen Bild (MPRAGE,  $T_1$ -gewichtet) oder  $B_0$  ( $T_2$ -gewichtet) erzeugt werden.

Während der Hauptverarbeitungsschritte werden unter anderem die fODFs (*fiber Orientation Distribution Functions*) berechnet, die später im Visualisierungsschritt verwendet werden. Gängige Ergebnisse sind die Fraktionale Anisotropie (FA), die DEC Map (*Direction Encoding Map*), eine Farb-Map, die die Richtungsabhängigkeiten im Gehirn anzeigt, sowie Eigenvektoren- und ADC-Maps. Im letzten Schritt werden alle Ergebnisse, einschließlich des sogenannten Fiber Trackings, einem anatomischen Datensatz überlagert. Dies ermöglicht eine detaillierte Analyse der Nervenfasern und unterstützt die Interpretation der erhobenen Daten. Die Processing-Pipeline ist je nach Forschungsfrage anpassbar, und es können leicht Schritte wie die Interpolation oder das *Denoising* hinzugefügt oder entfernt werden.

Nach der Berechnung der fODFs und dem Fiber Tracking vom gesamten Gehirn können TDI-Bilder der Nervenfasern erstellt werden, die implizit die Auflösung um mehrere Größenordnungen erhöhen. Optionale Schritte umfassen die Segmentierung von Gewebeklassen auf Basis der fODF sowie spezielle Fiber Trackings von bestimmten neuronalen Bahnen der Fragestellung entsprechend.

Die gesamte Processing-Pipeline ist flexibel und kann je nach spezifischer Forschungsfrage angepasst werden. Zusätzliche Schritte, wie die Interpolation der Rohdaten können bei Bedarf hinzugefügt oder entfernt werden, um optimale Ergebnisse zu erzielen.



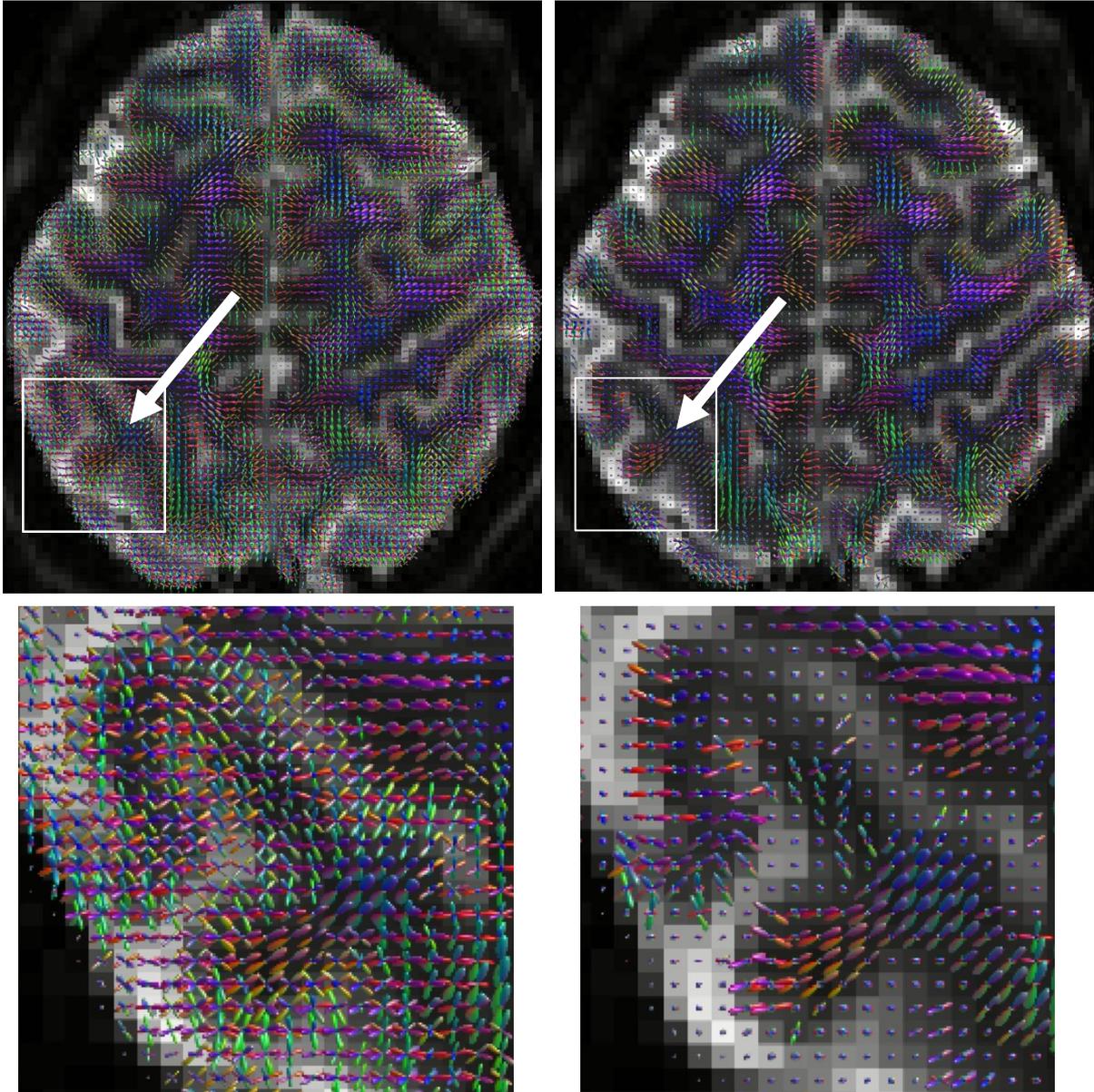
**Abbildung 2.20:** Datenauswertepipeline für die Auswertung von diffusionsgewichteten Magnetresonanzdaten mit Vorverarbeitung, Hauptverarbeitung und Visualisierung für den 7T-MRT; FA – Fraktionale Anisotropie; EV – Eigenvektoren; CSD – Constrained Spherical Deconvolution; DEC – Directionally Encoded Color Map; ODF – Orientation Distribution Function; TDI – Track Density Imaging.

### *Validierung der BIAS-Korrektur*

Die Grauwerte in allen 7T-Daten haben eine relativ starke Inhomogenität. Zum Beispiel nehmen die Grauwerte der weißen Substanz im Frontalbereich bei bestimmten Parametern Werte zwischen 50 und 100 und unter gleichen Parametern im Okzipitallappen Werte von 100 bis 150 ein. Das hat verschiedene Ursachen. Die Entfernung der Areale zu den Spulenelementen der Kopfspule oder  $B_1$  und  $B_0$  Feld Inhomogenitäten tragen zu den Verzerrungen und Verläufen bei. Bei der Vorverarbeitung der Daten gibt es verschiedene Algorithmen, die versuchen, diesen Verlauf wieder auszugleichen. Um bei der späteren Datenauswertung Zeit zu sparen, werden die Daten zuvor segmentiert. So werden die späteren Berechnungen nicht auf dem Hintergrund der Bilddaten ausgeführt, was enorm Zeit kostet. Durch das Segmentieren kann das Gehirn in verschiedene Gewebeklassen unterteilt werden, was ebenfalls von Vorteil sein kann bzw. für manche Berechnungen sogar nötig ist. Die Rohdaten zu segmentieren stellt sich häufig als sehr schwierig dar, da die Daten verrauscht oder, wie weiter oben beschrieben, durch Inhomogenitäten, wie Grauwertverläufe, gestört sein können. Daher bietet es sich teilweise an Vorverarbeitungsschritte, die nur für den Segmentierungsschritt durchgeführt werden, zu nutzen.

Für diesen Test wurde ein  $(1,4 \text{ mm})^3$ -7T-Datensatz verwendet. Die Daten wurden einer BIAS-Korrektur, die auf  $B_1$ -Inhomogenitäten abzielt, unterzogen (Tournier et al. 2019; Tournier et al. 2012). In Abbildung 2.21 ist eine ausgewählte Schicht dargestellt (links: ohne BIAS-Korrektur, rechts: mit BIAS-Korrektur). Die korrigierten Daten wirken klarer und sauberer, auch nach der ODF-Berechnung wirken sie klarer strukturiert. Es kann jedoch nicht angenommen werden, dass die Daten jetzt mehr der Realität entsprechen. Gerade für die Untersuchung der grauen Substanz mittels DWI gehen eventuell Informationen durch diesen Schritt verloren.

Einen großen Nutzen hat die BIAS-Korrektur jedoch für die Segmentierung. Die automatische Segmentierung von 7T-Hirndaten birgt Herausforderungen im Hinblick auf die Inhomogenitäten und Verzerrungen. Mit einer vor der Segmentierung durchgeführten BIAS-Korrektur werden weiße und graue Substanz, sowie die Liquorräume wesentlich besser segmentiert, und Kanten bzw. Gewebeübergänge besser erkannt (s. nachfolgende Abschnitte).



**Abbildung 2.21:** Gleicher Proband, gleiche Schicht, gleiche Datenverarbeitung. Links: ohne BIAS-Korrektur, rechts: mit BIAS-Korrektur, unten: Vergrößerung. Links sind deutlich die Inhomogenitäten im hinteren Hirnbereich auch nach Berechnung der FODs zu erkennen. Rechts ist nach der  $B_1$ -Korrektur, eine Verbesserung zu erkennen. Es muss aber noch diskutiert werden, inwiefern auch tatsächliche Informationen entfernt bzw. verändert werden.

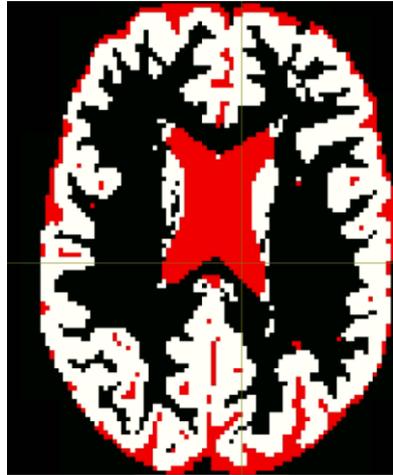
## *Korrektur der Diffusionsgradientenrichtungen*

Wie in Abschnitt 1.2.2 beschrieben, ist es für HARDI-Messungen notwendig, eine große Anzahl an Richtungen mit den geschalteten Diffusionsgradienten abzudecken und Datensätze in jede der Richtungen aufzunehmen. Abbildung 1.14 in Abschnitt 1.2.2 zeigt beispielhaft die Verteilung solcher Vektoren, die dann die Diffusionsgradienten in die richtige Richtung schalten. Um später die fODFs richtig berechnen zu können, werden die exakten Vektoren der verschiedenen Richtungen benötigt. Wie beschrieben, können die Datensätze verschoben oder verzerrt sein, wie zum Beispiel durch Bewegung des Probanden, Erwärmung der Gradienten, durch Inhomogenitäten in den Magnetfeldern oder Ähnlichem. Im Vorverarbeitungsschritt werden die Daten aus diesem Grund durch Transformationen aufeinander registriert bzw. Verzerrungen durch *Dewarping* korrigiert. Dadurch werden die Datensätze gedreht und verschoben, sodass die eigentlichen Vektoren, nach denen die Diffusionsgradienten geschaltet wurden, nicht mehr zu den Datensätzen je Richtung passen. Aus diesem Grund wurde im Zuge dieser Arbeit ein *Bash*-Skript entwickelt, das die Vektoren der Gradienten automatisch korrigiert, sodass sie zu den registrierten Daten passen. Während der Registrierung und dem *Dewarping*, werden die Änderungen der Transformation in einer Transformationsmatrix erfasst und später auf die Diffusionsgradientenvektoren angewendet, sodass die Richtungsvektoren korrigiert werden und die eigentliche Auswertung stattfinden kann.

### 2.3.2 FOD-basierte Segmentierung

In diesem Kapitel wird beschrieben, wie mithilfe der berechneten FODs einzelne Gebiete wie CSF, die weiße Substanz oder die graue Substanz segmentiert bzw. die bereits erstellten Segmentierungsmasken verbessert werden können. Die Daten wurden, nachdem sie einschließlich BIAS-Korrektur vor- und nachverarbeitet wurden, in Matlab (The MathWorks Inc. 2022) eingelesen. Die zuvor mit MRtrix aus den FODs berechneten Peaks, werden dazu verwendet, eine Bestimmung der grauen und der weißen Substanz sowie der Liquorräume durchzuführen. Um die Peaks zu berechnen, legt MRtrix für jede FOD bis zu 26 Vektoren fest, die das dreidimensionale Gebilde beschreiben. Die Peaks werden der Größe der Amplitude nach in eine 4D-Matrix sortiert. Für die Segmentierung reichen die drei Vektoren mit den größten Amplituden aus, die dann in ein selbstentwickeltes Auswertetool (Matlab, Version R2018b) eingelesen werden. Haben die drei Vektoren gleiche, aber kleine Amplituden, dann handelt es sich bei dem Voxel i. d. R. um einen Teil des Liquors. Ist eine Amplitude sehr groß und die anderen beiden relativ klein, handelt es sich um weiße Substanz mit sehr gerichteten Faserbündeln. Sind die Amplituden relativ klein, wobei eine Amplitude prozentual größer und damit der Vektor länger ist als die beiden anderen Amplituden bzw. Vektoren, handelt es sich um graue Substanz. Diese Einstellung mit Schwellwerten kann noch mit der zu Beginn erstellten Segmentierung ohne FODs verglichen werden, um weitere Fehler zu eliminieren. In Abbildung 2.22 ist exemplarisch das Ergebnis einer solchen Berechnung zu erkennen.

In dem axialen Schnitt sind die Liquorräume rot, die graue Substanz weiß und die weiße Substanz schwarz dargestellt.



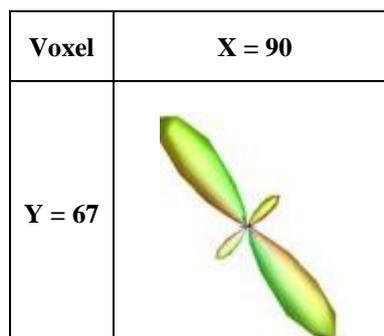
*Abbildung 2.22: Beispiel für eine mithilfe der FODs erstellte Segmentierung. Rot bezeichnet dabei die CSF, weiß die graue Substanz und schwarz die weiße Substanz.*

### 2.3.3 Quantitativer Vergleich der FODs durch Berechnung der Winkel und Amplituden

Die Visualisierung der FODs zeigt die komplexen dreidimensionalen Strukturen, die zweidimensional auf dem Bildschirm abgebildet werden. Um diese Ergebnisse besser interpretieren zu können und um die FODs auch quantitativ darzustellen und die Möglichkeit zum exakten Vergleich zu haben, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein weiteres Tool (Matlab, Version 2018b) entwickelt. Zunächst lassen sich für die eingelesenen Daten voxelweise die Peaks herschreiben und die Norm der einzelnen Objekte je Voxel berechnen und ausgeben. Dadurch lässt sich abschätzen, welchen Stellenwert die verschiedenen Richtungen je Voxel einnehmen. Außerdem lässt sich durch die Berechnung der Winkel je Diffusionsrichtung zu den drei positiven Hauptachsen ( $\alpha^+$ ,  $\beta^+$  und  $\gamma^+$ ) die Richtung im Voxel besser nachvollziehen. Tabelle 2.1 zeigt beispielhaft die Berechnungen für ein Voxel und Abbildung 2.23 die dazugehörige FOD. Es können sowohl positive als auch negative Vektoren auftreten. Für unsere Zwecke ist diese Information aber unerheblich.

<b>Z = 21</b>	<b>X = 90</b>				
	Peak-Nummer	Norm	$\alpha^+$ in Grad	$\beta^+$ in Grad	$\gamma^+$ in Grad
<b>Y = 67</b>	1	2,34	52,87	37,28	87,16
	2	0,75	46,30	135,10	98,31
	3	0,24	76,75	100,60	17,09

**Tabelle 2.4:** Beispielberechnung für ein Voxel (Schicht  $z = 21$ , Voxel  $x = 90$ ,  $y = 67$ ); 1, 2 und 3 sind die drei Vektoren mit der größten Amplitude und den dazugehörigen Winkeln  $\alpha^+$ ,  $\beta^+$  und  $\gamma^+$ .



**Abbildung 2.23:** Es ist die zu Tabelle 2.4 zugehörige fODF dargestellt. Im Gesamtdatensatz liegt das Voxel in Schicht  $z = 21$  und hat die Koordinaten  $x = 90$  und  $y = 67$ . Vektor 1 und 2 lassen sich deutlich erkennen. Vektor 3 ist im Vergleich zu Vektor 1 klein und verläuft in die Ebene hinein, weshalb er nicht zu sehen ist.

#### 2.3.4 Interpolation der Daten

In diesem Kapitel werden DWI-Daten mit einer bestimmten Auflösung zu einer höheren Auflösung interpoliert und verglichen. Dabei wurden verschiedene Interpolationsalgorithmen verwendet, mit denen 3T-Daten interpoliert und mit originalen, In-vivo-Daten gleicher Auflösung verglichen werden können.

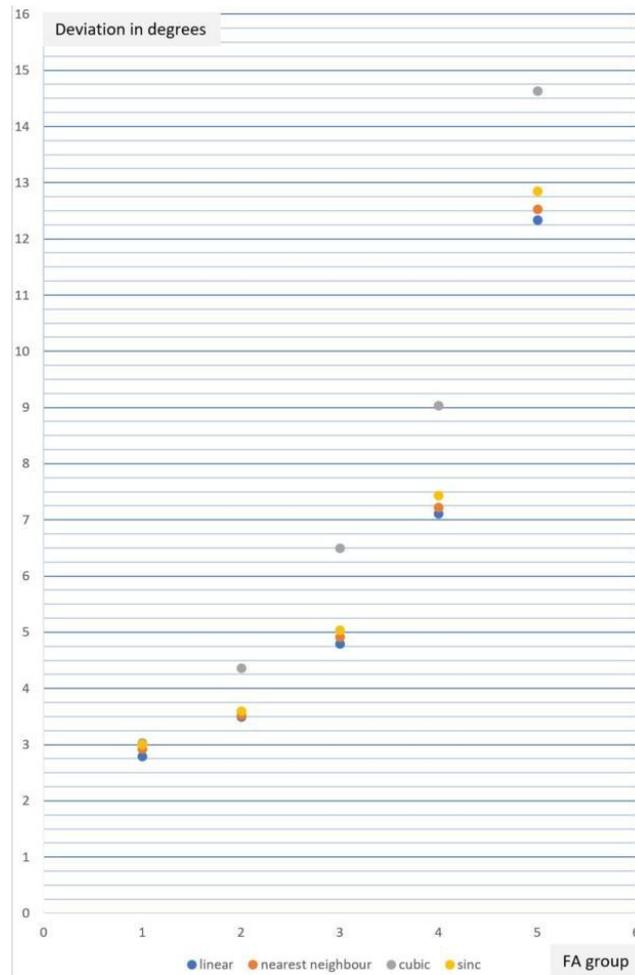
Das erhöhte SNR bei 7 T ermöglicht eine diffusionsgewichtete Bildgebung mit besserer Auflösung. Es wird jedoch immer noch diskutiert, ob 3T-Scanner mit stärkeren Gradienten, die im Vergleich zu 7T-Scannern eine preiswertere Alternative sind, zu ähnlichen Ergebnissen führen. Außerdem hat 7T einige Nachteile wie erhöhte Suszeptibilitätsartefakte, z. B. in der Nähe der basalen und frontalen Teile des Gehirns. Als Alternative kann die scheinbare räumliche Auflösung durch Interpolation der 3T-Daten erhöht werden, wie von (Dyrby et al. 2014) gezeigt.

In einer Machbarkeitsstudie (Lützkendorf et al. 2023) wurden DWI-Daten mit isotroper Auflösung erfasst und diese Daten mit den interpolierten und mit einer niedrigeren Auflösung erfassten Daten verglichen. Vier Interpolationsalgorithmen wurden im Hinblick auf ihre Qualität und Berechnungszeit bewertet. Denn im klinischen Alltag ist die Zeit immer zu berücksichtigen.

Die Daten von zwei Freiwilligen wurden mit einem 3T-Ganzkörper-MR-Scanner (Siemens Healthineers, Prisma, 80mT/m-Gradientenspule, 64-Kanal-Phased-Array-Kopfspule) aufgenommen. Das Protokoll bestand aus einem  $(1\text{ mm})^3$  anatomischen Scan (MPRAGE) und diffusionsgewichteten MR-Bildern (dMRI) mit b-Werten von 0, 1000, 2000, 3000  $\text{s/mm}^2$ , 229 Richtungen, optimiert nach Caruyer ([www.emmanuelcaruyer.com/q-spacesampling.php](http://www.emmanuelcaruyer.com/q-spacesampling.php)) und 13  $b_0$ -Bildern ( $b = 0\text{ s/mm}^2$ ) zur Korrektur von Bewegungsartefakten. Die Datensätze wurden mit  $(2\text{ mm})^3$ -Auflösung (Matrixgröße  $106 \times 106$  mit 76 Schichten,  $\text{FoV} = 191 \times 191$ ) und  $(1,6\text{ mm})^3$ -Auflösung ( $130 \times 130$ -Matrix mit 90 Schichten,  $\text{FoV} = 208 \times 208$ ) aufgenommen.

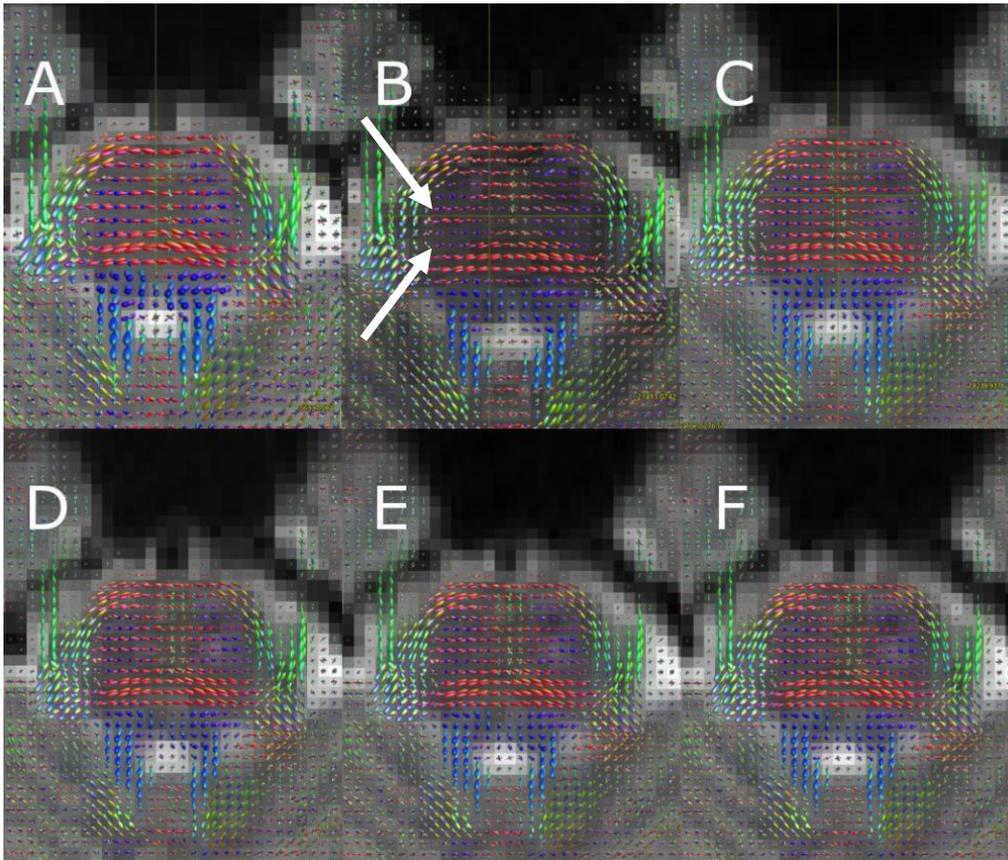
Die Daten wurden mit MRtrix3, FSL 6 und Matlab bearbeitet. Die  $(2\text{ mm})^3$ -Daten wurden mit vier von MRtrix zur Verfügung gestellten Algorithmen linear (L), Pixelwiederholung oder auch „Nächster Nachbar“ (NN), kubisch (cubic, C) und sinusförmig (sinc, S) auf  $(1,6\text{ mm})^3$  interpoliert. Die Vorverarbeitung umfasste Rauschunterdrückung, Entzerrung, Verzerrungskorrektur, Bewegungskorrektur, AP-PA-De-warping und Wirbelstromkorrektur. Die ursprünglichen  $(1,6\text{ mm})^3$ -Daten und die von  $(2\text{ mm})^3$  auf  $(1,6\text{ mm})^3$  interpolierten Daten wurden der Standard-Hauptverarbeitung von DWI-Daten, wie in dieser Arbeit beschrieben, unterzogen. Die Faser-Orientierungs-Dichtefunktionen (fODF) und fraktionale Anisotropie (FA) wurden mit MRtrix3 berechnet. Mithilfe eines selbst entwickelten Matlab-Programms wurde der erste größte fODF-Vektor jedes Voxels berechnet (Siehe Abschnitt 2.3.3). Anschließend wurden die Abweichungen zwischen den interpolierten und den originalen  $(1,6\text{ mm})^3$ -Daten berechnet und die Unterschiede in den Winkeln und Beträgen bestimmt. Die Laufzeit wurde auf einem Standard-Desktop-Computer (Intel i9-4, 32 GB RAM, Nvidia GTX 1070) mit 10 s für NN (gesamtes Gehirn), 15 s für L, 39 s für C und 162 s für den S-Algorithmus berechnet. Die Laufzeitunterschiede zwischen den Algorithmen erscheinen zwar sehr groß, aber insgesamt gesehen nimmt die Interpolation für das gesamte Gehirn nicht viel Rechenzeit in Anspruch und würde im klinischen Alltag nicht stören.

