

**Neue Methoden und Modelle für
die diffusionsgewichtete
Magnetresonanztomographie der
Niere**

**New methods and models for
diffusion-weighted magnetic
resonance imaging of the kidney**

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Klasse Biomedizin

Vorgelegt von
Fabian Michael Hilbert
aus
Jena

Würzburg, 2016

Eingereicht am: 27.06.2016

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzender: Prof. Dr. Thomas Hünig

1. Betreuer: Prof. Dr. Herbert Köstler

2. Betreuer: Prof. Dr. Christian Ritter

3. Betreuer: Prof. Dr. Michael Laßmann

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunden ausgehändigt am:

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Grundlagen	7
2.1	MR-Bildgebung	7
2.1.1	Kernspin	7
2.1.2	Anregung und Relaxation	8
2.1.3	Ortskodierung	9
2.1.4	Eigenschaften von k-Raum und Bild	11
2.1.5	Bewegungskodierung	15
2.1.6	Diffusionsgewichtung	18
2.2	Bildgebungssequenzen	23
2.2.1	Echo Planar Imaging	23
2.2.2	Diffusionsgewichtetes EPI	26
2.2.3	Turbo-Spin-Echo	28
2.2.4	Diffusionsgewichtetes TSE	31
2.3	Modelle für die diffusionsgewichtete Bildgebung	33
2.3.1	Diffusionstensorbildung	33
2.3.2	Intravoxel Incoherent Motion	35
2.4	Aufbau und Funktionsweise der menschlichen Niere	38
3	Motivation	40
3.1	Intravoxel gerichteter Fluss - Bildgebung	40
3.2	Diffusionsbildung mit verschiedenen m_1 - Werten	42
3.3	Vergleich von EPI und TSE für diffusionsgewichtete Bildgebung	46
4	Methoden	48
4.1	Intravoxel gerichteter Fluss - Bildgebung	48
4.1.1	Biophysikalische Bedeutung von richtungsabhängigem Fluss	48
4.1.2	Theorie Intravoxel gerichteter Fluss	50
4.1.3	MR-Aufnahme	54
4.1.4	Datenauswertung	54
4.1.5	Statistische Auswertung	56
4.2	Diffusionsbildung mit verschiedenen m_1 - Werten	58
4.2.1	Gradientenschema	58

Inhaltsverzeichnis

4.2.2	MR-Aufnahme	59
4.2.3	Datenauswertung	60
4.3	Vergleich von EPI und TSE für diffusionsgewichtete Bildgebung . . .	62
4.3.1	MR-Aufnahme	62
4.3.2	DTI und IVIM Auswertung	62
5	Ergebnisse	64
5.1	Intravoxel gerichteter Fluss - Bildgebung	64
5.1.1	Vergleich der Diffusionsmodelle	66
5.1.2	Vergleich der Fitparameter	66
5.1.3	Vergleich von Cortex und Medulla	66
5.2	Diffusionsbildgebung mit verschiedenen m_1 - Werten	69
5.2.1	Gradientenschema zur Diffusionsgewichtung	69
5.2.2	Vergleich von FE, FC und kohärentem Flussmodell	69
5.3	Vergleich von EPI und TSE für diffusionsgewichtete Bildgebung . . .	74
5.3.1	Bildqualität	74
5.3.2	DTI und IVIM	75
6	Diskussion	79
6.1	Intravoxel gerichteter Fluss - Bildgebung	79
6.2	Diffusionsbildgebung mit verschiedenen m_1 - Werten	83
6.3	Vergleich von EPI und TSE für diffusionsgewichtete Bildgebung . . .	87
7	Zusammenfassung	90
8	Summary	92
A	Literaturverzeichnis	94
B	Eidesstattliche Erklärung/ Affidavit	109
C	Publikationen	110
D	Danksagung	111
E	Curriculum Vitae	113

Fachbegriffe und Abkürzungen

ADC	Sichtbarer Diffusionskoeffizient (engl. Apparent Diffusion Coefficient)
AIC	Akaike Informationskriterium (engl. Akaike Information Criterion)
AIC _c	AIC korrigiert für kleine Stichproben (engl. corrected AIC)
D	Diffusionskoeffizient
D^*	Pseudo-Diffusionskoeffizient
DTI	Diffusionstensorbildgebung (engl. Diffusion Tensor Imaging)
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Echo Planar Imaging
f	Flussanteil des Signals
f_i	Inkohärenter Flussanteil
f_k	Kohärenter Flussanteil
f_s	Sichtbarer Flussanteil
FA _D	Fraktionelle Anisotropie des Diffusionstensors
FA _f	Fraktionelle Anisotropie des Flussanteilstensors
FC	Flusskompensiertes Gradientenschema (engl. Flow Compensation)
FE	Bewegungsempfindliches Gradientenschema (engl. Flow Encoding)
FID	Freier Induktionszerfall (engl. Free Induction Decay)
FOV	Bildfeld (engl. Field Of View)
HF	Hochfrequenz
IVIM	Intravoxel Incoherent Motion
IVIM _D	Intravoxel Incoherent Motion mit Diffusionstensor
IVOF	Intravoxel gerichteter Fluss (engl. Intravoxel Oriented Flow)
IVOF _f	Intravoxel gerichteter Fluss mit vereinfachtem Flussanteilstensor
m_0	Nulltes Gradientenmoment
m_1	Erstes Gradientenmoment
Mf	Mittlerer Flussanteil
MD	Mittlere Diffusivität
MRT	Magnetresonanztomographie

Fachbegriffe und Abkürzungen

PSF	Punkt-Spreiz-Funktion (engl. Point Spread Function)
ROI	Region von Interesse (engl. Region Of Interest)
SAR	Spezifische Absorptionsrate (engl. Specific Absorption Rate)
SE	Spin-Echo
SNR	Signal-zu-Rausch Verhältnis (engl. Signal-to-Noise-Ratio)
SPLICE	Split Acquisition Of Fast Spin-Echo Signals For Diffusion Imaging
T_1	Longitudinale Relaxationszeit
T_2, T_2^*	Transversale Relaxationszeit
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
<i>VENC</i>	Maximal messbare Geschwindigkeit einer Phasenkontrastmessung (engl. Velocity Encoding)
U-FLARE	Ultrafast Low-Angle Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement

1 Einleitung

Seit zu Beginn der 1980er Jahre zum ersten Mal Bilder des menschlichen Körpers mit Hilfe von Magnetresonanztomographie (MRT) aufgenommen wurden, ist die MRT ein unverzichtbarer Bestandteil der klinischen Diagnostik. MRT ermöglicht es, nicht-invasiv Bilder vom Inneren des Körpers zu machen. Im Gegensatz zu Computertomographie (CT) oder Röntgenaufnahmen sind dafür keine ionisierenden Strahlen nötig. Ein weiterer Vorteil von MRT gegenüber Computertomographie und Röntgen ist, dass neben der rein morphologischen Darstellung von Organen auch die Funktion und Mikrostruktur von Gewebe dargestellt werden kann. In der Hirnforschung wird die sogenannte *funktionelle MRT* häufig angewendet, um Veränderungen in der Gehirnaktivität festzustellen [96]. Diese Methode nutzt die unterschiedlichen Relaxationszeiten von Blut, je nach Menge des gebundenen Sauerstoffs. Bei einer *Phasenkontrastmessung* wird hingegen die Geschwindigkeit im Bild (meistens Geschwindigkeit von Blutfluss) in der Phase des Signals kodiert und sichtbar gemacht [84, 79]. Dazu werden Bilder mit unterschiedlichen Bewegungsempfindlichkeiten aufgenommen. Die *diffusionsgewichtete MRT* wiederum kann Gewebeeigenschaften wie Zelldichte [31], Anisotropie von Zellen [8] und die Durchblutung von Gewebe abbilden [61, 10]. Alle diese Methoden zur Darstellung von Funktion und Mikrostruktur haben gemein, dass sie Veränderungen im Gewebe darstellen können, selbst wenn sich die Morphologie nicht ändert. Mit diffusionsgewichteter MRT kann der sichtbare Diffusionskoeffizient (engl. apparent diffusion coefficient ADC) bestimmt werden. Der ADC zeigt betroffene Hirnregionen nach einem Schlaganfall schon früher als konventionelle MRT Bilder [101]. Die Anisotropie und die Hauptrichtung der Diffusion kann mit der Diffusionstensorbildgebung (engl. diffusion tensor imaging DTI) bestimmt werden [8]. Zunächst wurde DTI vor allem am Kopf eingesetzt, um den Verlauf von Nervenbahnen nachzuvollziehen [62]. Seit einiger Zeit findet DTI zunehmend mehr Anwendung auch außerhalb des Kopfes, etwa in der Niere und anderen Organen im Bauchraum [91, 57]. Es liegt nahe DTI in der Niere anzuwenden, weil die Nierenkanälchen und die versorgenden Gefäße ein sehr strukturiertes, anisotropes Gewebe in der Niere erzeugen. Es konnte gezeigt werden, dass es mit DTI möglich ist die Nierenfunktion nach einer Transplantation [26] oder bei chronischem Nierenversagen [66] zu überprüfen. Im Gegensatz zu DTI berücksichtigt das Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Modell den Einfluss fließender Spins (im Allgemeinen Blut) auf eine diffusionsgewichtete MRT Aufnahme [10]. Dafür wird die Richtungsabhängigkeit der Diffusion bei IVIM außer Acht gelassen. Ebenso wie

1 Einleitung

DTI ist die Anwendung von IVIM auf die Nieren vielversprechend, weil die Nieren zu den am stärksten durchbluteten Organen gehören. Bei der Anwendung des IVIM Modells wird häufig angenommen, dass die Bewegung der fließenden Spins zeitlich inkohärent ist, d.h. dass sich die Bewegungsrichtung der fließenden Spins während der Diffusionskodierung mehrmals ändert. DTI und IVIM sind also zwei verschiedene Modelle, um die Diffusion zu beschreiben. Beide Modelle berücksichtigen unterschiedliche Aspekte des diffusionsgewichteten Signals, werden aber auf das gleiche Organ, d.h. die Niere angewendet.

Das Standardverfahren zur Aufnahme diffusionsgewichteter MRT Bilder ist Echo Planar Imaging (EPI) [97]. Der Vorteil von EPI ist, dass Bilder sehr schnell aufgenommen werden können. Dafür ist EPI anfällig für eine Vielzahl von Bildfehlern, wie Verzerrungen und Geisterbilder. Diese Bildfehler können Pathologien überdecken und so eine korrekte Diagnose erschweren. Diffusionsgewichtete Bilder ohne diese Bildfehler sind daher erstrebenswert.

Ziel der Promotion war es, neue Methoden für die Aufnahme diffusionsgewichteter MRT Bilder zu entwickeln und neue mathematische Modelle zu entwerfen, die das diffusionsgewichtete Signal in der Niere passend beschreiben. In dieser Arbeit werden zunächst die Grundlagen der diffusionsgewichteten MRT und die Anatomie der Niere beschrieben. Der folgende Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung der menschlichen Niere bei einer Magnetfeldstärke von 3 T und umfasst im Wesentlichen drei Themengebiete. Zunächst wird das neue Diffusionsmodell *Intravoxel gerichteter Fluss* vorgestellt, welches sowohl die Richtungsabhängigkeit der Diffusion (wie DTI), als auch das Signal fließender Spins (wie IVIM) berücksichtigt. Dieses Modell wird auf diffusionsgewichtete Bilder der Niere angewendet und untersucht, ob das Flusssignal dort von der Raumrichtung abhängt oder eher isotrop ist. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird eine neue Aufnahmemethode beschrieben, bei der diffusionsgewichtete Bilder mit unterschiedlichen ersten Gradientenmomenten m_1 (Bewegungskodierungen) ähnlich wie bei einer Phasenkontrastmessung aufgenommen werden. Diese Methode wird angewendet, um zu prüfen inwieweit die häufig getroffene Annahme, dass die Bewegung der fließenden Spins zeitlich inkohärent ist, in der Niere tatsächlich zutrifft. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist der Vergleich von diffusionsgewichteten Bildern und Parameterkarten die mit einer Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenz im Gegensatz zum Standardverfahren EPI aufgenommen werden. TSE ist im Allgemeinen deutlich stabiler gegen Bildfehler als EPI, bringt aber in Bezug auf die diffusionsgewichtete Bildgebung andere Nachteile mit sich. Die Vor- und Nachteile von TSE gegenüber EPI zur Bestimmung von DTI und IVIM Parametern in der Niere werden untersucht.

2 Grundlagen

2.1 MR-Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine wichtige Technik der modernen medizinischen Bildgebung und wird als solche immer weiter entwickelt. Im folgenden Kapitel werden die physikalischen Grundlagen der MR-Bildgebung erläutert, welche zum Verständnis der vorliegenden Arbeit nötig sind. Noch umfassendere Einführungen in die Prinzipien der MR-Bildgebung finden sich beispielsweise in [9, 32, 100].

2.1.1 Kernspin

Die Wechselwirkung von Kernspins mit einem äußeren magnetischen Feld ist die Grundlage für Bildgebung mittels MRT. In dieser Arbeit und den meisten klinischen Anwendungen wird der Kernspin von Wasserstoff-Atomen genutzt, weil Wasserstoff ein elementarer Bestandteil von Wassermolekülen ist. Da der menschliche Körper zum Großteil aus Wasser besteht, bieten sich die Wasserstoffatome des Wassers für die Bildgebung an [100]. Außerdem ist das Signal des Wasserstoffs relativ stark, weil sein gyromagnetisches Verhältnis vergleichsweise groß ist.

Der Kern eines Wasserstoff-Atoms ist ein einzelnes Proton. Dieses Proton besitzt einen Spin \vec{I} mit Kernspinquantenzahl $1/2$. Nach den Regeln der Quantenmechanik kann die Komponente des Spins I_z in Richtung eines äußeren Magnetfeld $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ nur zwei Werte annehmen [32]:

$$I_z = \pm \frac{1}{2} \hbar \quad (1)$$

Dabei ist \hbar das Planck'sche Wirkungsquantum und I_z ist die Komponente des Kernspins parallel zu \vec{B} . Der Energieunterschied der beiden Zustände des Protonenspins in einem Magnetfeld der Feldstärke B_0 beträgt:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 \quad (2)$$

Das ist der sogenannte Zeeman-Effekt. γ beschreibt das gyromagnetische Verhältnis und ist abhängig vom jeweiligen Atomkern. Für das Proton ist $\gamma = 2\pi \times 42.58$ MHz/T. Nach der Boltzmann-Statistik befinden sich mehr Protonen im unteren der beiden Energiezustände N_{\downarrow} , als im oberen Energiezustand N_{\uparrow} . Das Verhältnis der

2 Grundlagen

Besetzungszahlen ist gegeben durch:

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = e^{-\Delta E/k_B T} \quad (3)$$

Der Überschuss der Spins im unteren Energiezustand erzeugt eine Nettomagnetisierung die umso stärker ist, je größer der Energieunterschied ΔE zwischen den beiden Zuständen, d.h. je stärker das äußere Magnetfeld B_0 ist. Das Verhältnis der Besetzungszahlen $\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}}$ hängt außerdem von der Temperatur T und der Boltzmann-Konstante k_B ab [32].

2.1.2 Anregung und Relaxation

Im Allgemeinen wird die Orientierung von \vec{B}_0 in z -Richtung angegeben. Es ist möglich die Spins zu einem Wechsel ihres Energiezustandes anzuregen und eine Auslenkung der Nettomagnetisierung zu erreichen. Dazu wird ein Hochfrequenz(HF)-Feld $B_1(t)$ mit der Larmorfrequenz ω_0 eingestrahlt.

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (4)$$

Unmittelbar nach der Anregung durch einen HF-Puls der Dauer τ ist die Nettomagnetisierung um den Winkel α aus der z -Richtung ausgelenkt [32].

$$\alpha = \gamma \int_0^{\tau} B_1(t) dt \quad (5)$$

Das magnetische Moment der Spins und damit die Nettomagnetisierung präzedieren anschließend um die Achse des äußeren Magnetfeldes \vec{B}_0 , ebenfalls mit der Larmorfrequenz ω_0 .

Im MR-Experiment kann die Präzession der Nettomagnetisierung mit Hilfe geeigneter Spulen gemessen werden. Messbar ist nur der transversale Anteil der Magnetisierung, also die Projektion des Nettomagnetvektors auf die x - y -Ebene.

T_1 -Relaxation

Nach der Anregung relaxiert die Nettomagnetisierung mit der Zeitkonstanten T_1 zurück in den Gleichgewichtszustand, d.h. sie richtet sich wieder parallel zur z -Richtung aus. Dies geschieht über die sogenannte Spin-Gitter-Wechselwirkung, bei der die Spins Energie an die umliegenden Atome und Moleküle abgeben. Die Nettomagnetisierung in der x - y -Ebene sinkt, während der Anteil in z -Richtung steigt [32]. Nach

2 Grundlagen

einer erneuten Anregung steht typischerweise nur Signal zur Verfügung, das unmittelbar vor der Anregung in z -Richtung ausgerichtet war. Im Allgemeinen ist deshalb die Signalstärke S einer Messung abhängig von der Repetitionszeit TR zwischen zwei Anregungen.

$$S \propto (1 - e^{-TR/T_1}) \quad (6)$$

T_2 -Relaxation

Gleichzeitig verändern die präzedierenden Spins das Magnetfeld in ihrer unmittelbaren Umgebung. Dadurch wirken sie auf die umliegenden Spins und es kommt zu einer Dephasierung der Spins mit der Zeitkonstanten T_2 . Außerdem erzeugen Inhomogenitäten durch Suszeptibilitätsunterschiede des Magnetfeldes lokale Gradienten, die die Spins zusätzlich dephasieren. Dies ist vor allem an Grenzschichten zwischen Luft und Gewebe ausgeprägt. Insgesamt dephasieren die Spins daher mit der Zeitkonstanten T_2^* wobei $T_2^* < T_2$. Die Nettomagnetisierung in der x - y -Ebene sinkt [32]. Dieser Prozess wird auch freier Induktionsabfall (engl. Free Induction Decay FID) genannt. Die Signalstärke zur Echozeit TE ist durch das Verhältnis von TE zu T_2 beeinflusst:

$$S \propto e^{-TE/T_2} \quad (7)$$

Sowohl T_1 , als auch T_2 hängen von der Feldstärke B_0 und vom jeweiligen Gewebe ab. Neben der unterschiedlichen Protonendichte werden daher auch T_1 - und T_2 -Gewichtungen verwendet, um Kontraste zwischen unterschiedlichen Geweben in MRT-Aufnahmen zu erzeugen.

2.1.3 Ortskodierung

Um Bilder mit Hilfe des Kernspins zu erzeugen, muss eindeutig kodiert werden, woher das aufgenommene Signal kommt. Dafür wird das äußere Magnetfeld B_0 zeitlich begrenzt mit einem räumlich linearen Gradienten $\vec{G} = \nabla |B|$ überlagert. Durch die Änderung der Magnetfeldstärke ändert sich gleichzeitig die Larmorfrequenz ω der Spins, je nachdem an welchem Ort \vec{r} sie sich befinden [32].

$$\omega(\vec{r}, t) = \omega_0 + \gamma \vec{G}(t) \vec{r} \quad (8)$$

Das Signal $s(t)$, welches die Empfangsspulen während eines angelegten Gradient \vec{G} aufnehmen, hängt von der gewichteten Spindichte $\rho(\vec{r})$ ab.

$$s(t) = \int \rho(\vec{r}) e^{-i \int_0^t \omega(\vec{r}, \tau) d\tau} d^3\vec{r} = e^{-i\omega_0 t} \int \rho(\vec{r}) e^{i\gamma \int_0^t \vec{G}(\tau) d\tau} d^3\vec{r} \quad (9)$$

2 Grundlagen

Durch die Substitution der räumlichen Frequenz $\vec{k}(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t \vec{G}(\tau) d\tau$ wird deutlich, dass das gemessene Signal $s(\vec{k})$ die Fourier-Transformierte FT der Spindichte ist.

$$s(\vec{k}) = \int \rho(\vec{r}) e^{-i2\pi\vec{k}\vec{r}} d\vec{r} = FT[\rho(\vec{r})] \quad (10)$$

Eine wichtige Eigenschaft der Fourier-Transformation ist die Verschiebung im k-Raum, wenn das Bild eine lineare Phase in einer Richtung aufweist. Diese Eigenschaft ist auch als *Fourier-Shift-Theorem* bekannt:

$$FT[\rho(\vec{r}) e^{i2\pi\vec{a}\vec{r}}] = \int \rho(\vec{r}) e^{-i2\pi(\vec{k}-\vec{a})\vec{r}} d\vec{r} = s(\vec{k} - \vec{a}) \quad (11)$$

Wenn das untersuchte Objekt während einer Bewegungskodierung eine Drehbewegung vollzieht (siehe Kapitel 2.1.5), kann es zu so einer linearen Phase im Bild kommen, d.h zu einer Verschiebung im k-Raum.

Gradientenecho

Um ein einfaches Gradientenecho zu erzeugen [32], wird nach der Anregung durch einen HF-Puls ein Magnetfeldgradient $-G$ für die Zeit t_1 bis t_2 angelegt, der die Spins räumlich dephasiert (siehe Abb. 1). Anschließend wird in der Zeit von t_2 bis t_3 ein Gradient mit umgekehrtem Vorzeichen angelegt ($+G$), der die Spins wieder rephasiert. Während der Zeit t_2 bis t_3 wird das Signal aufgenommen. Der Gradient zwischen t_2 und t_3 entspricht der Abtastung einer Linie im k-Raum (Abb. 1). Dieser Gradient wird daher auch *frequenzkodierender Gradient* oder *Auslesegradient* genannt. Der Zeitpunkt, wenn die Nettofläche unter allen Gradienten Null ergibt, wird Echo-Zeit TE genannt (Abb. 1). Abgesehen von T_2^* -Effekten sind in diesem Moment alle Spins in Phase und es wird in der Regel das stärkste Signal erzeugt. Zusätzlich zu den von außen angelegten Gradienten, wirken während der gesamten Zeit lokale Magnetfeldgradienten, die einen T_2^* -Signalzerfall bzw. FID bewirken, wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben.

Spin-Echo

Auch bei einem Spin-Echo [32] werden die Spins nach der Anregung zunächst durch einen Gradienten $+G$ dephasiert (Abb. 2). Danach wird zur Zeit $TE/2$ ein sogenannter HF-Refokussierpuls in der x - y -Ebene eingestrahlt, der die Phasenbeziehung der Spins umkehrt. Spins die durch den ersten Gradienten eine zusätzliche Phase ϕ akkumuliert hatten, haben direkt nach dem Refokussierpuls die Phase $-\phi$. Daher

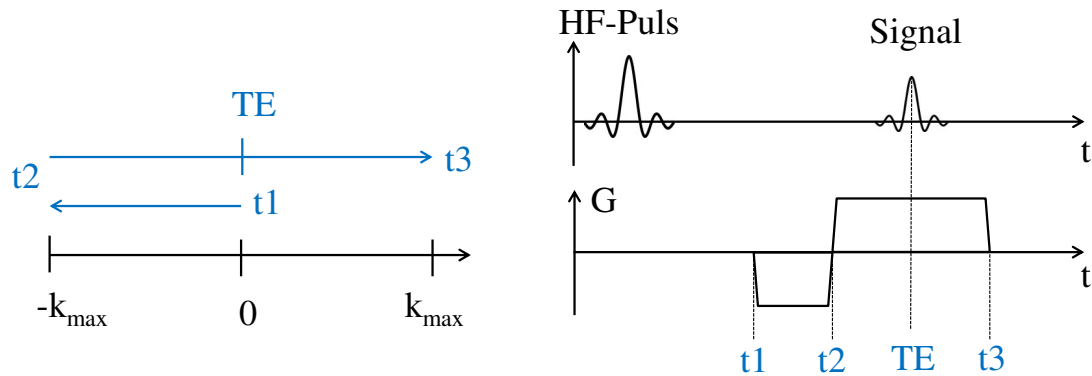


Abbildung 1: Gradientenecho: Bei einem Gradientenecho werden die Spins zunächst durch einen Gradientenpuls dephasiert (t_1 bis t_2). Anschließend wird ein Gradient mit umgekehrtem Vorzeichen angelegt und dabei das Signal aufgenommen (t_2 bis t_3). Das entspricht dem Abtasten einer Linie im k -Raum in Frequenzkodierrichtung. Zur Echozeit TE wird die Mitte der k -Raum Linie abgetastet.

können die Spins im Anschluss durch einen zweiten Gradienten mit gleichem Vorzeichen (d.h. $+G$) refokussiert und ein Echo zur Zeit TE erzeugt werden. Da bei einem Spin-Echo Zeit für das Einstrahlen des Refokussierpulses benötigt wird, können nicht so kurze Echozeiten wie bei einem Gradientenecho erreicht werden. Der Vorteil des Spin-Echos ist, dass sich die Dephasierung durch Magnetfeldinhomogenitäten dank des Refokussierpulses aufheben. Daher ist das Spin-Echo im Vergleich zum Gradientenecho nur vom langsameren T_2 -Signalzerfall betroffen.

2.1.4 Eigenschaften von k -Raum und Bild

Für ein komplettes Bild reicht es nicht aus den k -Raum nur in einer Dimension abzutasten. Ein zweidimensionales (2D) Bild erfordert die Messung des k -Raums in zwei Dimensionen und ein dreidimensionales (3D) Bild die Messung in drei Dimensionen. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich 2D Bilder verwendet, darum bezieht sich der folgende Abschnitt im Wesentlichen auf den 2D k -Raum [32].

Durch eine diskrete Fouriertransformation entlang aller gemessener Dimensionen wird der k -Raum in den Bildraum übertragen (siehe Gl. 10). Das Bild und der k -Raum enthalten deshalb gleich viele Punkte. Ein Bildpunkt repräsentiert ein dreidimensionales Volumenelement, welches Voxel genannt wird (Abkürzung für Volumenelement).

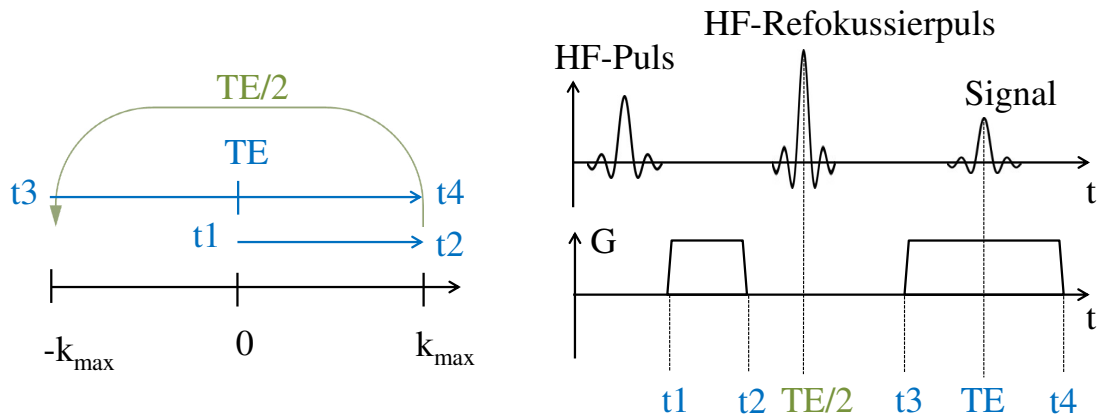


Abbildung 2: Spin-Echo: Für ein Spin-Echo wird die Phasenbeziehung der Spins nach der Dephasierung (t_1 bis t_2) durch einen HF-Refokussierpuls umgekehrt ($TE/2$). Die Spins können dann durch einen Gradient mit gleichem Vorzeichen refokussiert werden (t_3 bis t_4). Wie beim Gradientenecho wird dabei eine k -Raum Linie in Frequenzkodierrichtung aufgenommen.