Um die Unterschiede zwischen Original und Interpolation besser quantitativ zu erfassen, wurden alle Voxel in fünf Gruppen unterteilt, und zwar basierend auf der fraktionalen Anisotropie (FA) (1. Gruppe: FA: 1,0–0,9; 2. Gruppe: FA: 0,9–0,8; 3. Gruppe: FA: 0,8–0,7; 4. Gruppe: FA: 0,7–0,6; 5. Gruppe: FA: 0,6–0,5). In Gruppe 1 (höchste Anisotropie) führen alle vier Algorithmen zu ähnlichen Ergebnissen; die Differenz der Winkel beträgt gemittelt über alle Algorithmen. ca. 3°. In allen Gruppen liefern die Algorithmen L, NN und S fast identische Ergebnisse, während C eine größere Abweichung zeigt (siehe Abbildung 2.24).



**Abbildung 2.24:** Abweichung in Grad zwischen dem Original und der jeweiligen Interpolation im Vergleich zu den FA-Gruppen x-Achse (1. Gruppe: FA: 1,0–0,9; 2. Gruppe: FA: 0,9–0,8; 3. Gruppe: FA: 0,8–0,7; 4. Gruppe: FA: 0,7–0,6; 5. Gruppe: FA: 0,6–0,5). Blau: linear; orange: „Nächster Nachbar“; grau: kubisch; gelb: sinusförmig. Y-Achse in Grad. X-Achse FA-Gruppen 1 bis 5 – abnehmende fraktionale Anisotropie (Lützkendorf et al. 2023).

Abbildung 2.25 zeigt die berechneten FODs eines Probanden in einer axialen Schicht auf Höhe des *Nervus trigeminus*, die FODs der Originalauflösungen von  $(1,6 \text{ mm})^3$  und  $(2 \text{ mm})^3$ , sowie die durch die vier Interpolationsalgorithmen interpolierten  $(1,6 \text{ mm})^3$ -Auflösungen. Bei genauerem Betrachten lässt sich erkennen, dass die interpolierten Daten einige anatomische Informationen enthalten, die auch in den originalen Daten zu finden sind. Einige Strukturen bilden sich in den interpolierten Daten besser ab, als in den originalen  $(2 \text{ mm})^3$ -Datensätzen.



**Abbildung 2.25:** Die ODFs überlagern das anatomische Bild (d. h. das  $B_0$ -Bild), auf Höhe des *Nervus trigeminus* im Hirnstamm (blau, orthogonal zur Ebene; rot, von rechts nach links; grün anterior-posterior, blau, in die Ebene); A:  $(2 \text{ mm})^3$ -Original; B:  $(1,6 \text{ mm})^3$ -Original; C:  $(1,6 \text{ mm})^3$ -linear; D:  $(1,6 \text{ mm})^3$  „Nächster Nachbar“; E:  $(1,6 \text{ mm})^3$  kubisch, F:  $(1,6 \text{ mm})^3$ -Sinc-Interpolation (Lützkendorf et al. 2023).

Die Unterschiede zwischen originalen und interpolierten Daten zeigen sich im Pons mit seinen sehr stark ausgeprägten Faserverläufen am stärksten. Der Vergleich beider originaler Auflösungen (Bild A, B) zeigt

eine bessere Auflösung der horizontalen (rot) und vertikalen (blau), in die Bildebene gerichteten Faserverläufe in den zentralen Anteilen des Pons (Pfeile in Bild A, B). Die auf Bild A basierenden interpolierten Bilder stimmen gut mit Bild B überein und zeigen, dass die Interpolation hier zu einem Informationsmehrgewinn führen kann, der mit den originalen Daten übereinstimmt. Visuell ist diese Übereinstimmung für die „Nächster Nachbar“- (D), die kubische und die Sinc-Interpolation am größten. Wird als zusätzliches Kriterium das Laufzeitverhalten der Algorithmen hinzugezogen, schneidet der „Nächster Nachbar“-Algorithmus am besten ab.

## 2.4 Beschleunigung

Die Verarbeitung der DWI-Rohdaten zur Berechnung der Richtungsinformation der Diffusion (DTI) ist sehr zeitaufwendig. Es wurden verschiedene Ansätze implementiert und evaluiert, um die Berechnungen zu beschleunigen. Sie werden nachfolgend dargestellt.

### 2.4.1 Parallelisierung der Auswertung

FSL (Jenkinson et al. 2012) ist eines der am häufigsten benutzten Softwarepakete zur Berechnung von DWI-MR-Daten. Aus diesem Grund ist es neben MRtrix die erste Wahl. Im Falle von FSL übernimmt das Tool *bedpostX* (Behrens et al. 2003) die Berechnung der Tensoren. Die Berechnung von höheren Tensoren kostet hier sehr viel Zeit. Da die MR-Daten dabei immer hochauflöser werden, nimmt die Berechnungszeit zu, und mit wachsender Geschwindigkeit der Prozessoren, erhöhtem RAM und besseren Grafikkarten auch wieder ab. Um schnell zu den gewünschten Ergebnissen zu kommen, war es notwendig, den *bedpostX*-Schritt zu beschleunigen. Ein großer Vorteil liegt in der Zerlegbarkeit des *bedpostX* Schrittes in kleinere Rechenpakete ohne Informationsverlust. Da *bedpostX* auf einem Markow-Ketten-Algorithmus basiert und der Algorithmus die Berechnung auf jedem Voxel unabhängig von anderen Voxeln durchführt, lassen sich die MR-Daten bis auf Voxel Ebene zerlegen. In diesem Fall reicht es aus, die Daten schichtweise zu zerlegen und die Einzelschichten als Arbeitspakete zu betrachten. Daher eignet sich FSL sehr gut zur Parallelisierung (s. nächste Abschnitte).

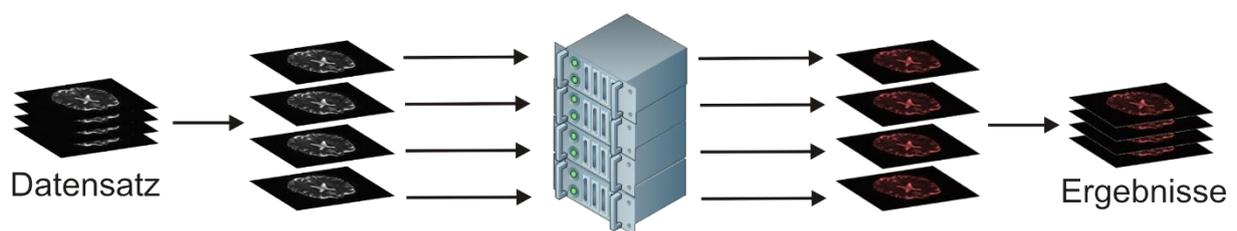
## Rechnerpool

FSL wurde auf 25 Desktop-Rechnern installiert. Die MR-Daten wurden auf einem Rechner in Schichten zerlegt und mithilfe einer Ordner-Freigabe jedem Rechner im Pool freigegeben. Automatisch berechnete jeder Einzelrechner einen Teil der Schichten. Die Ergebnisse wurden anschließend ebenfalls automatisch durch eine Freigabe wieder auf den zentralen Rechner übertragen. Die Rechenzeit bei 25 Desktoprechnern konnte genau auf 1/25 verkürzt werden.

## Cluster

Im Rahmen des MedInfoGrid-Projektes (Förderung durch das BMBF) wurden ein *Apple Xserve Cluster* angeschafft, der mit MAC-OS-Servern ausgestattet wurde, sowie ein Hewlett-Packard Blade Server, der mit *OpenSuSE* ausgestattet wurde. Die Methodik ist in Hertel et al. (2009) detaillierter beschrieben. Ein lokaler Rechencluster, der immer zur Verfügung steht, zentral gesteuert werden kann und von der Rechenleistung auf dem neusten Stand ist, stellte eine zuverlässigere Lösung dar als dezentrale Desktop-Rechner (Grid), die auch für andere Nutzer und Projekte genutzt werden.

Ein Server wurde als Hauptknoten und auf ihm *Torque* (ein Verarbeitungsdienst als Bash-Service) installiert. Um jederzeit von allen Servern auf die Daten und installierte Software zuzugreifen, wurde ein *Netzwerk File System* (NFS) aufgesetzt. Mithilfe von Skripten wurde auf allen Servern Nutzer-Accounts eingerichtet und das NFS angebunden. Der Apple Cluster nutzt das *Apple Directory Service Command Line Utility*, um Accounts zu verwalten und Laufwerke einzubinden. Um die Umgebung betriebsbereit für die MR-Datenverarbeitung mit parallel rechnendem FSL zu machen, wurden *Torque* und FSL für alle Server, sowohl für den HP Cluster, als auch für den Apple Cluster kompiliert und als allgemeiner Pfad in den Systemvariablen angelegt. Nun konnten die für den Rechnerpool implementierten Skripte zur parallelen Verarbeitung der MR-Daten auf die beiden Betriebssysteme portiert werden. Der Cluster ist nun in der Lage, die Zeit für die Auswertung um ein Vielfaches zu verkürzen.

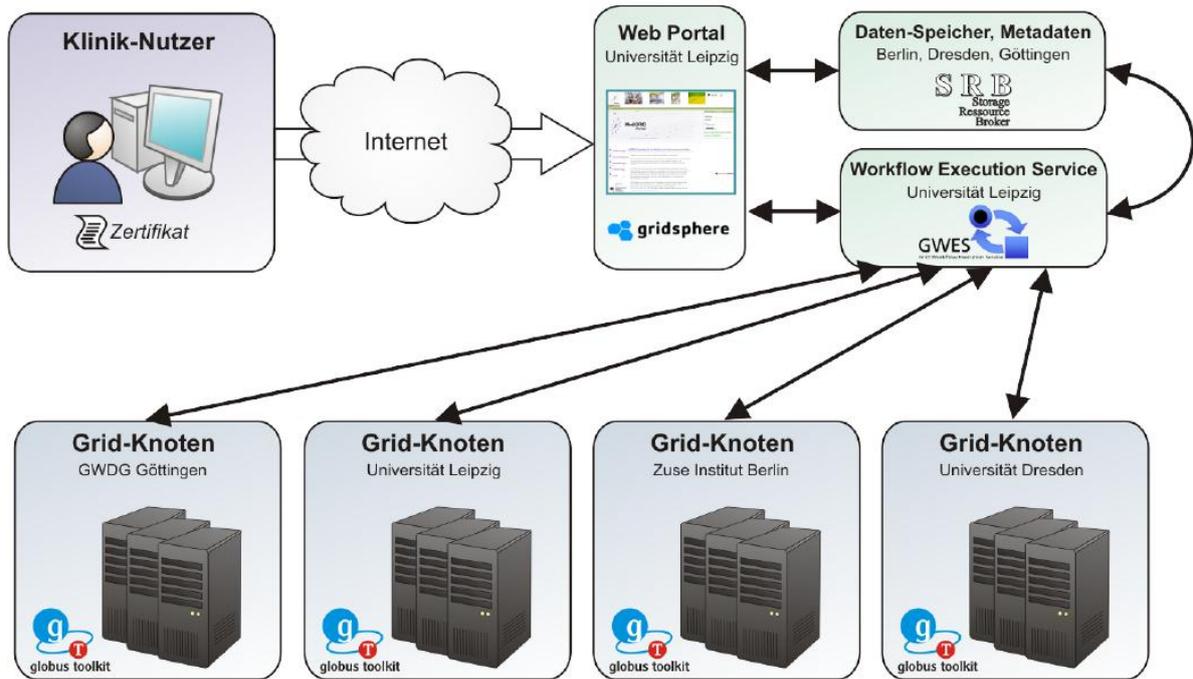


**Abbildung 2.26:** Zerlegung der DWI-Daten, die parallele Auswertung der einzelnen Teile der DWI-Daten und die spätere Zusammenführung der Daten in einem Rechencluster. (schematisch)

## GRID

Im Vergleich zum Cluster ist das *Grid-Computing* (*grid* = Gitter, Raster) eine Art des verteilten Rechnens, bei der die Komponenten über das Netzwerk miteinander „lose“ verbunden sind. Durch die Netzwerkverbindung sind auch große Distanzen für das verteilte Rechnen möglich. Die D-Grid-Initiative wurde durch das BMBF gefördert (<https://www.bmbf.de/foerderungen/bekanntmachung-167.html>). Zusammen mit Vorhaben wie *MediGrid* (<http://www.medigrid.de/>) und *MedInfoGrid* (<https://forschung-sachsen-anhalt.de/project/medinfogrid-provider-integrierte-medizinische-11175>) wurden verschiedenste Projekte gefördert, die das Zusammenschließen von Rechenressourcen an unterschiedlichen Standorten unterstützt. Die Auswertung von diffusionsgewichteten Daten mithilfe der FSL-Software bietet sich hierbei hervorragend an, da, wie schon im Cluster (vorangegangener Abschnitt), sich die MR-Daten leicht in verschiedene Rechenpakete aufteilen lassen. Durch die bereits laufenden Projekte *D-Grid* und *MediGRID*, war dem Projekt *MedInfoGrid* schon ein gewisser Rahmen an Hardware und Software vorgegeben.

An dem Vorhaben *MediGRID*, das an die *D-Grid-Initiative* angeschlossen war, beteiligten sich sechs Standorte. Das gesamte Projekt basierte softwaretechnisch auf der Middleware-Komponente Globus Toolkit 4 (GT4). GT4 besteht aus verschiedenen Komponenten. Die Kerninfrastruktur des *D-Grids* wurde erweitert durch einen *Storage Resource Broker* (SRB) und dem *Grid Workflow Execution Service* (GWES).



**Abbildung 2.27:** Aufbau der MediGRID-Infrastruktur (Lützkendorf et al. 2009b; Krefting et al. 2010)

Im SRB werden sowohl die Rohdaten als auch die Ergebnisdaten abgelegt. Bei dem SRB handelt es sich um eine heterogene Speicherstruktur mit ausreichender Größe. Der Broker verfügt über verschiedene Sicherheitsstufen, sowie ein Rechte-Nutzer-Gruppen-System zur Authentifizierung. Um den Zugriff für GRID-ungeübte Nutzer, Forscher und Anwender aus der Klinik zu erleichtern, existiert ein Webportal-Zugang.

Der Fluss und die Verarbeitung der Daten, auch Workflow genannt, wird mithilfe eines Petri-Netzes in einer XML-Datei beschrieben, um dann abgearbeitet werden zu können. Die verwendete Sprache heißt GWDL (*Grid Workflow Description Language*). Mithilfe der GRDL (*Grid Ressource Description Language*) werden dann die zu nutzenden Ressourcen, sowie die Anwendungen, die zur Auswertung bzw. zur Bearbeitung genutzt werden sollen, beschrieben. Im Falle von FSL (bedpostX) werden alle Ressourcen im Grid aufgelistet, auf denen bedpostX installiert ist. Zu diesen Ressourcen werden dann einzelne Aufgaben (*jobs*) weitergeleitet und ausgeführt (Hertel et al. 2009; Krefting et al. 2010; Lützkendorf et al. 2009b; Lützkendorf et al. 2009c).

## 2.4.2 Beschleunigung des Preprocessings

In den Auswertepipelines kombinieren wir FSL mit MRtrix (<https://mrtrix.readthedocs.io/>). Für MRtrix ist eine GPU-Beschleunigung vorgesehen. Allerdings ist im Falle von MRtrix nicht der zweite Schritt, die FOD-Berechnung, der zeitintensive Teil, sondern eher das Tracking und die Track-Density-Berechnung. Hierfür sind in der Applikation diverse Algorithmen zur Parallelisierung auf GPU-Basis eingebaut. Die ganze Parallelisierung ist aber bis jetzt (2024) nur auf CUDA-Grafikkarten von NVIDIA möglich, da es sich hierbei um eine weitverbreitete Hardware handelt. Für den zurzeit zeitintensivsten Schritt der gesamten Pipeline, die Vorverarbeitung, wird weiterhin FSL genutzt. Auch hier ist CUDA-fähige Hardware ebenso nötig wie die installierten CUDA-Bibliotheken. Um festzustellen, ob sich eine NVIDIA-Anschaffung lohnt, wurde ein Test auf Standard-7T-Daten in der DIZ-*Proxmox*-Umgebung durchgeführt. Es wurden zwei LXCs mit Ubuntu bereitgestellt und mit unterschiedlicher Hardwareanbindung versehen. In Tabelle 2.5 sind die unterschiedlichen Komponenten der beiden LXCs aufgelistet. Es ist zu beachten, dass eine der beiden LXCs mit einer Mittelklasse-NVIDIA-Grafikkarte (2022) ausgestattet wurde; dem zweiten LXC-Container stehen mehrere CPUs zur Verfügung aber keine NVIDIA Grafikkarte.

	CPU VM	GPU VM
<b>CPU</b>	8 (2 sockets, 4 cores)	2 Cores
<b>GPU</b>	VMWare kompatibel	1 x K80 Nvidia Tesla (2 x Gk201 mit je 12 GB RAM) = 24 GB GPU-RAM
<b>RAM in GB</b>	16	16
<b>Software</b>	Ubuntu 19.10 (eoan), FSL 6, MRtrix3 RC4	Ubuntu 19.10 (eoan), FSL 6, MRtrix3 RC4, CUDA 9.1
<b>Zeit in min:s (Vorverarbeitungsschritte)</b>	120 m 13 s	39 m 12 s

**Tabelle 2.5:** Geschwindigkeitsvergleich (März 2022). Die Hardware für VMware ohne GPU (links) und die Hardware VMware mit GPU von NVIDIA (rechts) (Datenintegrationszentrum Uniklinikum Magdeburg (DIZ), März 2022). Die letzte Zeile zeigt die gemessene Zeit für die Vorverarbeitung der Daten. Der gemessene Verarbeitungsschritt bestand hauptsächlich aus der sehr zeitintensiven Schritten Wirbelstromkorrektur und Dewartping, wie es in den Grundlagen in Abschnitt 1.2.2 beschrieben ist.

Für den Versuch wurde ein Standard-DWI-Datensatz des gesamten Gehirns mit einer Auflösung von  $(1,4 \text{ mm})^3$ , 95 Schichten und 128 Richtungen verwendet. In **Tabelle 2.5** (siehe letzte Zeile) sind die Ergebnisse aufgeführt. Durch die GPU wurde eine erhebliche Beschleunigung erzielt und die Zeit von zwei Stunden auf rund 40 Minuten reduziert.

### 3 Studienspezifische optimierte Methodik

Der nachfolgende Abschnitt beschreibt die für die Studien (Lützkendorf et al. 2018) optimierte und verwendete technische Methodik, sowie die Aufnahmeprotokolle und Auswerteprozeduren, wie sie in Abschnitt 2 entwickelt wurden.

#### 3.1 Aufnahmeprotokolle Studie I und II

An dieser Studie nahmen dreiundzwanzig gesunde Erwachsene teil (zehn Männer und 13 Frauen, Durchschnittsalter  $27,6 \pm 4,6$  Jahre), bei denen nach Erteilung ihrer schriftlichen Einwilligung die Messung durchgeführt wurde. Die Studie erhielt die Genehmigung der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki 2013). Alle Daten wurden auf einem 7T-Ganzkörper-MRT-Scanner, der für die Forschung zugelassen ist, erfasst (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Der Scanner hat eine 70mT/m-Gradientenspule mit einer Anstiegsrate von 200 T/m/s. Für beide Studien wurde eine 32-Kanal-Phased-Array-Kopfspule (Nova Medical, USA) verwendet. Das Protokoll umfasste einen hochauflösenden anatomischen Scan (*magnetization-prepared rapid gradient echo*, MPRAGE) mit einer isotropen Auflösung von  $(0,8 \text{ mm})^3$ , der den gesamten Kopf einschließlich des Kleinhirns abdeckt. Die diffusionsgewichteten MRI-Daten hatten eine isotrope Auflösung von  $(1,4 \text{ mm})^3$  und deckten ebenfalls das gesamte Gehirn ab. Um einen besseren Vergleich zu ermöglichen, stimmten die Lokalisation der anatomischen und der diffusionsgewichteten Daten überein. Die gesamten Datensätze wurden in einer einzigen Sitzung pro Studienteilnehmer aufgenommen. Verwendet wurde eine prototypische Single-Shot-Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI) mit einem modifizierten Stejskal-Tanner-Diffusionskodierungsschema (Stejskal und Tanner 1965; Morelli et al. 2010).

Da es für Patienten und Probanden sehr anstrengend sein kann, im MRT sehr ruhig zu liegen, wurde versucht, ein Optimum zwischen Messzeit und Messparametern für qualitativ hochwertige Daten zu finden. Für diese Studie wurden 128 diffusionsgewichtete Datensätze ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ) mit verschiedenen Kombinationen von Gradientenrichtungen unter Verwendung des Protokolldesigns nach Caruyer (<http://www.emmanuelcaruyer.com/q-space-sampling.php>) (Caruyer et al. 2013; Jones et al. 2002) akquiriert. Die Erfassung bestand aus einem Zyklus mit je einem nicht diffusionsgewichteten Datensatz ( $b_0$ -Map,  $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ), gefolgt von 16 diffusionsgewichteten Datensätzen ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ). Dies wurde wiederholt, bis alle 128 Diffusionsrichtungen abgetastet wurden. Es wurden neun nicht diffusionsgewichtete Datensätze erfasst, die für die Bewegungsanalyse verwendet wurden. Insgesamt lagen 137 Scans für die dMRI-Datenerfassung vor. Ein weiterer Bildgebungsparameter war die Beschleunigung der Aufnahmen durch die generalisierte autokalibrierende partielle parallele Akquisition (GRAPPA) für parallele Bildgebung mit einem Beschleunigungsfaktor von 3. Für die partielle Fourier-Akquisition

wurde der k-Raum mit 6/8 abdeckt. Eine Bandbreite von 1526 Hz/Pixel, ein Echo-Abstand von 0,76 ms und eine Echo-Zeit von 73 ms wurden verwendet. Mit einer Basisauflösung von  $156 \times 156$ , 98 Schichten und einem *Field of View* (FOV) von  $220 \text{ mm} \times 220 \text{ mm}$ , wurde bei allen Probanden das gesamte Gehirn, einschließlich des Kleinhirns, abgedeckt. Die genannten Parameter ergaben eine Messzeit von 50 min. Die wichtigsten Parameter sind zur besseren Übersicht in **Tabelle 3.1** aufgeführt.

<b>Parameter für die <i>Nervus Trigemini</i> und graue Substanz Studie</b>	
<b>Anzahl der Probanden</b>	13 (w) / 10 (m)
<b>Auflösung DWI</b>	$(1,4 \text{ mm})^3$
<b>Schichtdicke</b>	1,4 mm
<b>Sequenz</b>	EPI, mit Stejskal-Tanner WIP-Modul
<b>Auflösung anatomischer Datensatz</b>	$(0,8 \text{ mm})^3$
<b>Anzahl der gewichteten Richtungen (<math>B_{1000}</math>)</b>	128
<b>Anzahl der ungewichteten Datensätze (<math>B_0</math>)</b>	9
<b>B-Werte in <math>s/\text{mm}^2</math></b>	0, 1000
<b>Field of View</b>	$220 \text{ mm} \times 220 \text{ mm}$
<b>Anzahl der Schichten</b>	98
<b>Auflösungsmatrix</b>	$156 \times 156$
<b>Messzeit in min je Proband</b>	50

**Tabelle 3.1:** Parameter, die für die Messungen der Datensätze für beide Studien (*graue Substanz und Nervus Trigemini*) bei allen Probanden verwendet wurden.