Der 2D k -Raum

Um ein 2D Bild aufzunehmen wird während der Anregung durch den HF-Puls ein Schichtselektions-Gradient angelegt [32]. Dieser bewirkt, dass nur die Spins innerhalb der ausgewählten Schicht eine Resonanzfrequenz haben, die mit der Frequenz des HF-Pulses übereinstimmt. Spins außerhalb der Schicht haben höhere oder niedrigere Resonanzfrequenzen und werden daher nicht angeregt. Anschließend wird das Signal auf einem kartesischen 2D Gitter innerhalb der Schicht kodiert (Abb. 3). Dabei wird k_x in der Regel als Frequenzkodierrichtung bezeichnet, die wie in Abschnitt 2.1.3 beschrieben mit Hilfe von frequenzkodierenden Gradienten abgetastet wird. k_y wird Phasenkodierrichtung genannt. Vor der Frequenzkodierung kann ein Phasenkodiergradient angelegt werden [32]. So wird eine Zeile in k_y -Richtung verschoben, bevor sie anschließend durch den Frequenzkodiergradienten ausgelesen wird. Nacheinander können auf diese Weise alle Zeilen des k -Raums ausgelesen werden.

Bildfeld und Auflösung

In der Regel wird der k -Raum auf einem 2D Gitter gemessen, d.h. die gemessenen Punkte haben im k -Raum einen Abstand von Δk_x (Δk_y) in k_x - (k_y -) Richtung [32]. Dieser Abstand $\Delta k_{x,y}$ hängt von der Stärke und Dauer des verwendeten Gradienten $G_{x,y}$ in x - bzw. y -Richtung ab und von der Zeit Δt , die zwischen den Messungen des

2 Grundlagen

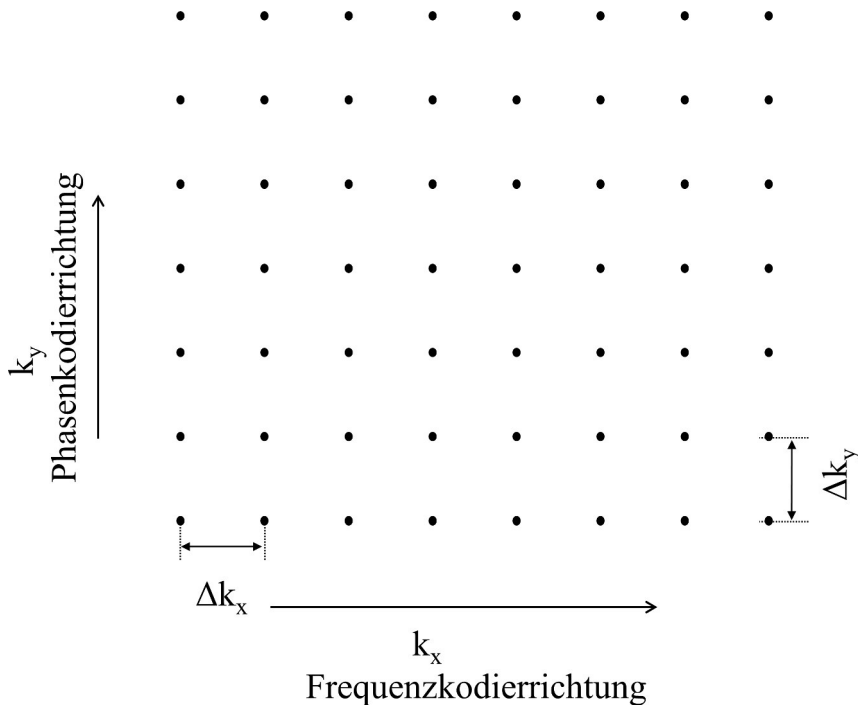


Abbildung 3: Bei einer kartesischen Abtastung des k -Raums wird zwischen Frequenz- und Phasenkodierrichtung unterschieden. Der Abstand der Punkte im k -Raum Δk bestimmt die Größe des Bildfeldes, siehe Gl. 13.

Signals an zwei benachbarten Punkten liegt:

$$\Delta k = \frac{\gamma}{2\pi} G \Delta t \quad (12)$$

Nach dem Faltungstheorem führt diese diskrete Aufnahme des k -Raums zu einer periodischen Wiederholung des Objekts im Bildraum. Ein Bildfeld (engl. Field Of View FOV) der Größe

$$\text{FOV} = 1/\Delta k = L \quad (13)$$

wird demnach eindeutig kodiert [9]. Je größer das aufgenommene Objekt ist, umso enger müssen also die Abstände Δk sein, damit das ganze Objekt innerhalb des FOV liegt. Das Bild wiederholt sich mit einem räumlichen Abstand von L . Wenn ein Objekt an einer Seite über das FOV hinaus ragt, kommt es daher zu sogenannten Einfaltungen (Abb. 4). Das Objekt wird dann innerhalb des FOV auf der gegenüberliegenden Seite des Bildes dargestellt und es kommt dort ggf. zur Überlagerung mit dem eigentlichen Bild.

Auflösung und Punkt-Spreiz-Funktion

Im Zentrum des k -Raumes befinden sich die niedrigen räumlichen Frequenzen des

2 Grundlagen

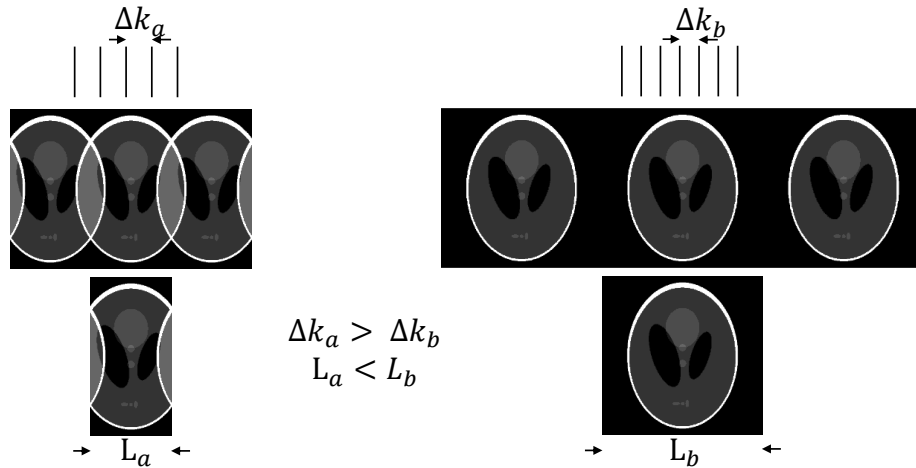


Abbildung 4: Je größer der Abstand der aufgenommenen Linien im k -Raum Δk ist (oben), desto kleiner ist das Bildfeld (unten). Da sich das Bild periodisch im Abstand L wiederholt (mitte), kommt es zu Einfaltungen am Bildrand, wenn das Bildfeld kleiner als das Objekt ist (links, $L_a < \text{Objekt}$). Ist der Abstand der Linien im k -Raum klein genug und damit das Bildfeld größer als das Objekt (rechts, $L_b > \text{Objekt}$), dann wird das Bild ohne Einfaltungen dargestellt.

Bildes, also die Gesamthelligkeit und grobe Umrisse. Weiter außen im k -Raum befinden sich die hohen räumlichen Frequenzen. Diese enthalten Informationen über die Details und Kanten im Bild. Je weiter der k -Raum nach außen hin aufgenommen wird, umso höher ist demzufolge die Auflösung des Bildes [100].

Mathematisch gesehen entspricht die endliche Abtastung des k -Raums einer Multiplikation des k -Raums mit einer Rechteck-Funktion. Allgemein entspricht die Multiplikation des Signals im k -Raum $s(k)$ mit einer Fensterfunktion $w(k)$ einer Faltung des Bildes mit der Fourier-Transformierten dieser Fensterfunktion $FT[w(x)]$ [14]. Diese Fourier-Transformierte der Fensterfunktion wird auch Punkt-Spreiz-Funktion (engl. Point Spread Function PSF) genannt.

$$FT[s(k) \cdot w(k)] = \rho(r) \otimes FT[w(k)] = \rho(r) \otimes PSF \quad (14)$$

Die Fourier-Transformierte der Rechteck-Funktion ist eine sinc-Funktion:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \text{rect}(k) e^{-ikr} dk = \frac{\sin(k_{max}r)}{k_{max}r} = \text{sinc}(k_{max}r) \quad (15)$$

k_{max} beschreibt hier die maximale Ausdehnung des k -Raums. Je kleiner k_{max} , desto geringer ist also die Auflösung des Bildes. Das Rayleigh-Kriterium definiert die Auflösung allgemein als Breite des Hauptmaximums der PSF, bei der das Signal noch

2 Grundlagen

64% der maximalen Intensität besitzt [83]. In einem voll abgetasteten k-Raum ist die Auflösung gleich der Voxelbreite. Häufig wird in der medizinischen Darstellung der k-Raum nach außen erweitert, indem in alle Raumrichtungen Nullen angefügt werden (engl. zero-filling). Das FOV ändert sich dadurch nicht, aber das Bild enthält dann mehr Bildpunkte und erscheint glatter. In dem neuen k-Raum gibt es allerdings eine scharfe Kante zwischen den gemessenen Werten und den angefügten Nullen. Das führt im Bild zu typischen *Gibbs-Ringing* Artefakten [9]. Um Gibbs-Ringing zu vermeiden, kann der gemessene k-Raum mit einer Fensterfunktion moduliert werden, die am Rand auf Null abfällt. Eine typische Fensterfunktion dafür ist der Hamming Filter (Abb. 5). So entsteht ein glatter Übergang zwischen dem gemessenen k-Raum und den angefügten Nullen. Allerdings wird durch die Fensterfunktionen in der Regel auch die PSF verbreitert und somit effektiv die Auflösung des Bildes reduziert. In dieser Arbeit wurden u.a. Turbo-Spin-Echo Bilder aufgenommen, die einen relativ langen Echozug besitzen (siehe Kapitel 2.2.3). Während des Echozuges kann es dann zu T_2 -Signalzerfall kommen, was ebenfalls wie eine Fensterfunktion auf den k-Raum wirkt. Die Verbreiterung der PSF zeigt sich durch Unschärfe im Bild, sogenanntes T_2 -Blurring. Abb. 5 zeigt unterschiedliche Fensterfunktionen und ihre jeweilige PSF. Eine umfassende Übersicht zu unterschiedlichen Fensterfunktionen und ihren Eigenschaften findet sich bei Harris [33].

2.1.5 Bewegungskodierung

Mit Hilfe von zusätzlichen Gradienten, die vor der Signalaufnahme angelegt werden, kann die Geschwindigkeit von Teilchen in der Phase des Signals abgebildet werden. Grundsätzlich lässt sich der Ort eines bewegten Teilchens in einer Taylorreihe nach der Zeit entwickeln, ausgehend von der Anfangszeit t_0 [100]:

$$\vec{r}(t) = \vec{r}_0 + \vec{v}_0 \cdot (t - t_0) + \frac{1}{2} \vec{a}_0 \cdot (t - t_0)^2 \quad (16)$$

Hier beschreibt \vec{r}_0 den Ort, \vec{v}_0 die Geschwindigkeit und \vec{a}_0 die Beschleunigung des Spins zum Zeitpunkt t_0 . Höhere Ableitungen des Ortes nach der Zeit haben in der Praxis einen sehr geringen Einfluss auf MR-Messungen und können daher vernachlässigt werden [54]. Die Phase ϕ , die ein Spin bei angelegtem Gradienten $G(t)$ bis

2 Grundlagen

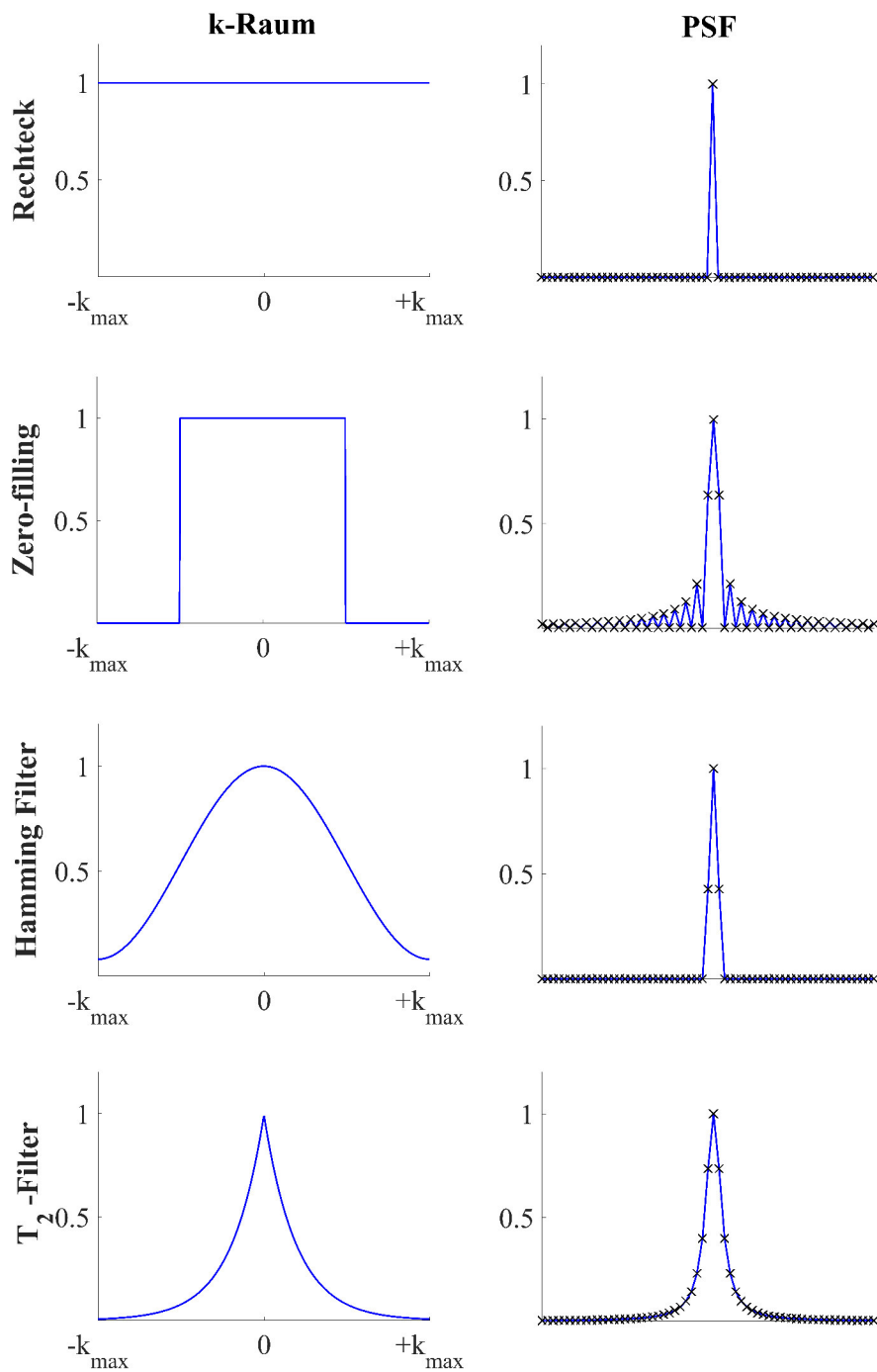


Abbildung 5: Verschiedene Filterfunktionen für den k -Raum (links) und die zugehörigen Punkt-Spreiz-Funktionen PSF (rechts). Kreuze in den PSF zeigen die Lage von Bildpunkten an. Bei einem voll aufgenommenen k -Raum ohne zusätzlichen Filter (Rechteck) sind alle Punkte im Bild voneinander unabhängig. Durch *Zero-filling* entstehen an scharfen Kanten im Bild Überschwinger in weiter entfernten Bildpunkten, sogenannte Gibbs-Ringing Artefakte. Ein Hamming Filter und ein T_2 -Filter, der bei einer TSE-Aufnahme mit zentrischem Abtastschema entstehen kann (Kapitel 2.2.3), sorgen für eine Verbreiterung der PSF, d.h. zu verringerter Auflösung.

2 Grundlagen

zur Zeit t akkumuliert, beträgt:

$$\begin{aligned}
 \phi(t) &= \gamma \int_0^t \vec{r}(t') \cdot \vec{G}(t') dt' \\
 &= \gamma \int_0^t (\vec{r}_0 + \vec{v}_0 \cdot t' + \frac{1}{2} \vec{a}_0 \cdot (t')^2) \vec{G}(t') dt' \\
 &= \gamma (\vec{r}_0 \int_0^t G(t') dt' + \vec{v}_0 \int_0^t \vec{G}(t') \cdot t' dt' + \vec{a}_0 \int_0^t \frac{1}{2} \vec{G}(t') \cdot (t')^2 dt')
 \end{aligned} \tag{17}$$

Diese Gleichung kann durch die Verwendung des nullten, ersten und zweiten Gradientenmoments (m_0 , m_1 und m_2) noch vereinfacht werden [9].

$$\begin{aligned}
 m_0 &= \int_0^t G(t') dt' \\
 m_1 &= \int_0^t G(t') \cdot t' dt' \\
 m_2 &= \int_0^t G(t') \cdot \frac{1}{2} (t')^2 dt'
 \end{aligned} \tag{18}$$

In einem Sequenzdiagramm bei dem die Gradientenstärke in Abhängigkeit der Zeit dargestellt wird, wie beispielsweise Abb. 1 oder Abb. 2, erscheint m_0 als Fläche zwischen der Gradientenkurve und der Zeitachse. Gleichung (17) lässt sich nun vereinfacht schreiben als

$$\phi = \gamma (m_0 \cdot \vec{r}_0 + m_1 \cdot \vec{v}_0 + m_2 \cdot \vec{a}_0) \tag{19}$$

Durch Anlegen eines bipolaren Gradienten kann die Geschwindigkeit der Spins kodiert werden (Abb. 6). Ein bipolarer Gradient besteht aus zwei Gradientenpulsen mit gleicher Fläche A und entgegengesetzter Polarität. Die Nettofläche und das nullte Gradientenmoment m_0 eines bipolaren Gradienten sind also Null. Die Phase ϕ von unbewegten Spins bleibt unverändert. Das erste Gradientenmoment m_1 ist proportional zur Fläche A und zum Abstand τ der beiden Gradientenpulse [100].

$$m_1 = A \cdot \tau \tag{20}$$

Gleichmäßig bewegte Spins akkumulieren eine Phase proportional zu m_1 und zu ihrer Geschwindigkeit v_0 .

Die Kombination von zwei bipolaren Gradienten mit gleichem m_1 und entgegengesetzten Vorzeichen ergeben einen sogenannten *flusskompensierten* Gradienten

2 Grundlagen

(Abb. 7). Bei dieser Gradientenform ist $m_1 = 0$ und gleichmäßig bewegte Spins erhalten keine zusätzliche Phase. Bei Phasenkontrastmessungen werden in der Regel ein Bild mit $m_1 > 0$ und ein Bild mit $m_1 = 0$ gegeneinander verglichen [9]. Aus dem Phasenunterschied $\Delta\phi = \phi_{m_1>0} - \phi_{m_1=0}$ der beiden Bilder lässt sich die Geschwindigkeit in jedem Bildpunkt ablesen. Die Geschwindigkeit bei der der maximal messbare Phasenunterschied $\Delta\phi = 180^\circ$ entsteht, wird auch *Velocity Encoding* (*VENC*) genannt [9]:

$$VENC = \frac{\pi}{\gamma \Delta m_1} \quad (21)$$

Der tatsächliche Phasenunterschied hängt von der jeweiligen Geschwindigkeit v_0 der Spins ab.

$$\Delta\phi = \frac{\pi}{VENC} v_0 = \gamma \Delta m_1 v_0 \quad (22)$$

Voraussetzung für eine korrekte Phasenkontrastmessung ist, dass sich alle Spins innerhalb eines Bildpunkts gleich bewegen. Wenn sich in einem Bildpunkt gleichzeitig unbewegte und bewegte Spins befinden, kommt es zu Partialvolumen-Effekten und das Bild zeigt eine gemittelte Phase an diesem Ort [38].

Außerdem beschreibt Gleichung 22 die zusätzliche Phase nur für solche Spins korrekt, die sich während der gesamten Zeit gleichmäßig in Richtung des angelegten Gradienten bewegen. Spins die ihre Bewegungsrichtung oder Geschwindigkeit ändern während die Gradienten angelegt sind, tragen eine zusätzliche Phase davon. m_2 und höhere Gradientenmomente können durch zusätzliche Gradienten ebenfalls genullt werden, um gleichmäßige Beschleunigung und höhere Ableitungen der Bewegung zu kompensieren [9]. Zum Anlegen der dafür nötigen Gradienten wird zunehmend mehr Zeit benötigt. In dieser Arbeit wurde angenommen, dass der Phasenänderungen durch Beschleunigung bei allen relevanten Messungen vernachlässigbar klein ist. Deshalb wurden m_2 und höhere Gradientenmomente nicht weiter berücksichtigt.

2.1.6 Diffusionsgewichtung

Diffusion ist die zufällige, ungerichtete Bewegung von Teilchen in einem Medium [9]. In der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung spielt vor allem die Bewegung von Wassermolekülen eine Rolle. Diese Wassermoleküle befinden sich im Blut, in den Zellen und zwischen den Zellen im extrazellulären Raum [61]. Der Austausch von Molekülen zwischen den Kompartimenten Blut, Zellen und extrazellulärem Raum ist so langsam, dass er für die Zeit einer MR-Aufnahme vernachlässigt werden kann [52]. Die Diffusion innerhalb jedes dieser drei Kompartimente ist der dominante Effekt. Moleküle bewegen sich in eine Richtung, bis sie mit einem anderen Molekül

2 Grundlagen

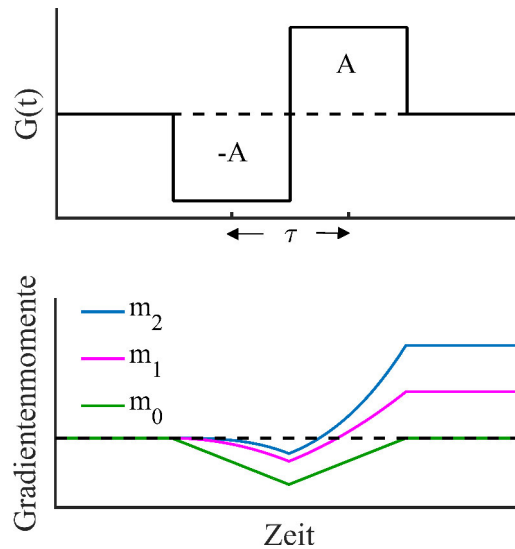


Abbildung 6: Oben: Ein bipolarer Gradient zur Bewegungskodierung besteht aus zwei Gradientenpulsen der Fläche A im Abstand τ . Die Gradientenpulse haben entgegengesetzte Vorzeichen, sodass ihre Gesamtfläche Null ergibt ($m_0 = 0$). Unten: Die Phase von stationären Spins ist proportional zum nullten Gradientenmoment m_0 und daher Null. Bewegte Spins erhalten eine zusätzliche Phase abhängig vom ersten und zweiten Gradientenmoment m_1 und m_2 entsprechend ihrer Geschwindigkeit und Beschleunigung (siehe auch Gl. 19).

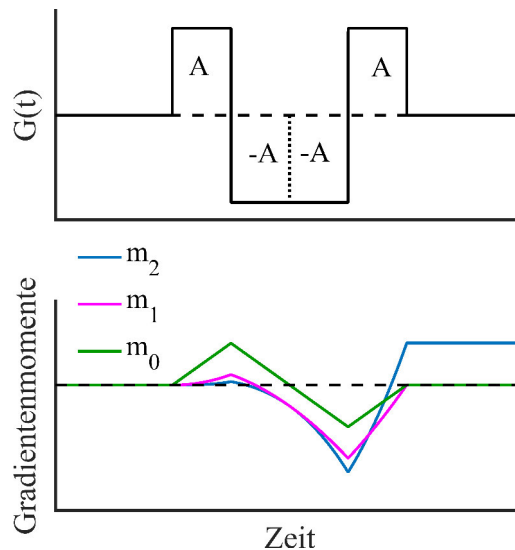


Abbildung 7: Oben: Zwei bipolare Gradienten mit entgegengesetztem Vorzeichen und ansonsten gleicher Fläche ergeben zusammen einen flusskompensierten Gradienten. Unten: Das erste Gradientenmoment m_1 dieses Gradienten ist Null, sodass gleichmäßig bewegte Spins durch diesen Gradienten keine zusätzliche Phase erhalten. Flusskompensierte Gradienten können auch andere Formen annehmen. Wichtig ist nur, dass das m_1 insgesamt Null ergibt.

2 Grundlagen

zusammen stoßen und ändern dann ihre Richtung und Geschwindigkeit. Einstein entdeckte den Zusammenhang zwischen der mittleren quadratischen Verschiebung der Teilchen $\overline{r^2}$ während der Zeit t und dem Diffusionskoeffizient D [24]:

$$\overline{r^2} = 6Dt \quad (23)$$

Mit Hilfe von diffusionsgewichtenden Gradienten kann der Diffusionskoeffizient D gemessen werden. Ähnlich wie bei der Bewegungskodierung (siehe Kapitel 2.1.5) muss das nullte Gradientenmoment m_0 der Diffusionsgradienten immer Null ergeben, damit unbewegte Spins unverändert bleiben und nur bewegte Spins eine zusätzliche Phase ϕ erhalten. Da sich die diffundierenden Moleküle in einem Bildpunkt mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten und in unterschiedliche Richtungen bewegen, akkumulieren sie unterschiedliche Phasen ϕ . Die mittlere Phase aller diffundierenden Moleküle in einem Bildpunkt ist Null, solange es keinen Netto-Teilchenstrom gibt. Die Signalstärke S hängt von der Varianz der Phasen $\overline{\phi^2}$ ab [9].

$$S = S_0 e^{-\overline{\phi^2}} = S_0 e^{-bD} \quad (24)$$

S_0 ist dabei die Signalstärke ohne Diffusionsgewichtung. Der sogenannte b -Wert wird durch die angelegten Gradienten bestimmt [9]:

$$b = (2\pi)^2 \int_0^{\text{TE}} \vec{k}(t) \cdot \vec{k}(t) dt \quad (25)$$

wobei für $k(t)$ gilt

$$\vec{k}(t) = \gamma/(2\pi) \int_0^t \vec{G}(t') dt' \quad (26)$$

Eines der ersten Gradientenschemata für die Diffusionsgewichtung wurde von Stejskal und Tanner entwickelt [98]. Das Stejskal-Tanner Schema besteht aus zwei Gradientenpulsen mit gleicher Stärke und Dauer. Zwischen den beiden Gradienten befindet sich ein 180°-Refokussierpuls, der ein Spin-Echo erzeugt (Abb. 8).

Ein Nachteil des Stejskal-Tanner Schemas ist, dass dabei Wirbelströme entstehen können, die die Bildqualität unter Umständen erheblich verschlechtern (siehe Kapitel 2.2.2). Üblicherweise arbeiten MR-Tomographen heutzutage mit selbst abgeschirmten Gradientenspulen und Vorentzerrung der Gradienten (engl. gradient preemphasis) [9]. Diese Maßnahmen reichen jedoch oft nicht aus, um Wirbelströme bei der diffusionsgewichteten Bildgebung mit ihren starken und langen Gradienten ausreichend zu unterdrücken. Mit Hilfe eines Wirbelstrom-kompensierten Diffusion-

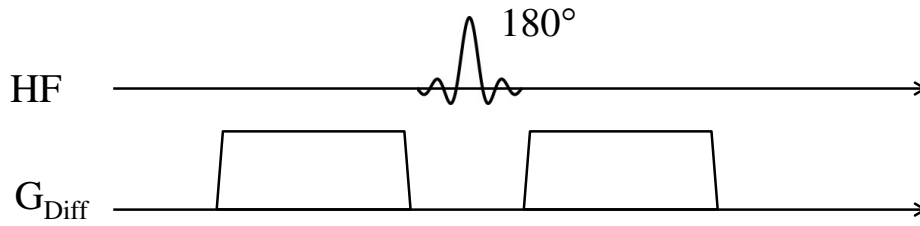


Abbildung 8: Schema für Diffusionsgradienten nach Stejskal und Tanner [98] mit zwei Diffusionsgradienten G_{Diff} . Der 180° -Refokussierpuls (HF) erzeugt ein diffusionsgewichtetes Spin-Echo (siehe Kapitel 2.1.3), welches je nach Diffusionskoeffizient des untersuchten Gewebes an Signalstärke verliert (siehe Gl. 24).

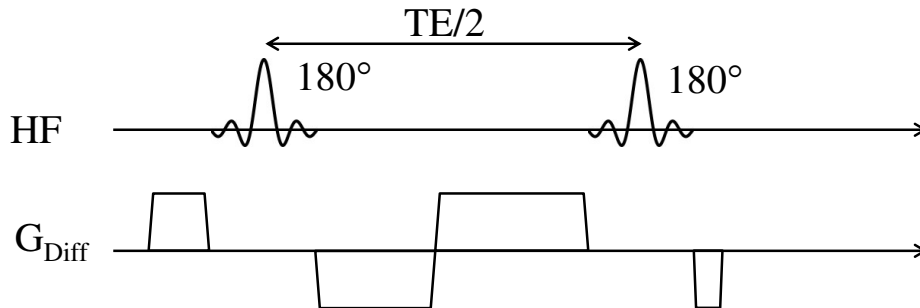


Abbildung 9: Wirbelstrom-kompensiertes Schema für Diffusionsgradienten mit zwei Refokussierpulsen nach Reese et al. [86]. Die vier Diffusionsgradienten (G_{Diff}) sind zeitlich so abgestimmt, dass sich ihre Wirbelströme gegenseitig aufheben. Der Abstand der beiden 180° -Refokussierpulse (HF) entspricht der halben Echozeit $TE/2$.

Schemas ist es aber möglich die Wirbelströme effektiv zu unterbinden [86]. Dieses Schema verwendet einen zusätzlichen 180° -Refokussierpuls während der Diffusionsgewichtung und insgesamt vier Gradienten unterschiedlicher Dauer (Abb. 9). Die diffusionsgewichtenden Gradienten sind zeitlich so angeordnet, dass sich ihre Wirbelströme insgesamt auslöschen.

Bewegung und Diffusionsgewichtung

Das oben genannte Stejskal-Tanner Schema und das Wirbelstrom-kompensierte Schema erzeugen beide je nach Gradientenstärke ein teils erhebliches erstes Gradientenmoment m_1 und damit eine starke Bewegungskodierung (siehe Kapitel 2.1.5). Wenn sich das untersuchte Objekt während der Diffusionsgewichtung bewegt, erhält es deshalb eine zusätzliche Phase (siehe Gl. 22). $VENCs$ in der Größenordnung von 1 mm/s können entstehen, sodass schon kleinste Bewegungen extreme zusätzliche

2 Grundlagen

Phasen erzeugen. Dies kann zu komplettem Signalverlust bei Echo Planar Imaging und Turbo-Spin-Echo Aufnahmen führen (siehe Kapitel 2.2.2 und Kapitel 2.2.4). Ein bewegungskompensiertes Schema ($m_1 = 0$) reduziert zusätzliche Phasen und hilft Signalauslöschungen zu verhindern [76].

2.2 Bildgebungssequenzen

Der k-Raum kann auf vielfältige Weise abgetastet werden, um anschließend ein MR-Bild zu berechnen. Im Folgenden werden die Techniken *Echo Planar Imaging* (EPI) [97] und *Turbo-Spin-Echo* (TSE) [72, 73] vorgestellt. Diese beiden Techniken wurden verwendet, weil es mit ihnen möglich ist ein komplettes Bild nach einer einzelnen HF-Anregung aufzunehmen. Bei der diffusionsgewichteten Bildgebung ist das vorteilhaft, um die Gesamtaufnahmezeit in einem vertretbaren Rahmen zu halten, weil für die Auswertung mehrere Bilder mit unterschiedlichen Diffusionsgewichtungen notwendig sind. Außerdem sind bei diffusionsgewichteten Aufnahmen mit mehreren Anregungen pro Bild aufwändige Korrekturen nötig, um die Daten im k-Raum konsistent zu machen [5, 82, 39].

2.2.1 Echo Planar Imaging

Beim Echo Planar Imaging (EPI) werden nach einem HF-Anregungspuls mehrere Linien im k-Raum direkt hintereinander als Gradientenecho (siehe Kapitel 2.1.3) aufgenommen [69]. Nach der Abtastung einer Linie wird ein kleiner Gradient in Phasenkodierrichtung angelegt, ein sogenannter „Blip“, um direkt im Anschluss die nächste Linie zu messen. Sie ist gegenüber der vorherigen Linie in Phasenkodierrichtung verschoben und wird mit umgekehrtem Vorzeichen in der Frequenzkodierung aufgenommen. Auf diese Weise wird nach und nach der gesamte k-Raum in einem einzigen langen Echozug abgetastet (Abb. 10). Dabei wird jede zweite Linie in die gleiche (Frequenzkodier-)Richtung abgetastet. Die Aufnahmezeit pro Linie liegt deutlich unter 1 Millisekunde und ein komplettes Bild kann in sehr kurzer Zeit aufgenommen werden. Der Nachteil von Echo Planar Imaging ist die hohe Anfälligkeit für Artefakte und Verzerrungen, die durch verschiedene Techniken nur teilweise korrigiert werden können [63].

Artefakte

Eine Quelle für Artefakte bei EPI sind Beschränkungen der Gradienten durch die Hardware. Um benachbarte Linien im k-Raum mit umgekehrtem Vorzeichen abzutasten, wird das Vorzeichen des frequenzkodierenden Gradienten nach jeder Zeile geändert (Abb. 10). Dies induziert Wirbelströme, die das tatsächlich angelegte Gradientenfeld zeitlich verzögern. Folglich wird das Echo nicht exakt in der Mitte des frequenzkodierenden Gradienten erzeugt, sondern etwas später. Somit befinden

2 Grundlagen

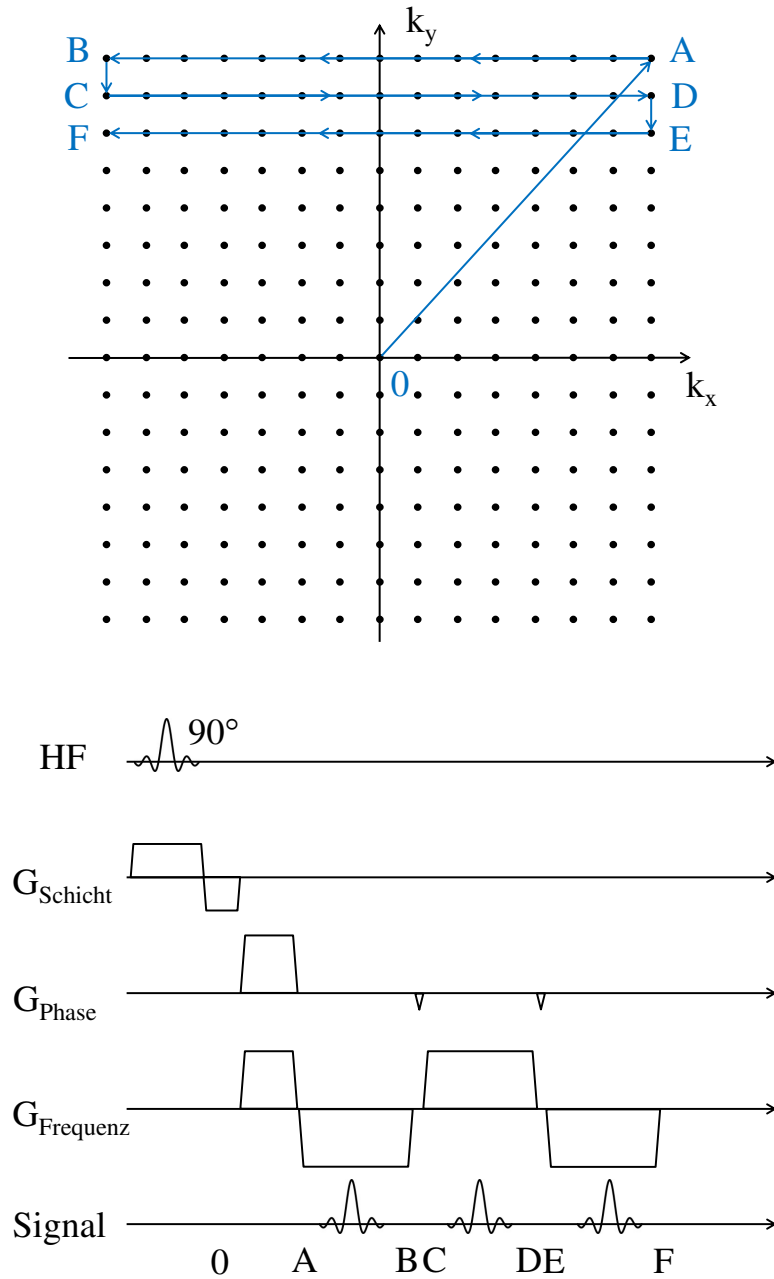


Abbildung 10: Abtastung des k -Raums bei EPI. Zu Beginn werden die Spins in Frequenz- und Phasenkodierichtung dephasiert, um an den Rand des k -Raums zu gelangen (0-A). Dann wird die erste Linie aufgenommen (A-B). Mit einem Gradienten-„Blip“ in Phasenkodierichtung wird dann die nächste Linie ausgewählt (B-C). Diese Linie wird in umgekehrter Richtung (d.h. geändertes Vorzeichen des Frequenzkodiergradienten) aufgenommen (C-D). Linie für Linie kann so der ganze k -Raum nach einer einzigen HF-Anregung aufgenommen werden.

2 Grundlagen

sich die Echos der geraden und ungeraden Linien nicht direkt übereinander. Das Ergebnis ist ein Geisterbild. Dieses Geisterbild ist eine schwache Kopie des Originalbildes und um ein halbes Bildfeld in Phasenkodierrichtung gegen das Original verschoben (engl. $N/2$ ghost) [9]. Räumlich lineare Wirbelströme in Richtung der Frequenzkodierung oder Hysterese der Gradientenverstärker können einen zusätzlichen Hintergrundgradienten erzeugen, der jede ausgelesene Zeile im k -Raum zusätzlich um $\Delta k_x(u) = (-1)^u u \Delta k_{shift}$ verschiebt. Dabei ist u der Zeilenindex und Δk_{shift} wird durch die Stärke des Hintergrundgradienten bestimmt [32]. So wird ein lineares Geisterbild erzeugt (engl. linear ghost). Dieses Geisterbild hat in der Mitte der Frequenzkodierrichtung eine Intensität von Null, wird aber zum Bildrand hin linear stärker.

In der Literatur wurden verschiedene Methoden zur Korrektur des linearen und des $N/2$ -Geisterbildes vorgestellt [89, 107].

Verzerrungen

Neben der Beschränkungen durch das Gradientensystem ist Echo Planar Imaging anfällig für Verzerrungen aufgrund von Off-Resonanzen [9]. Diese entstehen beispielsweise durch Suszeptibilitätssprünge an Grenzflächen, wie etwa zwischen Luft/Gas und Gewebe. Dadurch werden Gradienten erzeugt, die die Resonanzfrequenz lokal verändern. Außerdem können langsam abklingende Wirbelströme global die Resonanzfrequenz verändern. Durch die Off-Resonanz erhalten Spins eine zusätzliche Phase, die im Laufe des EPI Echozuges immer weiter anwächst. So verschiebt sich das Signal entlang der Phasenkodierrichtung und es kommt zu Verzerrungen. Suszeptibilitätssprünge verursachen lokale Verzerrungen [63], während Wirbelströme das komplette Bild stauchen, strecken oder scheren können [41] (siehe auch Kapitel 2.2.2).

Beschleunigung: Partial Fourier

Der Kontrast in einem EPI Bild wird hauptsächlich durch das Verhältnis von effektiver Echozeit zu T_2^* -Zerfall bestimmt. Die effektive Echozeit ist dabei die Zeit zwischen dem HF-Anregungspuls und der Aufnahme des k -Raum Zentrums [100]. Um möglichst wenig Signal durch T_2^* -Zerfall zu verlieren wird deshalb versucht, das k -Raum Zentrum möglichst schnell nach der Anregung aufzunehmen. Dafür kann EPI durch eine teilweise Aufnahme des k -Raums (engl. Partial Fourier PF) beschleunigt werden. Bei einer PF-Aufnahme wird eine Hälfte des k -Raums nur zum Teil aufgenommen [9]. Bei einem realen Objekt ist der Realteil des k -Raums symme-

2 Grundlagen

trisch und der Imaginärteil des k -Raums antisymmetrisch um das k -Raum Zentrum. Deshalb ist zur Berechnung eines Bildes theoretisch nur der halbe k -Raum nötig. Bei einer realen Messung ist das Signal aufgrund von Off-Resonanzen, Wirbelströmen, Magnetfeldinhomogenitäten etc. jedoch immer komplex. Damit die Phase im Bild bestimmt und bei der Rekonstruktion berücksichtigt werden kann, muss der k -Raum um das Zentrum herum symmetrisch aufgenommen werden. Der nicht aufgenommene Teil des k -Raums kann dann entweder mit Nullen aufgefüllt werden (engl. zero-filling) oder aus dem aufgenommenen Teil des k -Raums rekonstruiert werden. In dieser Arbeit wurde die von Noll et al. beschriebene *homodyne reconstruction* angewendet [71].

2.2.2 Diffusionsgewichtetes EPI

Spin-Echo EPI

Sehr starke und lange Diffusionsgradienten sind nötig, um hohe b -Werte zu erreichen. Da die Stärke der Diffusionsgradienten durch die Hardware beschränkt ist, sind Diffusionsgradienten in der Regel deutlich länger als die Bildgebungsgradienten, die beispielsweise zum Auslesen einer Linie im k -Raum benötigt werden (siehe Kapitel 2.1.3). Die Echozeit einer diffusionsgewichteten EPI Aufnahme hängt entscheidend von der Dauer der Diffusionsgradienten ab und liegt typischerweise zwischen 70 und 100 ms. Bei den allermeisten Geweben im menschlichen Körper stünde nach dieser Zeit aufgrund des FID kaum noch Signal für die Messung zur Verfügung. Deshalb kommen bei diffusionsgewichteten Aufnahmen in der Regel Spin-Echo EPI (SE-EPI) Sequenzen zum Einsatz [9]. Bei einer SE-EPI Sequenz wird während der Diffusionsgewichtung mindestens ein 180° -Refokussierpuls eingestrahlt (siehe Kapitel 2.1.6). Der folgende EPI Echozug wird so abgestimmt, dass die Aufnahme der zentralen k -Raum Linie zeitlich mit dem Spin-Echo zusammen fällt. Die Einhüllende des SE-EPI Echozuges ist daher kein FID, sondern ein Spin-Echo mit maximaler Intensität in der Mitte des k -Raums. Das Bild ist nicht T_2^* -, sondern T_2 -gewichtet und hat mehr Signal als ein einfaches EPI Bild ohne Spin-Echo mit gleicher Echozeit.

Wirbelströme

Neben dem Signalverlust durch T_2 -Zerfall sind Wirbelströme, die durch die langen Diffusionsgradienten entstehen, bei EPI Bildern ein Problem. Sie können erhebliche Verzerrungen hervorrufen [41]. Wirbelströme können zu einer Verschiebung des B_0 -Feldes führen und zusätzliche Gradienten in alle Raumrichtungen erzeugen. Diese

2 Grundlagen

zusätzlichen Gradienten werden in der Regel durch lineare Terme beschrieben, während Terme höherer Ordnung meist vernachlässigt werden können. Je nach Stärke und Richtung der Wirbelströme kommt es im Bild zu Scherung (Wirbelstrom in Frequenzkodierichtung), Verbreiterung/Verschmälerung (Wirbelstrom in Phasenkodierichtung) oder zu Verschiebung des Bildes (Verschiebung des B_0 -Feldes) oder Signalverlust (Wirbelstrom in Schicht-Richtung) [41, 3]. Eine Kombination der genannten Effekte ist ebenfalls möglich, wenn gleichzeitig Wirbelströme in unterschiedliche Raumrichtungen wirken.

Häufig werden mehrere Bilder mit unterschiedlichen Gradientenstärken (b -Werte) und unterschiedlichen Diffusionsrichtungen aufgenommen, um daraus weitere Diffusionsparameter wie etwa den Diffusionskoeffizienten zu bestimmen (siehe Kapitel 2.3). Wirbelströme verursachen dann bei jedem Bild individuelle Verzerrungen. Die diffusionsgewichteten Bilder sind nicht mehr deckungsgleich und die Berechnung der Diffusionsparameter ist beeinträchtigt. Deshalb ist es wichtig Wirbelströme möglichst zu vermeiden, beispielsweise durch die Anwendung eines Wirbelstromkompensierten Gradienten-Schemas [86] (siehe Abb. 9). Auf diese Weise bleiben die Bilder unbeeinflusst von Gradientenrichtungen und -stärken. Die Berechnung von Diffusionsparametern anhand mehrerer Bilder wird so erleichtert.

Wirbelströme sind im Allgemeinen proportional zur Gradientenstärke. Abgesehen davon ist es für die diffusionsgewichtete Bildgebung umso besser, je stärker die maximal erreichbare Gradientenstärke ist. Je stärker die Gradienten sind, umso kürzer ist die nötige Zeit für die Diffusionsgradienten bei gleichem b -Wert und damit umso kürzer die Echo-Zeit. Die T_2 -Gewichtung wird reduziert und das Signal in den Bildern verstärkt.

Signalauslöschung

Die Beschleunigung der EPI Aufnahme durch Partial Fourier (siehe Kapitel 2.2.1) kann bei einer diffusionsgewichteten Aufnahme zu komplettem Signalverlust führen [102]. Bei einer Drehbewegung oder Scherung des Objekts während der Diffusionsgewichtung entsteht im Bild eine Phase die linear vom Ort abhängt (siehe Kapitel 2.1.6). Das entspricht einer Verschiebung des Signals im k -Raum (siehe Kapitel 2.1.3). Wird das Signal in Phasenkodierichtung verschoben, kann es bei Partial Fourier leicht außerhalb des aufgenommenen Bereiches gelangen. Wenn das geschieht, ist das Signal komplett ausgelöscht und das Objekt erscheint im Bild schwarz (siehe Abb. 11).

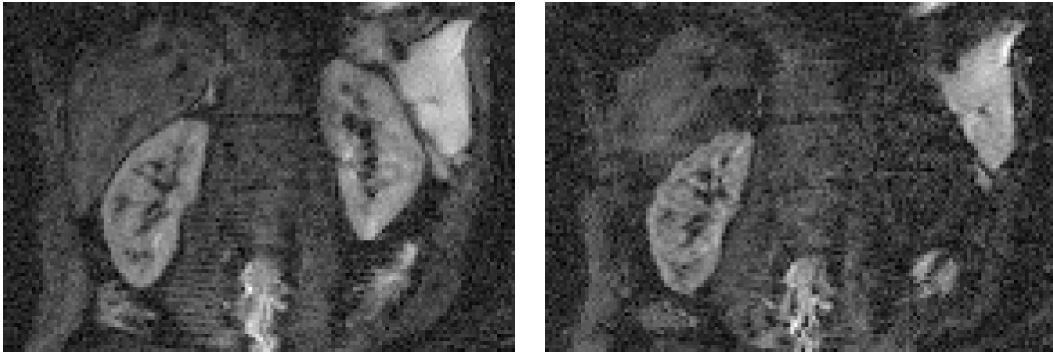


Abbildung 11: Mit Partial Fourier beschleunigte diffusionsgewichtete ($b=700 \text{ s/mm}^2$) Aufnahmen der Niere. Im linken Bild sind beide Nieren zu sehen. Im rechten Bild hat sich eine Niere während der Diffusionsgewichtung bewegt. Durch die zusätzliche Phase hat sich das Signal dieser Niere außerhalb des aufgenommenen k-Raums bewegt und das Bild bleibt am Ort der Niere dunkel.

2.2.3 Turbo-Spin-Echo

Genau wie bei EPI werden bei Turbo-Spin-Echo (TSE) mehrere Linien im k-Raum nach einem einzigen HF-Anregungspuls aufgenommen [34]. Jede k-Raum Linie wird dabei in Form eines Spin-Echos aufgenommen (siehe Kapitel 2.1.3). Durch die Aneinanderreihung von mehreren Refokussierpulsen und Spin-Echos kann der gesamte k-Raum auf einmal abgetastet werden. In der Praxis ist es nicht möglich perfekte 180° -Pulse für die Refokussierung zu erzeugen [100]. Bei jedem Refokussierpuls wird ein Teil der Transversalmagnetisierung in die Longitudinalrichtung gedreht und ein Teil der Longitudinalmagnetisierung in die Transversalebene gedreht. Die Refokussierpulse erzeugen sogenannte stimulierte Echos. Stimulierte Echos wurden nicht von Gradienten beeinflusst, die direkt vor dem jeweils erzeugenden Refokussierpuls angelegt wurden. Um bei jeder k-Raum Linie ein kohärentes Echo zu erzeugen, wird deshalb die Netto-Phasenkodierung zwischen zwei Refokussierpulsen auf Null gehalten (Abb. 12). Nach einem Refokussierpuls wird der Phasenkodiergradient für die aktuelle Linie angelegt. Dann wird diese Linie ausgelesen und anschließend die Phasenkodierung der Linie durch einen Gradienten mit umgekehrtem Vorzeichen rückgängig gemacht. So ist sicher gestellt, dass die direkten Spin-Echos und alle stimulierten Echos zu Beginn einer Zeile die gleiche (d.h. keine) Phasenkodierung besitzen. Weil die Phasenkodierung unmittelbar vor jeder Linie individuell eingestellt wird, kann theoretisch jede beliebige Reihenfolge von Phasenkodierschritten aufgenommen werden.

2 Grundlagen

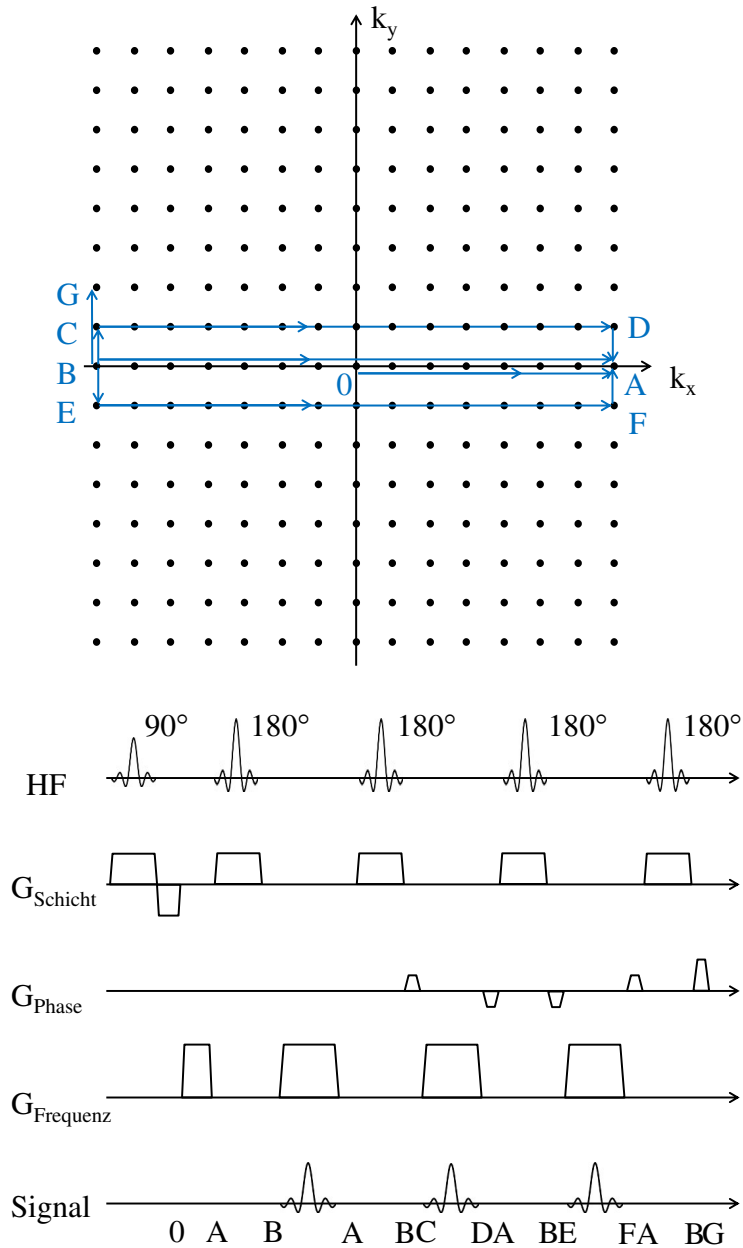


Abbildung 12: Abtastung des k -Raums bei TSE mit zentrischem Abtastschema. Nach der HF-Anregung wird als erstes die zentrale k -Raum Linie als Spin-Echo aufgenommen (0-A-B-A), siehe Kapitel 2.1.3. Anschließend wird vor jeder weiteren Linie erneut ein 180° -Refokussierpuls eingestrahlt. Unmittelbar vor dem Auslesen einer Linie wird diese mit einem Gradienten in Phasenkodierrichtung verschoben (B-C; B-E; B-G;...). Direkt nach dem Auslesen wird die Phasenkodierung durch einen Gradienten mit gleicher Fläche und umgekehrtem Vorzeichen wieder aufgehoben (D-A; F-A;...). Nacheinander werden von innen nach außen alle benötigten Linien im k -Raum aufgenommen.

2 Grundlagen

In dieser Arbeit wurde ein zentrisches Abtastschema verwendet [100]. Dabei wird zuerst die zentrale k-Raum Linie aufgenommen und anschließend Linien die zunehmend weiter entfernt vom k-Raum Zentrum liegen. Dabei wird abwechselnd eine Linie mit positiver und negativer Phasenkodierung aufgenommen. So ist bei der Messung der k-Raum Mitte, die die Kontrastinformationen enthält, am meisten Signal vorhanden. Linien weiter außen im k-Raum, die Informationen über die Auflösung im Bild enthalten, haben bei diesem Abtastschema weniger Signal aufgrund von Relaxationseffekten (siehe Kapitel 2.1.2). Bei langen Echozügen mit vielen Spin-Echos kann unter Umständen relativ viel Zeit zwischen dem Anregungspuls und dem Auslesen der letzten Linien liegen. Refokussierpulse ungleich 180° bieten hier den Vorteil, dass bei jedem Puls ein Teil der Magnetisierung in longitudinal Richtung gedreht wird und erst später als stimuliertes Echo zum Auslesen zur Verfügung steht. Während die Magnetisierung in der transversal Ebene vom relativ schnellen T_2 -Zerfall betroffen ist, bleibt die longitudinal Magnetisierung wegen relativ langer T_1 -Zeiten länger bestehen. So ist durch die stimulierten Echos auch bei später aufgenommenen Linien noch Signal vorhanden [9]. Dennoch kann es durch Relaxationseffekte zu einer Abschwächung des Signals im äußeren k-Raum kommen. Dies entspricht einer Filterung des k-Raums, wie in Kapitel 2.1.4 beschrieben, und verursacht eine Verbreiterung der Punk-Spreiz-Funktion. Letztendlich wird die tatsächliche Auflösung des Bildes dadurch verringert.

Insgesamt benötigt ein TSE Echozug deutlich länger um den kompletten k-Raum abzutasten, als ein EPI Echozug. Zwei Linien werden bei TSE mit einem zeitlich Abstand von einigen Millisekunden gemessen.

Außerdem ist zu erwähnen, dass bei einer TSE Aufnahme deutlich mehr Energie auf das untersuchte Objekt übertragen wird, als bei einer EPI Aufnahme. Während bei EPI für ein komplettes Bild nur ein einziger HF-Puls zur Anregung nötig ist, muss bei TSE für jede Linie ein zusätzlicher HF-Puls eingestrahlt werden. Damit es nicht zu einer lokalen Überhitzung des untersuchten Objekts kommt, ist die Menge der Linien, die mit TSE innerhalb einer gewissen Zeit aufgenommen werden können, durch den MR-Tomographen begrenzt.