Ein zusätzlicher Proband wurde aus Visualisierungsgründen mit  $(1 \text{ mm})^3$ -Voxel-Auflösung aufgenommen, um ein lokales *fiber tracking* durchzuführen. Ein zweiter Proband wurde zu Vergleichszwecken mit  $(2 \text{ mm})^3$  Voxel-Auflösung gemessen. In **Tabelle 3.2** sind die verwendeten Parameter für die beiden zusätzlichen Datensätze aufgelistet.

Parameter für die Studie zu <i>Nervus trigeminus</i> und grauer Substanz		
Anzahl der Probanden	1	1
Auflösung DWI	(1 mm) <sup>3</sup>	(2 mm) <sup>3</sup>
Schichtdicke	1 mm	2 mm
Sequenz	DWI-EPI-2D mit ZOOPPA	DWI-EPI-2D
Auflösung anatomischer Datensatz	(0,8 mm) <sup>3</sup>	(0,8 mm) <sup>3</sup>
Anzahl der gewichteten Richtungen ( $B_{1000}$ )	128	128
Anzahl der ungewichteten Datensätze ( $B_0$ )	9	9
b-Werte in s/mm <sup>2</sup>	0, 1000	0, 1000
Field of View	110 x 110 mm <sup>2</sup>	220 x 220 mm <sup>2</sup>
Anzahl der Schichten	64	66
Auflösungsmatrix	110 x 110	110 x 110
Messzeit in min je Proband	22	5

**Tabelle 3.2:** Parametertabelle für das Einstellen der Sequenz am MRT für eine trigeminusspezifische lokale Messung für ein zusätzliches Fiber Tracking und einen Vergleichsprobanden.

## 3.2 Datenverarbeitung

In diesem Abschnitt, wird die speziell für diese beiden Studien durchgeführte Vorverarbeitung und Hauptverarbeitung der zuvor akquirierten Daten dargelegt. Abbildung 3.1 zeigt eine Übersicht über den gesamten Prozess dieser Verarbeitung.

### *Vorverarbeitung*

Die Daten wurde mithilfe von FSL 6 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) und MRtrix 3.0 (<https://www.mrtrix.org>) ausgewertet. Beides wurde auf Ubuntu LINUX (20.04 LTS) implementiert. Eine Korrektur der Wirbelstromartefakte wurde mit dem *eddy correct* Tool von FSL in der Version 6.0.0 durchgeführt. Zum *denoising* wurde das Tool *dwidenoise* von MRtrix3 benutzt. Zur korrekten Sortierung der Datensätze und Schichten wurden die Daten im Terminal mit Bash-Skripten gesplittet (*fsl\_split*), in verschiedene Formate umgewandelt (*mr\_convert*) und sortiert bzw. wieder zusammengefügt (*fsl\_merge*). Um die Bewegungen, die während der Messung durch Bewegung des Probanden oder durch Erwärmung der Gradienten entstanden, zu korrigieren, wurden die Daten mit dem Tool für lineare Registrierung (FLIRT) (Glasser et al. 2016a; Jenkinson et al. 2002) aus FSL 6 (Jenkinson et al. 2012) verarbeitet. Dazu wurden die eingestreuten  $B_0$ -Bilder als Referenzbilder genutzt. Jeder der acht  $B_0$ -Datensätze wurde auf das erste  $B_0$  registriert und die so gewonnenen acht Transformationsmatrizen

wurden zur Neuausrichtung der dem entsprechenden  $B_0$ -Datensatz folgenden diffusionsgewichteten Datensätze verwendet. Dadurch wird eine Gesamtregistrierung aller Daten auf den ersten  $B_0$ -Datensatz erzielt. Da die Grauwertverteilungen je nach Gradientenrichtung stark voneinander abweichen, ist diese Registrierung nur auf den ungewichteten  $B_0$ -Datensätzen zufriedenstellend möglich. Das Gradientenvektorschema, was bei den nachfolgenden Berechnungen weiter verwendet wird, muss daraufhin ebenfalls angepasst werden (siehe Abschnitt 2.3.1) (Jones et al. 2002). Dafür wurde ein selbst entwickeltes, auf UNIX-Bash-Basis beruhendes Skript implementiert und die damit erzeugten Transformationsmatrizen auf das Schema angewendet. Anschließend wurden aus dem Anatomie-Datensatz und aus den dMRI-Daten Masken für das gesamte Gehirn, sowie für die graue und weiße Substanz und für den Liquor erzeugt. Durch diese Segmentierung wird bei der Berechnung der weiteren Ergebnisse Zeit gespart, da der Hintergrund entfernt wird und dadurch nicht mit berechnet werden muss.

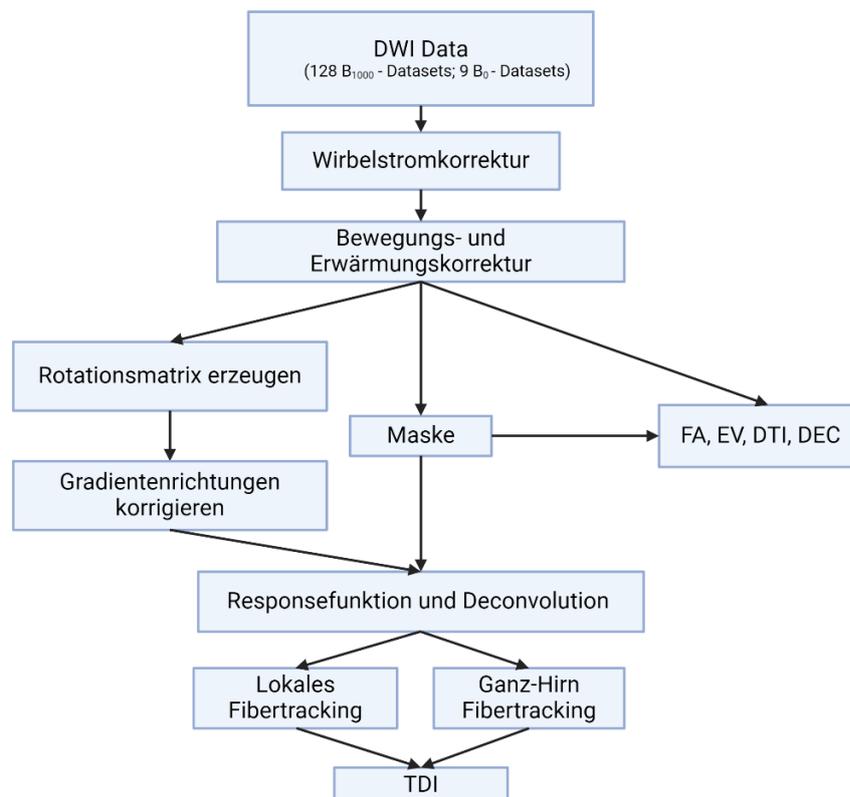
### *Hauptauswertung*

Nach der Vorverarbeitung wurden die Standard-Diffusionstensenoren mit *dwi2tensor*, die fraktionelle Anisotropie (FA) und die Eigenwerte der Diffusionstensenoren mit *tensor2metric* aus MRtrix 3.0 berechnet. Mithilfe von *dwi2response* wurden die Responsefunktionen für die graue Substanz, die weiße Substanz und vom Liquor bestimmt. Dafür gibt es verschiedene Optionen (*tourner, fa, manual, msmt\_5tt, tax*). In den beiden hier durchgeführten Studien wurde der Standard (*tourner*) als Multi-Gewebe(*multi-tissue*)-Variante verwendet (Tournier et al. 2019; Tax et al. 2014). Im Hauptschritt werden dann die Responsefunktionen verwendet, um die *fiber Orientation Distribution Function* mithilfe der *Spherical Deconvolution* zu berechnen (Tournier et al. 2007; Jeurissen et al. 2014). Das MRtrix-Modul *dwi2fod* wurde für diese Schätzung der fODFs benutzt. Zur optimalen Visualisierung der fODFs wurde der Schwellenwert auf 0,16 gesetzt (Tournier et al. 2007). Die übrigen Parameter wurden auf Standardwerte für die Auswertesoftware Mrtrix eingestellt (*lmax = 8, neg\_lambda = 1, norm\_lambda = 1*). Für eine optimale Parametereinstellung und für einen besseren Überblick sei auf eine ausführliche Dokumentation des *dwi2fod* – Moduls verwiesen (<https://mrtrix.readthedocs.io/de/latest/reference/commands/dwi2fod.html> [2024]) (Tournier et al. 2007). Mit dem Tool *tckgen* wird ein Fiber Tracking des gesamten Gehirns und mit *tckmap* eine TDI-Übersicht bzw. ein „*super-resolution*“-TDI-Datensatz angefertigt. Um die Ergebnisse noch besser einschätzbar und verständlicher zu machen, wurden mithilfe des *sh2peak*-Tools, ebenfalls in der Toolbox MRtrix3 angeboten, für jede Richtung in jedem Voxel die Peaks berechnet. Das heißt, dass für jede, zuvor durch die fODFs repräsentierte Faser ein Vektor je Richtung berechnet wird. Pro Voxel ergibt das 62 Vektoren. Für die hier zu erzielenden Ergebnisse reichen die drei längsten Vektoren, also die Vektoren mit der größten Amplitude aus. Diese Vektoren zusammen mit den fODFs sind in **Tabelle 4.1** für ein ausgewähltes Gebiet aufgelistet. Um zu einem quantitativen Vergleich von Voxeln und damit Datensätzen bzw. Probanden zu gelangen, wurden für jeden

Vektor noch die Amplitude sowie die Winkel zu jeder der Hauptachsen berechnet. Da es zu den Hauptachsen immer zwei Winkel gibt, wurde immer der kleinere von beiden genutzt. Es war zudem nur einer der beiden Winkel von Bedeutung, da es sich um eine Faser, die durch das gesamte Voxel verläuft, handelt. Die Methodik wurde in Abschnitt 2.3 genauer beschrieben.

### *Spezifische Auswertung für den Nervus trigeminus*

Zusätzlich zu den bisher dargestellten Ergebnissen wurde bei der Nervus-trigeminus-Studie ein lokales Fiber Tracking des *Nervus trigeminus* durchgeführt, um den Nerv zu isolieren bzw. zu segmentieren (siehe Tabelle 3.2). Der  $(1\text{ mm})^3$  isotrope Datensatz wurde benutzt, um zusätzlich ein Fiber Tracking des *Nervus trigeminus* durchzuführen. Aus den zahlreichen bekannten Algorithmen wurde *iFOD* ausgewählt. Die Startregionen wurden in die dorsale pontine Region, aus der der *Nervus trigeminus* entspringt, gesetzt. Das Ziel wurde in die extrapontine Region des *Nervus trigeminus* gelegt. Das Tracking wurde von den ausgewählten Voxeln aus mit 3000 Starts, einer Schrittweite von 0,1 mm und einem maximalen Winkel von  $90^\circ$  durchgeführt. So konnte der Verlauf der neuronalen Fasern des *Nervus trigeminus* innerhalb des Pons erstmalig bestimmt werden.



**Abbildung 3.1:** Darstellung der in den Studien I (graue Substanz und Ganzkopf) und II (*Nervus trigeminus*) verwendeten Datenauswerte-Pipeline. Für detaillierte Beschreibung der einzelnen Komponenten siehe Abschnitte 2 und 3.

## 4 Ergebnisse

In diesem Abschnitt wird anhand der Ergebnisse der beiden veröffentlichten Studien (Lützkendorf et al. 2018) die verbesserte Methodik aus Abschnitt 2 und 3 belegt. In Studie I werden dMRI-Daten des gesamten Gehirns generiert und analysiert, um die weiße Substanz und auch die graue Substanz zu analysieren. In Studie II wird der *Nervus trigeminus* anhand von hochauflösten Daten untersucht.

### *Motivation für die Studien*

Entwicklungen bei Hardware, Datenerfassungstechniken und Nachbearbeitungsalgorithmen, die die Abbildung komplexer neuronaler Verbindungen des menschlichen Gehirns verbessern und in den Abschnitten 2 und 3 bereits vorgestellt wurden, ermöglichen nicht nur eine bessere Abbildung von Diffusionseigenschaften der weißen Substanz, sondern auch von den komplexen Faserbahnen einschließlich kreuzender und sich berührender Fasern. Letztere sind vor allem in der zerebellopontinen Region und in der grauen Substanz nachzuweisen (Heidemann et al. 2012b; Luetzkendorf et al. 2016b; Eichner et al. 2014; Heidemann, Robin, M. et al.; Heidemann et al. 2012a; Prčkovska et al. 2013; Calamante et al. 2013; Tournier et al. 2012; Setsompop et al. 2013; Vu et al. 2015; Sotiropoulos et al. 2016; Dell'Acqua et al. 2010; Tournier et al. 2004; Tournier et al. 2007; Ros et al. 2013; Assaf et al. 2013; Sotiropoulos et al. 2013; Uğurbil et al. 2013; van Essen et al. 2013; Glasser et al. 2016b; Jbabdi et al. 2015). Nach einem Jahrzehnt der experimentellen 7T-Ultrahochfeld-MRT werden MR-Scanner nun in die klinische Routine eingeführt, in der Erwartung, dass die Vorteile von 7 T, wie z. B. ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis (SNR), zur Erkennung von kleineren Pathologien dienen könnte, wie sie z. B. bei neurodegenerativen Erkrankungen auftreten.

### *Motivation – Nervus trigeminus*

Neben der Struktur der Bahnen der weißen Substanz im Groß- und Kleinhirn, sind auch der Hirnstamm selbst und die jeweiligen Ein- und Ausgänge der Hirnnerven (CNs) für den Kliniker von großer Bedeutung. Es wurden strahleninduzierte Schäden am Nervus trigeminus (Nerv V) mittels dMRI nachgewiesen (Hodaie et al. 2012). Hochauflösende dMRI ist für die Charakterisierung der Diffusionseigenschaften des zentralen Nervensystems (ZNS) erforderlich, insbesondere von kleineren Anteilen des zentralen Nervensystems (z. B. der Nerven IV, IX, XI, XII), die typischerweise eine Ausdehnung von nur wenigen Millimetern aufweisen und Nerven, die eine komplexe Zusammensetzung aus mehreren Radices oder Subnerven aufweisen (wie die Nerven V, VII, VIII, X-XII) oder aus den intrapontinen Anteilen der ZNS, die sich häufig mit lokalen Hirnstammfasern kreuzen (Hodaie et al. 2012; DeSouza et al. 2014, 2016; Hodaie et al. 2010; Erbay et al. 2006; Krishna et al. 2016; Rousseau et al. 2015). Für die beispielsweise

intrapontinen Fasern des Nervus trigeminus, die ein ähnliches Verhalten aufweisen wie die sie umgebenden pontinen Faserbahnen, können nur richtungsabhängige Informationen wie hochauflösende dMRI die unterschiedlichen Faserverläufe und Faserverteilungen darstellen. Behan et al. (2017) haben 3T-dMRI-Daten von zehn Patienten mit Tumoren in der hinteren Schädelgrube aufgenommen, wobei die Nerven V und VII/VIII mit einer Auflösung von  $0,94 \times 0,94 \times 3,0 \text{ mm}^3$  und einer Diffusionswichtung von  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  gemessen wurden. Die Autoren konzentrierten sich auf den Vergleich von drei verschiedenen Tracking-Algorithmen. Ein Algorithmus, der auch in dieser Studie verwendet wurde, basierte auf der *Constrained Spherical deconvolution* (CSD), die bereits in Abschnitt 2 und 3 dieser Dissertationsschrift beschrieben ist. Die Eigenschaften der intrapontinen Faserorientierung wurden in der Studie von Behan et al. nicht beschrieben. Deshalb war das erste Ziel unserer Studie, die fODFs des *Nervus trigeminus* genauer darzustellen und mit einer Kohorte von 23 Personen mittels CSD (Tournier et al. 2004; Tournier et al. 2007) und hochauflösender 7T-dMRI zu analysieren.

#### *Motivation – Graue Substanz*

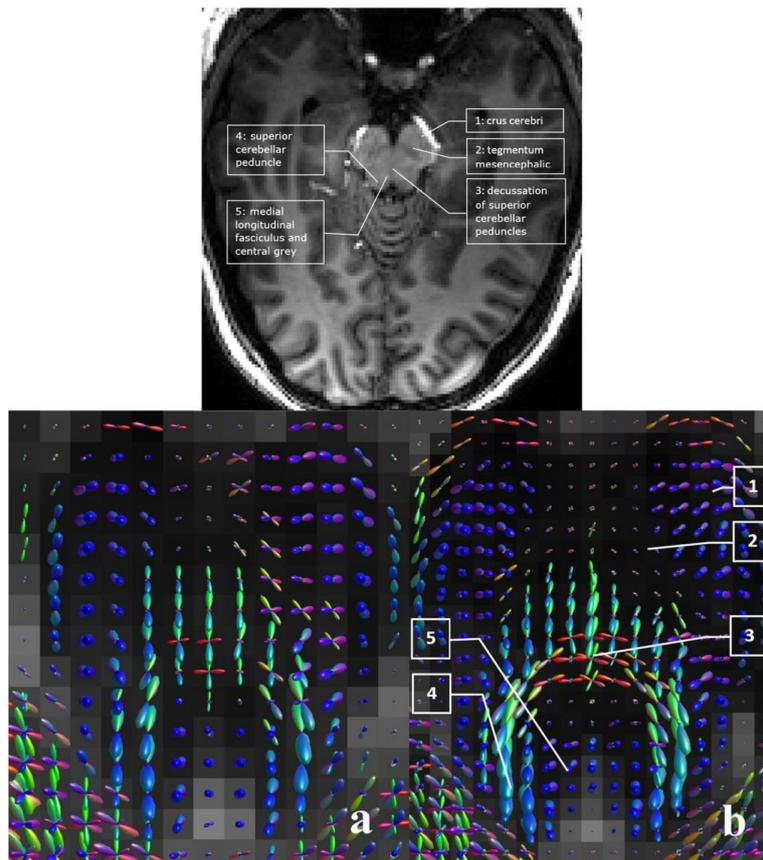
Über die Diffusionseigenschaften der grauen Substanz ist wenig bekannt. Die Diffusionsbildgebung wurde unter anderem auch zur Überwachung der Reifung von Hirngewebe eingesetzt (Walker et al. 2015), aber die In-vivo-Daten von menschlichem Erwachsenen sind sehr begrenzt (Heidemann et al. 2012b; Luetzkendorf et al. 2016b; Uğurbil et al. 2013; McNab et al. 2013; Anwander et al. 2010; Calamante et al. 2013; Luetzkendorf et al. 2013; Truong et al. 2014). Die graue Substanz weist zudem im Vergleich zu den relativ größeren und oft homogenen Bahnen der weißen Substanz eine komplexere Mikroarchitektur auf. Viele mikroarchitektonische Merkmale (z. B. Anzahl, Dicke, Schichtdichte) der Bereiche der grauen Substanz variieren, wie die Unterschiede zwischen dem primären motorischen Kortex (M1; z. B. Schicht IV) und dem primären somatosensorischen Kortex (S1; z. B. Schicht IV) (Zilles und Amunts 2012).

Daher bestand das zweite Ziel dieser Arbeit darin, die Bestimmung der fODFs mit hoher Auflösung nicht nur in den bekannten großen neuronalen Bahnen der weißen Substanz des Gehirns zu kartografieren, sondern auch in der kortikalen und subkortikalen grauen Substanz, einschließlich des Mittelhirns und der zerebellopontinen Hinterhirnregion. Das Team um Alfred Anwander (Anwander et al. 2010) fand schon 2010 Hinweise darauf, dass die neuronalen Fasern der humanen grauen Substanz des Motortorkortex (M1) eher radial orientiert sind (d. h. senkrecht zur komplex gefalteten kortikalen Oberfläche). In der grauen Substanz von S1 hingegen sind die Fasern eher tangential zur Oberfläche ausgerichtet. Mittels einer hochauflösenden Diffusionsstudie mit  $0,240 \text{ mm}$  isotroper Auflösung an einer Ex-vivo-Probe des primären menschlichen visuellen Kortex (V1) gelang es sogar, schichtspezifische Diffusionsorientierungsmerkmale zu unterscheiden (Leuze et al. 2014). Ähnlich wie die Ergebnisse von Anwander et al. (2010) berichten auch die In-vivo-Studien von McNab et al. (2013) und Calamante et al. (2018),

dass M1-Fasern senkrecht zur kortikalen Oberfläche angeordnet sind, während in Teilen von S1 die Diffusion hauptsächlich tangential zur kortikalen Oberfläche gerichtet ist.

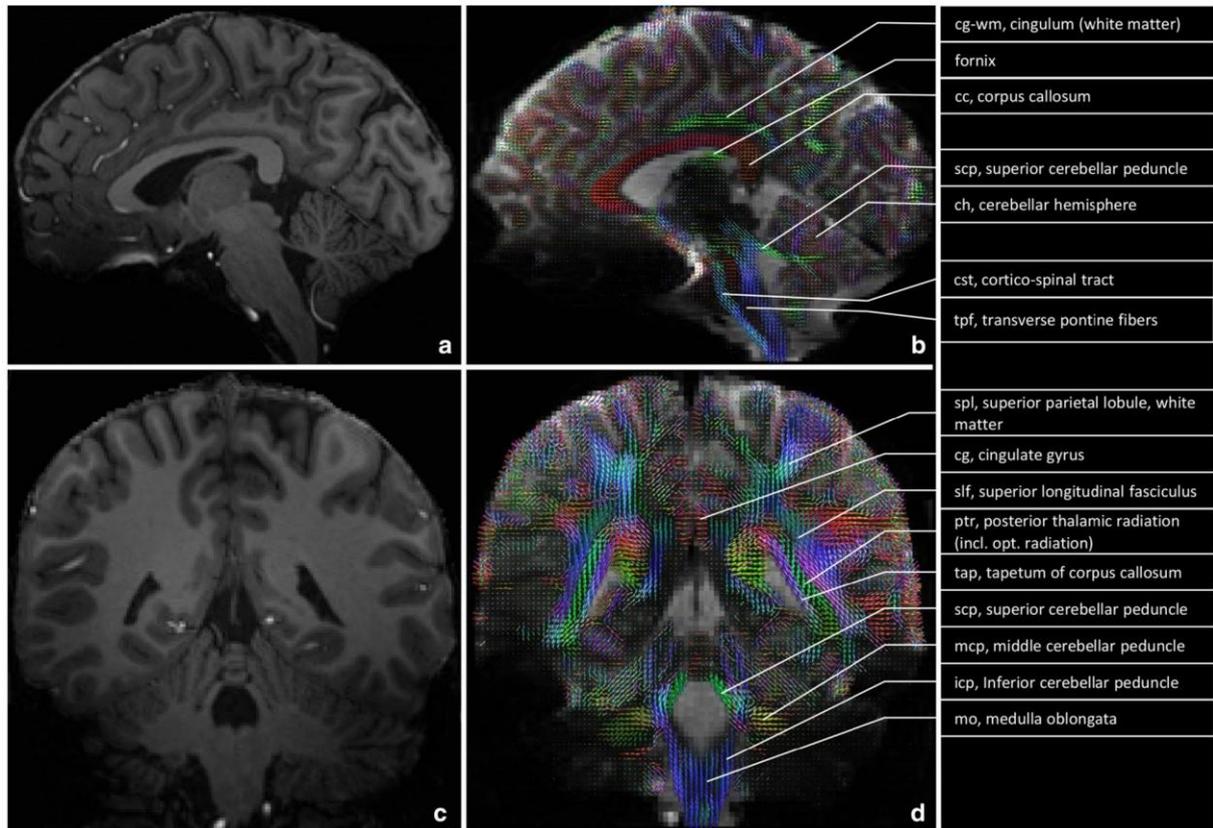
#### 4.1 Ergebnisse Studie I (graue und weiße Substanz des Ganzhirns)

Abbildung 4.1 zeigt ein repräsentatives Beispiel zur Veranschaulichung des Informationsgewinns der höheren Auflösung von dMRI-Daten. Im Vergleich zu einem Datensatz, der mit einer isotropen Auflösung von  $(2\text{ mm})^3$  aufgenommen wurde (Abbildung 4.1a), liefern die Daten desselben Probanden, die mit einer isotropen Voxel-Größe von  $(1,4\text{ mm})^3$  aufgenommen wurden (Abbildung 4.1b), deutlich mehr Details. Erkennbar sind zum Beispiel sich kreuzende und abknickende Fasern, selbst wenn diese dicht miteinander verwoben sind (Abbildung 4.1b, Nr. 3). Die Fasern, die zur kontralateralen Seite des Mittelhirns führen (rot), sind deutlich an ihrem bogenförmigen Verlauf zu erkennen. Die dorsalen Fasern biegen medial zum zentralen Mittelhirn ab und queren zur kontralateralen Dorsalseite, wo sie den medialen Teil des oberen Kleinhirnstiels bilden (Abbildung 4.1b, Nr. 4). Andere Fasern aus dem ipsilateralen ventralen Teil des Mittelhirns (*Tegmentum*, Abbildung 4.1b, Nr. 2) bilden weitere Teile der Kleinhirnstiele (grün). Die Fasern des *Fasciculus longitudinalis medialis* befinden sich zwischen den oberen Kleinhirnstielen (dunkelblau, Abbildung 4.1b, Nr. 5). Die Crura cerebri (bestehend aus den kortikospinalen und kortikopontinen Fasern; dunkelblau, Abbildung 4.1b, Nr. 1), die ventrolateral lokalisiert sind, sind scharf von den anterior-posterioren Mittelhirn-Bündeln (grün) getrennt.