Beschleunigung: Parallele Bildgebung

Damit beim Abtasten der äußeren Linien des k-Raums noch relevantes Signal vorhanden ist und um den Filtereffekt zu verringern, werden TSE Aufnahme oft durch Parallele Bildgebung beschleunigt [12]. Bei der Parallelen Bildgebung nimmt man nur in der Mitte des k-Raums alle Phasenkodierlinien auf. Weiter außen werden

2 Grundlagen

Linien übersprungen und z.B. nur jede zweite oder jede dritte Linie wird aufgenommen. Das entspricht effektiv einer Verkleinerung des Bildfeldes im äußeren k -Raum (siehe Kapitel 2.1.4). Zur Rekonstruktion der fehlenden Informationen im k -Raum muss das Bild mit mehreren Spulen aufgenommen werden. Jede Spule nimmt nur Signal aus einem Teil des Objekts auf und „sieht“ sozusagen nur einen Teil des Bildes. Auf dieser Grundlage können im Nachhinein die fehlenden Linien im k -Raum berechnet und das gesamte Bild rekonstruiert werden. In dieser Arbeit wurde zur Rekonstruktion das Verfahren *Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions* (GRAPPA) angewendet [30]. Für GRAPPA werden die Linien in der Mitte des k -Raums, wo alle Phasenkodierlinien aufgenommen wurden, zur Kalibrierung verwendet. Dabei wird das Signal einer Zeile in einer Spule als Linearkombination des Signals der umliegenden Zeilen von allen Spulen betrachtet. Es werden Wichtungsfaktoren bestimmt, wie das Signal einer Linie in einer Spule aus dem Signal der umliegenden Zeilen aller Spulen am besten zusammengesetzt werden kann. Mit Hilfe der Wichtungsfaktoren werden dann die fehlenden Linien im äußeren k -Raum für jede Spule rekonstruiert.

2.2.4 Diffusionsgewichtetes TSE

Wie bei EPI werden bei einer diffusionsgewichteten TSE Sequenz zwischen der HF-Anregung und dem Auslesen der ersten Linie diffusionsgewichtende Gradienten angelegt (siehe Kapitel 2.1.6). Die dabei entstehenden Wirbelströme erzeugen bei TSE im Gegensatz zu EPI keine Verzerrungen, weil die Effekte der Wirbelströme bei jedem Echo refokussiert und somit aufgehoben werden [51].

SPLICE und U-FLARE

Wie oben beschrieben wurde, kann ein Objekt durch die Diffusionsgewichtung leicht eine zusätzliche Phase ϕ erhalten (siehe Kapitel 2.1.6). Bei einer anschließenden TSE Aufnahme werden viele Refokussierpulse hintereinander eingestrahlt, die alle in die gleiche Richtung zeigen. Wenn der Refokussierpuls beispielsweise in die y -Richtung zeigt und das Signal eine Phase ϕ zur y -Richtung besitzt, dann wird diese Phase mit jedem Refokussierpuls an der y -Achse gespiegelt (also abwechselnd ϕ , $-\phi$, ϕ , $-\phi$, usw.). Da ein perfekter 180° -Refokussierpuls über die gesamte Schichtbreite praktisch nicht realisierbar ist, entstehen bei jedem Refokussierpuls auch stimulierte Echos, wie oben beschrieben. Je nachdem wann ein stimuliertes Echo erzeugt wird, hat es unterschiedlich viele Refokussierpulse erfahren und eine entsprechende Phase

2 Grundlagen

von ϕ oder $-\phi$. Die Phase von Echos, die eine gerade Anzahl an Refokussierpulsen erfahren haben, hat dabei immer ein anderes Vorzeichen als die Phase von Echos, die eine ungerade Anzahl an Refokussierpulsen erfahren haben. Effektiv werden daher alle Signalanteile senkrecht zu den Refokussierpulsen ausgelöscht, wenn sich gerade und ungerade Echos überlagern. Dann können Bewegungen während der Diffusionsgewichtung unter Umständen zu komplettem Signalverlust führen.

Damit das vermieden wird, müssen gerade und ungerade Echos bei einer diffusionsgewichteten TSE Aufnahme getrennt werden. Eine Möglichkeit dafür ist die getrennte Aufnahme der beiden Echos durch SPLICE (*split acquisition of fast spin-echo signals for diffusion imaging*) [88]. Der Dephasier-Gradient ganz zu Beginn des Echozuges bleibt bei SPLICE unverändert, aber die Dauer aller frequenzkodierenden Gradienten wird verdoppelt. Das führt dazu, dass ungerade Echos immer in der ersten Hälfte der frequenzkodierenden Gradienten refokussieren, während gerade Echos in der zweiten Hälfte der frequenzkodierenden Gradienten refokussieren. Anschließend wird aus den geraden und ungeraden Echos jeweils separat ein Bild berechnet und diese Bilder anschließend addiert. Der Vorteil von SPLICE ist, dass das gesamte Signal aufgenommen wird. Der Nachteil ist, dass die Gesamtzeit des ohnehin langen Echozuges durch die längeren Frequenzkodiergradienten nochmals erhöht wird. Das führt zu noch stärkerem Signalverlust bei den hohen Frequenzen im k-Raum und damit zu einer Verstärkung des Filter-Effekts (siehe Kapitel 2.1.4).

Alternativ zu SPLICE kann eine U-FLARE (*Ultrafast Low-Angle Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement*) Sequenz zum Einsatz kommen [72, 73]. U-FLARE trennt ebenfalls gerade und ungerade Echos, sodass es nicht zur destruktiven Überlagerung der Signale kommt. Genau wie bei SPLICE wird dafür die Gesamtfläche der Gradienten während des Echozuges verdoppelt. Der eigentliche Auslesegradient bleibt dabei unverändert. Zusätzlich wird unmittelbar vor jedem Auslesegradient ein kurzer *Spoiler*-Gradient mit hoher Amplitude angelegt. Die Fläche des Spoiler-Gradienten ist dabei genauso groß wie die Fläche des Auslesegradienten. So refokussieren immer nur die geraden Echos während des Auslesegradienten. Die ungeraden Echos werden vom Spoiler-Gradienten zerstört. Im Gegensatz zur SPLICE nimmt eine U-FLARE Sequenz also nur die Hälfte des Signals auf, aber die Gesamtdauer des Echozuges wird durch die Spoiler nur wenig verlängert. So steht den spät aufgenommenen Echos mehr Signal zur Verfügung, was den Filter-Effekt verringert (siehe oben). Zu Beginn des Echozuges sind einige Dummy-Echos nötig, bis das Signal einen Gleichgewichtszustand erreicht hat und die Aufnahme beginnt [73]. In dieser Arbeit wurde bei allen diffusionsgewichteten TSE Aufnahmen eine U-FLARE Sequenz verwendet.

2.3 Modelle für die diffusionsgewichtete Bildgebung

Für die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung werden in der Regel mehrere Bilder mit unterschiedlichen Diffusionsgewichtungen aufgenommen (siehe Kapitel 2.1.6). Dabei kann der b -Wert und die Raumrichtung, in die die Diffusionsgradienten angelegt werden, variiert werden. Je nach b -Wert und Diffusionskoeffizient verliert das Signal an Intensität (Gl. 24).

Der Diffusionskoeffizient von Wasser hängt bei freier Diffusion allein von der Temperatur ab und beträgt bei Körpertemperatur (37°C) etwa $3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [45]. Mit der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung wird aber in praktisch allen Geweben im Körper ein kleinerer Diffusionskoeffizient gemessen. Bei freier Diffusion und typischen Diffusionszeiten von beispielsweise 40 ms würden die Moleküle nach Gl. 23 im Mittel eine Strecke von $27 \mu\text{m}$ in beliebige Raumrichtungen zurück legen. Tatsächlich stoßen die Moleküle aber oft schon vorher an Zellwände und legen deshalb im Mittel eine kürzere Strecke zurück. Aufgrund dieser eingeschränkten Diffusion wird ein niedrigerer, sichtbarer Diffusionskoeffizient (engl. Apparent Diffusion Coefficient ADC) gemessen. Dieser gemessene ADC hängt entscheidend von der Zellstruktur, Größe der Zellen und der Diffusionszeit ab [60]. Je länger die Diffusionszeit ist, umso niedriger erscheint der gemessene ADC, weil sich die Moleküle trotz längerer Zeit im Mittel nicht weit fort bewegen. Durch die unterschiedlichen Zellgrößen und -strukturen im Körper zeigt der ADC einen Kontrast zwischen verschiedenen Geweben.

2.3.1 Diffusionstensorbildung

In langgestreckten Zellen, wie Muskel- oder Nervenzellen, können sich die diffundierenden Moleküle je nach Richtung unterschiedlich weit bewegen, bis sie an eine Zellwand stoßen. Wird ein Diffusionsgradient parallel zur Ausrichtung der Zellen angelegt, dann werden sich die Moleküle in diese Richtung relativ weit bewegen und ein hoher ADC wird gemessen. Senkrecht dazu stoßen die Moleküle schon früher an Zellwände und ein niedrigerer ADC wird gemessen. Innerhalb eines Bildpunktes hängt der ADC also von der Orientierung des angelegten Diffusionsgradienten relativ zur Ausrichtung der Zellen ab. Ein Diffusionstensor \mathbf{D} ist geeignet, um die unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten für verschiedene Raumrichtungen umfassend zu

2 Grundlagen

beschreiben [8].

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (27)$$

Für ungeladene Teilchen, wie Wassermoleküle, ist der Diffusionstensor symmetrisch, d.h. $\mathbf{D} = \mathbf{D}^T$. Damit lässt sich \mathbf{D} durch 6 unabhängige Parameter beschreiben: drei Diagonalelemente (D_{xx} , D_{yy} und D_{zz}), sowie drei Nicht-Diagonalelemente ($D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz} = D_{zx}$ und $D_{yz} = D_{zy}$). Mittels Eigenwertzerlegung können die Eigenvektoren (\vec{e}_1 , \vec{e}_2 und \vec{e}_3) und die Eigenwerte ($\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$) des Diffusionstensors bestimmt werden [9].

$$\mathbf{D} = (\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3) \cdot \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \cdot (\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3)^T \quad (28)$$

Wichtige rotations- und translations-invariante Eigenschaften des Diffusionstensors sind die Mittlere Diffusivität MD und die Fraktionelle Anisotropie FA_D [7]. Die Mittlere Diffusivität MD entspricht dem Erwartungswert für den Diffusionskoeffizienten über alle möglichen Raumrichtungen:

$$\text{MD} = \frac{\text{Spur}(\mathbf{D})}{3} = \frac{D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (29)$$

Die Fraktionelle Anisotropie FA_D ist ein Maß dafür, wie stark sich die Eigenwerte des Diffusionstensors voneinander unterscheiden. In einem vollkommen isotropen Medium ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) ist FA = 0. Bei absoluter Anisotropie ($\lambda_1 \gg \lambda_{2,3}$) geht FA_D gegen 1 [99].

$$\text{FA} = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \text{MD})^2 + (\lambda_2 - \text{MD})^2 + (\lambda_3 - \text{MD})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad (30)$$

Der diffusionsbedingte Signalabfall wird bei der Diffusionstensorbildung (engl. Diffusion Tensor Imaging DTI) analog zu Gl. 24 mit einer exponentiellen Funktion beschrieben [8]:

$$S = S_0 e^{-\mathbf{bD}} = S_0 e^{-b \vec{g}^T \mathbf{D} \vec{g}} \quad (31)$$

Die \mathbf{b} -Matrix einer Messung wird durch die Richtung \vec{g} bestimmt, in die die Diffusionsgradienten zeigen. Um die 7 freien Parameter in Gl. 31 zu bestimmen (S_0 und

2 Grundlagen

6 Elemente von \mathbf{D}), werden mindestens 7 Messungen mit unterschiedlichen Gradientenrichtungen benötigt. Eine Messung des Diffusionstensors umfasst deshalb in der Praxis mindestens eine Messung von $b = 0 \text{ s/mm}^2$ und 6 Raumrichtungen eines b -Werts größer 0 s/mm^2 . Da jede MR-Aufnahme von Rauschen beeinflusst ist, ist es jedoch empfehlenswert mindestens 30 gleichmäßig verteilte Gradientenrichtungen anzuwenden um MD, FA und die Hauptachse \vec{e}_1 des Diffusionstensors (zugehörig zum größten Eigenwert λ_1) präzise zu bestimmen [47]. In der Literatur gibt es viele Vorschläge, wie die Gradientenrichtungen für DTI ausgerichtet werden können [77, 95]. In dieser Arbeit wurde das von Skare et al. entworfene Schema für Gradientenrichtungen verwendet [95]. Es beruht darauf die Konditionszahl der Transformations-Matrix der Gradientenrichtungen zu minimieren.

Anwendung findet DTI vor allem in Geweben mit anisotroper Mikrostruktur, wie z.B. im Gehirn [80], im Rückenmark [25], im Herz [85] oder in der Niere [87].

2.3.2 Intravoxel Incoherent Motion

Le Bihan et al. [61, 10] berücksichtigten erstmals den Einfluss der Perfusion auf die diffusionsgewichtete Bildgebung. In biologischem Gewebe befinden sich Kapillaren, in denen das Blut zirkuliert. Diese Kapillaren sind verzweigt und gebogen, sodass die Mikrozirkulation des Blutes innerhalb eines Voxels wie eine zufällige Bewegung erscheint, ähnlich wie die Diffusion. Die vielen, kleinen Kapillaren mit ihren unterschiedlichen Orientierungen und Biegungen erzeugen innerhalb eines Voxels eine inkohärente Bewegung des Blutes (engl. Intravoxel Incoherent Motion IVIM). Diese Bewegung erzeugt wie die echte Diffusion einen Signalabfall, wenn eine Diffusionsgewichtung angelegt wird. Der Signalabfall aufgrund von Perfusion ist dabei deutlich stärker als aufgrund von Diffusion, weil sich das Blut in den Kapillaren deutlich schneller bewegt als diffundierende Moleküle. Um den Effekt der Perfusion zu berücksichtigen, wird Gl. 24 wie folgt erweitert [61]:

$$S = S_0 e^{-bD} [(1 - f) + fF] \quad (32)$$

S_0 steht hier wieder für die Signalintensität ohne Diffusionsgewichtung, f ist der Perfusionsanteil des Signals und F der Abschwächungsfaktor aufgrund von Mikrozirkulation. F hängt vom Aufbau der Kapillaren und der Geschwindigkeit des Blutes ab. Für die diffusionsgewichtete Bildgebung sind insbesondere zwei Grenzfälle interessant [61].

Im ersten Fall ändert das Blut während der Diffusionsgewichtung mehrmals seine

2 Grundlagen

Richtung (mindestens vier Mal). Diese Bewegung erscheint von außen so zufällig wie die Diffusion und wird daher auch Pseudo-Diffusion genannt [61]. F wird dann als Exponentialfunktion mit einem sogenannten Pseudo-Diffusionskoeffizienten D^* beschrieben:

$$F = e^{-bD^*} \quad (33)$$

Wegen der deutlich höheren Flussgeschwindigkeit des Blutes im Vergleich zur Diffusion ist D^* viel größer als D . Bei hohen b -Werten ist daher Signal des Blutes extrem reduziert und trägt praktisch nicht mehr zum Gesamtsignal S bei.

Im zweiten Fall ändert das Blut während der Diffusionsgewichtung die Bewegungsrichtung überhaupt nicht [61]. Dafür müssen entweder die Kapillaren sehr lange gerade Abschnitte haben oder das Blut sehr langsam fließen. Unter der Annahme von Pfropfenströmung (engl. plug flow) mit Geschwindigkeit v und gleichmäßiger Verteilung der Orientierung aller Kapillaren ergibt sich:

$$F = \left| \frac{\sin(\gamma \cdot m_1 \cdot v)}{\gamma \cdot m_1 \cdot v} \right| \quad (34)$$

m_1 steht hier für das erste Gradientenmoment, welches aus der Bewegungskodierung bekannt ist (siehe Kapitel 2.1.5). In der Literatur wird häufig angenommen, dass der erste Grenzfall gilt und Gl. 33 angewendet werden kann [53, 6], obwohl es Hinweise gibt, dass dies zumindest in einigen Organen wie Leber und Bauchspeicheldrüse nicht zutreffend ist [103].

Im ersten Grenzfall wird das Gesamtsignal durch eine bi-exponentielle Kurve mit drei freien Parametern beschrieben: D, f und D^* .

$$S = S_0 e^{-bD} [(1 - f) + f e^{-bD^*}] \quad (35)$$

Ein gleichzeitiger Fit aller drei Parameter ist wegen des Rauschens in den Messungen meist ungenau. Deshalb werden die Parameter häufig in zwei Schritten bestimmt [94, 20, 78]. Im ersten Schritt wird nur das Signal bei hohen b -Werten (typischerweise $b \geq 200 \text{ s/mm}^2$) verwendet, bei dem der Pseudo-Diffusionanteil nicht mehr zum Signal beiträgt. Daraus kann D bestimmt werden. Aus dem Achsenschnittpunkt ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) der gefitteten Kurve und dem tatsächlich gemessenen Signal S_0 wird der Parameter f ermittelt. Im zweiten Schritt werden alle Messungen mit allen b -Werten für den Fit verwendet. D und f sind bereits bekannt und werden aus dem ersten Schritt übernommen. Nur D^* wird im zweiten Schritt gefittet. Die so

2 Grundlagen

bestimmten Werte für D , f und D^* sind robuster gegen Rauschen als ein direkter Fit aller drei Parameter.

In der Niere kommt zur Mikrozirkulation des Blutes noch der Fluss des Harns in den Nierenkanälchen hinzu (siehe Kapitel 2.4). Bei IVIM Untersuchungen der Niere wurde festgestellt, dass der Parameter f (Gl. 32) sowohl von der Durchblutung [105], als auch von der momentanen Filterleistung der Niere abhängt [94]. Eine genaue Unterscheidung, wie stark Perfusion und Harnfluss jeweils zu f beitragen, ist schwierig. Im Kontext dieser Arbeit wird der Parameter f im IVIM Modell daher als Flussanteil bezeichnet und umfasst sowohl Blutfluss, als auch Harnfluss.

2.4 Aufbau und Funktionsweise der menschlichen Niere

Für gewöhnlich besitzt jeder Mensch zwei Nieren, die vielfältige Aufgaben im Körper übernehmen. Sie filtern Stoffwechselprodukte und Gifte aus dem Blut heraus und leiten diese als Urin aus dem Körper hinaus. Dabei wird dem Blut Wasser entzogen, wodurch die Nieren den Wasserhaushalt des Körpers regulieren. Außerdem werden in der Niere verschiedene Hormone, sowie Glukose gebildet. Ein wichtiges in den Nieren gebildetes Hormon ist das Renin, welches den Blutdruck beeinflusst. Eine umfangreiche Beschreibung von Aufbau, Funktionsweise und Krankheiten der Niere ist in [4] zu finden.

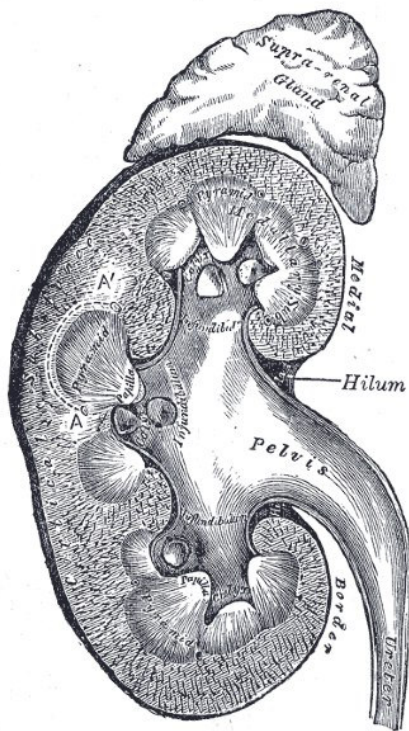


Abbildung 13: Aufbau der Niere mit Nebenniere nach [29]. Am oberen Pol der Niere befindet sich die Nebenniere (lat. *Glandula suprarenalis*, engl. *Supra-renal gland*). Die Niere selbst ist nach außen von der Nierenrinde (lat./engl. *Cortex*) umgeben und enthält im Inneren das pyramidenförmige Nierenmark (lat./engl. *Medulla*). Am Nierenbecken (lat./engl. *Pelvis*) läuft der gefilterete Harn zusammen und wird über den Harnleiter (lat./engl. *Ureter*) zur Blase geleitet.

Aufbau

Abbildung 13 zeigt schematisch den Aufbau der menschlichen Niere. Nach außen hin ist die Niere von der Nierenrinde (lat. *Cortex*) umgeben, während sich im Inneren das Nierenmark (lat. *Medulla*) befindet. Das Nierenmark läuft pyramidenförmig nach Innen in die Nierenkelche zusammen, die sich dann im Nierenbecken vereinen. Der Harnleiter (lat. *Ureter*) führt vom Nierenbecken in die Blase.

Jede Niere wird über eine eigene Arterie (lat. *Arteria renalis*) mit Blut versorgt. Diese führt am Hilum in die Niere hinein und spaltet sich dann in immer kleinere

2 Grundlagen

Gefäße auf, bis das Blut in radial gefächerten Kapillaren in die Nierenrinde und weiter in das Nierenmark geleitet wird. Von dort wird das Blut in langgestreckten, relativ gerade verlaufenden Venen wieder gesammelt und über die Nierenvene (lat. Vena renalis) abgeführt.

An den oberen Polen der Niere befinden sich die Nebennieren, in denen diverse Hormone gebildet werden.

Funktionsweise

Die kleinste funktionelle Einheit einer Niere heißt Nephron. Jedes Nephron besteht aus einem Nierenkörperchen (Malpighi-Körperchen, lat. corpusculum renale) in der Nierenrinde und dem anknüpfenden Nierenkanälchen (lat. Tubulus), welches sich bis ins Nierenmark fortsetzt (siehe Abb. 14). Im Nierenkörperchen wird der Primärharn aus dem Blut gefiltert [4]. Dieser fließt anschließend durch das Nierenkanälchen und wird dort konzentriert. Mehrere Nierenkanälchen laufen in einem Sammelrohrsystem zusammen und leiten den konzentrierten Endharn in Richtung des Nierenbeckens weiter. Von dort fließt der Harn über den Harnleiter in die Blase.

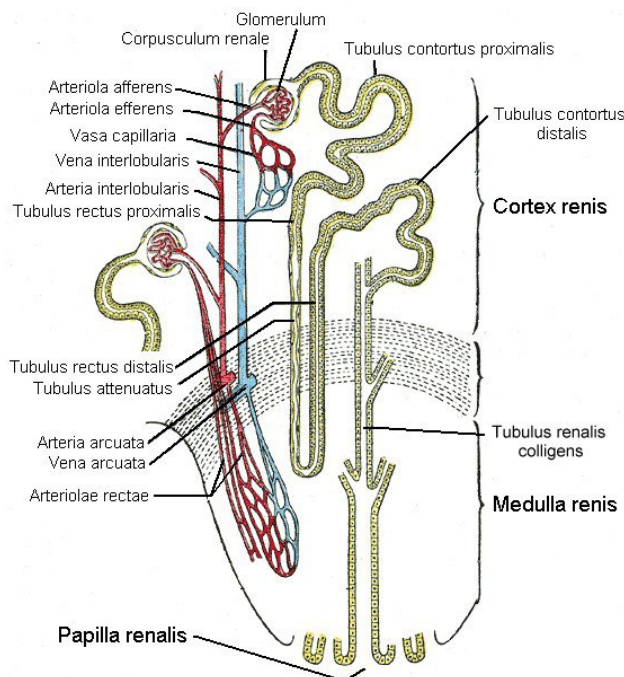


Abbildung 14: Nephron als funktionelle Einheit der Niere nach [29]. In den Nierenkörperchen (lat. corpusculum renale) wird das Blut gefiltert. Der Primärharn fließt von dort durch lange Nierenkanälchen (lat. tubulus) und wird konzentriert. Mehrere dieser Tubuli münden in ein gemeinsames Sammelrohr (lat. tubulus renalis colligens), welches den Harn sammelt und in Richtung Nierenbeckens weiterleitet.

3 Motivation

3.1 Intravoxel gerichteter Fluss - Bildgebung

Häufig wird in der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung der sichtbare Diffusionskoeffizient ADC des mono-exponentiellen Diffusionsmodells dargestellt [64] (siehe auch Kapitel 2.3). Anhand des ADC können Läsionen wie Zysten oder Nieren von normalem Nierengewebe unterschieden werden [22]. Der Absolutwert des ADC hängt allerdings von den gemessenen b -Werten ab [50], wodurch ein Vergleich von Studien, die unterschiedliche b -Werte verwenden, schwierig wird. Die Änderung des ADC je nach den verwendeten b -Werten, kann durch Mikrofluss im Gewebe erklärt werden, der eine weitere Bewegungsart neben der Diffusion darstellt. Das Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Modell berücksichtigt diesen Mikrofluss (siehe Kapitel 2.3.2) und ermöglicht so, die Unterscheidung verschiedener Nierentumore [19].

Bei der ebenfalls häufig verwendeten Diffusionstensorbildgebung DTI wird nicht zwischen zwei unterschiedlichen Bewegungsarten (Mikrofluss und Diffusion) unterschieden (siehe Kapitel 2.3.1). Der Vorteil von DTI gegenüber IVIM ist, dass der Diffusionskoeffizient als potentiell anisotroper Tensor dargestellt wird. So kann die Richtungsabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten beispielsweise aufgrund von langgestreckten Zellen erfasst werden. In neueren Studien wird DTI nicht mehr nur zur Untersuchung des Gehirns eingesetzt, sondern zunehmend auch für die Darstellung von Organen im Bauchraum, wie etwa der Niere [56, 18, 57]. Lanzman et al. entdeckten, dass die Fraktionelle Anisotropie des Diffusionstensors FA_D mit der Nierenfunktion korreliert [56]. Bei transplantierten Nieren, die nicht richtig funktionieren, ist FA_D reduziert. Allerdings konnte gezeigt werden, dass FA_D in der Niere sowohl von Flüssigkeitszufuhr und Blutfluss abhängt [35, 94], als auch von der Wahl der b -Werte [50, 106]. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass FA_D ähnlich wie der ADC vom Fluss in der Niere abhängt. Die Berücksichtigung des Flussanteils könnte es möglich machen, Flusseffekte und echte Diffusion bei DTI der Niere zu unterscheiden.

Die Modelle IVIM und DTI haben beide ihre Vorteile, aber berücksichtigen jeweils nur Teilaspekte der diffusionsgewichteten Daten. Um die Vorteile von DTI und IVIM in einem Modell zu verbinden, wurde ein Modell entwickelt, das das diffusionsgewichtete Signal in der Niere umfassend beschreibt. Dieses Modell berücksichtigt sowohl die Anisotropie der Diffusion, als auch die Existenz von Mikrofluss und dessen potentieller Anisotropie. Das neue Modell wird daher als Intravoxel gerichteter

3 Motivation

Fluss Modell (engl. IntraVoxel Oriented Flow IVOF) bezeichnet. Ziel der Studie war es zu zeigen, dass mit einem richtungsabhängigen Flussanteil diffusionsgewichtete Daten in der Niere passend beschrieben werden können. Dazu wurde das IVOF Modell bei 13 gesunden Probanden angewendet und mit DTI und IVIM verglichen. Zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit sind die Ergebnisse dieses Abschnitts zur Veröffentlichung bei der Zeitschrift *NMR in Biomedicine* akzeptiert.

3.2 Diffusionsbildgebung mit verschiedenen m_1 - Werten

Schon zu Beginn der Anwendung der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung hat man festgestellt, dass Bewegungen des untersuchten Objekts und Flüsse im Objekt einen erheblichen Einfluss auf diffusionsgewichtete Bilder haben. Bereits 1988 erweiterte Le Bihan [61] die mono-exponentielle Diffusionsgleichung um einen Dämpfungsfaktor F für das Signal von fließenden Spins und bezeichnete dies als Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Modell (siehe Kapitel 2.3.2 Gl. 32). Häufig wird angenommen, dass der Faktor F analog zur reinen Diffusion mit einer Exponentialfunktion beschrieben werden kann (siehe Gl. 33). IVIM wird deshalb oft als bi-exponentielles Modell bezeichnet. Die Voraussetzung um F mit einer Exponentialfunktion zu beschreiben, ist jedoch komplette zeitliche Inkohärenz der Bewegung. Das ist laut Le Bihan dann gegeben, wenn die fließenden Spins während der Diffusionszeit im Mittel wenigstens vier Mal ihre Richtung ändern [61].

Das Signal von fließenden Spins, die sich während der Diffusionsgradienten tatsächlich zeitlich inkohärent bewegen, sollte unabhängig von der Bewegungsempfindlichkeit m_1 der Diffusionsgradienten sein (siehe Kapitel 2.1.5). Wenn die Signalstärke andererseits von m_1 abhängt, dann bewegt sich zumindest ein Teil der fließenden Spins zeitlich kohärent. Zeitliche Kohärenz bedeutet dabei, dass die Spins während der Diffusionszeit ihre Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung nicht ändern. Das Signal von zeitlich kohärent bewegten Spins kann in einer flusskompensiert diffusionsgewichteten Messung rephasiert und dadurch wiederhergestellt werden.

Maki und Johnson benutzten ein bewegungskompensiertes Gradientenschema (siehe Kapitel 2.1.5) für die diffusionsgewichtete Bildgebung von Organen im Bauchraum [68, 46]. Solch eine Messung ist stabil gegen Herz-, Atem- und andere unwillkürliche Bewegungen. Sie stellten fest, dass auch das Signal von Mikroblutfluss in Gewebe bei einer solchen Messung im Gegensatz zu einer Messung mit hoher Bewegungsempfindlichkeit wiederhergestellt wird. Es entsteht ein Kontrast zwischen diffusionsgewichteten Bildern mit gleichem b -Wert und unterschiedlicher Bewegungsempfindlichkeit [68, 46]. Das bedeutet, dass der Blutfluss für die Dauer der diffusionsgewichtenden Gradienten teilweise zeitlich kohärent ist. Die Bewegungsempfindlichkeit der Diffusionsgradienten hat also einen Einfluss auf die gemessene Signalstärke.

Neuere Forschungsergebnisse von Wetscherek et al. [103] zeigen ebenfalls, dass Blutfluss in Leber und Bauchspeicheldrüse innerhalb typischer Diffusionszeiten (40 ms bis 100 ms) nicht komplett zeitlich inkohärent ist, sondern dass das Signal zum Teil rephasierbar ist. Der Fluss ist in diesen Organen aber auch nicht ausschließlich ko-

3 Motivation

härent, denn nicht das komplette Flussignal konnte rephasiert werden. Im Gehirn wurde ebenfalls nachgewiesen, dass der Flussanteil des Signal mit bewegungskompensierten Diffusionsgradienten im Gegensatz zu bewegungsempfindlichen Gradienten wiederhergestellt werden kann [2].

Es stellt sich daher die Frage, wie genau das zeitlich kohärente Flussignal von der Bewegungsempfindlichkeit m_1 der Diffusionsgradienten abhängt. Le Bihan beschrieb das Flussignal unter der Annahme von Pfropfenströmung und isotroper Verteilung der Gefäßorientierung [61]. Dabei bewegen sich alle Spins mit der gleichen Geschwindigkeit v_0 und gleichverteilt in alle möglichen Raumrichtungen. Die Abschwächung des Signals gegenüber dem Signal S_0 ohne Diffusionsgewichtung folgt in diesem Fall einer sinc-Funktion (siehe Referenz [61] Gl. A5).

$$F = |\text{sinc}(\gamma m_1 v_0)| \quad (36)$$

Eine Taylor-Reihen-Entwicklung für kleine m_1 in zweiter Ordnung um den Punkt $m_1 = 0$ für Gl. 36 ergibt:

$$F = 1 - \frac{1}{6}\gamma^2 v_0^2 \cdot m_1^2 + \mathcal{O}(m_1^3) \quad (37)$$

Abdullah et al. haben mit einem anderen Flussmodell anisotropes Gewebe beschrieben [1]. In diesem Modell sind die Geschwindigkeiten normalverteilt und alle Spins bewegen sich in die gleiche Richtung. Die Dämpfung des Signals hängt dabei vom Winkel θ zwischen der Flussrichtung und den Diffusionsgradienten ab (siehe Referenz [1] Gl. 6).

$$F = \left| e^{-\frac{1}{2}\gamma^2 c^2 v_m^2 \cos^2(\theta) m_1^2} \cdot e^{-i\gamma m_1 v_m \cos(\theta)} \right| \quad (38)$$

c ist hierbei ein Proportionalitätsfaktor zwischen der mittleren Flussgeschwindigkeit v_m und der Standardabweichung der Geschwindigkeitsverteilung. Eine Entwicklung von Gl. 38 in zweiter Ordnung von m_1 um den Punkt $m_1 = 0$ ergibt:

$$F = 1 - \frac{1}{2}\gamma^2 c^2 v_m^2 \cos^2(\theta) \cdot m_1^2 + \mathcal{O}(m_1^3) \quad (39)$$

In der Niere wird der Primärharn in sehr feinen Nierenkanälchen transportiert, die mikroskopisch alle in eine ähnliche Richtung zeigen (siehe Kapitel 2.4). Ein einfaches Modell zur Beschreibung des Flusses in den Nierenkanälchen ist daher laminarer Fluss in einem Zylinder. Die Nierenkanälchen sind sehr klein und die Fließgeschwin-

3 Motivation

digkeit ist relativ langsam, sodass laminarer Fluss angenommen werden kann [44]. In einem Zylinder mit Radius R und laminarem Flussprofil hängt die Geschwindigkeit v der Flüssigkeit vom Abstand r der Flüssigkeit zur Zylinderachse. In der Mitte des Zylinders ist die maximale Geschwindigkeit v_{max} zu finden.

$$v(r) = v_{max} \left(1 - \frac{r^2}{R^2}\right), \quad (40)$$

wobei gilt, dass $0 \leq r \leq R$. Nach Gl. 22 ergibt sich die Phase der Spins in Abhängigkeit von ihrer Geschwindigkeit und nun auch abhängig vom Winkel θ zwischen den Diffusionsgradienten und der Bewegungsrichtung

$$\phi(r, \theta) = \gamma m_1 v(r) \cos(\theta) \quad (41)$$

Die Häufigkeit ρ_v , mit der jede Geschwindigkeit v innerhalb des Zylinders vorkommt, entspricht dem Umfang eines Kreises mit Radius r bei der die Geschwindigkeit auftritt.

$$\rho_v(r) = 2\pi r \quad (42)$$

Die Abschwächung des Flussanteils ergibt sich damit zu:

$$\begin{aligned} F &= \left| \int_0^R \rho(r) e^{i\phi(r)} dr \right| / \left| \int_0^R \rho(r) dr \right| \\ &= \left| \int_0^R 2\pi r \cdot e^{i\gamma m_1 \cos(\theta) v(r)} dr \right| / \left| \int_0^R 2\pi r dr \right| \\ &= \left| \frac{-1 + e^{i\gamma m_1 \cos(\theta) v_{max}}}{\gamma m_1 \cos(\theta) v_{max}} \right| \end{aligned} \quad (43)$$

Für kleine m_1 kann Gl. 43 als Taylor-Reihe um den Punkt $m_1 = 0$ in zweiter Ordnung wie folgt entwickelt werden:

$$F = 1 - \frac{1}{24} \gamma^2 v_{max}^2 \cos^2(\theta) \cdot m_1^2 + \mathcal{O}(m_1^3) \quad (44)$$

Gl. 44 beschreibt das Signal in Abhängigkeit von m_1 für Gefäße mit laminarer Geschwindigkeitsverteilung. In diesem Fall bewegen sich alle Spins in die gleiche Richtung, allerdings mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten.

Bei allen drei Modellen (isotrope Propfenströmung, anisotrop normalverteilte Geschwindigkeiten, anisotroper laminarer Fluss) wird in der Taylor-Entwicklung für kleine m_1 (Gl. 37, 39 und 44) das selbe Schema sichtbar. Das Signal um den Punkt

3 Motivation

$m_1 = 0$ folgt einer nach unten geöffneten Parabel:

$$F = 1 - \alpha \cdot m_1^2 \quad (45)$$

Der Vorfaktor α hängt vom Modell ab, welches die Verteilung der Flussgeschwindigkeiten beschreibt (siehe Gl. 37, 39 und 44). Für die beiden anisotropen Modelle (normalverteilte Geschwindigkeiten und laminares Flussprofil) hängt die Signalstärke von der Richtung der Diffusionsgradienten ab (siehe Gl. 39 und 44). Bei diesen beiden Modellen gilt:

$$F = 1 - \alpha_{\parallel} \cos^2(\theta) \cdot m_1^2, \quad (46)$$

wobei der Faktor α_{\parallel} erneut modellabhängig ist.

Bisherige Studien haben vor allem den Signalunterschied zwischen bewegungskompensierter ($m_1 = 0$) und einer bewegungsempfindlichen ($m_1 > 0$) Diffusionsgewichtung untersucht [2, 68, 103]. In diesem Teil der Arbeit wurde untersucht, ob das Flusssignal in der Niere zeitlich kohärent, also rephasierbar, ist und ob dieser Effekt gegebenenfalls Anisotropie aufweist. Dafür wurde der Signalverlauf des diffusionsgewichteten Signals für mehrere unterschiedliche m_1 bei gleichem b -Wert untersucht. Es wurden b -Werte $\geq 250 \text{ s/mm}^2$ verwendet, von denen häufig angenommen wird, dass das Flusssignal dort vernachlässigbar klein ist. Ein Diffusionsschema wurde entwickelt und implementiert, mit dem es möglich ist die Bewegungsempfindlichkeit m_1 bei gegebenem b -Wert individuell einzustellen.

3.3 Vergleich von EPI und TSE für diffusionsgewichtete Bildgebung

In der Regel werden Echo Planar Imaging (EPI) Sequenzen für die Aufnahme von diffusionsgewichteten MR-Bildern verwendet [48, 97]. Der Hauptgrund dafür ist die schnelle Aufnahmegeschwindigkeit von EPI. Mit EPI kann ein komplettes Bild nach nur einer HF-Anregung aufgenommen werden (siehe Kapitel 2.2.1). Der Vorteil ist, dass solche Aufnahmen kaum durch Bewegungen beeinflusst werden können. Andererseits zeigen EPI Bilder häufig Verzerrungen und Artefakte. Signalausfall, chemische Verschiebungsartefakte und Verzerrungen an Suszeptibilitätsgrenzen zwischen Luft und Gewebe sind typisch für EPI Bilder [42, 67]. Im Bauchraum treten Verzerrungen vor allem in der Nähe des gasgefüllten Darms auf.

Bei der diffusionsgewichteten Bildgebung werden starke Gradienten verwendet, um den gewünschten Kontrast zu erzeugen. Durch diese Gradienten können Wirbelströme entstehen, die die EPI Bildqualität weiter herabsetzen [48, 63]. Weitere EPI Artefakte wie das lineare Geisterbild oder das N/2-Geisterbild wurden bereits in Kapitel 2.2.1 beschrieben. Aufwändige Korrekturen sind nötig, um solche Artefakte im Nachhinein zu korrigieren [89, 107]. Sind diese Korrekturen nicht perfekt, bleiben Bildfehler erhalten.

Wegen all dieser möglichen Artefakte und Bildfehler ist eine alternative Aufnahmemethode zu EPI wünschenswert, die unverzerrte und artefaktfreie Bilder liefert. Turbo-Spin-Echo (TSE), auch bekannt als Fast-Spin-Echo (FSE), ist eine solche Methode (siehe Kapitel 2.2.3). Eine TSE Sequenz ist nicht anfällig für Verzerrungen aufgrund von chemischer Verschiebung oder Magnetfeldinhomogenitäten. TSE kann ein komplettes, artefaktfreies Bild nach einer einzelnen HF-Anregung aufnehmen. Der Nachteil ist, dass TSE wegen der vielen benötigten Refokussierpulse deutlich langsamer als EPI ist und damit anfälliger für Bewegungsartefakte und T_2 -Blurring (siehe Kapitel 2.1.4). Trotzdem wurde TSE bereits erfolgreich für diffusionsgewichtete Bildgebung verwendet. So wurden beispielsweise unverzerrte ADC-Karten der Prostata aufgenommen [55] oder aktives von nekrotischem Gewebe in Retinoblastom-Tumoren unterschieden [28]. Jin et al. konnten zeigen, dass Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Messungen an der Niere bei 1,5 T mit TSE möglich sind [43]. Diffusionstensorbildgebung (DTI) am Gehirn wurde von Sigmund et al. bei 7 T mit TSE durchgeführt [93].

In diesem Abschnitt der Arbeit sollte untersucht werden, ob sich TSE für DTI und IVIM an der Niere bei 3 T eignet. Die Ergebnisse von TSE wurden dabei mit

3 Motivation

denen einer gewöhnlichen diffusionsgewichteten EPI Sequenz verglichen. Vor- und Nachteile der beiden Methoden werden diskutiert. Die Ergebnisse dieses Teils der Arbeit wurden teilweise bereits auf Konferenzen [36, 37] vorgestellt und sind zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit bei der Zeitschrift für Medizinische Physik zur Veröffentlichung eingereicht.

4 Methoden

Alle Untersuchungen die im Rahmen dieser Arbeit an gesunden Probanden durchgeführt wurden, sind durch die Ethik-Kommission der Universität Würzburg genehmigt worden. Alle Untersuchungen wurden in Rückenlage an einem klinischen 3 T Tomographen mit maximaler Gradientenstärke von 80 mT/m durchgeführt (PRISMA, Siemens Healthcare, Erlangen). Zur Aufnahme wurden eine 18-Kanal Körperspule und eine 32-Kanal Rückenspule verwendet. Alle Probanden wurden vor der Untersuchung über die Messungen aufgeklärt und haben schriftlich ihr Einverständnis gegeben. Sämtliche Auswertungen und Berechnungen wurden mit der Software MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick, MA, USA) durchgeführt.

4.1 Intravoxel gerichteter Fluss - Bildgebung

4.1.1 Biophysikalische Bedeutung von richtungsabhängigem Fluss

Betrachten wir ein Voxel, durch das ein einzelnes gerades Gefäß verläuft (Abb. 15 a). Nehmen wir an, dass der Fluss in diesem Gefäß relativ schnell ist, während im Rest des Voxels eher langsame isotrope Diffusion herrscht. Der Fluss in kleinen Gefäßen ist laminar [104]. Das bedeutet, dass Blut in der Nähe der Gefäßwand langsamer fließt, als in der Mitte des Gefäßes. In der Zeit, während der ein Diffusionsgradient angelegt ist, bewegen sich die fließenden Spins deshalb unterschiedlich weit, je nachdem wo sie sich im Gefäß befinden und welche Geschwindigkeit dort auftritt. Wird bei einer diffusionsgewichteten Aufnahme der Diffusionsgradient parallel zu dem Gefäß angelegt (G_{\parallel}), dann würde das Signal der fließenden Spins aufgrund ihrer unterschiedlichen Geschwindigkeiten dephasieren (Abb. 15 a). Eine IVIM Aufnahme mit der Gradientenrichtung G_{\parallel} würde den Flussanteil f_{\parallel} als Anteil der fließenden Spins am Gesamtsignal bestimmen. Würde der Diffusionsgradient hingegen senkrecht zur Ausrichtung des Gefäßes angelegt werden (G_{\perp}), dann würden das Signal der fließenden Spins nicht dephasiert werden, weil sich dann kein fließender Spin in Richtung des Diffusionsgradienten bewegt. Der gemessene, sichtbare Flussanteil bei dieser IVIM-Aufnahme f_{\perp} wäre Null. Die fließenden Spins würden dann immer zum Signal beitragen, unabhängig von der Stärke der Diffusionsgradienten bzw. unabhängig vom b -Wert. Die Menge an fließenden Spins ist natürlich unabhängig von der Richtung der angelegten Diffusionsgradienten. Spins die sich ausschließlich senkrecht zu einem angelegten Diffusionsgradienten bewegen, werden jedoch keine bewegungsabhängige Phase erhalten. Ihr Signal wird daher nicht dephasiert, d.h.

verringert. Die Betrachtung eines einzelnen Gefäßes mit laminarem Fluss zeigt, dass der sichtbare Flussanteil f_s eines Voxels durchaus von der Richtung der angelegten Diffusionsgradienten abhängen kann.

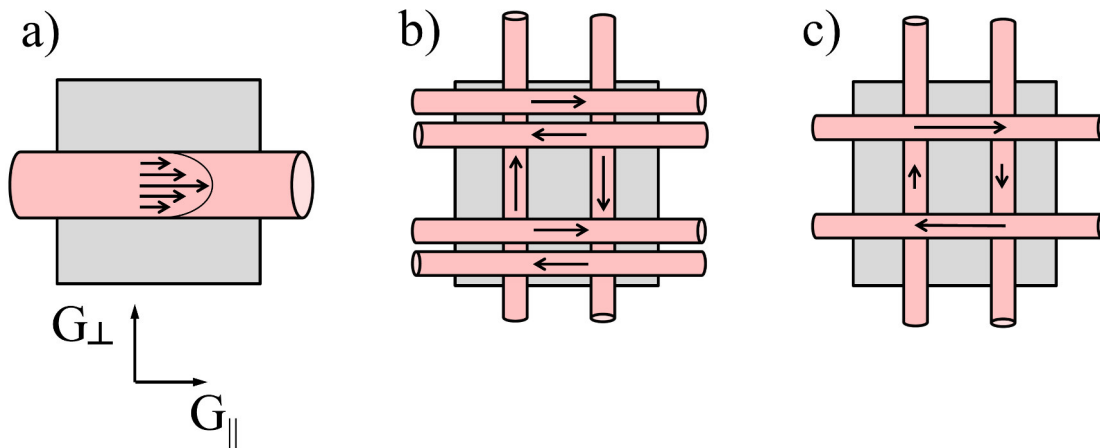


Abbildung 15: Ein sichtbarer, richtungsabhängiger Flussanteil f_s kann anhand eines einzelnen, geraden Gefäßes mit laminarem Flussprofil erklärt werden (a). Wenn der Fluss in kleinen Gefäßen laminar ist, dann bewegt sich Blut in der Mitte des Gefäßes schneller als am Rand des Gefäßes. Werden bei einer IVIM Aufnahme die Diffusionsgradienten parallel zu diesem Gefäß ausgerichtet (G_{\parallel}), dann würde das Signal der fließenden Spins dephasiert werden, weil sie sich unterschiedlich weit in Richtung des Gradienten bewegen. Der sichtbare Flussanteil entspricht in diesem Fall dem tatsächlichen Signalanteil fließender Spins, z.B. 10 Prozent. Ein Diffusionsgradient der senkrecht zu dem Gefäß angelegt wird (G_{\perp}), würde die fließenden Spins unverändert lassen, weil sie sich dann nicht in Richtung des Gradienten bewegen. Der sichtbare Flussanteil f_s wäre in diesem Fall Null. Der gemessene Wert für f_s hängt also von der Orientierung der Diffusionsgradienten relativ zur Ausrichtung des Gefäßes ab. Bei der Messung von echtem Gewebe befinden sich normalerweise viele Gefäße in einem Voxel. Wenn diese Gefäße eine Vorzugsrichtung haben, dann wird f_s ebenfalls anisotrop erscheinen (b). Wenn die Gefäße hingegen keine Vorzugsrichtung haben, aber die mittlere Flussgeschwindigkeit in verschiedene Richtungen unterschiedlich hoch ist, dann wird der Pseudo-Diffusionskoeffizient D^* anisotrop erscheinen (c).

Häufig sind viele kleine Gefäße (in der Niere auch Nierenkanälchen) in einem Voxel vorhanden, die in verschiedene Richtungen verlaufen und alle zum Flussanteil f beitragen (Abb. 15 b und c). Mit Hilfe des Pseudo-Diffusionskoeffizienten D^* kann das Signal von fließenden Spins bei einer diffusionsgewichteten Aufnahme beschrieben werden (siehe Kapitel 2.3.2). D^* ist proportional zum Quadrat der mittleren Flussgeschwindigkeit der Spins. Anisotropes D^* würde daher bedeuten, dass sich

4 Methoden

die Flüssigkeit, egal ob Blut in den Kapillaren oder Harn in den Nierenkanälchen, schneller entlang einer Vorzugsrichtung bewegt, als senkrecht dazu (siehe Abb. 15 c). Wenn die Gefäße bzw. Nierenkanälchen insgesamt eine Vorzugsrichtung aufweisen, dann erscheint f anisotrop, wie Abb. 15 b zeigt. Die mittlere Geschwindigkeit ist in allen Gefäßen gleich groß. D^* erscheint daher isotrop. Es sind aber mehr Gefäße in Richtung G_{\parallel} ausgerichtet, als in Richtung G_{\perp} , sodass f anisotrop erscheint. Ein anderer Fall ist in Abb. 15 c dargestellt. Gleich viele Gefäße zeigen in Richtung G_{\parallel} und G_{\perp} , sodass f isotrop erscheinen wird. Die mittlere Geschwindigkeit ist jedoch höher in Richtung G_{\parallel} , als in Richtung G_{\perp} . D^* ist also anisotrop.

Die Kanälchen in der Niere sind trichterförmig angeordnet. Das bedeutet, dass Kanälchen, die nah beieinander liegen, tatsächlich in ähnliche Richtungen zeigen, während senkrecht dazu keine Kanäle verlaufen.

Diese Beispiele zeigen, dass D^* und f theoretisch unabhängig voneinander anisotrop oder isotrop sein können. In Abb. 16 ist das Signal einer IVIM Aufnahme dargestellt, wenn der Fluss in einem Voxel eine Vorzugsrichtung hat. Je nachdem ob f oder D^* anisotrop ist, nimmt das Signal einen unterschiedlichen Verlauf.

4.1.2 Theorie Intravoxel gerichteter Fluss

Im IVIM Modell wird das diffusionsgewichtete Signal mit zwei Anteilen beschrieben, fließenden Spins und diffundieren Spins (siehe Kapitel 2.3.2). Es ist bisher nicht eindeutig geklärt, wie stark Blutfluss und Harnfluss jeweils zum Signal der fließenden Spins in der Niere beitragen. Das oft verwendete bi-exponentielle IVIM Modell sei hier noch einmal genannt (vgl. Gl. 35):

$$S = S_0 e^{-bD} [(1 - f) + f e^{-bD^*}] \quad (47)$$

Bei der Diffusionstensorbildung (DTI) wird der Diffusionstensor \mathbf{D} als symmetrischer 3×3 Vektor dargestellt (vgl. Gl. 28).

$$\mathbf{D} = (\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3) \cdot \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \cdot (\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3)^T \quad (48)$$

Abdullah et al. haben gezeigt, dass in geordneten Geweben mit gerichtetem Fluss der Pseudo-Diffusionskoeffizient D^* , ähnlich wie D , als Tensor beschrieben werden kann [1]. Eine einfache Möglichkeit gerichteten Fluss und anisotrope Diffusion gleichzeitig

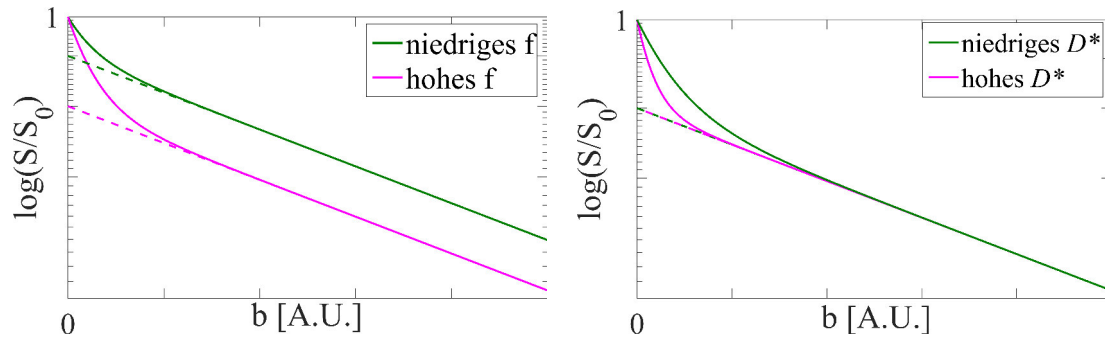


Abbildung 16: Schematische Darstellung des diffusionsgewichteten, normierten Signals S/S_0 bei gerichtetem Fluss und unterschiedlicher Orientierung der Diffusionsgradienten.

Links: D und D^* sind isotrop, während f in eine Richtung niedriger ist (grün), als in eine andere Richtung (magenta). Sowohl bei niedrigen, als auch bei hohen b -Werten ist das Signal der beiden Kurven deutlich unterscheidbar. Durch eine Extrapolation des Signals von hohen b -Werten zu niedrigen b -Werten kann f am Achsenabschnitt der extrapolierten Kurve (gestrichelt) mit $b = 0 \text{ s/mm}^2$ abgelesen werden. In diesem Fall würden unterschiedliche f für die beiden Richtungen bestimmt werden.

Rechts: D^* ist höher in eine Richtung (magenta), als in eine andere Richtung (grün), während D und f isotrop sind. Die Signalkurven unterscheiden sich nur bei niedrigen b -Werten. Bei hohen b -Werten sind beide Kurven nahezu identisch und eine Extrapolation des Signals von hohen zu niedrigen b -Werten erzeugt bei beiden Kurven den gleichen Achsenabschnitt bei $b = 0 \text{ s/mm}^2$. Deshalb würde in beide Richtungen der gleiche Wert für f bestimmt werden.