**Abbildung 4.1:** Auswirkung der Auflösung auf die Faser-Orientierungsdichtefunktionen (fODF) (Bilder in radiologischer Konvention). Oben: anatomisches Bild (MPRAGE; 0,8 mm isotrope Auflösung, axial); unten: fODF-Maps, dMRI-Daten mit 2,0 mm (a) und 1,4 mm (b) isotroper Auflösung (Lützkendorf et al. 2012). Bei einer Auflösung von 2,0 mm werden nur einige wenige Voxel und die entsprechende FIBER-Orientierungsverteilung innerhalb dieser Voxel aufgelöst. Im Gegensatz dazu sind bei einer isotropen Auflösung von 1,4 mm die Orientierungen der Faser-Populationen ausreichend detailliert, um zwischen mehreren Bündeln von Faserkreuzungen und abbiegenden Fasern im Hirnstamm zu unterscheiden (1 Crus cerebri; 2 mesenzepales Tegmentum; 3 Dekussation der oberen Kleinhirnstiele; 4 oberer Kleinhirnstiel; 5 medialer longitudinaler Fasciculus und zentrales Grau) (Lützkendorf et al. 2018) Farbkodierung: rot, x-Achse (links-rechts); grün, y-Achse (anterior-posterior); blau, z-Achse (superior-inferior). Die Beschriftung ist in Englisch wie in der Originalveröffentlichung.

Abbildung 4.2 zeigt die anatomisch komplexe pontine Region. Hier kreuzen sich Fasern aus dem Groß- und Kleinhirn (einschließlich des Kleinhirnstiels), vom Mittelhirn, dem Rückenmark und dem ZNS.



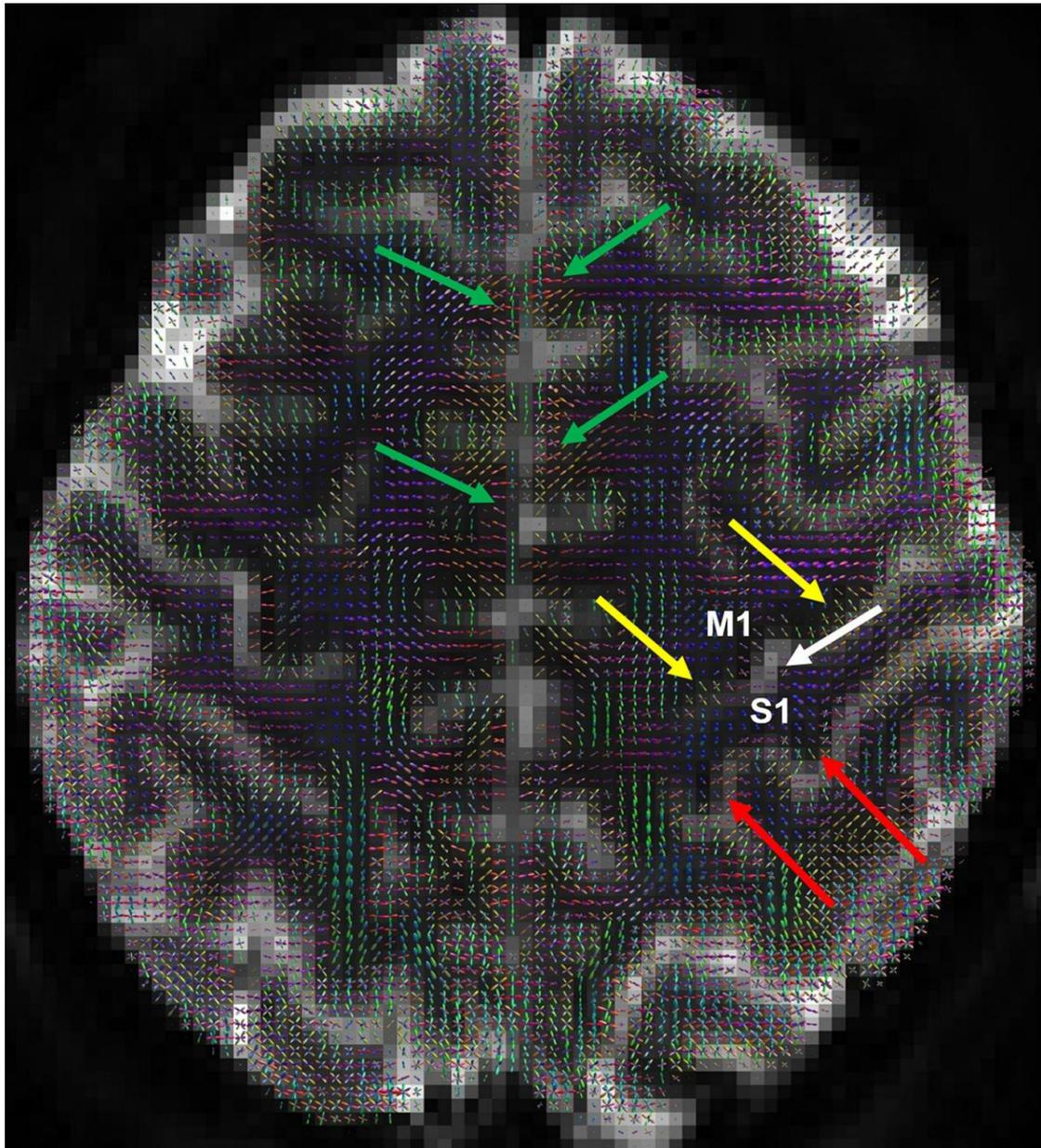
**Abbildung 4.2:** Beispiel für die fODF-Verteilung des Gesamthirns.  $T_1$ -gewichteter Schnitt ( $(0,8\text{ mm})^3$ -Auflösung) in sagittaler (a) und koronaler (c) Orientierung. Farbkodierte fODF-Maps (b, d), überlagertes  $T_2$ -gewichtetes Schnittbild (ohne Diffusionswichtung;  $(1,4\text{ mm})^3$ ). Farbkodierung: rot, x-Achse (links-rechts); grün, y-Achse (anterior-posterior); blau, z-Achse (superior-inferior) (Lützkendorf et al. 2018). Die Beschriftung ist in Englisch wie in der Originalveröffentlichung.

Die fODF-Übersicht in Abbildung 4.2 zeigt den Faserverlauf von der kortikalen grauen Substanz bis hinunter zu den subkortikalen Bereichen. Die anatomisch komplexen Regionen, wie die des Thalamus, des Mittelhirns und des Hinterhirns, sowie der Verlauf von Fasern zum und vom Kleinhirn sind ebenfalls zu erkennen. Die Farben im Bild sind festgelegt mit Rot (x-Achse) als Links-rechts-Kodierung, Grün (y-Achse) als Anterior-posterior-Richtung und Blau (z-Achse) als Superior-inferior-Richtung. Im Kleinhirn verbinden die Fasern die beiden Kleinhirn-Hemisphären (rot) und die Hauptfasern, die in obere, mittlere und untere Kleinhirnstiele (grün) unterschieden werden. Die blau kodierten Fasern (rostrokaudale Richtung) repräsentieren die *Crura cerebri* (ventral), den medialen longitudinalen Fasciculus und den zentralen Tegmentaltrakt (dorsal). Die rot markierten Fasern, die horizontal (links-rechts) verlaufen, sind die transversalen pontinen Fasern (tpf). Die oberen Kleinhirnstiele sind in dem großen, grün kodierten Faserbündel (dorsal-ventral) zu sehen, das sich vom Pons zum Kleinhirn erstreckt (insbesondere in der sagittalen Ansicht).

## *Graue Substanz*

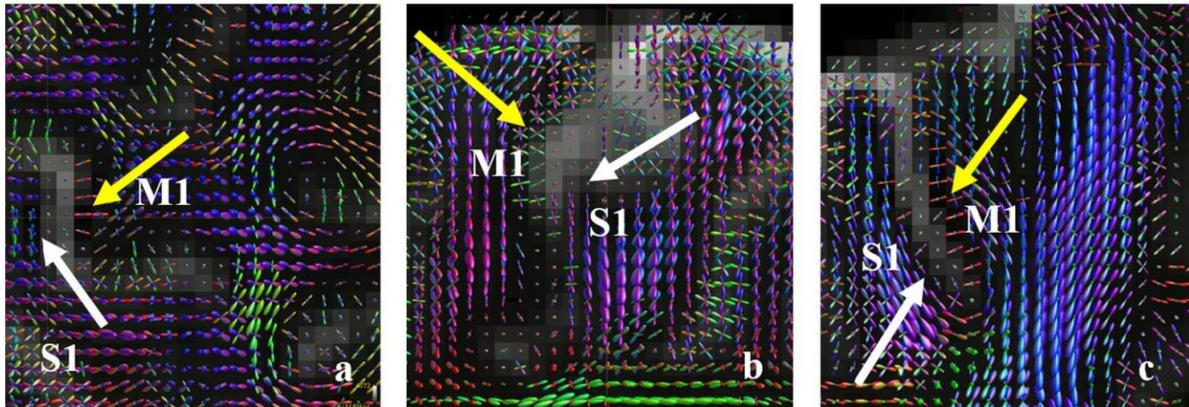
Bei genauerer Betrachtung der Diffusionseigenschaften in der grauen Substanz der Hirnrinde zeigen sich regionsabhängige Unterschiede in Teilen von S1 und M1. Wie in Abbildung 4.3 und Abbildung 4.4 dargestellt, ist ein reduzierter Anteil der radial orientierten fODF-Hauptkomponenten in S1 (Brodmann-Areale [BA] 2 und 3) zu erkennen. Zur Orientierung: BA1 befindet sich entlang des Scheitels des *Gyrus postcentralis*, BA2 im hinteren Teil des *Gyrus postcentralis*, der in den *Sulcus postcentralis* abfällt und BA3 im vorderen Teil des postzentralen Gyrus, der in den zentralen Sulcus übergeht.

Dies unterstützt die Ergebnisse von McNab et al. (2013), die über eine reduzierte radial gerichtete Anisotropie der neuronalen Fasern orthogonal zur kortikalen Oberfläche in S1 berichteten. In den vorliegenden Daten scheint das Fehlen von radial orientierten fODF-Komponenten in der grauen Substanz von S1 hauptsächlich auf den Bereich der grauen Substanz im zentralen Teil von S1 begrenzt zu sein, der an den zentralen Sulcus angrenzt (BA3a/b; siehe Abbildung 4.3, weißer Pfeil). Die medialen und lateralen Teile von BA3 (Orientierung in Bezug auf die Dorsalansicht) und der hintere Teil von S1 (BA2, angrenzend an den *Gyrus postcentralis*; Abbildung 4.3, rote Pfeile) deuten eher auf einen größeren Anteil an radial orientierten Hauptkomponenten der fODF hin. Ähnlich stellt es sich in der grauen Substanz von M1 (gelbe Pfeile in Abbildung 4.3) und im prämotorischen Bereich (grüne Pfeile in Abbildung 4.3, einschließlich des motorischen Kortex) dar. Hier zeigt die Faser-Verteilung auch eher radial ausgerichtete fODFs mit einer dominierenden Komponente.



**Abbildung 4.3:** Räumliche Verteilung der Faser-Orientierungs-Dichtefunktionen (fODF) in der grauen Substanz des prämotorischen, motorischen, und somatosensorischen Kortex. Die farbkodierte fODF-Maps ist einem  $T_2$ -gewichteten Bild (ohne Diffusionsgewichtung, 1,4 mm isotrope Auflösung) überlagert. Mit Ausnahme der zentralen Teile des primären somatosensorischen Kortex (S1, BA3a/b, weißer Pfeil), deuten die fODF-Verteilungen in Teilen der kortikalen grauen Substanz auf eine Orientierung überwiegend senkrecht zur kortikalen Oberfläche hin. Die graue Substanz des primären motorischen Kortex (M1; gelbe Pfeile), die graue Substanz der prämotorischen Region (BA6, BA8; anterior zu M1, grüne Pfeile), der hintere Teil von S1 (BA2; angrenzend an den Gyrus postcentralis, rote Pfeile), und die sekundären somatosensorischen Kortexes (BA5, BA7; posterior zu S1) zeigen eine meist radiale Ausrichtung der fODF (Lützkendorf et al. 2018).

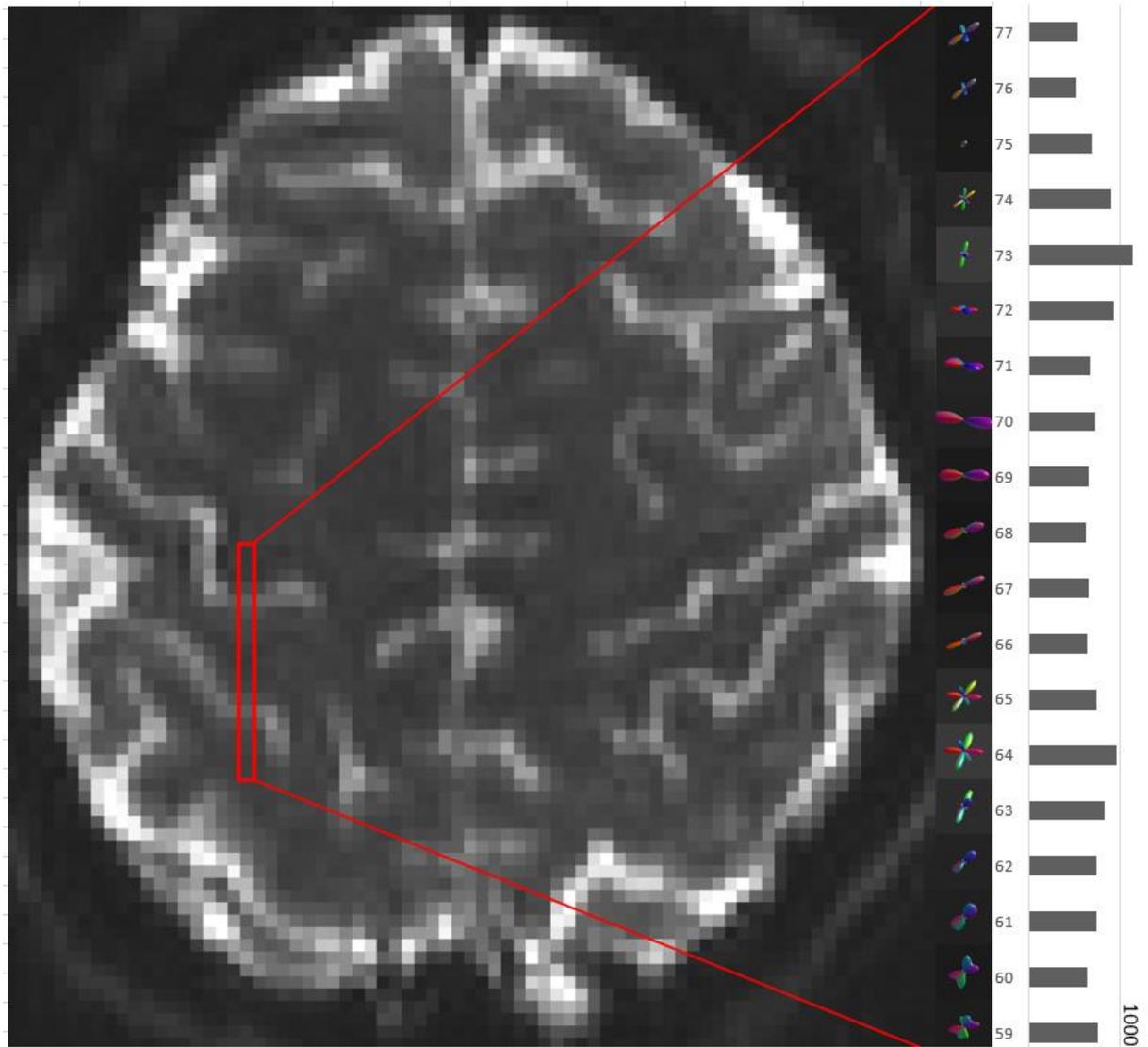
Um die komplexe dreidimensionale Faserstruktur des M1/S1-Bereichs deutlicher erkennbar zu machen, wurden in Abbildung 4.4 drei orthogonale Ansichten dieser Region vergrößert dargestellt. In den axialen (Abbildung 4.4a) und sagittalen (Abbildung 4.4b) Schnitten sind keine dominanten radialen fODF-Komponenten zu erkennen (BA3 von S1 (weißer Pfeil)). Die fODFs im zentralen Teil von S1 hingegen weisen eher auf eine dominante Faserorientierung hin. Die Fasern verlaufen hier weniger senkrecht zur kortikalen Oberfläche, während die Hauptfaserorientierungen in der Nähe der Krone von S1 (BA1) und entlang des postzentralen Sulcus (BA2) eher senkrecht zur kortikalen Oberfläche zu verlaufen scheinen.



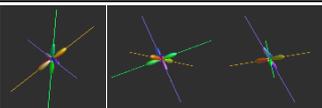
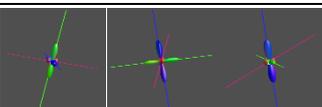
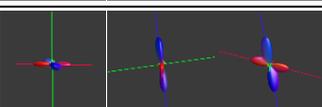
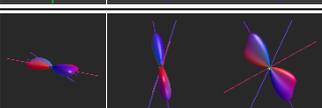
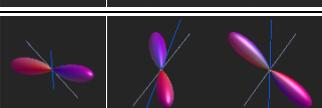
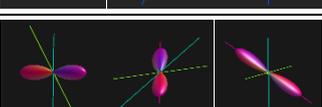
**Abbildung 4.4:** Drei orthogonale Ansichten der rechten primären motorischen (M1) und somatosensorischen Regionen (S1). Axiale (a), sagittale (b) und koronale (c) Ansichten der farbkodierten Faser-Orientierungs-Dichtefunktionen (fODF), die den entsprechenden nicht diffusionsgewichteten Bilddaten überlagert sind ((1,4 mm)<sup>3</sup> isotrope Auflösung). Die Bahnen der weißen Substanz (WM) in den abgebildeten Teilen von M1 und S1 sind überwiegend in rostrokaudaler Richtung orientiert (blau bis violett). Die fODFs im zentralen Teil von S1 (BA3) zeigen weniger radial orientierte Hauptkomponenten (a, b, weiße Pfeile) als in M1 (gelbe Pfeile) (Lützkendorf et al. 2018).

Da in Abbildung 4.3 und Abbildung 4.4 nur ein grober Einblick in einzelne FODs im motorischen und somatosensorischen Bereich möglich ist, zeigen Abbildung 4.5, sowie Tabelle 4.1 und Tabelle 4.2 einen detaillierten Einblick in die einzelnen fODFs. Hier wurde ein Streifen, der quer durch diese Region läuft, herausgegriffen und dargestellt. Am rechten Rand der Abbildung sind zunächst die einzelnen fODFs, dann eine Spalte mit einer Nummerierung und zum Schluss die ADC-Werte je Voxel als Balken dargestellt. Die Voxel wurden von 59 bis 77 zur besseren Vergleichbarkeit mit Tabelle 4.1 (Voxel 69 bis 77) bzw. mit Tabelle 4.2 (Voxel 59 bis 68) durchnummeriert. Durch die ADC-Werte lassen sich die Bereiche der grauen und der weißen Substanz sowie des Liquors unterscheiden. Hohe ADC-Werte deuten auf

Liquor bzw. graue Substanz hin, wohingegen niedrige ADC-Werte auf Voxel hindeuten, die in der weißen Substanz liegen. In diesem Bereich ist die Diffusion stark gerichtet. Dies zeigt sich darin, dass es eine deutlich dominierende Komponente der fODFs gibt.



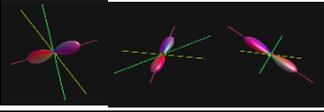
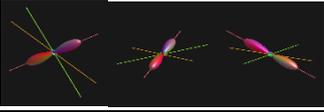
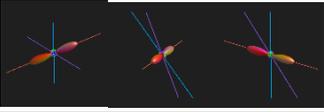
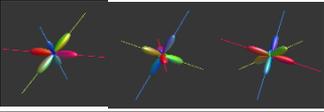
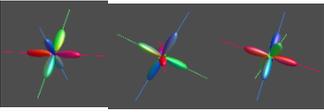
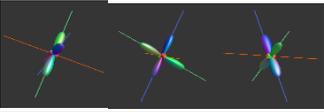
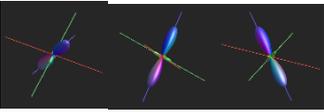
**Abbildung 4.5:** Nicht diffusionsgewichteter axialer Schnitt ( $b_0$ -Map), fODFs (mittlere Spalte) und entsprechender ADC (rechte Spalte, kodiert als horizontal grauer Balken). Rechts sind die ADC-Werte entlang der ausgewählten Region (rot) durch die zentral motorischen und somatosensorischen Bereiche. Die Länge der Balken kodiert die ADC-Werte, die auch in Tabelle 4.1 und Tabelle 4.2 zu finden sind (Lützkendorf et al. 2018). Links von den ADC-Werten sind die korrelierenden fODFs dargestellt.

Teil 1 von 2							
Voxel-Position ( Abb. 4.5)	fODFs der jeweils dominierenden Komponente (axiales, sagittales und koronales Bild)	fODF der Vektoren mit den größten drei Amplituden	norm	x/norm	y/norm	z/norm	ADC
77		1	0.66888	0.66322	-0.48464	0.57032	541
		2	0.54158	0.15805	0.44544	0.88125	
		3	0.07786	-0.16165	-0.36960	0.91502	
76		1	0.54006	0.64553	-0.56301	0.51606	516
		2	0.39803	0.13369	0.45387	0.88098	
		3	0.08177	0.86164	0.29281	0.41454	
75		1	0.11547	0.59170	-0.67411	0.44211	696
		2	-	-	-	-	
		3	-	-	-	-	
74		1	0.39863	0.78070	-0.61040	-0.13388	905
		2	0.36056	-0.07923	0.93499	-0.34571	
		3	0.32100	0.46685	0.36454	0.80570	
73		1	0.47687	0.15261	0.16032	0.97520	1147
		2	0.39537	-0.25805	0.95941	-0.11373	
		3	0.13476	-0.84865	-0.14276	0.50933	
72		1	0.61084	0.18479	0.11765	0.97571	931
		2	0.42956	0.96729	0.01757	0.25307	
		3	0.11967	0.01329	0.99031	-0.13823	
71		1	0.84754	0.49163	0.15334	0.85720	672
		2	0.09216	-0.41182	-0.27377	0.86917	
		3	0.08822	0.86303	0.16319	-0.47806	
70		1	1.19180	0.74406	0.11044	0.65892	735
		2	0.06961	0.02736	0.35846	-0.93314	
		3	0.05543	-0.49237	-0.53912	0.68331	
69		1	0.88129	0.81362	-0.01006	0.58130	658
		2	0.08219	0.44186	0.88859	-0.12319	
		3	0.06642	0.01033	-0.74735	0.66435	

**Tabelle 4.1:** Teil 1 der Komponenten der Vektoren, die die fODFs aus **Abbildung 4.5** (rotes Rechteck) quantitativ beschreiben. Die x-, y- und z-Komponenten entsprechen den Projektionen der Spitzenvektoren auf die Achsen des Scanner-Koordinatensystems (Lützkendorf et al. 2018).