4 Methoden

zu berücksichtigen, wäre daher D und D^* in Gl. 47 als Tensor zu betrachten.

$$S = S_0 e^{-b \vec{g}^T \mathbf{D} \vec{g}} [(1 - f) + f e^{-b \vec{g}^T \mathbf{D}^* \vec{g}}] \quad (49)$$

\vec{g} steht hier wieder für den Einheitsvektor in Richtung der Diffusionsgradienten. Für den Fall das kein Fluss in einem Voxel herrscht, also $f = 0$, geht Gl. 49 in das gewöhnliche DTI-Modell über (vgl. Gl. 31). Der Anteil des Signals fließender Spins f ist in Gl. 49 immer noch ein Skalar, d.h. f ist richtungsunabhängig. Studien an Niere und Muskel haben aber gezeigt, dass der sichtbare Flussanteil f_s in einer IVIM Aufnahme durchaus von der Richtung der Diffusionsgradienten abhängen kann [74, 49]. Um diese Richtungsabhängigkeit des gemessenen Flussanteils zu berücksichtigen, kann nun ein symmetrischer 3×3 Tensor zur Beschreibung von f_s benutzt werden, analog zum Diffusionstensor \mathbf{D} .

$$S = S_0 e^{-b \vec{g}^T \mathbf{D} \vec{g}} [(1 - \vec{g}^T \mathbf{f}_s \vec{g}) + \vec{g}^T \mathbf{f}_s \vec{g} e^{-b \vec{g}^T \mathbf{D}^* \vec{g}}] \quad (50)$$

Gl. 50 beschreibt das Intravoxel gerichteter Fluss Modell (engl. Intravoxel Oriented Flow IVOF) für Gewebe in dem der Fluss nicht isotrop ist, sondern eine Vorzugsrichtung besitzt. Weitere mathematische Modelle für das Signal in Gewebe mit gerichtetem Fluss wurden von anderen Gruppen veröffentlicht [1, 49], aber in dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

Das IVOF Modell in Gl. 50 hat 6 freie Parameter je Tensor ($\mathbf{f}_s, \mathbf{D}, \mathbf{D}^*$), also insgesamt 18 freie Parameter. Das Signal-zu-Rausch Verhältnis (engl. Signal-to-Noise Ratio SNR) bei diffusionsgewichteter Bildgebung ist normalerweise nicht ausreichend, um 18 freie Parameter aus einer Messung zu bestimmen, die innerhalb einer vertretbaren Zeit in vivo aufgenommen werden kann. Bei b -Werten, die deutlich größer sind als $1/|\mathbf{D}^*|$, kann das Signal der fließenden Spins vernachlässigt werden, denn dann ist $F(b) = e^{-b \mathbf{D}^*} \approx 0$. Messungen bei ausreichend hohen b -Werten können ohne \mathbf{D}^* beschrieben werden und benötigen nur 12 freie Parameter zur Beschreibung des \mathbf{f}_s -Tensors und \mathbf{D} -Tensors.

$$S(b) = S_0 (1 - \vec{g}^T \mathbf{f}_s \vec{g}) e^{-b \vec{g}^T \mathbf{D} \vec{g}} \quad (51)$$

Gl. 51 ist nur für hohe b -Werte korrekt, während S_0 das Signal bei $b = 0 \text{ s/mm}^2$ darstellt $S(b = 0) = S_0$. 12 freie Parameter anhand von diffusionsgewichteten Daten zu bestimmen, ist aufgrund von Rauschen in den Bildern immer noch äußerst schwierig. Deshalb werden zwei Annahmen gemacht, um Gl. 51 weiter zu vereinfachen. Zu-

4 Methoden

nächst wird angenommen, dass die Eigenvektoren \vec{e}_1 zum jeweils größten Eigenwert des \mathbf{f}_s -Tensors und \mathbf{D} -Tensors parallel verlaufen, also dass $\vec{e}_{f_1} = \vec{e}_{D_1}$. Weiter wird angenommen, dass der \mathbf{f}_s -Tensor zylindersymmetrisch um diese Achse ist, d.h. dass die beiden kleineren Eigenwerte von \mathbf{f}_s gleich groß sind: $\lambda_{f_2} = \lambda_{f_3} = f_\perp$, während $\lambda_{f_1} = f_\parallel$. Der \mathbf{f}_s -Tensor kann nun mit Hilfe seiner Eigenvektoren $\vec{e}_{f_1}(= \vec{e}_{D_1})$, \vec{e}_{f_2} und \vec{e}_{f_3} folgendermaßen dargestellt werden:

$$\mathbf{f}_s = (\vec{e}_{D_1}, \vec{e}_{f_2}, \vec{e}_{f_3})^T \cdot \begin{bmatrix} f_\parallel & 0 & 0 \\ 0 & f_\perp & 0 \\ 0 & 0 & f_\perp \end{bmatrix} \cdot (\vec{e}_{D_1}, \vec{e}_{f_2}, \vec{e}_{f_3}) \quad (52)$$

Der tatsächlich gemessene, sichtbare Flussanteil f_s in einer Messung hängt jetzt vom Winkel φ zwischen dem angelegten Diffusionsgradienten \vec{g} und dem Eigenvektor $\vec{e}_{f_1}(= \vec{e}_{D_1})$ ab. Der Winkel θ zwischen \vec{g} und der zweiten Hauptachse \vec{e}_{f_2} ist nicht wichtig.

$$\begin{aligned} f_s(\varphi) = \vec{g}^T \mathbf{f}_s \vec{g} &= \begin{pmatrix} \cos \varphi \\ \sin \varphi \cos \theta \\ \sin \varphi \sin \theta \end{pmatrix}^T \cdot \begin{bmatrix} f_\parallel & 0 & 0 \\ 0 & f_\perp & 0 \\ 0 & 0 & f_\perp \end{bmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \cos \varphi \\ \sin \varphi \cos \theta \\ \sin \varphi \sin \theta \end{pmatrix} \\ &= f_\parallel \cos^2 \varphi + f_\perp \sin^2 \varphi \end{aligned} \quad (53)$$

Setzt man dieses Ergebnis in Gl. 51 ein, erhält man

$$S(b) = S_0(1 - f_s(\varphi))e^{-b\vec{g}^T \mathbf{D} \vec{g}} \quad (54)$$

Das IVOF Modell mit dem vereinfachten \mathbf{f}_s -Tensor (IVOF_f), welches durch die Gleichungen 53 und 54 beschrieben wird, hat nur noch 8 freie Parameter (6 Parameter für \mathbf{D} , sowie f_\parallel und f_\perp). Ein Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob das IVOF_f Modell diffusionsgewichtetes Signal in der Niere passend beschreibt und dieses Modell mit DTI und IVIM zu vergleichen. Außerdem sollte untersucht werden, ob ein richtungsunabhängiger, isotroper Flussanteil f in Kombination mit einem Diffusionstensor \mathbf{D} eventuell besser geeignet ist, um das Signal zu beschreiben.

$$S(b) = S_0(1 - f)e^{-b\vec{g}^T \mathbf{D} \vec{g}} \quad (55)$$

Dieses Modell erweitert IVIM um einen richtungsabhängigen Diffusionstensor, berücksichtigt aber keinen gerichteten Fluss und wird deshalb im Folgenden als IVIM_D Modell bezeichnet.

4.1.3 MR-Aufnahme

Zur Planung der diffusionsgewichteten Aufnahme wurden morphologische Bilder mit einer „Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo“ (HASTE) Sequenz aufgenommen. Dabei wurden Transversal-Schnitte vom Oberbauch mit den folgenden Einstellungen aufgenommen: TR 1600 ms, TE 97 ms, FOV $360 \times 360 \text{ mm}^2$, Schichtdicke 6 mm, Auflösung 320×320 , Parallele Bildgebung Faktor 2, Bandbreite 710 Hz/Pixel.

Die diffusionsgewichteten Bilder wurden mit einer EKG-getriggerten EPI Sequenz bei freier Atmung aufgenommen. Jede Aufnahme wurde mit einer Verzögerung von 200 ms nach einer R-Zacke ausgelöst, um hohen Blutfluss in den Nieren zu gewährleisten [105]. Die folgenden Sequenz-Parameter wurden zur Aufnahme einer einzelnen koronaren Schicht verwendet: minimales TR 3000 ms, TE 87 ms, FOV $400 \times 400 \text{ mm}^2$, Schichtdicke 4 mm, Auflösung 208×208 , Partial Fourier Faktor $5/8$, Bandbreite 1602 Hz/Pixel, sechs verschiedene b -Werte (0, 200, 250, 700, 750, 800 s/mm^2), sechs Mittlungen bei $b = 0 \text{ s/mm}^2$. Die b -Werte wurden so gewählt, dass f in den Modellen IVIM, IVIM_D und IVOF_f möglichst genau bestimmt werden kann. Dazu ist es hilfreich b -Werte in großem Abstand aufzunehmen. Einerseits sollte bei diesen b -Werten das Flussignal vernachlässigbar klein sein ($b \geq 200 \text{ s/mm}^2$), andererseits sollte das Signal noch deutlich über dem Rausch-Niveau liegen, um genaue Ergebnisse für f zu erhalten ($b \leq 800 \text{ s/mm}^2$). Alle b -Werte größer Null wurden mit einem Wirbelstrom-kompensierten Diffusionsschema der Dauer 58,76 ms erzeugt (siehe Kapitel 2.1.6). Es wurden jeweils zwei Mittlungen und 30 Richtungen für alle b -Werte größer Null aufgenommen.

4.1.4 Datenauswertung

Atembewegungen wurden retrospektiv mit Hilfe eines Bewegungskorrektur-Algorithmus kompensiert [70]. Dieser Algorithmus minimiert die Komplexität des Differenzbildes zwischen zwei registrierten Bildern. Ein wesentlicher Vorteil dieser Methode gegenüber anderen Bewegungskorrektur-Algorithmen ist, dass Bilder mit unterschiedlichen Intensitäten (die durch unterschiedliche Diffusionsgewichtungen entstehen) registriert werden können. Alle Bilder wurden auf das erste Bild von $b = 0 \text{ s/mm}^2$ registriert. Das SNR wurde für jedes Voxel als Mittelwert geteilt durch Standardabweichung σ des Signals der sechs Mittlungen bei $b = 0 \text{ s/mm}^2$ berechnet. Anschließend wurde das mittlere SNR in der Niere für jeden Probanden bestimmt.

Vier verschiedene Diffusionsmodelle (siehe Tab. 1) wurden an die Daten gefittet: DTI und IVIM (siehe Kapitel 2.3), sowie IVIM_D (Gl. 55) und IVOF_f (Gl. 51). IVIM_D

4 Methoden

kombiniert einen \mathbf{D} -Tensor mit skalarem Flussanteil f . IVOF_f verbindet einen \mathbf{D} -Tensor mit einem vereinfachten \mathbf{f}_s -Tensor. Die Anzahl der freien Parameter ist bei DTI 6, bei IVIM 2, bei IVIM_D 7 und bei IVOF_f 8 (siehe Tab. 1). Bei den Modellen IVIM, IVIM_D und IVOF_f wird angenommen, dass das Signal der fließenden Spins bei $b \geq 200 \text{ s/mm}^2$ vernachlässigbar klein ist. Zum Fit der Parameter wurde eine Methode der nicht-linearen kleinsten Quadrate verwendet (MATLAB-Funktion *lsqnonlin*). Damit entspricht der Fit von IVIM, IVIM_D und IVOF_f dem ersten Schritt eines segmentierten IVIM-Fits für f und D . Segmentierte IVIM-Fits werden oft gemacht, um die stabilere Ergebnisse für f und D zu erhalten [17, 78, 94]. S_0 wurde nicht als freier Parameter gefittet, sondern direkt als Messwert bei $b = 0 \text{ s/mm}^2$ angenommen. Das ist nötig, weil in den Modellen IVIM, IVIM_D und IVOF_f S_0 nicht unabhängig von f ist. Daher wurde aus Konsistenzgründen auch bei DTI S_0 nicht gefittet, sondern der Messwert bei $b = 0 \text{ s/mm}^2$ verwendet.

Wo möglich wurde die Mittlere Diffusivität MD, der Mittlere Flussanteil M_f , die Fraktionelle Anisotropie des \mathbf{D} -Tensors FA_D und die Fraktionelle Anisotropie des \mathbf{f}_s -Tensors FA_f bestimmt.

Zum Vergleich der Fits der verschiedenen Diffusionsmodelle wurde Akaikes Informationskriterium (engl. Akaike's Information Criterion AIC) benutzt [16]. Das AIC vergleicht unterschiedliche Modelle in Hinblick auf ihren Informationsgehalt. Im Allgemeinen wird sich ein Modell mit mehr Parametern besser an Daten anpassen, als ein Modell mit weniger Parametern und dadurch geringere Residuen erzeugen. Gleichzeitig machen zusätzliche Parameter ein Modell aber auch anfälliger für Rauschen, wenn sie keinen echten Trend der Daten beschreiben. Die gefitteten Parameter sind dann weniger aussagekräftig, beispielsweise korrelieren sie weniger mit Pathologien. Deshalb ist es wichtig zu prüfen, ob zusätzliche Parameter einen echten Trend in den Daten beschreiben. Das AIC für kleine Stichproben (engl. Akaike's Information Criterion corrected AICc) schreibt jedem Modell einen Wert zu, der geringere Fit-Residuen belohnt und zusätzliche Parameter bestraft [16]. Je niedriger das AICc, umso mehr Information enthält das jeweilige Modell. Bei einem Modell mit K freien Parametern berechnet sich das AICc wie folgt:

$$\text{AICc} = X^2 + 2K + \frac{2K(K + 1)}{n - K - 1} \quad (56)$$

n ist dabei die Stichprobengröße und X^2 die Summe der Fehlerquadrate (engl. sum of squared errors SSE) normalisiert mit der Rausch-Varianz σ^2 , d.h. $X^2 = \frac{\text{SSE}}{\sigma^2}$. σ ist die Standardabweichung des Signals ohne Diffusionsgewichtung ($b = 0 \text{ s/mm}^2$),

4 Methoden

wie oben beschrieben. Es wurde jeweils das mittlere σ eines Probanden für alle Voxel des jeweiligen Probanden verwendet. σ wurde also nicht aus dem Fit der Diffusionsmodelle bestimmt. Deshalb ist das AICc in Gl. 56 etwas anders als auf Seite 63 in Referenz [15]. Der Term $\frac{2K(K+1)}{n-K-1}$ ist wichtig bei kleinen Stichproben, d.h. wenn $\frac{n}{K} < 40$ wie in dieser Studie. Die Stichprobengröße n entspricht hier der Anzahl der aufgenommenen Bilder mit $b > 0 \text{ s/mm}^2$. Eine Übersicht aller Diffusionsmodelle mit ihren freien Parametern ist in Tab. 1 gegeben.

Modell	Gleichung	Freie Parameter	Anzahl freie Parameter
DTI	$S(b) = S_0 e^{-b \vec{g}^T \mathbf{D} \vec{g}}$	$D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy},$ D_{xz}, D_{yz}	6
IVIM	$S(b) = S_0(1 - f)e^{-bD}$	D, f	2
IVIM _D	$S(b) = S_0(1 - f)e^{-b \vec{g}^T \mathbf{D} \vec{g}}$	$D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy},$ D_{xz}, D_{yz}, f	7
IVOF _f	$S(b) = S_0(1 - f(\varphi))e^{-b \vec{g}^T \mathbf{D} \vec{g}}$ $f(\varphi) = f_{\parallel} \cos^2 \varphi + f_{\perp} \sin^2 \varphi$	$D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy},$ $D_{xz}, D_{yz}, f_{\parallel}, f_{\perp}$	8

Tabelle 1: Gleichung und freie Parameter für die unterschiedlichen Diffusionsmodelle. S_0 ist das Signal bei $b = 0 \text{ s/mm}^2$. φ ist der Winkel zwischen dem angelegten Diffusionsgradient \vec{g} und dem Eigenvektor zum größten Eigenwert des \mathbf{D} -Tensors. Die Gleichungen für IVIM, IVIM_D und IVOF_f beschreiben nur das Signal für $b \geq 200 \text{ s/mm}^2$ korrekt. Dabei wird angenommen, dass fließende Spins bei diesen b -Werten nicht mehr signifikant zum Signal beitragen.

Der Unterschied des AICc zwischen IVOF_f und den anderen 3 Diffusionsmodellen wurde für jedes Voxel berechnet. Bei einem absoluten Unterschied größer 2 wird angenommen, dass das Modell mit kleinerem AICc die Daten besser beschreibt. Bei einem Unterschied kleiner als 2 wird angenommen, dass beide Modelle die Daten gleich gut beschreiben [15]. In Medulla und Cortex wurden Bereiche eingezeichnet (engl. Region Of Interest ROI), in denen die gefitteten Parameter und AICc-Werte verglichen wurden. Die ROI in der Medulla waren 19 ± 12 Voxel groß und im Cortex 57 ± 34 Voxel (jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung).

4.1.5 Statistische Auswertung

MD, Mf und FA_D der verschiedenen Diffusionsmodelle wurden, wenn möglich, mit einem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf signifikante Unterschiede getestet (siehe

4 Methoden

Tab. 1). Alle Parameter eines Modells wurden außerdem auf signifikante Unterschiede zwischen Cortex und Medulla mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test geprüft. $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Die Effektstärke bei signifikanten Unterschieden zwischen gleichen Parametern in verschiedenen Modellen wurde mit Hilfe von Cohens „d“ bestimmt [21]. Cohen definierte $d = \frac{m_A - m_B}{\sqrt{(\sigma_A^2 + \sigma_B^2)/2}}$, wobei $m_{A,B}$ die Mittelwerte und $\sigma_{A,B}$ die Standardabweichungen von Modell A und B sind. In dieser Arbeit stehen A und B für den gleichen Parameter (z.B. Mittlerer Flussanteil M_f) in unterschiedlichen Diffusionsmodellen (z.B. IVIM und IVIM_D). Laut Cohen bedeutet $d = 0,2$ einen kleinen, $d = 0,5$ einen mittleren und $d = 0,8$ einen großen Unterschied.

4.2 Diffusionsbildgebung mit verschiedenen m_1 - Werten

4.2.1 Gradientenschema

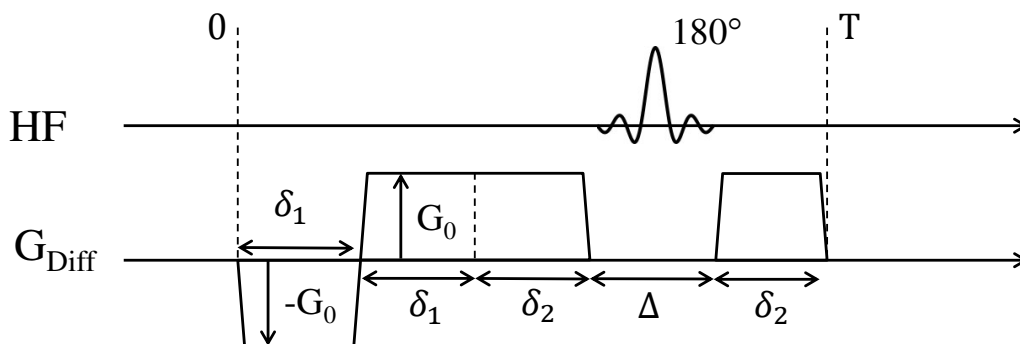


Abbildung 17: Schema für Diffusionsgradienten mit einstellbarer Bewegungsempfindlichkeit m_1 . Je nach Dauer von δ_1 und δ_2 kann der gleiche b -Wert mit verschiedenen m_1 erzeugt werden. Alle Gradienten besitzen Trapezform. Der Abstand Δ zwischen dem zweiten und dritten Gradienten ist durch die Dauer des HF-Puls bestimmt. Die Rampenzeiten δ_r sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet.

Das bekannte Stejskal-Tanner Schema für Diffusionsgradienten (siehe Abb. 8) verursacht je nach Abstand, Dauer und Stärke der beiden Gradienten eine unterschiedliche Bewegungskodierung m_1 . Dabei ist m_1 im Allgemeinen umso höher, je höher der erzeugte b -Wert ist. Mit Hilfe eines dritten Diffusionsgradienten kann ein bewegungskompensiertes Gradientenschema erzeugt werden. In dieser Arbeit wurde ein Diffusionsschema angewendet, welches ähnlich zu dem bewegungskompensierten Gradientenschema ist, das in Referenz [68] vorgeschlagen wurde (siehe Abb. 17). Der b -Wert dieses Gradientenschemas wird folgendermaßen berechnet:

$$\begin{aligned}
 b &= \gamma^2 \int_0^T \left(\int_0^t G(t') dt' \right)^2 dt \\
 &= \gamma^2 G_0^2 (2/3 \delta_1^3 + 1/3 \delta_2^2 (3 \Delta + 2 \delta_2) + (\delta_1^2 + \delta_2^2) \delta_r - 1/6 (\delta_1 + \delta_2) \delta_r^2 + 1/20 \delta_r^3)
 \end{aligned} \tag{57}$$

Die Rampenzeiten δ_r sind für alle Gradientenpulse gleich. Die Zeiten δ_1 und δ_2 umfassen jeweils die Zeit der maximalen Gradientenstärke (engl. flat top time) und eine Rampenzeit. Das erste Gradientenmoment m_1 des verwendeten Gradientenschemas

ist:

$$\begin{aligned} m_1 &= \int_0^T G(t) \cdot t \, dt \\ &= G_0((\delta_1 + \delta_2 + \delta_r)(\delta_2 - \delta_1) + \delta_2 \Delta) \end{aligned} \quad (58)$$

Durch Verkürzung von δ_1 und Verlängerung von δ_2 kann m_1 variiert werden, während der b -Wert konstant bleibt. Die Gradientenstärke G_0 ist dabei konstant für verschiedene m_1 des gleichen b -Werts. Der Abstand Δ zwischen dem zweiten und dritten Gradienten wurde in dieser Arbeit auf die Dauer des refokussierenden 180° HF-Pulses festgelegt und war somit ebenfalls konstant. Das Gradientenschema ist bewegungskompensiert bzw. flusskompensiert (engl. flow compensation FC) wenn $m_1 = 0$. Das wird erreicht mit:

$$\delta_1 = -\frac{\delta_r}{2} + \sqrt{\delta_2^2 + \delta_2 \delta_r + \delta_2 \Delta + \frac{\delta_r^2}{4}} \quad (59)$$

Die maximale Bewegungskodierung entsteht hingegen für $\delta_1 = 0$. Dann ist das verwendete Gradientenschema identisch mit einem Stejskal-Tanner Schema [98]. Zur einfacheren Implementierung wurde in der verwendeten Sequenz allerdings die Mindestdauer von δ_1 auf eine Rampenzeit δ_r festgelegt. Die Zeiten δ_1 und δ_2 für unterschiedliche m_1 bei konstantem b -Wert wurden iterativ mit dem Newton-Verfahren bestimmt. Die maximal erreichbare Bewegungsempfindlichkeit bzw. Flusskodierung (engl. flow encoding FE) erreicht bei diesem Gradientenschema einen umso größeren Wert $m_{1,\max}$, je höher der jeweilige b -Wert ist.

4.2.2 MR-Aufnahme

Die Nieren von 8 gesunden Probanden wurden in einem Koronalschnitt mit folgenden Sequenz-Parametern aufgenommen: FOV $330 \times 330 \text{ mm}^2$, Schichtdicke 5 mm, Auflösung 140×140 , Partial Fourier Faktor $3/4$, TR 2700 ms, TE 89 ms, $b = 0, 250, 600 \text{ s/mm}^2$. Die b -Werte 250 und 600 s/mm^2 wurden mit 10 unterschiedlichen m_1 , 2 Mittlungen und jeweils 20 Richtungen aufgenommen. Die Werte für m_1 waren dabei gleichmäßig verteilt zwischen bewegungskompensiert (FC: $m_1 = 0$) und maximal bewegungsempfindlich (FE: $m_{1,\max}$) für den jeweiligen b -Wert. Die maximale Bewegungsempfindlichkeit entspräche bei einer Phasenkontrastmessung (siehe Gl. 21) einem Wert von $VENC = 1,4 \text{ s/mm}$ ($b = 250 \text{ s/mm}^2$) bzw. $VENC = 0,9 \text{ s/mm}$ ($b = 600 \text{ s/mm}^2$). Alle Messungen waren EKG-getriggert mit einer Verzögerung von 180 ms nach der R-Zacke.

4.2.3 Datenauswertung

Um die aufgenommenen diffusionsgewichteten Daten adäquat zu beschreiben, ist eine Erweiterung des IVIM-Modells von LeBihan [61] nötig. Die beiden Grenzfälle von zeitlich komplett kohärentem und komplett inkohärentem Fluss können berücksichtigt werden, indem man den Flussanteil f als Kombination von kohärentem Flussanteil f_k und inkohärentem Flussanteil f_i betrachtet.

$$f = f_k + f_i \quad (60)$$

Die Abschwächung F_i des Signals von inkohärentem Fluss ist exponentiell und unabhängig von m_1 [61].

$$F_i(b) = e^{-bD^*} \quad (61)$$

Der Abschwächungsfaktor F_k des kohärenten Flusses wurde in Kapitel 3.2 beschrieben. Es wurde gezeigt, dass für kleine m_1 gilt

$$F_k(m_1) = (1 - \alpha m_1^2), \quad (62)$$

wobei α vom Aufbau des Gewebes abhängt. Unter Berücksichtigung von kohärentem und inkohärentem Fluss kann das IVIM Modell nun wie folgt erweitert werden:

$$\begin{aligned} S(b, m_1) &= S_0 e^{-bD} ((1 - f) + f_i F_i(b) + f_k F_k(m_1)) \\ &= S_0 e^{-bD} ((1 - f_i - f_k) + f_i e^{-bD^*} + f_k (1 - \alpha m_1^2)) \end{aligned} \quad (63)$$

Dieses Modell beruht auf der vereinfachenden Annahme, dass sowohl der Diffusionskoeffizient für stationäres Gewebe, als auch der Diffusionskoeffizient der Selbstdiffusion innerhalb der kohärent und inkohärent bewegten Flüssigkeiten gleich D ist. Wie schon in Kapitel 4.1 wird weiterhin angenommen, dass das Signal des inkohärenten Flusses bei hohen b -Werten gegen Null geht ($F_i(b) \rightarrow 0$). Somit ergibt sich:

$$\begin{aligned} S(b, m_1) &= S_0 e^{-bD} ((1 - f_i - f_k) + f_k (1 - \alpha m_1^2)) \\ &= S_0 e^{-bD} ((1 - f_i) - \alpha f_k m_1^2) \end{aligned} \quad (64)$$

Die Anisotropie der Diffusion wurde berücksichtigt und D als Tensor betrachtet. Inkohärent fließendes Signal wurde als räumlich isotrop angenommen und f_i daher als einfacher Skalar gefittet. Für das kohärent fließende Signal wurde wie in Kapitel 4.1 eine Orientierung des Flusses parallel zur Hauptachse des größten Eigenvektors des Diffusionstensors angenommen. Eine Unterscheidung von α und f_k ist mit dem ver-

4 Methoden

wendeten Messprotokoll nicht möglich. Nur das Produkt $\beta = \alpha f_k$ wurde bestimmt. Mit dem Winkel θ zwischen den angelegten Diffusionsgradienten und der Hauptachse des größten Eigenvektors des Diffusionstensors ergibt sich analog zu Gl. 53:

$$\beta(\theta) = \beta_{\parallel} \cos^2(\theta) + \beta_{\perp} \sin^2(\theta) \quad (65)$$

Der Wert β_{\perp} berücksichtigt eventuell vorhandenen kohärenten Fluss senkrecht zur größten Hauptachse des Diffusionstensors, während β_{\parallel} den kohärenten Fluss in Richtung der größten Hauptachse des Diffusionstensors beschreibt. Das Gesamtsignal in Abhängigkeit von b und m_1 ist also:

$$S(b, m_1) = S_0 e^{-bD} ((1 - f_i) - \beta(\theta) m_1^2) \quad (66)$$

Dieses Modell wird im folgenden als kohärentes Flussmodell bezeichnet. Es enthält 9 freie Parameter: 6 Elemente des \mathbf{D} -Tensors, f_i , β_{\parallel} und β_{\perp} .

In jedem Voxel wurde das kohärente Flussmodell unter Verwendung aller Daten gefittet. Zum Vergleich wurde das in Kapitel 4.1 beschriebene IVIM_D Modell für die bewegungskompensierten Daten ($m_1 = 0$) und die maximal bewegungsempfindlichen Daten ($m_{1,\max}$) gefittet. Die gefitteten Parameter wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf signifikante Unterschiede hin geprüft. $P < 0.05$ wurde dabei als Signifikanzniveau angenommen. Wenn der komplette Fluss inkohärent ist, dann sollte es zwischen den FC-Aufnahmen ($m_1 = 0$) und den FE-Aufnahmen ($m_{1,\max}$) keinen Unterschied geben. In diesem Falle ist $\beta = 0$ und das kohärente Flussmodell ist identisch mit dem Modell IVIM_D.

4.3 Vergleich von EPI und TSE für diffusionsgewichtete Bildgebung

4.3.1 MR-Aufnahme

Sieben gesunde Probanden wurden in dieser Studie untersucht. Zur Planung der diffusionsgewichteten Bilder wurden morphologische Bilder mit einer Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo (HASTE) Sequenz aufgenommen. Diese Sequenz hatte folgende Aufnahmeparameter: FOV $360 \times 360 \text{ mm}^2$, Matrix 320×320 , Schichtdicke 6 mm; TR 1600 ms, TE 97 ms, Parallele Bildgebung Faktor 2, Bandbreite 710 Hz/Pixel.

Die diffusionsgewichteten TSE Bilder wurden mit einer U-FLARE Sequenz mit Stejskal-Tanner Diffusionsgradienten aufgenommen (siehe Kapitel 2.2.4 und Kapitel 2.1.6). Eine sehr einfache diffusionsgewichtende TSE Sequenz des Herstellers (Siemens Healthcare, Erlangen) wurde dazu so angepasst, dass die Aufnahme mehrerer b -Werte und beliebiger Gradientenrichtungen möglich ist. Für die diffusionsgewichteten EPI Bilder wurde die Standardsequenz des Herstellers verwendet und mit einem Wirbelstrom-kompensierten Diffusionsgradientenschema aufgenommen (siehe Kapitel 2.1.6). Beide Sequenzen haben eine einzelne koronare Schicht aufgenommen und waren Atem-getriggert. Die TSE Sequenz verwendete ein zentrisches Abtastschema (siehe Kapitel 2.2.3). Die gesamte Aufnahmezeit betrug ca. 20 Minuten für jede diffusionsgewichtete Sequenz (EPI und TSE). Alle weiteren Aufnahmeparameter sind in Tab. 2 aufgelistet.

4.3.2 DTI und IVIM Auswertung

Alle Bilder wurden zusätzlich zur Atem-Triggerung mit einem Bewegungskorrektur-Algorithmus auf das erste ungewichtete Bild ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) registriert, um eventuell verbleibende Bewegung zu kompensieren [70].

Das Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) wurde in jedem Bildpunkt als Mittelwert geteilt durch Standardabweichung der Signalstärke bei allen $b = 0 \text{ s/mm}^2$ Aufnahmen bestimmt.

Für die DTI Auswertung wurde die Mittlere Diffusivität MD, Fraktionelle Anisotropie des Diffusionstensors FA_D und die Hauptrichtung der Diffusion (Eigenvektor zum größten Eigenwert des Diffusionstensors) bestimmt.