Tabelle 4.1 und Tabelle 4.2 zeigen die fODFs in den drei anatomischen Bildebenen (axial, sagittal, koronal). In der linken Spalte ist die Voxel-Position gemäß der Nummerierung in Abbildung 4.5 angegeben, gefolgt von den drei Ansichten der fODFs. Die dritte Spalte enthält eine Sortierung der ersten drei dominierenden Vektoren der fODFs, und die nachfolgende Spalte gibt deren Amplituden an. Die Amplitude der Vektoren ermöglicht eine Einschätzung der Diffusionsstärke in den entsprechenden Richtungen, da eine Korrelation zwischen Amplitude und Diffusionsstärke besteht. Da die Amplituden der Hauptkomponenten 2 und 3 im Vergleich zu Komponente 1 oft sehr gering sind, wurden die Richtungen

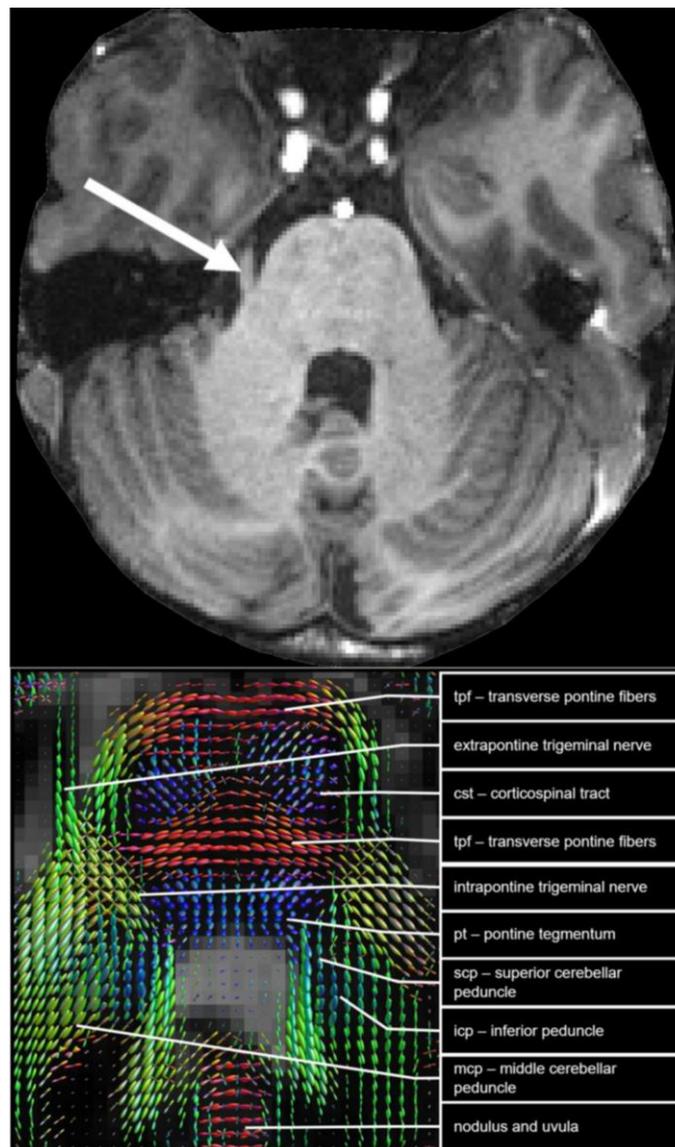
durch Vektoren (gerade Linienelemente) ergänzt. Die letzten drei Spalten zeigen die Norm der einzelnen Vektoranteile je Raumrichtung und vermitteln einen weiteren Eindruck von der Lage und Richtung der fODFs.

Teil 2 von 2							
y	fODF mit Peak (axial, sagittal, koronal)	fODF-Hauptvektor	norm	x/norm	y/norm	z/norm	ADC
68		1	0.61340	0.80743	-0.22884	0.54378	628
		2	0.11347	-0.60902	-0.78943	-0.07672	
		3	0.08423	0.21306	0.90863	-0.35915	
67		1	0.70699	0.82562	-0.34334	0.44774	647
		2	0.08570	0.79983	0.58626	0.12873	
		3	0.08193	-0.50934	-0.84104	0.18225	
66		1	0.58081	0.88653	-0.37240	0.27456	640
		2	0.10852	0.01158	0.57231	0.81996	
		3	0.10071	0.49571	0.30337	0.81378	
65		1	0.58106	0.59067	-0.76167	-0.26639	746
		2	0.54577	0.94756	0.07803	0.30990	
		3	0.52707	0.25187	0.49291	-0.83283	
64		1	0.63508	-0.30296	0.85081	0.42935	962
		2	0.63225	0.25957	0.49153	-0.83128	
		3	0.60989	0.95310	0.04527	0.29925	
63		1	0.59403	-0.34429	0.81277	0.46996	831
		2	0.54514	0.30424	-0.39729	0.86579	
		3	0.12388	0.93580	0.34741	0.05993	
62		1	0.76696	0.39032	-0.36067	0.84709	747
		2	0.29039	0.41590	-0.78741	-0.45498	
		3	0.08551	0.91221	0.33760	0.23214	
61		1	0.73896	0.36383	-0.46617	0.80642	741
		2	0.08085	0.77696	0.56997	0.26733	
		3	0.06743	0.63419	-0.77302	0.01572	
60		1	0.67977	-0.16168	0.68871	-0.70678	639
		2	0.63241	0.66254	-0.18989	0.72456	
		3	0.08014	0.67603	0.67098	0.30458	
59		1	0.58890	0.76861	-0.14514	0.62303	760
		2	0.51560	-0.25556	0.63067	-0.73276	
		3	0.36079	0.24517	0.88935	-0.38594	

**Tabelle 4.2:** Teil 2 der Komponenten der Hauptvektoren, die den visualisierten Lappen der fODFs aus **Abbildung 4.5** (rotes Rechteck). Die x-, y- und z-Komponenten entsprechen den Projektionen der Hauptvektoren auf die Achsen des Scanner-Koordinatensystems (Lützkendorf et al. 2018).

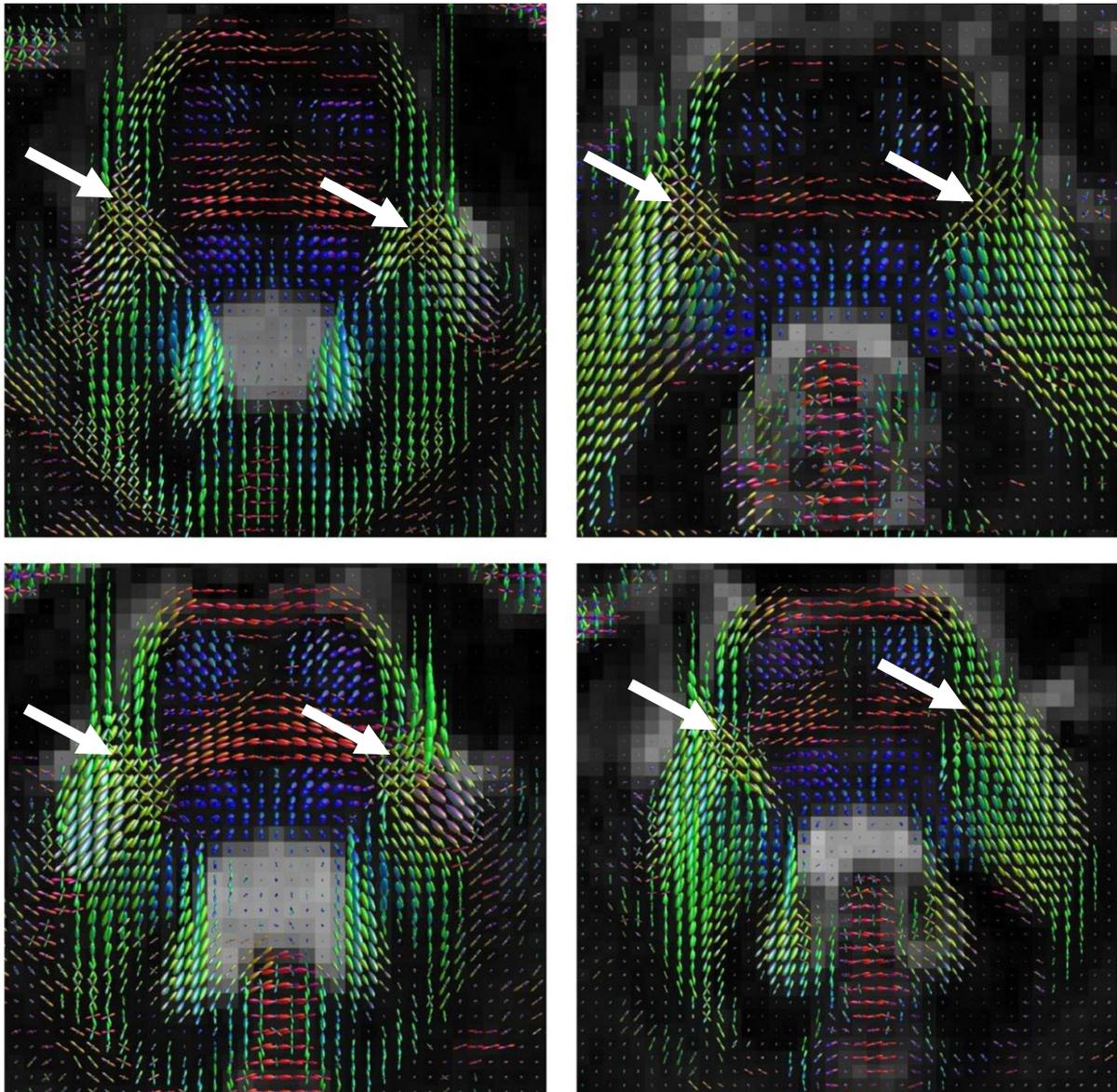
## 4.2 Ergebnisse Studie II (Nervus trigeminus)

Die Studie II zielt auf die Darstellung des *Nervus trigeminus*, insbesondere des Verlaufs innerhalb der pontinen Region, ab. Das Ziel war die mögliche Unterscheidung bzw. Abgrenzung des Nervens von den Anteilen der weißen Substanz, mit denen er sich kreuzt. Der *Nervus trigeminus* selbst konnte bei allen Probanden gut abgegrenzt dargestellt werden (siehe Abbildung 4.6 und Abbildung 4.7).



**Abbildung 4.6:** Der Nervus trigeminus und ein Teil des Kleinhirns (axial). Oben: anatomische Aufnahme  $((0,8\text{ mm})^3)$  der pontinen Region mit dem rechten Teil des Nervus trigeminus (weißer Pfeil – extrapontiner Anteil). Unten: entsprechende farb-kodierte fODF eines exemplarischen Horizontal-schnitts durch die vergrößerte pontine Region; aus- und eintretender rechter Teil des Nervus trigeminus ist dem T2-gewichteten  $b_0$ -Bild überlagert. Auf- und absteigende Fasern (blau, orthogonal zur

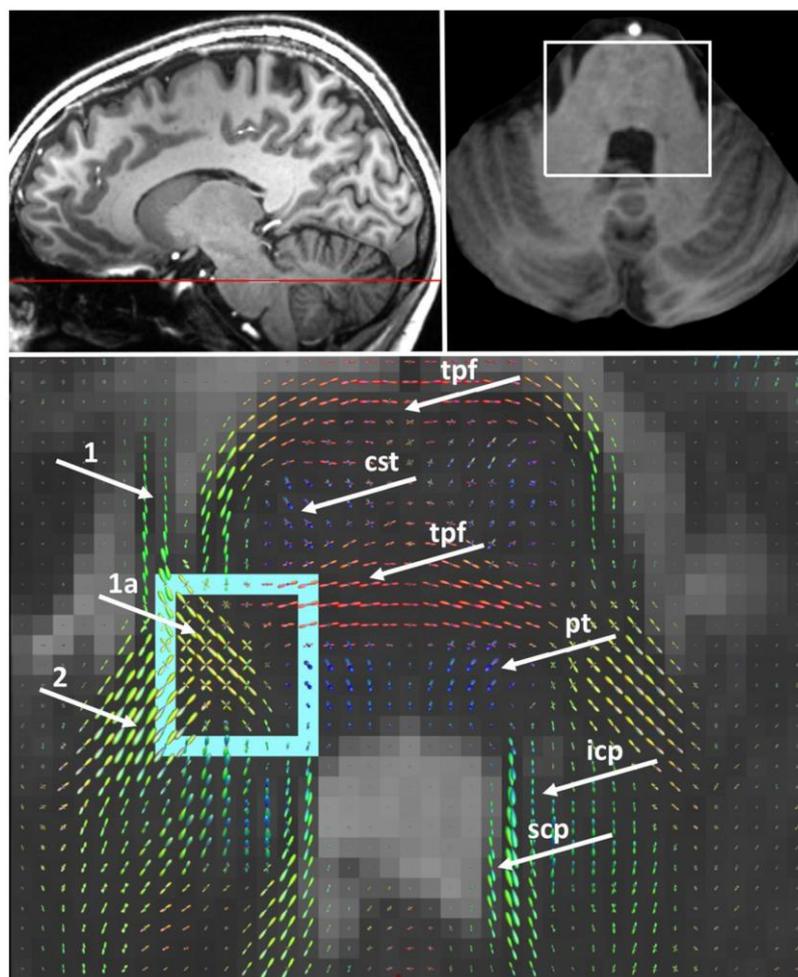
Bildebene) im pontinen Tegmentum (PT): Fasern des zentralen Tegmentaltrakts, des medialen longitudinalen Fasciculus und des longitudinalen Fasciculus sowie des medialen Lemniscus. Die großen Bündel (gelb-orange) zeigen die Fasern, die den mittleren Kleinhirnstiel (MCP) kreuzen. Der mittlere Kleinhirnstiel (MCP) (hauptsächlich grün), der ventrolateral verläuft, stellt den intrapontinen Teil des Nervus trigeminus dar und enthält hauptsächlich sensorische Fasern (Lützkendorf et al. 2018).



**Abbildung 4.7:** Repräsentative axiale Schnitte von vier weiteren Probanden zur Verdeutlichung der Orientierung der Nervus trigeminus. Der Verlauf ist nahezu orthogonal zu den Fasern im mittleren Kleinhirnstiel ( $b_0$ -Bild mit überlagerten  $fODFs$ ) (Lützkendorf et al. 2018). Zur Anatomie siehe Abbildung 4.8.

Es wurden, abhängig von der individuellen Anatomie und der Schichtausrichtung, extra- und intrapontine Fasern des Nervus trigeminus mindestens in zwei oder drei benachbarten Schichten gefunden. In

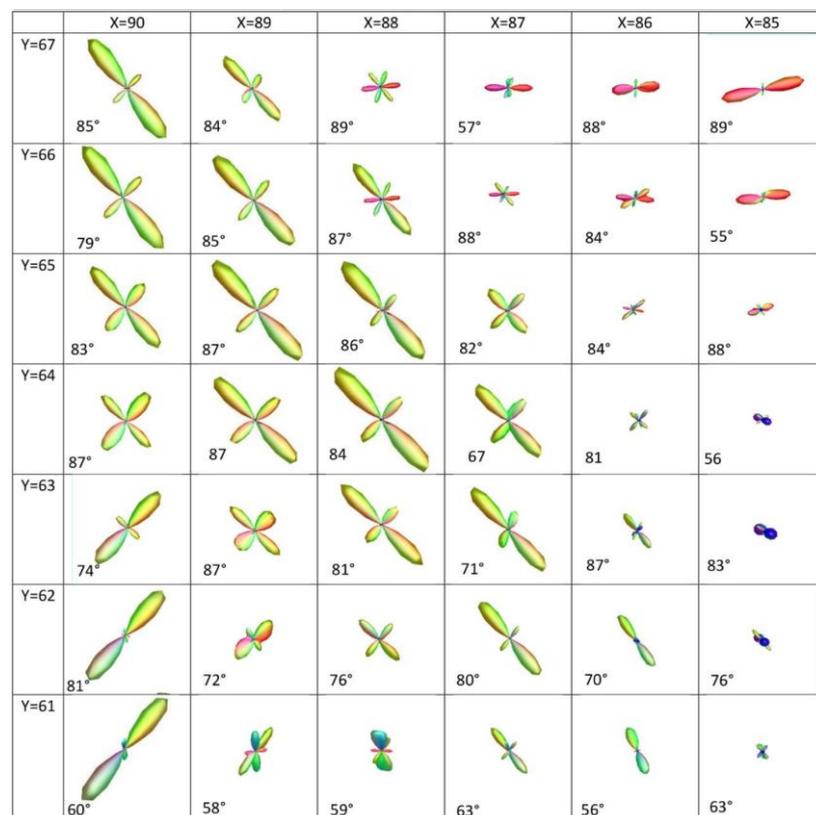
Tabelle 4.4 ist die Anzahl der Schichten, in denen der *Nervus trigeminus* abgebildet werden konnte, der an den Probanden durchgeführten Messungen dargestellt. Die Anzahl der Schnitte für den rechten bzw. linken Trigeminasast sind in den Spalten 3 und 4 aufgeführt. Die Wurzeln des linken und rechten *Nervus trigeminus* befanden sich größtenteils auf verschiedenen axialen Ebenen. Sowohl intra- als auch extrapontine Fasern des *Nervus trigeminus* konnten anhand der Richtung ihrer Faserorientierung identifiziert werden. Abbildung 4.7 zeigt die Kreuzung der intrapontinen Anteile des *Nervus trigeminus* bei vier weiteren Probanden. Trotz geringfügiger individueller Unterschiede kreuzen sich die intrapontinen Fasern des *Nervus trigeminus* mit den Fasern, die die mittleren Kleinhirn-Pedunculi bilden, fast orthogonal und bilden so ein dichtes lokales netzartiges Muster. Abbildung 4.8 zeigt die anatomische Lage und die entsprechende Übersicht über die fODFs der intra- und extrapontinen Fasern des *Nervus trigeminus*. Die intrapontinen *Nervus-trigeminus*-Fasern lassen sich deutlich von den kreuzenden pontinen Fasern, die in den Kleinhirnstiel münden, unterscheiden.



**Abbildung 4.8:** Details zu den fODFs innerhalb der zerebellopontinen Region. Oben: Sagittaler (links) und axialer (rechts) Schnitt der anatomischen Messung. Die Position der axialen Schicht ist durch eine rote Linie in der sagittalen Schicht gekennzeichnet. Unten: B<sub>0</sub>-Bild mit überlagernden

*fODFs*, entsprechend dem weißen Rechteck im axialen Schnitt (oben, rechts). Der extrapontine Teil des Nervus trigeminus (1) mit seinem intrapontinen Anteil (1a, hellblaues Quadrat) sind deutlich sichtbar. Die intrapontinen Fasern des Nervus trigeminus kreuzen annähernd orthogonal (1a) die transversalen pontinen Fasern (TPF), die sich zu den Kleinhirnstielen fortsetzen (2) (Lützkendorf et al. 2018). Zur Erklärung der Abkürzungen vergleiche Abbildung 4.6.

Die *fODFs* können in Bezug auf den exakten Richtungsverlauf innerhalb eines Voxels schwer zu interpretieren sein. Durch die Berechnung der Amplitude und den Winkeln zu den drei Hauptachsen der drei Hauptvektoren ist eine genaue quantitative Bestimmung des Verlaufs der Fasern möglich. Dies wird in Abbildung 4.8, Abbildung 4.9 und in Tabelle 4.3 gezeigt. Für die Voxel, die sich in dem blauen Rechteck in Abbildung 4.8 befinden, zeigen die Abbildung 4.9 und die Tabelle 4.3 den Verlauf der Fasern innerhalb eines jeden Voxels anhand von Amplitude und Winkel zu den Hauptachsen. Hierbei beschreibt die Amplitude die Stärke der Diffusion in der entsprechenden Richtung und damit den relativen Beitrag der jeweiligen Faser-Populationen zum Gesamtdiffusionsprofil innerhalb des Voxels.



**Abbildung 4.9:** Vergrößerte Darstellung der *fODFs* der intrapontinen Region aus Abbildung 4.8, hellblaues Quadrat (Beschriftung entspricht den *x*- und *y*-Koordinaten der Voxel). Die diagonal ausge-

richtete fODFs von links oben nach rechts unten entsprechen dem intrapontinen Teil des Nervus trigeminus. Die Auswahl der blau markierten Region wurde anhand folgender Eigenschaften getroffen: (1) extrapontiner Anteil des Nervus trigeminus, (2) davon fODFs mit den gleichen Richtungsmerkmalen im intrapontinen Teil und (3) davon die fODF mit berechneten Winkeln zwischen den Hauptfaserkomponenten in der Kreuzungsregion nach Grad ( $67^\circ$  bis  $87^\circ$ , Mittelwert =  $82^\circ$ ) (Lützkendorf et al. 2018).

Z=21	Peak-Nr.	X=90				X=89				X=88				X=87				X=86				X=85			
		norm	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$																				
Y=67	1	2,34	53	37	87	1,60	48	43	85	0,81	21	83	70	0,97	20	91	70	0,93	14	84	76	1,60	14	77	85
	2	0,75	46	45	82	0,61	59	32	82	0,71	50	40	89	0,48	72	39	57	0,36	86	14	77	0,24	87	68	22
	3	0,24	77	79	17	0,23	88	81	9	0,64	72	21	81	0,39	88	26	64	0,20	74	89	16	0,24	90	0	90
Y=66	1	2,42	53	38	87	2,24	48	43	83	1,70	51	39	84	0,66	15	88	75	0,77	19	84	72	1,04	9	84	84
	2	1,03	48	43	87	0,94	54	37	85	0,73	16	85	75	0,60	52	39	83	0,64	34	56	88	0,25	74	29	67
	3	0,20	90	87	3	0,23	85	82	9	0,72	65	28	77	0,46	69	44	54	0,41	79	40	52	0,19	77	26	68
Y=65	1	1,97	49	41	87	2,48	48	43	84	2,36	50	41	83	1,08	48	42	85	0,57	41	49	88	0,53	24	73	73
	2	1,13	52	39	87	1,12	46	44	88	0,75	51	39	84	0,91	47	44	81	0,42	17	79	77	0,43	95	87	6
	3	0,32	90	86	4	0,25	84	86	7	0,31	79	89	11	0,27	76	90	14	0,24	66	33	69	0,34	24	86	66
Y=64	1	1,37	52	40	81	2,21	46	44	86	2,60	47	43	85	1,81	47	43	85	0,60	56	49	59	0,96	74	83	18
	2	1,33	48	42	89	1,24	43	47	85	1,12	47	43	85	1,04	53	40	79	0,44	43	49	79	0,29	37	58	74
	3	0,18	85	84	8	0,31	89	83	7	0,37	82	89	8	0,28	77	84	14	0,37	55	41	71	0,29	44	54	68
Y=63	1	1,82	49	44	77	1,28	45	45	88	2,12	45	45	89	2,07	48	43	84	0,82	52	40	78	1,43	78	85	14
	2	0,61	45	45	85	0,93	47	43	83	0,88	48	42	85	0,75	71	21	83	0,50	70	69	29	0,41	37	58	73
	3	0,18	77	87	13	0,20	84	83	9	0,32	83	88	7	0,32	76	85	15	0,38	63	27	84	0,21	53	46	68
Y=62	1	2,27	52	44	72	0,97	47	44	83	1,07	47	45	79	1,78	51	40	82	1,22	57	37	75	1,08	80	83	12
	2	0,31	78	26	67	0,52	60	36	71	0,79	52	39	82	0,59	53	40	78	0,43	77	84	14	0,52	50	42	78
	3	0,18	20	72	82	0,13	82	70	22	0,17	86	51	40	0,17	75	87	15	0,27	76	43	51	0,17	68	52	46
Y=61	1	2,70	54	43	70	1,10	56	35	82	0,95	73	39	57	1,11	54	40	76	1,00	70	30	68	0,47	68	61	38
	2	0,49	89	34	56	0,91	88	34	57	0,56	57	34	81	0,47	55	45	66	0,27	84	87	14	0,37	63	43	60
	3	0,15	44	76	49	0,47	21	81	71	0,42	5	87	86	0,46	74	42	52	0,22	76	34	60	0,36	50	49	68

**Tabelle 4.3:** Norm und Winkel der drei dominierenden Komponenten (Peak Nr. 1, 2, 3) entsprechend dem hellblauen Rechteck in Abbildung 4.8 und Abbildung 4.9;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  bezeichnen die Winkel zwischen der jeweiligen dominierenden fODF-Komponente und den x-, y-, z-Achsen des Koordinatensystems des MR-Scanners (Lützkendorf et al. 2018).

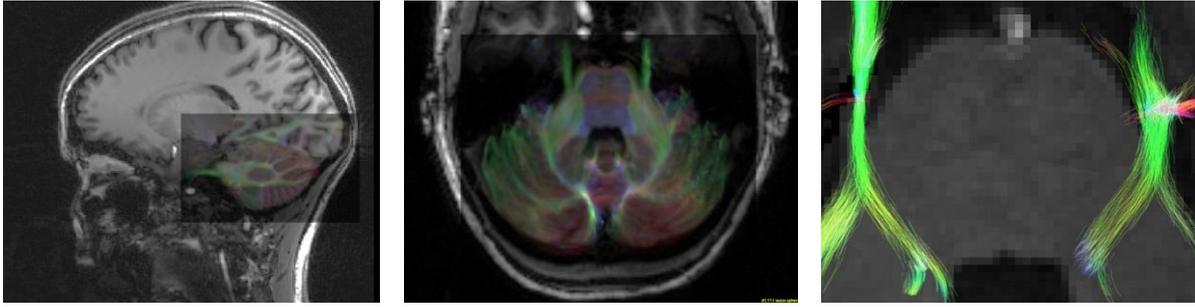
### Ergebnisse für die einzelnen Probanden

Bei allen Versuchspersonen zeigt sich im Bereich der sich kreuzenden Fasern eine deutliche Darstellung einer dominanten Richtung, wobei die relative Amplitude des trigeminalen Teils im Vergleich zu denen der anderen kreuzenden Fasertrakte bis zu doppelt so groß war. Die berechneten Winkel zwischen den Faser-Hauptkomponenten in der Kreuzungsregion zeigten eine fast orthogonale Kreuzung der Faserpopulationen des intrapontinen *Nervus trigeminus* mit den anderen lokalen Faser-Bahnen. Tabelle 4.4 zeigt die Anzahl der Schichten in z-Richtung je Proband, die der *Nervus trigeminus* kreuzt. Bei allen Probanden konnten die Faserkreuzungen identifiziert werden.

Proband	Anzahl der Schichten mit Anteilen des <i>Nervus trigeminus</i>	
	links	rechts
1	4	4
2	3	3
3	3	3
4	2	3
5	3	3
6	3	4
7	2	2
8	3	4
9	2	4
10	3	3
11	1	2
12	3	3
13	2	2
14	2	3
15	3	3
16	2	2
17	4	3
18	3	5
19	2	3
20	1	2
21	3	3
22	3	3

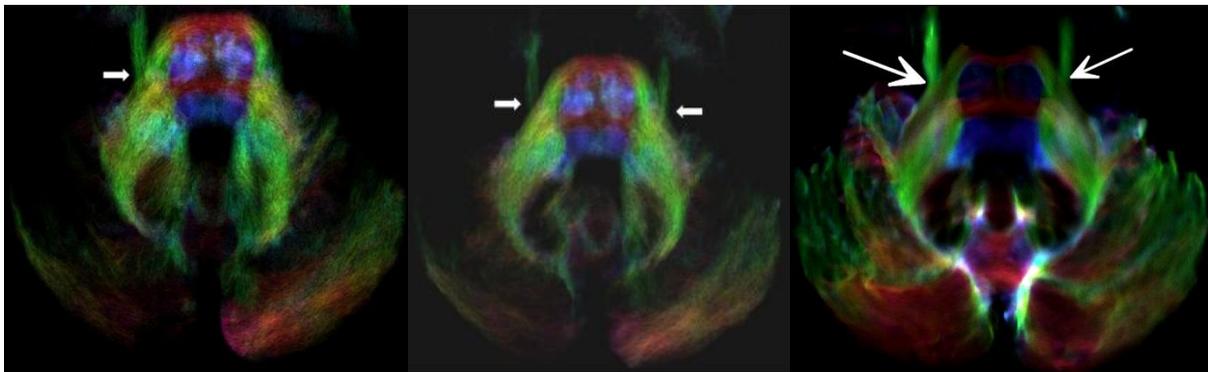
**Tabelle 4.4:** Anzahl der Schnitte (linke und rechte Seite), in denen intrapontine Trigemini Fasern identifiziert werden konnten. Kreuzende Fasern mussten in mindestens drei benachbarten Schnitten sichtbar sein, um Partialvolumeneffekte auszuschließen.

Um den Verlauf noch besser visuell zu verdeutlichen, sind in Abbildung 4.10 und Abbildung 4.11 hochaufgelöste TDI-Bilder (Grundlagen Abschnitt 1.2.2) und lokale Fiber Trackings dargestellt. Abbildung 4.10 (rechtes Bild) zeigt ein Fiber Tracking, bei dem die Startregion in den extrapontinen Anteil des *Nervus trigeminus* gelegt wurde, da dieser schon im Anatomiedatensatz leicht zu erkennen ist (siehe Abbildung 4.6). Anhand der grüngefärbten Fasern lässt sich der Verlauf durch die Region gut erkennen. Dieser Verlauf bestätigt noch einmal die Ergebnisse der in den vorangegangenen Bildern dargestellten fODFs und der in Tabelle 4.3 aufgeführten Ergebnisse der quantitativen Berechnungen.



**Abbildung 4.10:** Super-Resolution Track Density Imaging (TDI).

Links: Sagittale anatomische Aufnahme mit überlagerten berechneten TDI-Faserverläufen. Mitte: Axiales anatomisches Schnittbild mit TDI-Überlagerung im Bereich des Nervus trigeminus. Rechts: Anatomisches axiales Schnittbild mit überlagertem Fiber Tracking des Nervus trigeminus. Die Aufnahme zeigt deutlich den Faserverlauf des Nervus trigeminus (Luetzkendorf et al. 2017b).



**Abbildung 4.11:** Super-Resolution Track Density Imaging (TDI) von drei verschiedenen Probanden (Luetzkendorf et al.; Luetzkendorf et al. 2016a). Die weißen Pfeile zeigen jeweils den extrapontinen Anteil des Nervus trigeminus.

## 5 Diskussion und Ausblick

In den Studien (Lützkendorf et al. 2018) wurde gezeigt, dass dMRI bei 7 T realisiert und optimiert und gute hochauflösende Diffusionsdaten aufgenommen werden konnten. Dies bildete die notwendige Voraussetzung zu weiteren Analysen und zur Extraktion von Informationen zu verschiedenen neuronalen Faserverläufen mittels fODF.

Insbesondere konnten die intrapontinen Fasern des *Nervus trigeminus* von den kreuzenden Fasern der umgebenden zerebellopontinen Bahnen unterschieden werden. Der Verlauf von Fasern und Faserverbindungen in der grauen Substanz der motorischen und sensomotorischen Region konnte detailliert dar-

gestellt werden. Im folgenden Abschnitt werden die im Rahmen der vorliegenden Studie erzielten Ergebnisse diskutiert, die Grenzen der Studie aufgezeigt und ein Ausblick auf zukünftige Verbesserungsmöglichkeiten gegeben.

## 5.1 Diskussion Studie I

Die Studie zur Diffusion der grauen Substanz (Lützkendorf et al. 2018) unterstützt frühere Erkenntnisse über lokale Unterschiede der Anisotropie in der kortikalen grauen Substanz (McNab et al. 2013). In vielen Arealen verlaufen die Fasern hauptsächlich orthogonal (radial) zur dreidimensional gefalteten kortikalen Oberfläche (Heidemann, Robin, M. et al.; Anwander et al. 2010; Luetzkendorf et al. 2013; Calamante et al. 2018; Heidemann et al.; Kleinnijenhuis et al. 2015). In Abbildung 4.4 ist deutlich zu erkennen, dass die orthogonalen Komponenten der fODFs im zentralen Teil von S1 (BA 3a/b) fehlen, in den primären somatosensorischen Arealen BA 1 und BA 2 hingegen zu erkennen sind. Dies deutet darauf hin, dass radial orientierte fODF-Komponenten keine Artefakte sind, die durch die Projektion der fODFs auf eine Ebene entstanden sind. Dennoch kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass andere Faktoren, wie z. B. das Rauschen oder die fODF-Analyse Informationen beeinträchtigen können. Ausgeprägte radial gerichtete fODF-Komponenten konnten auch in der gesamten grauen Substanz des sekundären somatosensorischen Kortex (BA5, BA7), sowie in der grauen Substanz von M1 und des prämotorischen Kortex (BA6, BA8; Abbildung 4.4) gezeigt werden. Die unterschiedlichen Diffusionscharakteristika der kortikalen grauen Substanz spiegeln unterschiedliche faser- und zytoarchitektonische Merkmale dieser Areale wider. In der grauen Substanz sind die neuronalen Zellen in eine dichte Matrix aus Gliazellen und Gefäßen eingebettet. So entsteht eine geschichtete Struktur, die aus mehreren Zelltypen besteht. Obwohl die neuronalen Fasern hauptsächlich senkrecht zur gefalteten kortikalen Oberfläche verlaufen, bestehen auch dichte horizontale Verbindungen zwischen kortikalen Neuronen (wie in S1 (Toga et al. 2006)). In der Ex-vivo-Studie von Leuze et al. (2014) wurden Mikro-MRI-Daten einer menschlichen Probe des visuellen Kortex mit einer isotropen Auflösung von  $(0,242 \text{ mm})^3$  aufgenommen. Anschließend wurde die abgeleitete Diffusionsinformation (einschließlich fODFs) mit entsprechenden histologischen Bildern verglichen. Den Autoren gelang es, die bandartige tangentielle Diffusionsanisotropie des Gennari-Streifens in V1 aufzulösen. Darüber hinaus berichteten sie über tangentielle Strukturen in der Nähe der kortikalen Oberfläche, die höchstwahrscheinlich den Langstrecken-Assoziationsfasern entsprechen. Obwohl die graue Substanz in M1 und S1 beim Menschen in vivo von rund 1,8 mm bis zu 3,9 mm dick ist (Zilles und Amunts 2012), wird die graue Substanz manchmal schräg auf die Schnitte projiziert, was eine scheinbar größere Ausdehnung der grauen Substanz (siehe Abbildung 4.2) zur Folge hat. Interessanterweise ist das Fehlen von radial gerichteten fODF-Hauptvektoren in unserer Studie am ausgeprägtesten im zentralen Teil von S1 (BA3a/b). Allerdings nimmt der Anteil an radial orientierten fODF-Hauptvektoren in den anderen Teilen, sowie in BA1 und BA2 (Abbildung 4.3,

Abbildung 4.4) zu. Calamante et al. (2018) verwendeten in ihrer Studie Multishell-, Multi-tissue(MSMT)-CSD-Daten mit einer Auflösung von  $(1,25 \text{ mm})^3$ , die bei 3 T mit zunehmender Diffusionswichtung ( $b = 1000, 2000, 3000 \text{ s/mm}^2$ ) zur Schätzung der scheinbaren Faserdichten bei einer Gruppe von acht gesunden Personen verwendet wurde. Die Ergebnisse der fODF-Analyse wurden zur Beschreibung verschiedener Faser-Architekturen der kortikalen grauen Substanz, insbesondere in M1 und S1, verwendet. Ähnlich wie bei unseren Ergebnissen wurde festgestellt, dass die graue Substanz in M1 eine hauptsächlich radial dominante Faserorientierung aufweist, während die graue Substanz in S1 meist eine tangentielle Ausrichtung aufweist. Kleinnijenhuis et al. (2015) nahmen  $(1 \text{ mm})^3$ -Daten bei 7 T mit sagittaler Orientierung in einem auf die interhemisphärische Fissur zentrierten Bereich mit einer Diffusionswichtung von  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  auf. Die Autoren berechneten ein Radialitätsmaß nach Definition mehrerer Schichten in der kortikalen grauen Substanz und der angrenzenden weißen Substanz. Sie argumentieren, dass die Radialität sowohl von der Position des Voxels in Bezug auf die kortikale Schicht als auch von der Lage des Voxels zwischen Krone, Bänken und Fundus des Gyri abhängt. Am größten war die Radialität in den mittleren Kortikalschichten, die sich neben dem Scheitel, nicht aber auf dem Scheitel oder der weißen Substanz selbst befinden. In der weißen Substanz war die Orientierung des Diffusionstensors radial auf dem Scheitel und wechselte zu einer tangentialen Ausrichtung unter den Bänken und Fundus. Diese Befunde unterstützen auch unsere Ergebnisse (Abbildung 4.4). Wie bereits erwähnt, spiegeln die unterschiedlichen Merkmale der fODFs in M1 und S1 höchstwahrscheinlich ihre mikroarchitektonischen Unterschiede wider. M1 enthält nur fünf klar trennbare Zellschichten; außerdem enthält es Pyramidenzellen in unterschiedlicher Größe (Betz-Zellen). Es gibt keine klare Schicht IV. Die Axone der M1-Pyramidenzellen sind bereits myelinisiert und konvergieren über die Corona radiata und Zerebralstiele hauptsächlich in die Pyramidenbahn. S1 hingegen hat sechs unterscheidbare Schichten und enthält daher viele Körnerzellen (Schicht IV). Tangential orientierte Strukturen in den Schichten II und IV von S1 bestehen aus horizontalen Nervenfasern (Kaes-Bechterew-Streifen bzw. äußeres Band von Baillarger). Tangentiale Strukturen sind auch auf der Kortikaloberfläche vorhanden (Exner-Streifen) und stellen die weitreichenden kortikalen Verbindungen zwischen den supragranularen Schichten dar.

Die fODFs zeigen im Detail die Orientierung der Fasern innerhalb der grauen Substanz und über die Grenzen der grau-weißen Substanz hinaus. Der Faserverlauf zwischen den Kronen der Gyri und den Fasern der weißen Substanz ist hochkomplex und die dominierende fODF-Orientierung der Kronen der Gyri ändert sich, bevor sie die Bahnen der weißen Substanz bilden. Im Hinblick auf das Potenzial der hochauflösenden dMRI in Kombination mit fODF, der entsprechenden Visualisierung der Ergebnisse und der hier dargestellten quantitativen Berechnungen, stellt die Charakterisierung dieser Verläufe ein weiteres wichtiges Verfahren dar, um hochauflösende In-vivo-Kartierung von mikrostrukturellen Hirngewebsarchitekturen zu realisieren (Morelli et al. 2010; Jones et al. 2002; Basser und Jones 2002).

## 5.2 Diskussion Studie II

Auf Grundlage mehrerer Studien (Hodaie et al. 2010; Erbay et al. 2006; Rousseau et al. 2015), die die pathologische Veränderungen der extrapontinen Anteile des Nervus trigeminus dokumentieren, wurde die Notwendigkeit deutlich, sowohl die intra- als auch die extrapontinen Anteile des Nervus trigeminus bei Patienten detailliert darstellen zu können. In der hier vorgestellten Studie wurde daher der Vorteil des höheren SNR der dMRI bei 7 T im Vergleich zu 3T-MRT und das Potenzial der fODFs zur detaillierteren Auflösung von Hirnstrukturen ausgenutzt, um den *Nervus trigeminus* von Probanden besser darzustellen. Die Analysen in Studie II stellen die Ausrichtung der entsprechenden Faser-Populationen und die partiellen Beiträge der einzelnen Fasern an bestimmten Richtungen in jedem Voxel deutlich dar. Die hier den extrapontinen Nervus-Trigeminus-Fasern zugeordneten fODFs wiesen eine dominante Hauptrichtung auf. Diese Hauptrichtung konnte kontinuierlich beim Durchqueren der Pons bis zum dorsalen Pons und bis zum Eintritt in den mittleren Hirnstamm verfolgt werden und so sicher den intrapontinen Fasern des Nervus trigeminus zugeschrieben werden.

Die zweite Hauptrichtung, die nahezu orthogonal zum *Nervus trigeminus* in fast jedem Voxel der Übergangsregion (blaues Rechteck, Abbildung 4.8) zu finden ist, wurde den transversalen pontinen Fasern zugeordnet. Sie kreuzen die intrapontinen *Nervus-trigeminus*-Fasern und gehen in den mittleren Kleinhirnstil über.

Mittels nicht invasiver In-vivo-Bildgebung wurde somit gezeigt, wie intrapontine trigeminale Nervenfasern mit anderen Faserbündeln, die die Brücke mit den Kleinhirnstielen verbinden, kreuzen. Der Verlauf der intrapontinen Fasern, die in den Bildern zu sehen sind, passt gut zur Anatomie der größeren sensorischen Fasern aus der *Radix sensoria*, welche epikritische und propriozeptive Informationen zu den *prinzipalen* und *mesenzephalen* trigeminalen Kernen übermitteln, die dorsal und nur leicht kaudal von dem Punkt liegen, an dem der *Nervus trigeminus* in die Brücke eintritt oder sie verlässt. Diese intrapontinen Fasern könnten auch die dicken motorischen Fasern aus dem benachbarten trigeminalen Motorkern umfassen, die anfangs zusammen mit Fasern aus dem *mesenzephalen* trigeminalen Kern als *Tractus mesencephalicus* verlaufen und später die *Radix motoria* bilden. Es könnten die dünnen sensorischen Fasern des *Tractus spinalis nervi trigemini* (protopathische Sensibilität), die sich zum kaudaler gelegenen spinalen trigeminalen Kern biegen, nicht eindeutig unterschieden werden.

Die Diffusionseigenschaften des *Nervus trigeminus* und anderer Hirnnerven können genutzt werden, um neuronale Pathologien aufgrund von virusbedingten Entzündungen oder Strahlentherapie zu erkennen (Hodaie et al. 2012; DeSouza et al. 2014, 2016; Hodaie et al. 2010; Krishna et al. 2016; Rousseau et al. 2015). In zukünftigen Studien wird untersucht werden, ob dies auch auf andere pathologische Prozesse wie Multiple Sklerose anwendbar ist. Die in der vorliegenden Studie beschriebenen Techniken könnten

zusätzliche Informationen über mikroskopische Läsionen nach einem Trauma liefern, wodurch es möglich wird, zwischen externen und internen Läsionen der Hirnnerven sowie Faserläsionen des lokalen Hirnstammgewebes zu unterscheiden.

Wie in Abschnitt 4 (Motivation für die Studien) beschrieben, vergleichen Behan et al. (2017) über 3T-dMRI Daten von zehn Patienten mit Tumoren in der hinteren Schädelgrube und Tracking der Hirnnerven V (*Nervus trigeminus*) und VII/VIII (Fazialis/Vestibularis-Komplex) drei Tracking-Algorithmen. Sie verwenden dabei eine Auflösung von  $0,94 \times 0,94 \times 3,0 \text{ mm}^3$ . Die hier durchgeführte Studie hingegen erzeugte Daten mit einer niedrigeren Auflösung von  $(1,4 \text{ mm})^2$  in der Ebene, aber einer höheren Schichtauflösung von 1,4 mm und einem erhöhten SNR bei 7T. Dies ermöglicht die Analyse intrapontiner trigeminaler Fasern mittels fODF in zwei bis vier Schichten bei allen Probanden. Aufgrund dieser insgesamt hohen Auflösung von  $(1,4 \text{ mm})^3$  zeigen intrapontine trigeminale Faserpopulationen interessanterweise ein verflochtenes Muster mit der sie umgebenden grauen Substanz, anstatt ein homogenes Bündel mit nur einer dominanten fODF-Komponente zu bilden. Dies deutet darauf hin, dass die intrapontinen trigeminalen Faserpopulationen mit den umgebenden pontinen Fasern der weißen Substanz verflochten sind. Sie bilden kein festes, trennbares Faserbündel in der Brücke. Dies passt zu der bekannten Tatsache, dass der Ursprung und das Ziel der *Nervus-trigeminus*-Fasern in mehreren pontinen Kernen liegen.

### 5.3 Einschränkungen und Ausblick

Die Studien umfassten eine relativ homogene Gruppe junger, gesunder Freiwilliger. Die Einbeziehung älterer Personen könnte daher einige der Ergebnisse verändern. Trotz überzeugender Ergebnisse sollten Analysen der Faserrichtungen, die auf anisotropen Diffusionseigenschaften in der grauen Substanz basieren, mit Vorsicht durchgeführt werden. Die graue Substanz enthält vielfältigere Komponenten (z. B. Dendriten, Gefäße) und ist mikroarchitektonisch wesentlich komplexer als die weiße Substanz. Je nach Gewebeart kann der Begriff „anisotrope Diffusion“ daher eher auf unterschiedliche anatomische Substrukturen als ausschließlich auf neuronale Fasern hinweisen.

Das verwendete Protokoll weist zudem technische Einschränkungen auf. Es ist bekannt, dass die Echo-Planar-Bildgebung bei ultrahohen Frequenzen (UHF) einige messbedingte Probleme aufweist, insbesondere geometrische Verzerrungen. Starke lokale Variationen in der Suszeptibilität können eine Rolle in der Frontalregion spielen, insbesondere, wenn eine Person große, luftgefüllte Stirnhöhlen hat. Dies ist vor allem in den unteren Temporallappenregionen und an der Schädelbasis der Fall. Die Korrektur der geometrischen Verzerrung erfolgte durch die Aufnahme und Verwendung einer zusätzlichen, nicht diffusionsgewichteten Feldkarte. Gleichzeitig wurde auf die Verwendung spezieller Korrekturtechniken, wie die *Point-Spread-Function*-Korrektur (Chung et al. 2011), oder die Aufnahme zusätzlicher Datensätze mit umgekehrter Phasenkodierungsrichtung (Vu et al. 2015; Sotiropoulos et al. 2016), verzichtet,

da diese die Aufnahme- und Rekonstruktionszeiten erheblich verlängern. Die gewählte Auflösung war ebenfalls ein Kompromiss zwischen Messzeit, Abdeckung des gesamten Gehirns und Bildqualität (Lutzkendorf et al. 2012).

In einer früheren Studie wurde auch gezeigt, dass höher auflösende Techniken wie die Zoom-Bildgebung und die teilweise parallele Aufnahme (ZOOMPPA) erfolgreich angewendet werden können (Heidemann et al. 2012b; Eichner et al. 2014), wenn weniger Schnitte aufgrund reduzierter Interessensvolumina aufgenommen werden können oder wenn klinische Befunde eine Einschränkung der Datenerfassung auf reduzierte Interessensvolumina zulassen.

### *Ausblick*

Multiband-Techniken, angepasste Pulse und optimierte Akquisitionsschemata können die Aufnahmezeit weiter reduzieren. Im *Human-Connectome*-Projekt wurde die Datenerfassung bei gesunden Freiwilligen für anatomische und dMRI optimiert (Sotiropoulos et al. 2013; Uğurbil et al. 2013; van Essen et al. 2013). Dadurch war es möglich,  $(1,05 \text{ mm})^3$  isotrope 7T-dMRI-Daten vom gesamten Gehirn in etwa 40 Minuten zu erfassen, wenn zwei verschiedene Phasenkodierdatensätze zur Kompensation geometrischer Verzerrungen aufgenommen wurden (Vu et al. 2015). Einer der wichtigsten Schritte zur schnelleren Datenerfassung ist die Verwendung von Multiband-dMRI (Eichner et al. 2014; Setsompop et al. 2013; Sotiropoulos et al. 2013; Uğurbil et al. 2013; Feinberg und Setsompop 2013). Es gibt auch Diskussionen darüber, ob 3T-MR-Scanner mit höheren Gradientenstärken den 7T-MR-Scannern überlegen sind, da Letztere einige Nachteile haben, insbesondere eine verkürzte  $T_2$ -Zeit und eine höhere SAR. Folglich wurde die Qualität der Diffusionsdaten im *Human-Connectome*-Projekt weiter verbessert, indem die Vorteile der 3T- mit denen der 7T-Diffusionsbildgebung kombiniert wurden.

Obwohl nur ein diffusionsgewichteter Datensatz für die Datenverarbeitung verwendet wurde, kann die Berechnung der fODF von der Einbeziehung mehrerer und höherer diffusionsgewichteter Daten profitieren (Calamante et al. 2018). Allerdings ist die Berechnung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC), der zur Unterscheidung von CSF und der grauen Substanz je Voxel (Tabelle 4.1 und Tabelle 4.2) verwendet wurde, aufgrund des erhöhten Einflusses von Rauschen bei hohen b-Werten weniger zuverlässig.

Für die Nachbearbeitung können alternative Algorithmen (Dell'Acqua et al. 2010) und die Verwendung zusätzlicher gewebespezifischer Daten, wie beispielsweise suszeptibilitätsgewichteter Bilder zur Detektion von pontinen Kernen genutzt werden (Deistung et al. 2013; Yin et al. 2014). Die Identifizierung mikroskopisch feiner anatomischer Strukturen der Hirnnerven könnte so verbessert werden.