Für die IVIM Auswertung wurde MD und der Flussanteil f bestimmt, wobei das Signal aller Diffusionsrichtungen für jeden b -Wert gemittelt wurde. Es wird angenom-

4 Methoden

	EPI	TSE
FOV [mm ²]	320 × 320	320 × 320
Schichtdicke [mm]	6	6
Matrix	162 × 162	162 × 162
TR[ms]	3000	3000
TE[ms]	77	50
Parallele Bildgebung Faktor	–	3
Partial Fourier Faktor	5/8	–
Bandbreite[Hz/Px]	1624	965
# Echos pro Bild	107	78
<i>b</i> -Werte [s/mm ²]	0, 200, 250, 700, 750	0, 200, 250, 700, 750
Diffusionsrichtungen (<i>b</i> > 0 s/mm ²)	30	30
Mittlungen (<i>b</i> = 0 s/mm ²)	31	31

Tabelle 2: Bildgebungsparameter der diffusionsgewichteten EPI und TSE Sequenz.

men, dass die fließenden Spins bei $b \geq 200 \text{ s/mm}^2$ nicht mehr zum Signal beitragen. So wurden MD und f bestimmt, wie bereits in Kapitel 4.1.4 beschrieben. Auf den ungewichteten Bildern ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) wurden Bereiche in Cortex und Medulla eingezeichnet (engl. Region Of Interest ROI). FA_D-Karten wurden dabei zur Orientierung verwendet. Alle Diffusionsparameter, also MD (DTI), MD (IVIM), FA_D (DTI) und f (IVIM), wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf signifikante Unterschiede zwischen EPI und TSE, sowie Unterschiede zwischen Cortex und Medulla untersucht. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von $P < 0,05$ angenommen. Das SNR innerhalb aller ROI wurde für jeden Probanden ermittelt.

5 Ergebnisse

5.1 Intravoxel gerichteter Fluss - Bildgebung

Die Gesamtzeit zum Anlegen der diffusionsgewichtenden Gradienten betrug 58,76 ms. Bei einem b -Wert von 800 s/mm^2 wurde eine Bewegungskodierung m_1 erzeugt, die einem $VENC = 0,6 \text{ mm/s}$ entspricht.

Das SNR innerhalb der ROI aller Probanden betrug im Mittel 16 (zwischen 13 und 25) bei $b = 0 \text{ s/mm}^2$. Bei $b = 800 \text{ s/mm}^2$ war das SNR im Mittel 7 (zwischen 4 und 9) für eine einzelne Diffusionsrichtung. Bei zwei Probanden war eine Niere im Bild stark verzerrt, wahrscheinlich aufgrund von Gas im Darm. Bei diesen beiden Probanden wurden die ROI für Cortex und Medulla nur auf der unverzerrten Niere eingezeichnet. Bei allen anderen Probanden waren beide Niere nicht oder nur wenig verzerrt und die ROI wurden auf beiden Nieren eingezeichnet.

Abb. 18 zeigt Bilder einer Niere ohne Diffusionsgewichtung ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) und mit starker Diffusionsgewichtung ($b = 700 \text{ s/mm}^2$) für einen Probanden. Messpunkte und angepasste Kurven für jeweils ein Voxel in Cortex und Medulla sind in Abb. 19 dargestellt. In Abb. 20 sind Karten der Mittleren Diffusion MD, des Mittleren

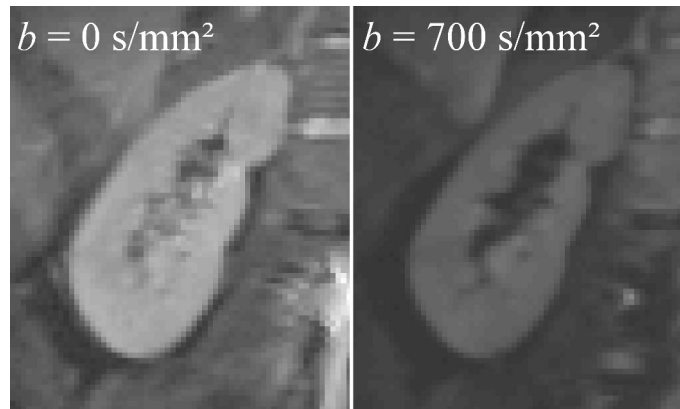


Abbildung 18: Links: T_2 -gewichtetes Bild ($b = 0 \text{ s/mm}^2$). Rechts: stark diffusionsgewichtetes Bild ($b = 700 \text{ s/mm}^2$) der Niere eines Probanden.

Flussanteils M_f , der Fraktionellen Anisotropie des Flussanteilstensors FA_f , der Fraktionellen Anisotropie des Diffusionstensors FA_D und des D - bzw. f_s -Tensors dargestellt. Der Kontrast zwischen Cortex und Medulla ist gering bei MD und hoch bei M_f . Sowohl FA_D , als auch FA_f ist höher in der Medulla als im Cortex. Die D - und f_s -Tensoren eines Voxels zeigen notwendigerweise in die gleiche Richtung, da angenommen wurde, dass der f_s -Tensor eines Voxels die gleiche Orientierung wie

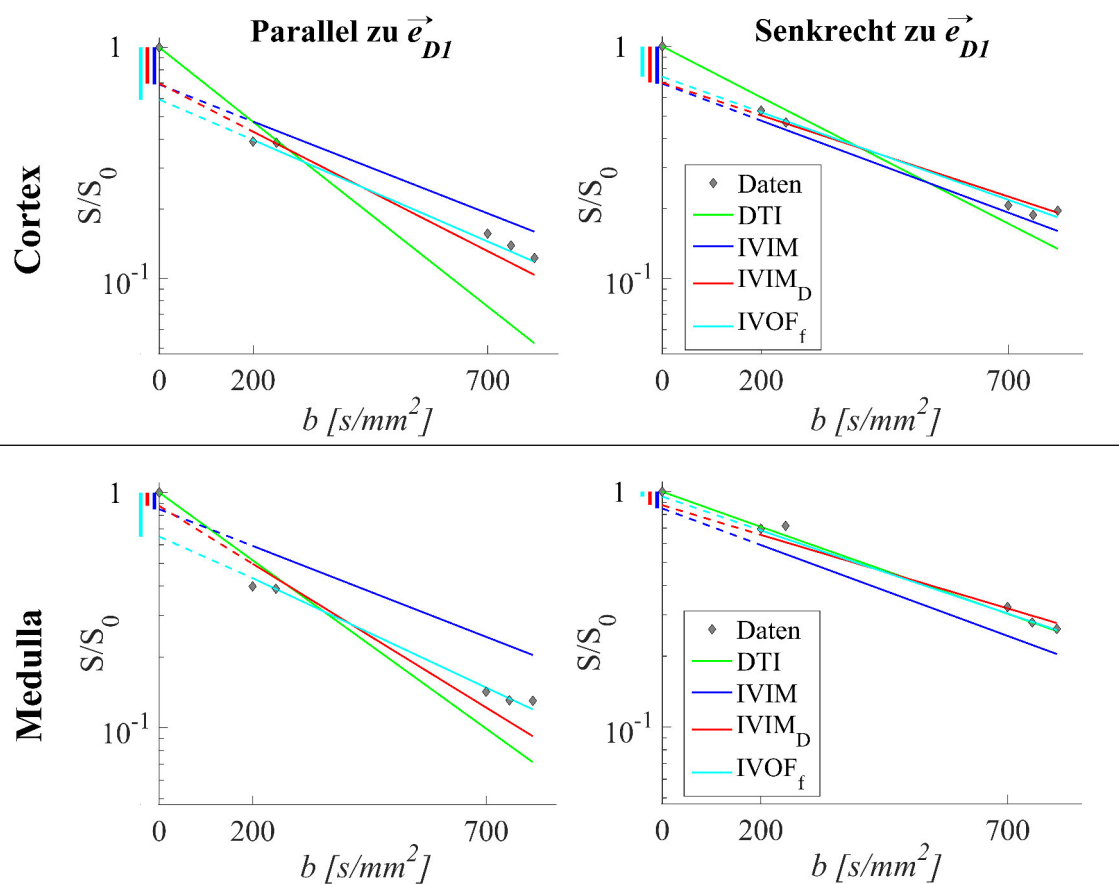


Abbildung 19: Diffusionsgewichtetes Signal in je einem Voxel in Cortex und Medulla, zusammen mit den Fits der verschiedenen Diffusionsmodelle. In der Richtung parallel zu \vec{e}_{D1} (links) ist der Winkel φ zwischen dem angelegten Diffusionsgradienten und der Hauptachse \vec{e}_{D1} des Diffusionstensors minimal ($\varphi < 15^\circ$). Für die Richtung senkrecht zu \vec{e}_{D1} (rechts) wurde das Signal von allen Diffusionsgradienten gemittelt, die möglichst senkrecht zu \vec{e}_{D1} orientiert sind ($\varphi = 90^\circ \pm 10^\circ$). Für den Kurvenfit sind bei jedem Modell alle Richtungen von allen b -Werten eingegangen, aber nicht alle Datenpunkte sind hier gezeigt. Die DTI-Kurven haben in verschiedene Richtungen unterschiedlich starke Steigung, aber sie schneiden die Achse bei $b = 0 \text{ s/mm}^2$ per Definition immer bei $S/S_0 = 1$. Der Flussanteil f von IVIM, IVIM_D und IVOF_f wird aus dem Achsenschnittpunkt der jeweiligen extrapolierten Kurven mit $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ermittelt. IVIM zeigt bei allen Richtungen die gleiche Steigung und gleichen Achsenschnittpunkt. IVIM_D zeigt ebenfalls den gleichen Achsenschnittpunkt für verschiedene Richtungen, aber unterschiedliche Steigungen. Die Kurve von IVOF_f zeigt hingegen ein größeres f_{\parallel} als f_{\perp} .

der D -Tensor in diesem Voxel hat. Die f_s -Tensoren sind großteils langgestreckt und nicht abgeflacht, was darauf hindeutet, dass f_{\parallel} größer ist als f_{\perp} .

5.1.1 Vergleich der Diffusionsmodelle

Im Vergleich mittels AICc zeigt sich, dass das IVOF_f Modell in den allermeisten Voxeln die Daten besser beschreibt als IVIM oder DTI (siehe Abb. 21). IVOF_f passt besser zu den Daten als IVIM_D in 76% der Cortex Voxel und 74% der Medulla Voxel. Der Anteil der Voxel, die besser, gleich gut oder schlechter durch IVOF_f im Vergleich zu den anderen Diffusionsmodellen beschrieben wird, kann von Proband zu Proband stark variieren (siehe Abb. 21).

5.1.2 Vergleich der Fitparameter

Cohen's d für den Unterschied von MD, Mf und FA_D zwischen den Diffusionsmodellen ist in Abb. 22 dargestellt, wenn der Unterschied zwischen den Modellen groß ist ($d \geq 0,8$). MD, Mf und FA_D ist zwischen allen Diffusionsmodellen signifikant unterschiedlich ($P < 0,01$). Mf ist nur geringfügig unterschiedlich zwischen IVIM, IVIM_D und IVOF_f. Cohen's d zeigt einen großen Unterschied von FA_D zwischen IVOF_f und DTI bzw. IVIM_D. MD ist in Cortex und Medulla deutlich größer bei DTI als bei allen anderen Modellen. Der Unterschied von MD zwischen IVOF_f und IVIM bzw. IVIM_D ist klein im Cortex und mittel in der Medulla. Zwischen IVIM_D und IVIM ist der Unterschied von MD mittel im Cortex und groß in der Medulla.

5.1.3 Vergleich von Cortex und Medulla

Die Mittelwerte und Standardabweichungen von MD, Mf, FA_D und FA_f sind für alle Diffusionsmodelle für Cortex und Medulla in Tab. 3 aufgelistet. Bei allen Modellen in denen D durch einen Tensor beschrieben wird, ist FA_D in der Medulla signifikant höher als im Cortex ($P < 0,01$). MD ist bei DTI ($P < 0,01$) und IVIM_D ($P < 0,05$) signifikant höher im Cortex als in der Medulla, nicht aber bei IVIM oder IVOF_f. Bei allen Modellen mit einem Flussanteil ist Mf signifikant höher im Cortex, als in der Medulla ($P < 0,01$). Die Fraktionelle Anisotropie des Flussanteilstensors FA_f ist signifikant höher in der Medulla ($0,41 \pm 0,15$) als im Cortex ($0,21 \pm 0,05$) ($P < 0,01$).

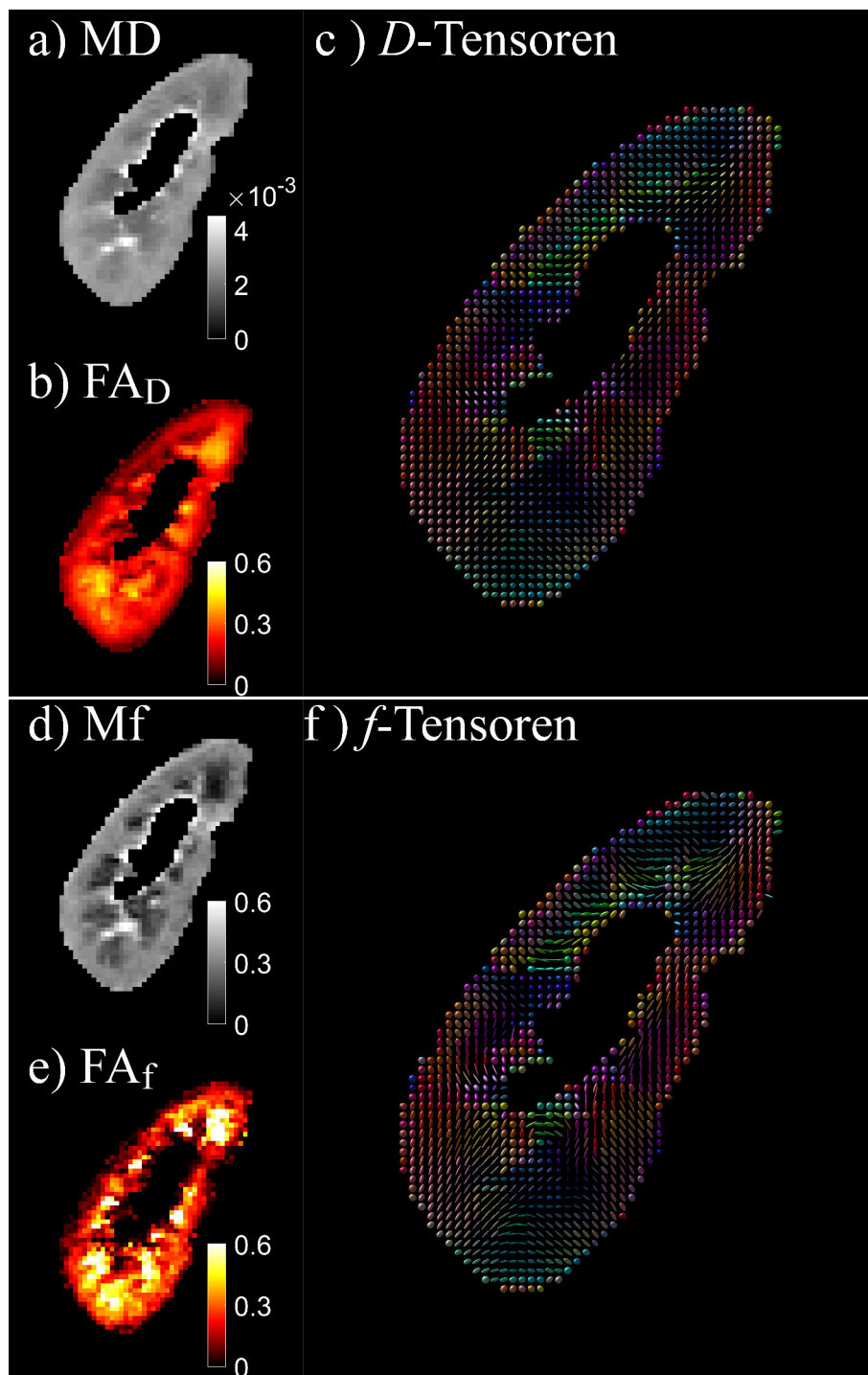


Abbildung 20: (a), (b) und (c) zeigen DTI-Karten der Mittleren Diffusivität MD [mm^2/s] (a), der Fraktionellen Anisotropie des Diffusionstensors FA_D (b) und die D -Tensoren als farbkodierte Ellipsoide. (d), (e) und (f) zeigen IVOF_f-Karten des Mittleren Flussanteils M_f (d), der Fraktionellen Anisotropie des Flussanteils FA_f und die f_s -Tensoren als farbkodierte Ellipsoide. Die Farben der D - und f_s -Tensoren zeigen die Richtung des Eigenvektors mit dem größten Eigenwert an (rot = links-rechts; grün = anterior-posterior; blau = inferior-superior). Die meisten Ellipsoide in (f) sind langgestreckt, was bedeutet, dass f_{\parallel} größer ist als f_{\perp} .

5 Ergebnisse

	MD [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$]			Mf [%]		
	Cortex	Medulla	<i>P</i>	Cortex	Medulla	<i>P</i>
DTI	$2,75 \pm 0,28$	$2,42 \pm 0,26$	$< 0,01$	-	-	-
IVIM	$1,78 \pm 0,10$	$1,76 \pm 0,09$	$0,17$	$28,6 \pm 5,5$	$20,6 \pm 5,7$	$< 0,01$
IVIM _D	$1,82 \pm 0,10$	$1,84 \pm 0,09$	$0,03$	$28,0 \pm 5,5$	$19,0 \pm 5,7$	$< 0,01$
IVOF _f	$1,80 \pm 0,10$	$1,79 \pm 0,08$	$0,10$	$28,4 \pm 5,6$	$20,0 \pm 5,7$	$< 0,01$

	FA_D			FA_f		
	Cortex	Medulla	<i>P</i>	Cortex	Medulla	<i>P</i>
DTI	$0,21 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,07$	$< 0,01$	-	-	-
IVIM	-	-	-	-	-	-
IVIM _D	$0,21 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,07$	$< 0,01$	-	-	-
IVOF _f	$0,12 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,06$	$< 0,01$	$0,21 \pm 0,05$	$0,41 \pm 0,15$	$< 0,01$

Tabelle 3: Mittelwerte \pm Standardabweichung für MD, Mf, FA_D und FA_f in allen Probanden bei Anwendung der unterschiedlichen Diffusionsmodelle. *P*-Werte stehen für den Unterschied zwischen Cortex und Medulla.

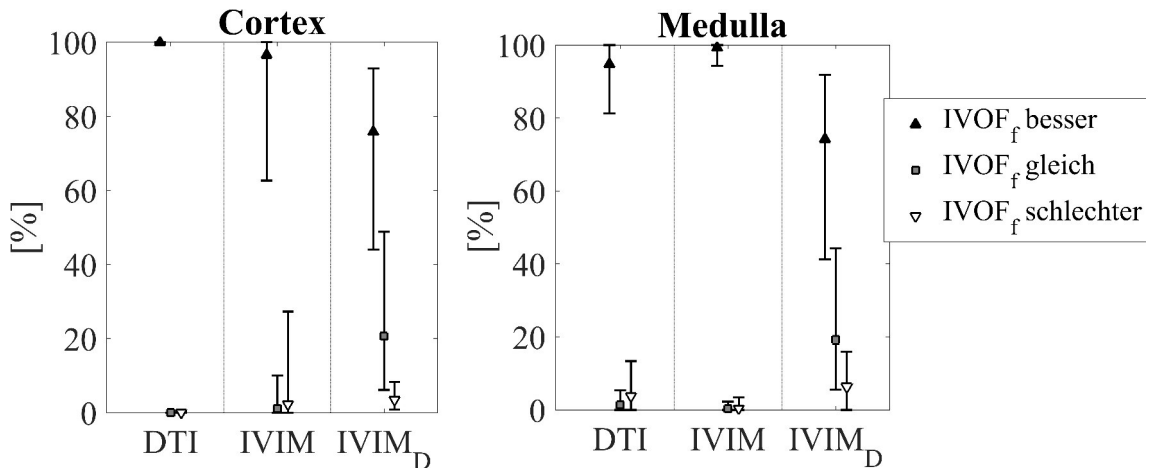


Abbildung 21: Anteil der Voxel, die im Vergleich zu DTI, IVIM und IVIM_D besser, gleich gut oder schlechter durch das IVOF_f Modell beschrieben werden. Bei einem Unterschied des AICc von mehr als 2 wird angenommen, dass das Modell mit niedrigerem AICc die Daten besser beschreibt. Bei einem AICc Unterschied kleiner als 2 werden beide Modelle als gleich gut eingestuft. Symbole zeigen die Mittelwerte über alle ROI aller Probanden. Die Fehlerbalken markieren den maximalen/minimalen Prozentsatz von Voxeln innerhalb einer Kategorie, der bei einem einzelnen Probanden erreicht wurde.

5.2 Diffusionsbildgebung mit verschiedenen m_1 - Werten

5.2.1 Gradientenschema zur Diffusionsgewichtung

Das implementierte Gradientenschema wies geringfügige Ungenauigkeiten auf. Bei Vergrößerung von m_1 und konstant eingestelltem b -Wert zeigte sich ein leichter, kontinuierlicher Abfall des tatsächlich erzeugten b -Werts. Der eingestellte b -Wert 250 s/mm^2 variierte zwischen 250 s/mm^2 ($m_1 = 0$) und 241 s/mm^2 ($m_{1,max}$). Der tatsächliche b -Wert bei einer Einstellung von 600 s/mm^2 senkte sich von 599 s/mm^2 ($m_1 = 0$) auf 577 s/mm^2 ($m_{1,max}$). Beim Fitten der Parameter (\mathbf{D} -Tensor, f , β_{\parallel} , β_{\perp}) wurden die tatsächlichen b -Werte verwendet. Die Gesamtdauer für das Anlegen der Diffusionsgradienten (Beginn 1. Diffusionsgradient bis Ende 3. Diffusionsgradient) betrug $52,78 \text{ ms}$ für $m_1 = 0$ und $40,56 \text{ ms}$ bei $m_{1,max}$.

5.2.2 Vergleich von FE, FC und kohärentem Flussmodell

Das Signal bei Diffusionsgradienten parallel und senkrecht zur größten Hauptachse des Diffusionstensors ist exemplarisch für ein Voxel in Abb. 23 dargestellt. Ist der Diffusionsgradient parallel zur größten Hauptachse angelegt, fällt das Signal mit stei-

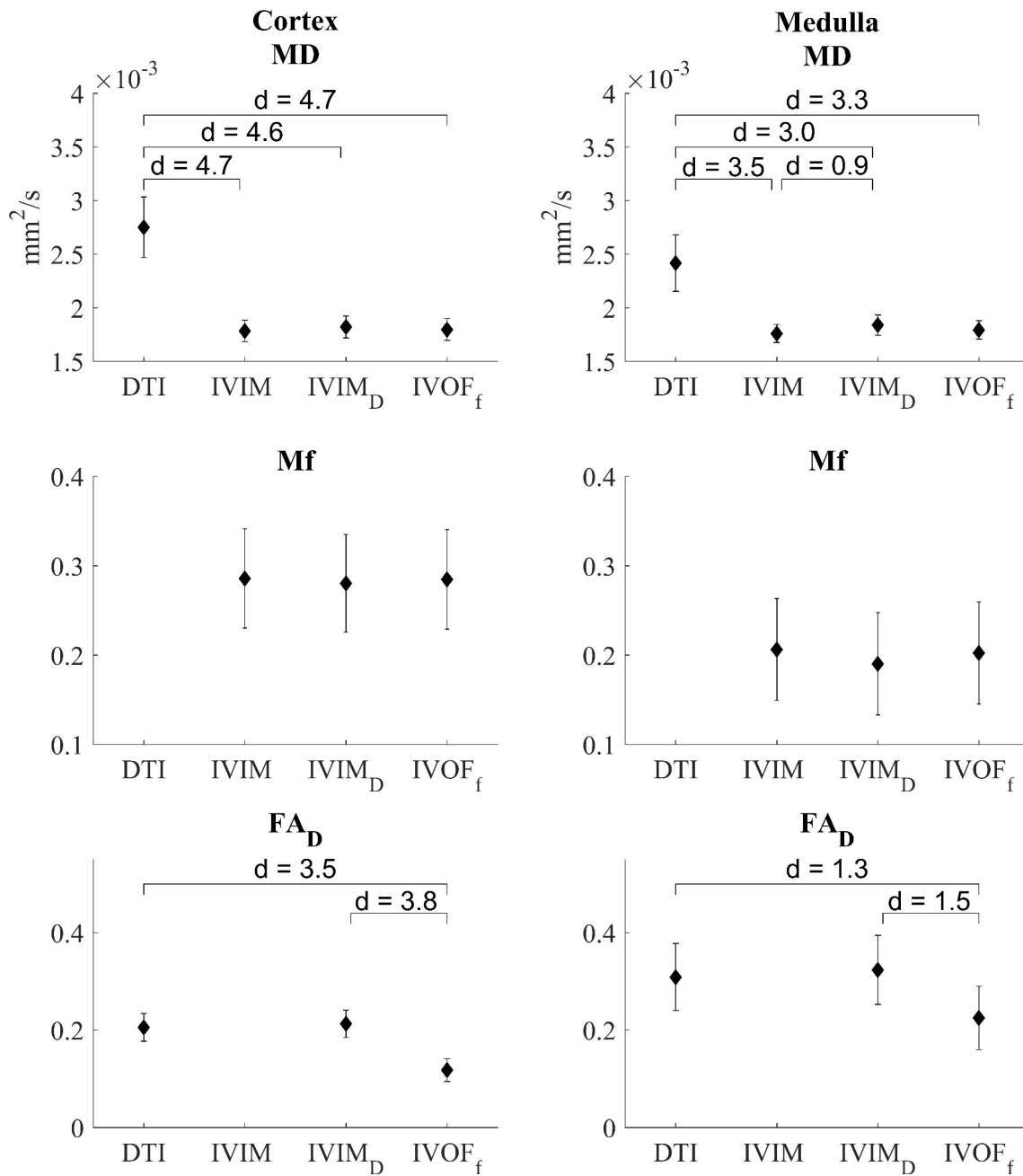


Abbildung 22: MD, Mf und FA_D in den verschiedenen Diffusionsmodellen. Gezeigt sind Mittelwert ± Standardabweichung für jeden Parameter bei jedem Modell, das diesen Parameter enthält. Bei großen Unterschieden zwischen den Modellen (Cohen's d ≥ 0,8) ist d angegeben.

gendem m_1 deutlich ab. Bei Gradienten senkrecht zur größten Hauptachse ändert sich das Signal in Abhängigkeit von m_1 hingegen kaum.

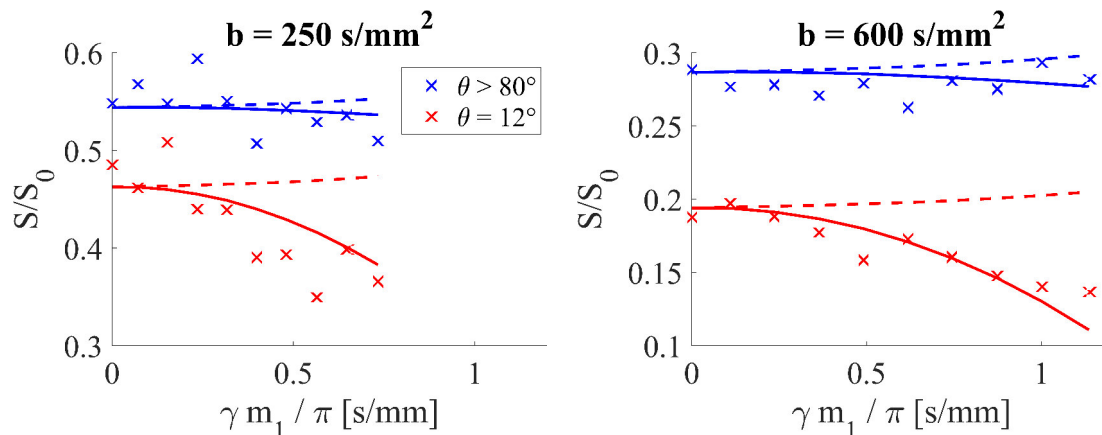


Abbildung 23: Aufgenommene Datenpunkte (\times) und Fit des kohärenten Flussmodells (durchgezogene Linie) für verschiedene m_1 in einem Medulla-Voxel, aufgetragen bei eingestellten b -Werten von 250 s/mm^2 (links) und 600 s/mm^2 (rechts). Dargestellt sind Datenpunkte für Diffusionsgradienten die nahezu parallel (rot, $\theta = 12^\circ$) und senkrecht (blau, $\theta > 80^\circ$) zur größten Hauptachse des Diffusionstensors liegen. Für den Fit wurden die Daten von beiden b -Werten, allen Diffusionsgradienten-Richtungen und allen m_1 verwendet (nicht alle dargestellt). Der b -Wert ist leicht verringert je größer m_1 ist (siehe Text). Gestrichelte Linien zeigen den erwarteten Verlauf für komplett inkohärenten Fluss, d.h. wenn $\beta_{\parallel} = \beta_{\perp} = 0$ wäre. Bei einem b -Wert von 250 s/mm^2 wird ein kleineres maximales Gradientenmoment m_1 erreicht, als bei $b = 600 \text{ s/mm}^2$.