Die Vorteile der Erfassung und Nachbearbeitung von Multishell-Daten (Caruyer et al. 2013; Jeurissen et al. 2014) müssen jedoch gegen potenzielle Nachteile abgewogen werden. Bei der Untersuchung von Patienten kann eine verlängerte Erfassungszeit die Wahrscheinlichkeit von Patientenbewegungen erhöhen, was die Datenqualität beeinträchtigen kann, da die Diffusionsbildgebung sehr empfindlich auf Bewegungen reagiert. Weitere Einschränkungen umfassen Begrenzungen durch die spezifische Absorptionsrate (SAR) sowie eine leichte Abnahme des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) bei Multiband-Techniken (Sotiropoulos et al. 2013). Eine ausführliche Diskussion der unterschiedlichen Effekte für die 7T-Diffusionsbildgebung und der verschiedenen Optimierungsstrategien wird von Vu et al. (2015) und Sotiropoulos et al. (2013) bereitgestellt. Eine interessante alternative Strategie zur Erhöhung der Auflösung bei gleichzeitiger Verkürzung der Erfassungszeit wurde von Dyrby et al. (2014) demonstriert, die Ex-vivo-dMRI-Daten von Affenhirnen und klinische humane dMRI-Daten vor der Faserrekonstruktion interpolieren. Mit Ausnahme der Grenzen von Faserbündeln oder bei stark ausgeprägten Partialvolumeneffekten konnten insgesamt mehr Details erkannt werden. Dies wurde durch zusätzliche Simulationen validiert. Hier bilden die Ergebnisse zur Interpolation von 3T-Daten erste interessante Ausblicke (siehe 2.3.4 und Lützkendorf et al. (2023)).

Obwohl die Messzeit von ~50 Minuten für das gesamte Gehirn in einem klinischen Umfeld diskutierbar sein mag, können die Ergebnisse dieser Arbeit als Ausgangspunkt für die weitere Optimierung in Bezug auf Datenqualität und Gewinn an diagnostischen Informationen dienen. Die Datenerfassung in reduzierten Interessensvolumina, wie in unserer Studie, oder die Anwendung simultaner Multiband-Akquisitionstechniken wird die Erfassungszeit erheblich verkürzen (Heidemann et al. 2012b; Eichner et al. 2014; Setsompop et al. 2013; Sotiropoulos et al. 2016; Sotiropoulos et al. 2013; Feinberg und Setsompop 2013).

Schließlich lassen sich mit den fODFs unterschiedlich orientierte Faserbündel innerhalb eines Voxels unterscheiden, sofern der Winkel größer als  $\sim 40^\circ$  ist (Tournier et al. 2007). Auch Partialvolumeneffekte, wie an der Grenze zwischen grauer Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) spielen eine Rolle. Zum Beispiel konnten Voxel mit isotroper Verteilung der einzelnen fODF-Komponenten als zur CSF gehörend differenziert werden. Es wurde einfach angenommen, dass ihre  $T_2$ -gewichteten Werte oder ADC-Werte denen der Studie von Bernarding et al. (2000) ähnlich sind. Die CSF weist deutlich erhöhte ADC-Werte auf, obwohl diese aufgrund von Partialvolumeneffekten mit der grauen Substanz selten Werte von  $\sim 3000 \text{ mm}^2/\text{s}$  erreichen, wie es in größeren CSF-Räumen (Tabelle 4.1 und Tabelle 4.2) der Fall ist.  $T_2$ -gewichtete oder ADC-Werte können daher als ergänzende Information dienen, ob Voxel hauptsächlich zur CSF, zur grauen Substanz oder zur weißen Substanz gehören oder ob sie eine Mischung verschiedener Gewebeklassen darstellen.

## *Automatische Segmentierung der anatomischen 7T-Daten mithilfe von Machine Learning*

Die Aufteilung des Gehirns in seine verschiedenen Gewebeklassen und Gebiete ist zum einen wichtig, um die Ergebnisse visuell darstellen zu können und zum anderen, um bestimmte Berechnungen zu verkürzen. Es kostet wesentlich mehr Berechnungszeit, wenn das gesamte Gehirn mit dem Hintergrund zusammen den aufwendigen Rechenschritten unterzogen werden muss. Wie erwähnt, ist die UHF-MRT mit größeren Herausforderungen durch Suszeptibilitätsartefakte und  $B_0$ -Inhomogenitäten konfrontiert, was sich auf die Segmentierungsverfahren auswirkt, die in der Regel für niedrigere Feldstärken optimiert sind. In diesem ersten Versuch wurde untersucht (Moeskes et al. 2024), ob MONAI (The Medical Open Network for Artificial Intelligence) (Cardoso et al. 2022), ein Open-Source-Framework für KI-basierte medizinische Bildsegmentierung, für die genaue Segmentierung von UHF-MRT-Daten eingesetzt werden kann. MONAI wurde mit 3T-Datensätzen trainiert, die ein anderes Kontrastverhalten aufweisen als 7T-Daten. Zum Testen wurden öffentlich zugängliche 7T-MRT-Datensätze (Gulban et al. 2018) verwendet, da von diesen bereits segmentierte Ergebnisse vorlagen. Verglichen wurden KI-basierte Segmentierungen mit Segmentierungen, die durch das statistische parametrische Mapping Tool (SPM – <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) erzielt wurden.

Die Segmentierungsgenauigkeit wurde durch den Vergleich des mittleren balancierten Hausdorff-Abstands (bHD) (Aydin et al. 2021) mit segmentierten Grundwahrheiten auf Expertenebene bewertet. Die statistische Analyse (linksseitiger *Wilcoxon-signed-rank-Test*) (Mascarenhas et al. 2020) zeigte, dass die kortikale und tiefe graue Substanz mit MONAI genauer segmentiert wurde als mit SPM (mittlere bHD MONAI:  $2,65 \times 10^{-4}$ ; mittlere bHD SPM:  $3,37 \times 10^{-4}$ ). Die Ergebnisse zeigen, dass MONAI in der Lage ist, Daten effektiver zu verarbeiten als das Standardwerkzeug für die funktionelle MRT-Analyse SPM. Das bedeutet, dass 7T-Daten mit Unterstützung durch künstliche Intelligenz segmentiert und klassifiziert werden können. In einem nächsten Schritt könnten eigene 7T-Daten (Anatomie und dMRI) durch eine trainierte und angepasste künstliche Intelligenz segmentiert und klassifiziert werden lassen.

### *7T-Connectom-Projekt*

Eine weitere Möglichkeit, die dMRI zu verbessern, wäre der Einsatz eines dedizierten 7T-MRT-Kopf-Scanners mit stärkeren Gradienten (<https://www.mri.ovgu.de/Aktuelles/Projekt+7+Tesla+Connectome+Magnetresonanztomograph.html>). Eine erhöhte Gradientenstärke ermöglicht eine weitere Verbesserung der räumlichen Auflösung, was besonders bei der dMRI-Bildgebung von Vorteil sein kann. Das höhere SNR ermöglicht gegebenenfalls eine Reduktion der Mittelungen und somit eine Verkürzung der Aufnahmezeit. Durch diese Zeitersparnis werden Bewegungsartefakte erheblich reduziert.

Allerdings könnten stärkere Gradienten auch neue und komplexere Artefakte erzeugen, die die Bildinterpretation erschweren. Die höhere Feldstärke und stärkeren Gradienten stellen zudem erneut höhere Anforderungen an die Hardware und erfordern spezielle Anpassungen und Kalibrierungen. Zudem kann das höhere Gradientenfeld das Risiko für Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit oder Gewebeerwärmung erhöhen. Zukünftige Entwicklungen und Optimierungen könnten jedoch die Bildqualität weiter verbessern und neue diagnostische Möglichkeiten eröffnen, wobei eine kontinuierliche Forschung notwendig ist, um die Vorteile voll auszuschöpfen und die Nachteile zu minimieren.

## 6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Implementierung und Optimierung der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWI, dMRI) für Hochfeld- und Ultrahochfeld-Magnetresonanztomographen (MRT). Es wurden verschiedene Methoden für Hard- und Software bei 3T und 7T verglichen und optimiert. Abschließend wurde die Anwendbarkeit anhand von zwei neuroanatomischen Studien an Probanden demonstriert.

Zunächst wurde das Potential der Gradientenerhöhung von 40 mT/m auf 70 mT/m (7T) bzw. 80 mT/m (3T) evaluiert und die optimalen Messparameter für eine verbesserte Ortsauflösung bei verschiedenen Spulenarchitekturen ermittelt. Für die Kopf-Bildgebung wurde bei 3T eine 64-Kanal-Spule verwendet, bei 7T wurden 8-Kanal-, 24-Kanal- und 32-Kanal-Sende- und Empfangsspulen untersucht. Verschiedene Messsequenzen wurden verglichen und die jeweils optimalen Parameter wie b-Faktor, Auflösung und Anzahl der Diffusionsgradientenrichtungen evaluiert. Zielgrößen waren die Optimierung der Bildqualität (Reduktion der Verzerrungen, Signal-Rausch-Verhältnis, etc.) und der Aufnahmezeit. Dabei erwies sich bei 7T ein maximaler b-Wert von 3000 s/mm<sup>2</sup> und eine Auflösung im Bereich von 1,4 mm<sup>3</sup> bis 1,2 mm<sup>3</sup> als optimal. Nach anfänglichen Messungen zur Berechnung und Visualisierung von Faserverläufen mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (durch Aufnahme von sechs verschiedenen Gradientenrichtungen) wurde eine weitere Methode eingesetzt, die auf der Berechnung der sogenannten *Fiber Orientation Distribution Function* (fODF) basiert. Dazu wurden mittels *High Angular Diffusion Imaging* (HARDI) bis zu 256 Diffusionsgradientenrichtungen aufgenommen. Mit dieser Methode sollen Fasern, die parallel durch ein Voxel verlaufen, sich im Voxel kreuzen oder sich nur berühren, besser unterschieden werden können. So konnten sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz detailreichere neuroanatomische Informationen extrahiert und visualisiert werden. Zusätzlich wurden Winkel und Amplituden der fODFs berechnet, die eine Quantifizierung des Faserverlaufs innerhalb anatomischer Strukturen ermöglichen.

Studien mit Messungen des gesamten Gehirns von zwölf Probanden bei 7 T zeigten, dass die hohe Auflösung neben der Anisotropie der Diffusion in verschiedenen komplexen Strukturen der weißen Substanz, wie z. B. dem Pons, auch die Bestimmung der anisotropen Diffusion in der grauen Substanz ermöglicht. Eine unterschiedliche Anisotropie in M1 (primärer motorischer Kortex) und S2 (primärer somatosensorischer Kortex) konnte ermittelt werden, wodurch die Ergebnisse von zwei Studien reproduziert werden konnten. Darüber hinaus konnte der Faserverlauf des *Nervus trigeminus* außerhalb und innerhalb der weißen Substanz des Pons bestimmt werden. Dies ist für klinische Anwendungen wie das Monitoring während einer Strahlentherapie von großer Bedeutung.

Zusätzlich wurde getestet, ob Techniken der sogenannten *künstlichen Intelligenz (KI)* die automatische Segmentierung von Hirngewebe bei 7T-Bilddaten verbessern können. Als erste Anwendung wurde ein auf 3T-Daten trainiertes KI-Modul (*MONAI*) für 7T-anatomische T<sub>1</sub>-gewichtete Daten erfolgreich eingesetzt. Es ist geplant, zukünftig diesen Ansatz auch für dMRI-Daten einzusetzen.

Zur regelkonformen Datenhaltung (Forschungsdatenmanagement) wurde eine Infrastruktur des lokalen Datenintegrationszentrums um eine Bilddatenbank (XNAT) erweitert, die die Speicherung und den späteren Datenzugriff auf Originaldaten und Auswertungen unter Einhaltung des Datenschutzes perspektivisch einer größeren Community zur Verfügung stellt.

## 7 Literaturverzeichnis

Anwander, A.; Pampel, A.; Knösche, T. R. (2010): In vivo measurement of cortical anisotropy by diffusion-weighted imaging correlates with cortex type. In: *ISMRM Joint Annual Meeting. Stockholm, Sweden. 2010-05-01–2010-05-07*, S. 109.

Assaf, Yaniv; Alexander, Daniel C.; Jones, Derek K.; Bizzi, Albero; Behrens, Tim E J; Clark, Chris A. et al. (2013): The CONNECT project: Combining macro- and micro-structure. In: *NeuroImage* 80, S. 273–282. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.055.

Aydin, Orhun Utku; Taha, Abdel Aziz; Hilbert, Adam; Khalil, Ahmed A.; Galinovic, Ivana; Fiebach, Jochen B. et al. (2021): On the usage of average Hausdorff distance for segmentation performance assessment: hidden error when used for ranking. In: *European Radiology Experimental* 5 (1), S. 4. DOI: 10.1186/s41747-020-00200-2.

Balchandani, P.; Naidich, T. P. (2015): Ultra-High-Field MR Neuroimaging. In: *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 36 (7), S. 1204–1215. DOI: 10.3174/ajnr.A4180.

Basser, P. J.; Pierpaoli, C. (1996): Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. In: *Journal of Magnetic Resonance. Series B* 111 (3), S. 209–219. DOI: 10.1006/jmrb.1996.0086.

Basser, Peter J.; Jones, Derek K. (2002): Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. In: *NMR in Biomedicine* 15 (7–8), S. 456–467. DOI: 10.1002/nbm.783.

Behan, Brendan; Chen, David Q.; Sammartino, Francesco; DeSouza, Danielle D.; Wharton-Shukster, Erika; Hodaie, Mojgan (2017): Comparison of Diffusion-Weighted MRI Reconstruction Methods for Visualization of Cranial Nerves in Posterior Fossa Surgery. In: *Frontiers in Neuroscience* 11, S. 554. DOI: 10.3389/fnins.2017.00554.

Behrens, T. E. J.; Woolrich, M. W.; Jenkinson, M.; Johansen-Berg, H.; Nunes, R. G.; Clare, S. et al. (2003): Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 50 (5), S. 1077–1088. DOI: 10.1002/mrm.10609.

Bernarding, J.; Braun, J.; Hohmann, J.; Mansmann, U.; Hoehn-Berlage, M.; Stapf, C. et al. (2000): Histogram-based characterization of healthy and ischemic brain tissues using multiparametric MR imaging including apparent diffusion coefficient maps and relaxometry. In: *Magnetic Resonance in Medicine: an official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 43 (1), S. 52–61.

Bernstein MA, King FK Zhou XJ (Hg.) (2004): Handbook of MRI Pulse Sequences: Elsevier Academic Press.

Brown, Mark A.; Semelka, Richard C. (2011): MRI. Basic Principles and Applications. 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons, Inc.

Calamante, F. (2016): Super-Resolution Track Density Imaging: Anatomic Detail versus Quantification. In: *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 37 (6), S. 1066–1067. DOI: 10.3174/ajnr.A4721.

Calamante, Fernando; Jeurissen, Ben; Smith, Robert E.; Tournier, Jacques-Donald; Connelly, Alan (2018): The role of whole-brain diffusion MRI as a tool for studying human in vivo cortical segregation based on a measure of neurite density. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 79 (5), S. 2738–2744. DOI: 10.1002/mrm.26917.

Calamante, Fernando; Oh, Se-Hong; Tournier, Jacques-Donald; Park, Sung-Yeon; Son, Young-Don; Chung, Jun-Young et al. (2013): Super-resolution track-density imaging of thalamic substructures: comparison with high-resolution anatomical magnetic resonance imaging at 7.0T. In: *Human Brain Mapping* 34 (10), S. 2538–2548. DOI: 10.1002/hbm.22083.

Calamante, Fernando; Tournier, Jacques-Donald; Jackson, Graeme D.; Connelly, Alan (2010): Track-density imaging (TDI): super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. In: *NeuroImage* 53 (4), S. 1233–1243. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.024.

Calamante, Fernando; Tournier, Jacques-Donald; Kurniawan, Nyoman D.; Yang, Zhengyi; Gyengesi, Erika; Galloway, Graham J. et al. (2012): Super-resolution track-density imaging studies of mouse brain: comparison to histology. In: *NeuroImage* 59 (1), S. 286–296. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.014.

Cardoso, M. Jorge; Li, Wenqi; Brown, Richard; Ma, Nic; Kerfoot, Eric; Wang, Yiheng et al. (2022): MONAI: An open-source framework for deep learning in healthcare. Online verfügbar unter <http://arxiv.org/pdf/2211.02701>.

Caruyer, Emmanuel; Lenglet, Christophe; Sapiro, Guillermo; Deriche, Rachid (2013): Design of multishell sampling schemes with uniform coverage in diffusion MRI. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 69 (6), S. 1534–1540. DOI: 10.1002/mrm.24736.

Chung, Jun-Young; In, Myung-Ho; Oh, Se-Hong; Zaitsev, Maxim; Speck, Oliver; Cho, Zang-Hee (2011): An improved PSF mapping method for EPI distortion correction in human brain at ultra high field (7T). In: *Magma (New York, N.Y.)* 24 (3), S. 179–190. DOI: 10.1007/s10334-011-0251-1.

Costabile, Jamie D.; Alaswad, Elsa; D'Souza, Shawn; Thompson, John A.; Ormond, D. Ryan (2019): Current Applications of Diffusion Tensor Imaging and Tractography in Intracranial Tumor Resection. In: *Frontiers in Oncology* 9, S. 426. DOI: 10.3389/fonc.2019.00426.

Deistung, A.; Schafer, A.; Schweser, F.; Biedermann, U.; Gullmar, D.; Trampel, R. et al. (2013): High-Resolution MR Imaging of the Human Brainstem In vivo at 7 Tesla. In: *Frontiers in Human Neuroscience* 7, S. 710. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00710.

Dell'Acqua, Flavio; Scifo, Paola; Rizzo, Giovanna; Catani, Marco; Simmons, Andrew; Scotti, Giuseppe; Fazio, Ferruccio (2010): A modified damped Richardson-Lucy algorithm to reduce isotropic background effects in spherical deconvolution. In: *NeuroImage* 49 (2), S. 1446–1458. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.033.

Demirayak, Pinar; Deshpande, Gopikrishna; Visscher, Kristina (2022): Laminar functional magnetic resonance imaging in vision research. In: *Frontiers in Neuroscience* 16, S. 910443. DOI: 10.3389/fnins.2022.910443.

DeSouza, Danielle D.; Hodaie, Mojgan; Davis, Karen D. (2014): Diffusion imaging in trigeminal neuralgia reveals abnormal trigeminal nerve and brain white matter. In: *Pain* 155 (9), S. 1905–1906. DOI: 10.1016/j.pain.2014.05.026.

DeSouza, Danielle D.; Hodaie, Mojgan; Davis, Karen D. (2016): Structural Magnetic Resonance Imaging Can Identify Trigeminal System Abnormalities in Classical Trigeminal Neuralgia. In: *Frontiers in Neuroanatomy* 10, S. 95. DOI: 10.3389/fnana.2016.00095.

Dietrich, Olaf; Raya, José G.; Reeder, Scott B.; Ingrisch, Michael; Reiser, Maximilian F.; Schoenberg, Stefan O. (2008): Influence of multichannel combination, parallel imaging and other reconstruction techniques on MRI noise characteristics. In: *Magnetic Resonance Imaging* 26 (6), S. 754–762. DOI: 10.1016/j.mri.2008.02.001.

Dyrby, Tim B.; Lundell, Henrik; Burke, Mark W.; Reislev, Nina L.; Paulson, Olaf B.; Ptito, Maurice; Siebner, Hartwig R. (2014): Interpolation of diffusion weighted imaging datasets. In: *NeuroImage* 103, S. 202–213. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.09.005.

Dyrby, Tim B.; Søgaard, Lise V.; Parker, Geoffrey J.; Alexander, Daniel C.; Lind, Nanna M.; Baaré, William F. C. et al. (2007): Validation of in vitro probabilistic tractography. In: *NeuroImage* 37 (4), S. 1267–1277. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.06.022.

Eichner, Cornelius; Setsompop, Kawin; Koopmans, Peter J.; Anwander, Alfred; Lützkendorf, Ralf; Cauley, Stephen F. et al. (2013): Combining ZOOPPA and Blipped CAIPIRINHA for Highly Accelerated Diffusion Weighted Imaging at 7T and 3T. In: *21. Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*.

Eichner, Cornelius; Setsompop, Kawin; Koopmans, Peter J.; Lützkendorf, Ralf; Norris, David G.; Turner, Robert et al. (2014): Slice accelerated diffusion-weighted imaging at ultra-high field strength. In: *Magnetic Resonance in Medicine: an official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 71 (4), S. 1518–1525. DOI: 10.1002/mrm.24809.

Erbay, Sami H.; Bhadelia, Rafeeqe A.; O'Callaghan, Mark; Gupta, Punita; Riesenburger, Ron; Krackov, Warren; Polak, Joseph F. (2006): Nerve atrophy in severe trigeminal neuralgia: noninvasive confirmation at MR imaging--initial experience. In: *Radiology* 238 (2), S. 689–692. DOI: 10.1148/radiol.2382042214.

Feinberg, David A.; Setsompop, Kawin (2013): Ultra-fast MRI of the human brain with simultaneous multi-slice imaging. In: *Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif.: 1997)* 229, S. 90–100. DOI: 10.1016/j.jmr.2013.02.002.

Firbank, M. J.; Coulthard, A.; Harrison, R. M.; Williams, E. D. (1999): A comparison of two methods for measuring the signal to noise ratio on MR images. In: *Physics in Medicine and Biology* 44 (12), N261-4. DOI: 10.1088/0031-9155/44/12/403.

Glasser, Matthew F.; Coalson, Timothy S.; Robinson, Emma C.; Hacker, Carl D.; Harwell, John; Yacoub, Essa et al. (2016a): A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. In: *Nature* 536 (7615), S. 171–178. DOI: 10.1038/nature18933.

Glasser, Matthew F.; Smith, Stephen M.; Marcus, Daniel S.; Andersson, Jesper L. R.; Auerbach, Edward J.; Behrens, Timothy E. J. et al. (2016b): The Human Connectome Project's neuroimaging approach. In: *Nature Neuroscience* 19 (9), S. 1175–1187. DOI: 10.1038/nn.4361.

Gray, H.; Lewis, W. H. (1918): *Anatomy of the Human Body*: Lea & Febiger. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=uaQMAAAAYAAJ>.

Gulban, Omer Faruk; Schneider, Marian; Marquardt, Ingo; Haast, Roy A. M.; Martino, Federico de (2018): A scalable method to improve gray matter segmentation at ultra high field MRI. In: *PLOS ONE* 13 (6), e0198335. DOI: 10.1371/journal.pone.0198335.

Haacke EM, Brown RW Thompson Venkatesan R. (1999): *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*: Wiley & Sons.

Heidemann, R. M.; Anwander, A.; Feiweier, T.; Eichner, C., Lützkendorf, R.; Bernarding, J.; Knösche, T. R.; Turner, R.: Sub-millimeter diffusion MRI at 7T: Does resolution matter? In: *ISMRM 20th Annual Meeting, Melbourne, 2012*, S. 2804.

Heidemann, Robin M.; Anwander, Alfred; Feiweier, Thorsten; Knösche, Thomas R.; Turner, Robert (2012a): k-space and q-space: combining ultra-high spatial and angular resolution in diffusion imaging using ZOOPPA at 7 T. In: *NeuroImage* 60 (2), S. 967–978. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.081.

Heidemann, Robin M.; Ivanov, Dimo; Trampel, Robert; Fasano, Fabrizio; Meyer, Heiko; Pfeuffer, Josef; Turner, Robert (2012b): Isotropic submillimeter fMRI in the human brain at 7 T: combining reduced field-of-view imaging and partially parallel acquisitions. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 68 (5), S. 1506–1516. DOI: 10.1002/mrm.24156.

Heidemann, Robin M.; Porter, David A.; Anwander, Alfred; Feiweier, Thorsten; Heberlein, Keith; Knösche, Thomas R.; Turner, Robert (2010): Diffusion imaging in humans at 7T using readout-segmented EPI and GRAPPA. In: *Magn Reson Med* 64 (1), S. 9–14. DOI: 10.1002/mrm.22480.

Heidemann, Robin, M.; Anwander, Alfred; Eichner, Cornelius; Luetzkdenorf, Ralf; Feiwier, Thorsten; Knösche, Thomas, R. et al.: Isotropic Sub-Millimeter Diffusion MRI in Humans at 7T. In: *Proceedings of the Organisation of Human Brain Mapping, June 26-30, 2011, Québec City, Canada*.

Herrmann, Tim; Bruns, Christian; Lützkendorf, Ralf; Euchner, Frederike; Plaumann, Markus; Bernarding, Johannes (2018): Big Data Showroom – ein Konzept für standortübergreifende Kooperationen. Unter Mitarbeit von Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie.

Herrmann, Tim; Bruns, Christian; Schindler, Sebastian; Lützkendorf, Ralf; Euchner, Frederike; Krötke, Stefan et al. (2019): Forschungsdaten-IT für ein MI-I Datenintegrationszentrum – Ein Konzept für das effizientere Auswerten und Verwalten von Medizinischen Forschungsdaten. Unter Mitarbeit von Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie.

Hertel, Frank; Krefting, Dagmar; Lützkendorf, Ralf; Viezens, Fred; Thiel, Andreas; Peter, Kathrin; Bernarding, Johannes (2009): Diffusions-Tensor-Imaging als Gridanwendung – Performanzsteigerung und standortunabhängiger Zugang zu leistungsfähigen Ressourcen. In: *Informatik 2009 – Im Focus das Leben* (ISBN: 978-3-88579-442-4). Online verfügbar unter <https://subs.emis.de/LNI/Proceedings/Proceedings154/P-154.pdf>.

Hodaie, M.; Chen, D. Q.; Quan, J.; Laperriere, N. (2012): Tractography delineates microstructural changes in the trigeminal nerve after focal radiosurgery for trigeminal neuralgia. In: *PloS one* 7 (3), e32745. DOI: 10.1371/journal.pone.0032745.

Hodaie, M.; Quan, J.; Chen, D. Q. (2010): In vivo visualization of cranial nerve pathways in humans using diffusion-based tractography. In: *Neurosurgery* 66 (4), 788–95; discussion 795–6. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367613.09324.DA.

Jacobson, Stanley; Marcus, Elliott M.; Pugsley, Stanley (2018): *Neuroanatomy for the Neuroscientist*. 3rd ed. 2018. Cham: Springer International Publishing.

Jaermann, T.; Crelier, G.; Pruessmann, K. P.; Golay, X.; Netsch, T.; van Muiswinkel, A. M. C. et al. (2004): SENSE-DTI at 3 T. In: *Magnetic Resonance Medicine* 51 (2), S. 230–236. DOI: 10.1002/mrm.10707.

Jbabdi, Saad; Sotiropoulos, Stamatios N.; Haber, Suzanne N.; van Essen, David C.; Behrens, Timothy E. (2015): Measuring macroscopic brain connections in vivo. In: *Nature Neuroscience* 18 (11), S. 1546–1555. DOI: 10.1038/nn.4134.

Jellison, Brian J.; Field, Aaron S.; Medow, Joshua; Lazar, Mariana; Salamat, M. Shariar; Alexander, Andrew L. (2004): Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. In: *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 25 (3), S. 356–369.

Jenkinson, Mark; Bannister, Peter; Brady, Michael; Smith, Stephen (2002): Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. In: *NeuroImage* 17 (2), S. 825–841. DOI: 10.1016/s1053-8119(02)91132-8.

Jenkinson, Mark; Beckmann, Christian F.; Behrens, Timothy E. J.; Woolrich, Mark W.; Smith, Stephen M. (2012): FSL. In: *NeuroImage* 62 (2), S. 782–790. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.

Jeurissen, Ben; Tournier, Jacques-Donald; Dhollander, Thijs; Connelly, Alan; Sijbers, Jan (2014): Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. In: *NeuroImage* 103, S. 411–426. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.061.

Jones, Derek Kenton; Williams, Steve Charles Rees; Gasston, David; Horsfield, Mark Andrew; Simmons, Andrew; Howard, Robert (2002): Isotropic resolution diffusion tensor imaging with whole brain acquisition in a clinically acceptable time. In: *Human Brain Mapping* 15 (4), S. 216–230.

- Jones, Stephen E.; Buchbinder, Bradley R.; Aharon, Itzhak (2000): Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's Equation. In: *Human Brain Mapping* 11 (1), S. 12–32. DOI: 10.1002/1097-0193(200009)11:1<12::AID-HBM20>3.0.CO;2-K.
- Kabani, N.; Le Goualher, G.; MacDonald, D.; Evans, A. C. (2001): Measurement of cortical thickness using an automated 3-D algorithm: a validation study. In: *NeuroImage* 13 (2), S. 375–380. DOI: 10.1006/nimg.2000.0652.
- Kim, Yuri; Lee, Seul Ki; Kim, Jee-Young; Kim, Jun-Ho (2023): Pitfalls of Diffusion-Weighted Imaging: Clinical Utility of T2 Shine-through and T2 Black-out for Musculoskeletal Diseases. In: *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 13 (9). DOI: 10.3390/diagnostics13091647.
- Kleinnijenhuis, Michiel; van Mourik, Tim; Norris, David G.; Ruiter, Dirk J.; van Cappellen Walsum, Anne-Marie; Barth, Markus (2015): Diffusion tensor characteristics of gyrencephaly using high resolution diffusion MRI in vivo at 7T. In: *NeuroImage* 109, S. 378–387. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.001.
- Krefting, Dagmar; Luetzkendorf, Ralf; Peter, Kathrin; Bernarding, Johannes (2010): Performance Analysis of Diffusion Tensor Imaging in an Academic Production Grid. In: *10th IEEE/ACM International Conference on Cluster, Cloud and Grid Computing*. DOI: 10.1109/CCGRID.2010.21.
- Krishna, Vibhor; Sammartino, Francesco; Yee, Philip; Mikulis, David; Walker, Matthew; Elias, Gavin; Hodaie, Mojgan (2016): Diffusion tensor imaging assessment of microstructural brainstem integrity in Chiari malformation Type I. In: *Journal of Neurosurgery* 125 (5), S. 1112–1119. DOI: 10.3171/2015.9.JNS151196.
- Le Bihan, D.; Mangin, J. F.; Poupon, C.; Clark, C. A.; Pappata, S.; Molko, N.; Chabriat, H. (2001): Diffusion tensor imaging: concepts and applications. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI* 13 (4), S. 534–546. DOI: 10.1002/jmri.1076.
- Le Bihan, Denis (2003): Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. In: *Nature Reviews Neuroscience* 4 (6), S. 469–480. DOI: 10.1038/nrn1119.
- Le Bihan, Denis; Poupon, Cyril; Amadon, Alexis; Lethimonnier, Franck (2006): Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI* 24 (3), S. 478–488. DOI: 10.1002/jmri.20683.

Leuze, Christoph W. U.; Anwander, Alfred; Bazin, Pierre-Louis; Dhital, Bibek; Stüber, Carsten; Reimann, Katja et al. (2014): Layer-specific intracortical connectivity revealed with diffusion MRI. In: *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 24 (2), S. 328–339. DOI: 10.1093/cercor/bhs311.

Luetzkendorf, R.; Hertel, F.; Heidemann, R.; Thiel, A.; Luchtman, M.; Plaumann, M. et al. (2013): Non-invasive high-resolution tracking of human neuronal pathways: Diffusion Tensor Imaging at 7T with 1.2 mm isotropic voxel size. Medical Imaging 2013: Physics of Medical Imaging, edited by Robert M. Nishikawa, Bruce R. Whiting, Christoph Hoeschen. In: *Proceedings of SPIE Vol. 8668, 866846* (doi: 10.1117/12.2006764), 7 pages.

Luetzkendorf, Ralf; Bernarding, Johannes; (2011): In vivo DWI at 7T with a 70 mT/m gradient coil: 24- vs 32-channel head coil. In: *17. Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping*.

Luetzkendorf, Ralf; Heidemann, Robin; Anwander, Alfred; Stadler, Joerg; Bernarding, Johannes (2012): DWI at 7T with a High Performance Gradient System and a 32 Channel Head Coil: Resolution vs Time. In: *18. Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*.

Luetzkendorf, Ralf; Heidemann, Robin; Baecke, Sebastian; Luchtman, Michael; Stadler, Joerg; Budinger, Eike, Bernarding, Johannes (2017): Shortening acquisition time and increasing resolution to (1 mm)<sup>3</sup> isotropic in 7T diffusion MRI (dMRI) still allows resolving fiber orientations and fiber crossings: a step towards clinical applications? In: *Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*.

Luetzkendorf, Ralf; Heidemann, Robin; Feiweier, Thorsten; Luchtman, Michael; Baecke, Sebastian; Kaufmann, Joern et al.: Super-Resolution Track Density Imaging of 1.4 mm isotropic 7T Whole-Brain Diffusion Magnetic Resonance Images. Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine, 2016.

Luetzkendorf, Ralf; Heidemann, Robin; Feiweier, Thorsten; Luchtman, Michael; Baecke, Sebastian; Kaufmann, Joern et al. (2016a): 7T Diffusion MRI to analyze neuronal fiber directions including Gray Matter, Midbrain and cerebellum. In: *22. Meeting of the Organization of Human Brain Mapping, Geneva, Switzerland, 26.6.–30.6.2016*.

Luetzkendorf, Ralf; Heidemann, Robin; Feiweier, Thorsten; Luchtman, Michael; Baecke, Sebastian; Kaufmann, Joern et al. (2016b): Spherical Deconvolution of High-Resolution 7T Whole-Head Diffusion Magnetic Resonance Images shows reduced radial anisotropic diffusion in human primary somatosensory cortex. In: *Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine, 2016*.

Lützkendorf, Ralf; Hollmann, Maurice; Moench, Tobias; Mulla-Osman, Samir; Baecke, Sebastian; Bernarding, Johannes (2007): MR Diffusions-Tensor-Bildgebung im Ultra Hochfeld. In: *Kongress Medizin und Gesellschaft 2007*.

Lützkendorf, Ralf; Baecke, Sebastian; Bernarding, Johannes (2009a): DWI at 3T and 7T MRI – A comparison of different phased array head coils based on calculated ADC values. In: *Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*. DOI: 10.1016/S1053-8119(09)70138-7.

Lützkendorf, Ralf; Baecke, Sebastian; Bruns, Christian; Bernarding, Johannes (2023): Comparison of four interpolation algorithms to calculate fODF's acquired at 3T with 80mT/m gradient. In: *29th Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping*.

Lützkendorf, Ralf; Bernarding, Johannes; Hertel, Frank; Viezens, Fred; Thiel, Andreas; Krefting, Dagmar (2009b): Enabling of grid based diffusion tensor imaging using a workflow implementation of FSL. In: *Studies in Health Technology and Informatics* 147, S. 72–81.

Lützkendorf, Ralf; Grinstead, John; Stadler, Joerg; Bernarding, Johannes (2010a): SNR increase in 7T DTI by upgrading 40 mT/m to a 70 mT/m gradient system. In: *16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*.

Lützkendorf, Ralf; Heidemann, Robin M.; Feiweier, Thorsten; Luchtman, Michael; Baecke, Sebastian; Kaufmann, Jörn et al. (2018): Mapping fine-scale anatomy of gray matter, white matter, and trigeminal-root region applying spherical deconvolution to high-resolution 7-T diffusion MRI. In: *Magma (New York, N.Y.)* 31 (6), S. 701–713. DOI: 10.1007/s10334-018-0705-9.

Lützkendorf, Ralf; Speck, Oliver; Grinstead, John; Stadler, Joerg; Bernarding, Johannes (2010b): Diffusion Tensor Imaging (DTI) at 7T using a 70 mT/m whole body gradient system. In: *16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*.

Lützkendorf, Ralf; Speck, Oliver; Grinstead, John; Stadler, Joerg; Bernarding, Johannes (2010c): High-resolution Diffusion Tensor Imaging (DTI) of the human head at 7T: first results with a 70 mT/m whole body gradient system. In: *18th Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*.

Lützkendorf, Ralf; Stadler, Joerg; Mulla-Osman, Samir; Moench, Tobias; Baecke, Sebastian; Hollmann, Maurice; Bernarding, Johannes (2007): Diffusion Tensor Imaging (DTI) at 3T and 7T. In: *ISMRM Workshop on Advances in High Field MR*.

Lützkendorf, Ralf; Viezens, Fred; Hertel, Frank; Krefting, Dagmar; Peter, Kathrin; Bernarding, Johannes (2009c): erformanzsteigerung von Diffusion Tensor Image Analyse durch Nutzung gridbasierter Workflows. In: *54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS)*. DOI: 10.3205/09gmds196.

Maluche, Jan; Lützkendorf, Ralf; Bernarding, Johannes; Bruns, Christian (2022): Incremental extraction of DICOM header to a FHIR Database for Data Integration Centers of the Medical Informatics Initiative. German Medical Science GMS Publishing House. In: *67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS), 13. Jahreskongress der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (TMF)*. DOI: 10.3205/22GMDS122.

Mansfield, P. (1977): Multi-planar image formation using NMR spin echoes. In: *Journal of Physics C: Solid State Physics* 10 (3), L55–L58. DOI: 10.1088/0022-3719/10/3/004.

Mascarenhas, Layse Ribeiro; Ribeiro Júnior, Audenor Dos Santos; Ramos, Rodrigo Pereira (2020): Automatic segmentation of brain tumors in magnetic resonance imaging. In: *Einstein* 18, eAO4948. DOI: 10.31744/einstein\_journal/2020AO4948.

McNab, Jennifer A.; Polimeni, Jonathan R.; Wang, Ruopeng; Augustinack, Jean C.; Fujimoto, Kyoko; Stevens, Allison et al. (2013): Surface based analysis of diffusion orientation for identifying architectonic domains in the in vivo human cortex. In: *NeuroImage* 69, S. 87–100. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.065.

Mikelberg, F. S.; Drance, S. M.; Schulzer, M.; Yidegiligne, H. M.; Weis, M. M. (1989): The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. In: *Ophthalmology* 96 (9), S. 1325–1328. DOI: 10.1016/s0161-6420(89)32718-7.

Mittal, S.; Wu, Z.; Neelavalli, J.; Haacke, E. M. (2009): Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. In: *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 30 (2), S. 232–252. DOI: 10.3174/ajnr.A1461.

Moeskes, M.; Baecke, S.; Bernarding, J.; Luetzkendorf, R. (2024): Open Source AI for Gray Matter Segmentation in 7T MRI. In: *(eingereicht Juni 2024)*.

Morelli, John N.; Runge, Val M.; Feiweier, Thorsten; Kirsch, John E.; Williams, Kenneth W.; Attenberger, Ulrike I. (2010): Evaluation of a modified Stejskal-Tanner diffusion encoding scheme, permitting a marked reduction in TE, in diffusion-weighted imaging of stroke patients at 3 T. In: *Investigative Radiology* 45 (1), S. 29–35. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181c65c11.

- Mountcastle, V. B. (1997): The columnar organization of the neocortex. In: *Brain: a Journal of Neurology* 120 (Pt 4), S. 701–722. DOI: 10.1093/brain/120.4.701.
- Norris, David G.; Koopmans, Peter J.; Boyacıoğlu, Rasim; Barth, Markus (2011): Power Independent of Number of Slices (PINS) radiofrequency pulses for low-power simultaneous multislice excitation. In: *Magnetic Resonance Medicine* 66 (5), S. 1234–1240. DOI: 10.1002/mrm.23152.
- Polimeni, Jonathan R.; Fischl, Bruce; Greve, Douglas N.; Wald, Lawrence L. (2010): Laminar analysis of 7T BOLD using an imposed spatial activation pattern in human V1. In: *NeuroImage* 52 (4), S. 1334–1346. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.005.
- Prčkovska, V.; Achterberg, H. C.; Bastiani, M.; Pullens, P.; Balmashnova, E.; Ter Haar Romeny, B M et al. (2013): Optimal short-time acquisition schemes in high angular resolution diffusion-weighted imaging. In: *International Journal of Biomedical Imaging* 2013, S. 658583. DOI: 10.1155/2013/658583.
- Prokosch, Hans-Ulrich; Acker, Till; Bernarding, Johannes; Binder, Harald; Boeker, Martin; Börries, Melanie et al. (2018): MIRACUM: Medical Informatics in Research and Care in University Medicine : A Large Data Sharing Network to Enhance Translational Research and Medical Care. Erlangen: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU).
- Rakic, P. (1995a): A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution. In: *Trends in Neurosciences* 18 (9), S. 383–388. DOI: 10.1016/0166-2236(95)93934-p.
- Rakic, P. (1995b): Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92 (25), S. 11323–11327. DOI: 10.1073/pnas.92.25.11323.
- Roine, Timo; Jeurissen, Ben; Perrone, Daniele; Aelterman, Jan; Philips, Wilfried; Leemans, Alexander; Sijbers, Jan (2015): Informed constrained spherical deconvolution (iCSD). In: *Medical Image Analysis* 24 (1), S. 269–281. DOI: 10.1016/j.media.2015.01.001.
- Ros, Christian; Güllmar, Daniel; Stenzel, Martin; Mentzel, Hans-Joachim; Reichenbach, Jürgen Rainer (2013): Atlas-guided cluster analysis of large tractography datasets. In: *PLOS ONE* 8 (12), e83847. DOI: 10.1371/journal.pone.0083847.

Rousseau, A.; Nasser, G.; Chiquet, C.; Barreau, E.; Gendron, G.; Kaswin, G. et al. (2015): Diffusion tensor magnetic resonance imaging of trigeminal nerves in relapsing herpetic keratouveitis. In: *PLOS ONE* 10 (4), e0122186. DOI: 10.1371/journal.pone.0122186.

Setsompop, K.; Kimmlingen, R.; Eberlein, E.; Witzel, T.; Cohen-Adad, J.; McNab, J. A. et al. (2013): Pushing the limits of in vivo diffusion MRI for the Human Connectome Project. In: *NeuroImage* 80, S. 220–233. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.078.

Setsompop, Kawin; Gagoski, Borjan A.; Polimeni, Jonathan R.; Witzel, Thomas; van Wedeen, J.; Wald, Lawrence L. (2012): Blipped-controlled aliasing in parallel imaging for simultaneous multislice echo planar imaging with reduced g-factor penalty. In: *Magnetic Resonance Medicine* 67 (5), S. 1210–1224. DOI: 10.1002/mrm.23097.

Smith, Stephen M.; Jenkinson, Mark; Woolrich, Mark W.; Beckmann, Christian F.; Behrens, Timothy E. J.; Johansen-Berg, Heidi et al. (2004): Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. In: *NeuroImage* 23 Suppl 1, S208-19. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.

Sotiropoulos, Stamatios N.; Hernández-Fernández, Moisés; Vu, An T.; Andersson, Jesper L.; Moeller, Steen; Yacoub, Essa et al. (2016): Fusion in diffusion MRI for improved fibre orientation estimation: An application to the 3T and 7T data of the Human Connectome Project. In: *NeuroImage* 134, S. 396–409. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.014.

Sotiropoulos, Stamatios N.; Jbabdi, Saad; Xu, Junqian; Andersson, Jesper L.; Moeller, Steen; Auerbach, Edward J. et al. (2013): Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project. In: *NeuroImage* 80, S. 125–143. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.057.

Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. (1965): Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. In: *The Journal of Chemical Physics* 42 (1), S. 288. DOI: 10.1063/1.1695690.

Tax, Chantal M.W.; Jeurissen, Ben; Vos, Sjoerd B.; Viergever, Max A.; Leemans, Alexander (2014): Recursive calibration of the fiber response function for spherical deconvolution of diffusion MRI data. In: *NeuroImage* 86, S. 67–80. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.067.

The MathWorks Inc. (2022): MATLAB version: 9.13.0 (R2022b). Natick, Massachusetts, United States: The MathWorks Inc. Online verfügbar unter <https://www.mathworks.com>.

- Toga, Arthur W.; Thompson, Paul M.; Mori, Susumu; Amunts, Katrin; Zilles, Karl (2006): Towards multimodal atlases of the human brain. In: *Nature Reviews Neuroscience* 7 (12), S. 952–966. DOI: 10.1038/nrn2012.
- Tournier, J-Donald; Calamante, Fernando; Connelly, Alan (2007): Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. In: *NeuroImage* 35 (4), S. 1459–1472. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.016.
- Tournier, J-Donald; Calamante, Fernando; Connelly, Alan (2012): MRtrix. Diffusion tractography in crossing fiber regions. In: *International Journal of Imaging Systems and Technology* 22 (1), S. 53–66. DOI: 10.1002/ima.22005.
- Tournier, J-Donald; Calamante, Fernando; Gadian, David G.; Connelly, Alan (2004): Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. In: *NeuroImage* 23 (3), S. 1176–1185. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.037.
- Tournier, J-Donald; Smith, Robert; Raffelt, David; Tabbara, Rami; Dhollander, Thijs; Pietsch, Maximilian et al. (2019): MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. In: *NeuroImage* 202, S. 116137. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116137.
- Tournier, J-Donald; Yeh, Chun-Hung; Calamante, Fernando; Cho, Kuan-Hung; Connelly, Alan; Lin, Ching-Po (2008): Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: validation using diffusion-weighted imaging phantom data. In: *NeuroImage* 42 (2), S. 617–625. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.002.
- Trepel, Martin (2021): Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 8. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Truong, Trong-Kha; Chakeres, Donald W.; Beversdorf, David Q.; Scharre, Douglas W.; Schmalbrock, Petra (2006): Effects of static and radiofrequency magnetic field inhomogeneity in ultra-high field magnetic resonance imaging. In: *Magnetic Resonance Imaging* 24 (2), S. 103–112. DOI: 10.1016/j.mri.2005.09.013.
- Truong, Trong-Kha; Guidon, Arnaud; Song, Allen W. (2014): Cortical depth dependence of the diffusion anisotropy in the human cortical gray matter in vivo. In: *PLOS ONE* 9 (3), e91424. DOI: 10.1371/journal.pone.0091424.
- Tuch, David S. (2004): Q-ball imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 52 (6), S. 1358–1372. DOI: 10.1002/mrm.20279.

Tuch, David S.; Reese, Timothy G.; Wiegell, Mette R.; Makris, Nikos; Belliveau, John W.; van Wedeen, J. (2002): High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 48 (4), S. 577–582. DOI: 10.1002/mrm.10268.

Uğurbil, Kamil; Xu, Junqian; Auerbach, Edward J.; Moeller, Steen; Vu, An T.; Duarte-Carvajalino, Julio M. et al. (2013): Pushing spatial and temporal resolution for functional and diffusion MRI in the Human Connectome Project. In: *NeuroImage* 80, S. 80–104. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.012.

Uludag, Kamil; Ugurbil, Kamil; Berliner, Lawrence (Hg.) (2016): fMRI: from nuclear spins to brain functions. Softcover reprint of the original first edition 2015. Boston (Biological Magnetic Resonance, Volume 30).

van Essen, David C.; Smith, Stephen M.; Barch, Deanna M.; Behrens, Timothy E. J.; Yacoub, Essa; Ugurbil, Kamil (2013): The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. In: *NeuroImage* 80, S. 62–79. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041.

Vu, A. T.; Auerbach, E.; Lenglet, C.; Moeller, S.; Sotiropoulos, S. N.; Jbabdi, S. et al. (2015): High resolution whole brain diffusion imaging at 7T for the Human Connectome Project. In: *NeuroImage* 122, S. 318–331. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.004.

Walker, Lindsay; Chang, Lin-Ching; Nayak, Amritha; Irfanoglu, M. Okan; Botteron, Kelly N.; McCracken, James et al. (2015): The diffusion tensor imaging (DTI) component of the NIH MRI study of normal brain development (PedsDTI). In: *NeuroImage*. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.083.

Weishaupt, Dominik; Köchli, Victor D.; Marincek, Borut (2006): How does MRI work? An introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging. Unter Mitarbeit von J. M. Froehlich, D. Nanz, Victor D. Koechli, K. P. Pruessmann und Borut Marincek. 2nd ed. Berlin, New York: Springer. Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=6944424>.

World Medical Association Declaration of Helsinki (2013). In: *JAMA* 310 (20), S. 2191.

Wu, Zhen; Mittal, Sandeep; Kish, Karl; Yu, Yingjian; Hu, J.; Haacke, E. Mark (2009): Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: a case study. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 29 (1), S. 177–182. DOI: 10.1002/jmri.21617.

Yin, Ziyang; Magin, Richard L.; Klatt, Dieter (2014): Simultaneous MR elastography and diffusion acquisitions: diffusion-MRE (dMRE). In: *Magnetic Resonance in Medicine* 71 (5), S. 1682–1688. DOI: 10.1002/mrm.25180.

Zilles, Karl; Amunts, Katrin (2012): Architecture of the Cerebral Cortex. In: The Human Nervous System: Elsevier, S. 836–895.

## **Danksagung**

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

# Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

## **Realisierung und Anwendung der diffusionsgewichteten Bildgebung im Ultrahochfeld Magnetresonanztomographen bei 7 Tesla**

im

### **Institut für Biometrie und medizinische Informatik**

mit Unterstützung durch

### **Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Johannes Bernarding**

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 31.07.2024



Ralf Lützkendorf

## **Darstellung des Bildungsweges**

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.