Abb. 24 zeigt die verschiedenen Parameter des IVIM_D Modells, aufgenommen mit bewegungskompensiertem Gradientenschema FC, maximaler Bewegungsempfindlichkeit FE und kohärentem Flussmodell.

Beim Vergleich der FE-Daten und der FC-Daten zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei der mittleren Diffusion MD. Dagegen ist der Flussanteil f signifikant unterschiedlich zwischen der FE- und FC-Messung in Cortex ($P_f < 0.05$), aber nicht in Medulla. Die Eigenwerte des Diffusionstensors unterscheiden sich zum Teil signifikant in Cortex ($P_{\lambda_1} < 0.05$, P_{λ_2} n.s., $P_{\lambda_3} < 0.05$) und Medulla ($P_{\lambda_1} < 0.05$, P_{λ_2} n.s., $P_{\lambda_3} < 0.05$). Ebenso ist die Fraktionelle Anisotropie des Diffusionstensors FA_D signifikant verschieden in Cortex ($P_{FA} < 0.05$) und Medulla ($P_{FA} < 0.05$).

Insgesamt gibt es also signifikante Unterschiede zwischen der FE- und FC-Messung bei den Parametern, die nur mit richtungsabhängigen Messung erfasst werden kön-

5 Ergebnisse

nen (Eigenwerte und FA des Diffusionstensors). Von den Parametern für die eine Unterscheidung der Diffusionsrichtung nicht nötig ist (MD, f), zeigt lediglich f in Cortex einen signifikanten Unterschied zwischen FE und FC.

Die Standardabweichung aller direkt gefitteten Parameter ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, f_i$) ist beim kohärenten Flussmodell vergleichbar oder kleiner als bei der FE- und FC-Auswertung.

Die Faktoren β_{\parallel} und β_{\perp} des kohärenten Flussmodells sind in Abb. 25 gezeigt. Sowohl im Cortex, als auch in der Medulla ist β_{\parallel} signifikant größer als Null. Das Signal verliert also in beiden Gewebetypen deutlich an Signal, wenn m_1 erhöht wird und der Diffusionsgradient in Richtung der größten Hauptachse des Diffusionstensors zeigt. Senkrecht zur größten Hauptachse des Diffusionstensors hingegen zeigt sich kein signifikanter Signalabfall, wenn m_1 erhöht wird. β_{\perp} ist nicht signifikant von Null verschieden.

5 Ergebnisse

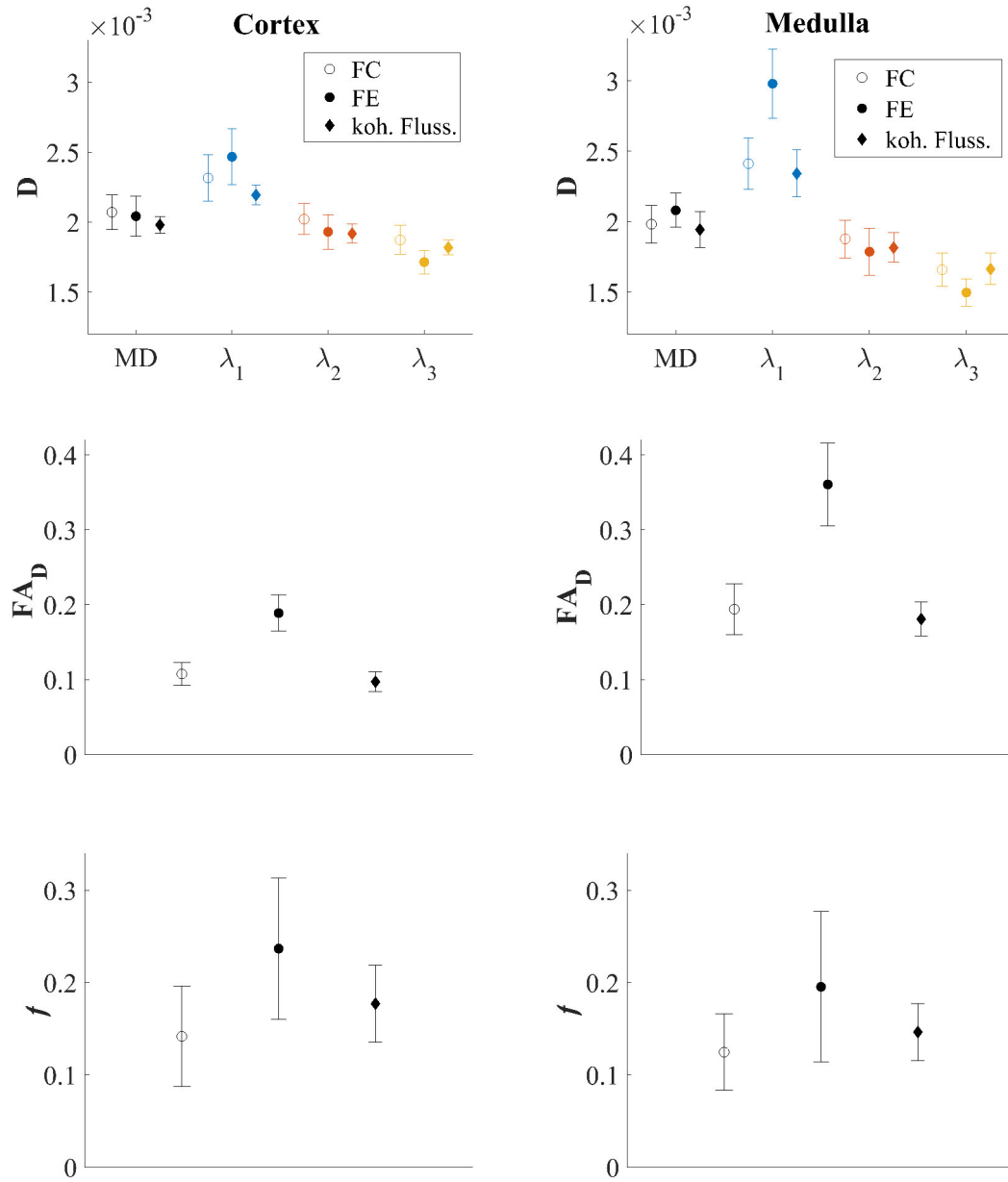


Abbildung 24: Mittelwert \pm Standardabweichung aller Probanden bei der Auswertung mit $m_1 = 0$ (FC, leere Kreise), $m_{1,\max}$ (FE, gefüllte Kreise) und allen m_1 (kohärentes Flussmodell, gefüllte Rauten). Oben: Mittlere Diffusion MD und Eigenwerte λ_1 , λ_2 , λ_3 (absteigende Reihenfolge) des Diffusionstensors. Mitte: Fraktionelle Anisotropie FA_D des Diffusionstensors. Unten: Flussanteil f (für das kohärente Flussmodell: inkohärenter Flussanteil f_i).

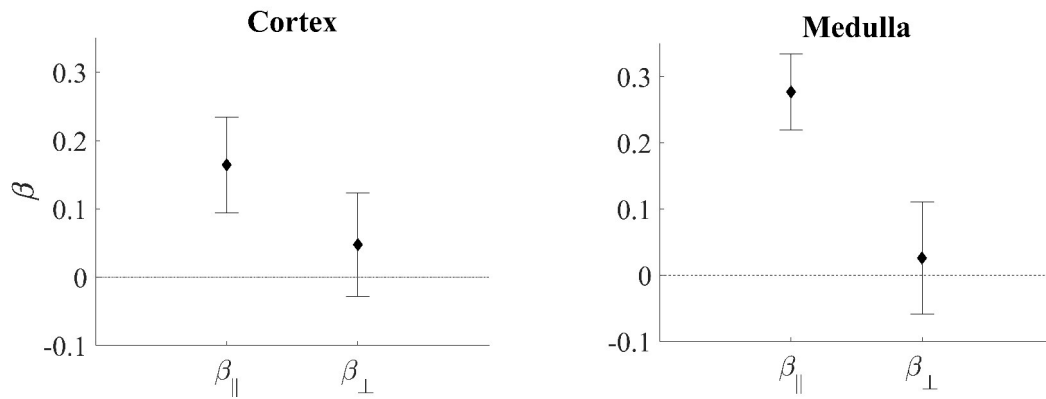


Abbildung 25: Mittelwert \pm Standardabweichung von β_{\parallel} und β_{\perp} aller Probanden in Cortex und Medulla. Die Komponente β_{\parallel} parallel zur größten Hauptachse des Diffusionstensors ist in Cortex und Medulla deutlich größer als Null. β_{\perp} senkrecht zum Diffusionstensor ist kleiner als β_{\parallel} und nicht signifikant verschieden von Null.

5.3 Vergleich von EPI und TSE für diffusionsgewichtete Bildgebung

5.3.1 Bildqualität

Die TSE Bilder zeigten bei keinem der Probanden sichtbare Verzerrungen. Bei drei Probanden war mindestens eine der beiden Nieren stark verzerrt, sodass das Nierenparenchym an mindestens einer Stelle um mindestens 50 Prozent schmaler erscheint. Bei allen anderen Probanden zeigten sich bei den EPI Bildern leichte Verzerrungen, durch die das Nierenparenchym weniger als 50 Prozent verschmälert erschien. Die TSE Bilder erschienen deutlich unschärfer als die EPI Bilder. Dabei variierte die augenscheinliche Unschärfe der TSE Bilder zwischen den Probanden und zwischen einzelnen b -Werten bzw. Diffusionsrichtungen innerhalb eines Probanden. Die EPI Bilder zeigten ein deutlich höheres SNR ($\text{SNR}_{\text{EPI}} = 23,0 \pm 7,9$; Bereich: 14,8 bis 36,4) als die TSE Bilder ($\text{SNR}_{\text{TSE}} = 14,7 \pm 2,8$; Bereich: 11,1 bis 19,2). Abb. 26 zeigt exemplarisch T_2 -gewichtete Bilder ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) von einem Probanden. Bei EPI ist eine Niere am Rand verzerrt. Bei TSE erscheinen beide Nieren unverzerrt, aber auch etwas unschärfer als bei EPI. Ebenso wie die diffusionsgewichteten Bilder erscheinen die IVIM und DTI Parameterkarten der EPI Aufnahmen verzerrt, während sie bei den TSE Aufnahmen artefakt- und verzerrungsfrei sind.

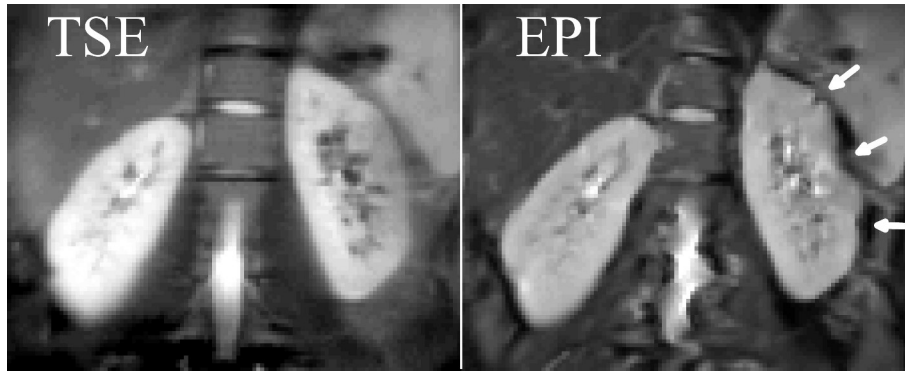


Abbildung 26: T_2 -gewichtetes TSE und EPI Bild ($b = 0 \text{ s/mm}^2$). Das EPI Bild zeigt starke Verzerrungen (Pfeile), die auf dem TSE Bild nicht zu sehen sind. Das TSE Bild ist unschärfer als das EPI Bild.

5.3.2 DTI und IVIM

In Abb. 27 sind IVIM Parameterkarten (MD, f) des gleichen Probanden wie in Abb. 26 zu sehen. Die Absolutwerte für MD im Parenchym sind auf diesen Karten ähnlich für TSE und EPI. f erscheint an einigen Stellen im Parenchym bei TSE etwas höher als bei EPI. Im Nierenbecken, wo sich vor allem die versorgenden Gefäße befinden, ist f hingegen bei EPI größer als bei TSE.

In Abb. 28 sind die DTI Parameterkarten (MD, FA_D) und farblich kodiert die Hauptrichtung der Diffusion für den gleichen Probanden abgebildet. MD ist im Nierenparenchym bei TSE und EPI sehr ähnlich, während MD im Nierenbecken höher bei EPI als bei TSE ist. FA_D ist auf den TSE Bildern insgesamt niedriger als auf den EPI Bildern. Trotzdem zeigt sich bei EPI und TSE die gleiche Struktur auf den FA_D Karten. Die Hauptrichtung der Diffusion ist bei EPI und TSE sehr ähnlich im Nierenparenchym und weicht nur an den Stellen voneinander ab, wo die EPI Bilder verzerrt sind.

IVIM	MD [$\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$]		f	
	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla
EPI	$1,93 \pm 0,12$	$1,93 \pm 0,13$	$0,15 \pm 0,06$	$0,13 \pm 0,05$
TSE	$1,85 \pm 0,04$	$1,89 \pm 0,10$	$0,20 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,05$
P	0,11	0,38	0,08	0,30

Tabelle 4: Mittelwert \pm Standardabweichung der IVIM Parameter MD und f in Cortex und Medulla. P -Werte stehen für den Unterschied zwischen EPI und TSE. Bei keinem der Parameter gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen EPI und TSE.

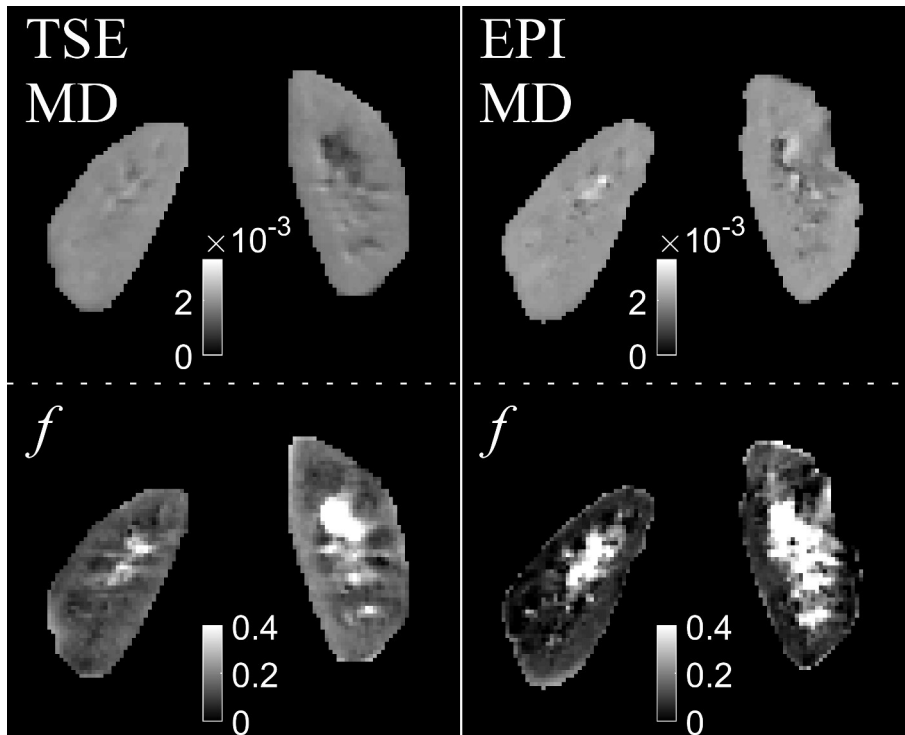


Abbildung 27: IVIM Parameterkarten aufgenommen mit TSE (links) und EPI (rechts), gleicher Bildausschnitt wie in Abb. 26. Oben: Mittlere Diffusivität MD [mm^2/s]. Unten: Flussanteil f .

Ein Vergleich der IVIM Parameter bei TSE und EPI ist in Tab. 4 gegeben. Dabei gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den EPI und TSE Aufnahmen. f ist allerdings bei TSE tendenziell etwas höher als bei EPI.

Tab. 5 zeigt die statistische Auswertung der DTI Parameter. MD ist nicht signifikant verschieden zwischen TSE und EPI, aber FA_D ist bei TSE signifikant niedriger als bei EPI ($P < 0,05$). Trotzdem fanden sich sowohl bei EPI, als auch bei TSE signifikante Unterschiede zwischen FA_D in der Medulla und im Cortex ($P < 0,05$).

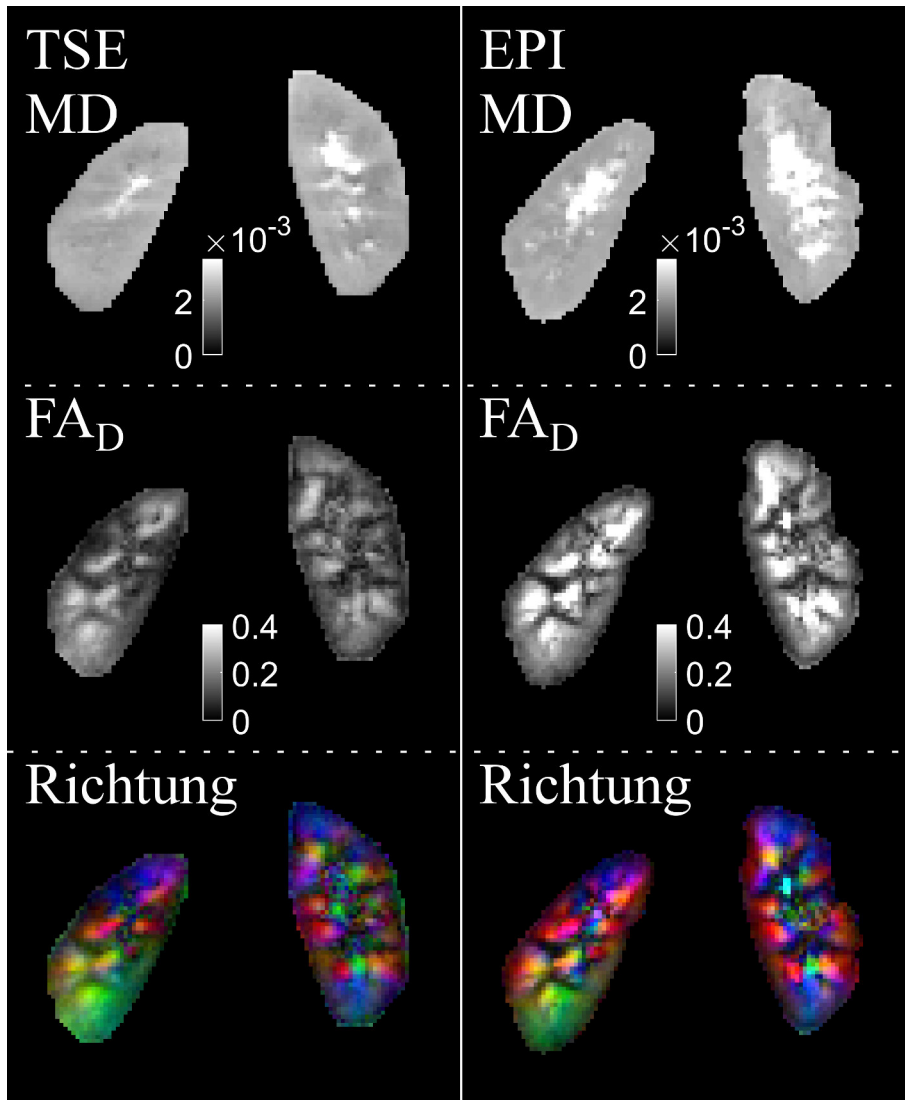


Abbildung 28: DTI Parameterkarten aufgenommen mit TSE (links) und EPI (rechts), gleicher Bildausschnitt wie in Abb. 26. Oben: Mittlere Diffusivität MD [mm^2/s]. Mitte: Fraktionale Anisotropie des Diffusionstensors FA_D . Unten: Hauptrichtung des Diffusionstensors farblich kodiert und mit FA_D gewichtet (rot = links-rechts; grün = anterior-posterior; blau = inferior-superior). Alle Karten zeigen ähnliche Muster bei TSE und EPI.

5 Ergebnisse

DTI	MD [$\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$]		FA_D	
	Cortex	Medulla	Cortex	Medulla
EPI	$2,39 \pm 0,21$	$2,39 \pm 0,26$	$0,13 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,07$
TSE	$2,48 \pm 0,16$	$2,42 \pm 0,16$	$0,10 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,05$
<i>P</i>	0,16	0,81	$< 0,05$	$< 0,05$

Tabelle 5: Mittelwert \pm Standardabweichung der DTI Parameter MD und FA_D in Cortex und Medulla. *P*-Werte stehen für den Unterschied zwischen EPI und TSE. FA_D ist sowohl im Cortex, als auch in der Medulla signifikant niedriger bei TSE als bei EPI. MD ist nicht signifikant unterschiedlich zwischen EPI und TSE.

6 Diskussion

6.1 Intravoxel gerichteter Fluss - Bildgebung

Ein neues Diffusionsmodell mit dem Namen Intravoxel gerichteter Fluss IVOF wurde vorgestellt, das neben der Anisotropie von Diffusion auch die potentielle Anisotropie des Flusssignals berücksichtigt. Das IVOF Modell mit vereinfachtem \mathbf{f}_s -Tensor (IVOF_f) wurde auf diffusionsgewichtete Bilder der menschlichen Niere angewendet und mit gewöhnlichem DTI, gewöhnlichem IVIM, sowie IVIM mit einem \mathbf{D} -Tensor und skalarem Flussanteil f (IVIM_D) verglichen. Das IVOF_f Modell beschreibt die Daten besser als gewöhnliches DTI, gewöhnliches IVIM und IVIM_D.

Wie gut das IVOF_f Modell im Vergleich zu den anderen Diffusionsmodellen geeignet ist die diffusionsgewichteten Daten zu beschreiben, hängt stark von der Bildqualität ab. Diese kann durch Signalausfall [102] oder niedriges SNR beeinträchtigt sein. Lemke et al. geben an, dass ein kritisches SNR von wenigstens 8 nötig ist, um das IVIM Modell zuverlässig fitten zu können [65]. In dieser Arbeit war das SNR bei allen Probanden deutlich über diesem kritischen SNR. Im Allgemeinen wird bei niedrigem SNR ein Modell bevorzugt, das weniger Parameter besitzt, weil ein solches Modell in der Regel stabilere Ergebnisse liefert. In dieser Arbeit ist IVOF_f im Vergleich zu IVIM_D überlegen. Selbst bei niedrigem SNR ist IVOF_f wenigstens genauso gut wie IVIM_D. Dies bestätigt, dass der Fluss in der Niere tatsächlich gerichtet ist, wie bereits Notohamiprodjo et al. zeigten [74].

Die Stabilität der gefitteten Parameter hängt bei verrauschten Daten von der Fit-Methode und den verwendeten b -Werten ab. Die b -Werte in dieser Arbeit wurden so gewählt, dass f_s möglichst exakt bestimmt werden kann, um zu unterscheiden, ob f_s eine Richtungsabhängigkeit besitzt oder nicht. Bei einer Messung mit anderen b -Werten könnte das AICc ein anderes Diffusionsmodell als überlegenes Modell herausstellen. Mit den hier verwendeten b -Werten war es nicht möglich den Pseudo-Diffusionskoeffizienten D^* zu bestimmen.

Histologisch zeigen sich in der Niere gleichmäßig ausgerichtete Gefäße und Nierenkanälchen. Besonders in der Medulla zeigen die Diffusionstensoren in die erwartete Richtung, also strahlenförmig vom Nierenbecken weg (siehe Abb. 20). Die hohe Anisotropie des Flussanteils in der Medulla weist darauf hin, dass der Fluss dort hauptsächlich parallel zur Hauptrichtung des Diffusionstensors verläuft, aber kaum senkrecht dazu. Das entspricht den Erwartungen aufgrund der Histologie. Außerdem wurde ein niedrigerer FA_f-Wert im Cortex als in der Medulla gefunden. Auch das

6 Diskussion

entspricht den Erwartungen aufgrund der Histologie, da die Blutgefäße und Nierenkanälchen im Cortex stärker verzweigt und gebogen sind, als in der Medulla.

Sowohl im Cortex, als auch in der Medulla ist die mittlere Diffusivität MD signifikant höher, wenn mit dem DTI Modell ausgewertet wird im Vergleich zu IVIM, $IVIM_D$ und $IVOF_f$. Dieser Effekt wurde bereits in anderen Arbeiten beschrieben und diskutiert [20, 94, 105]. Darüber hinaus zeigten sich nur bei DTI signifikant höhere Werte für MD im Cortex als in der Medulla. Bei allen anderen Modellen konnte für MD kein signifikanter Unterschied zwischen Cortex und Medulla festgestellt werden. IVIM, $IVIM_D$ und $IVOF_f$ zeigen stattdessen einen signifikant höheren Flussanteil M_f im Cortex als in der Medulla. Bei Jin et al. wurden IVIM Auswertungen diffusionsgewichteter Bilder verglichen, die einerseits mit einem reduzierten FOV und andererseits mit einem kompletten FOV aufgenommen wurden [43]. Für den ADC (entspricht MD bei DTI in dieser Arbeit) und M_f (IVIM) wurden dort ebenfalls höhere Werte im Cortex als in der Medulla ermittelt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen in dieser Arbeit fanden Jin et al. auch mit IVIM höhere Werte für MD im Cortex als in der Medulla [43].

Die Einführung eines richtungsabhängigen Flussanteils in $IVOF_f$ führt zu einer starken Reduzierung der Fraktionellen Anisotropie der Diffusion FA_D gegenüber DTI und $IVIM_D$. Dabei ist MD bei IVIM, $IVIM_D$ und $IVOF_f$ sehr ähnlich. Das kann dadurch erklärt werden, dass die Anisotropie der diffusionsgewichteten Daten zumindest teilweise durch Fluss hervorgerufen wird. Der Mittlere Flussanteil M_f ist bei IVIM, $IVIM_D$ und $IVOF_f$ ähnlich und ändert sich nicht wenn D oder f mit Hilfe eines Tensors anstelle eines Skalars beschrieben wird.

Diffusionsparameter der Niere nach längerem Verzicht auf Flüssigkeit und nachdem viel Wasser getrunken wurde, sind von Sigmund et al. untersucht worden [94]. Unterschiedliche Aufnahmeparameter und die Anwendung eines Atem-Triggers für DTI der Niere wurden von Kataoka et al. erforscht [50]. MD ist bei DTI in diesen anderen Veröffentlichungen [43, 50, 94] etwas niedriger als in dieser Arbeit. Jerome et al. verglichen IVIM Parameter der Niere, die mit und ohne Atem-Navigator aufgenommen wurden [40]. Im Vergleich zu Jerome et al. und Jin et al. wurden in dieser Arbeit mit dem IVIM Modell höhere Werte für M_f gemessen [40, 43]. Das liegt daran, dass die Aufnahmen in dieser Arbeit auf einen Zeitpunkt mit hohem Blutfluss in der Niere getriggert wurden. Wittsack et al. ermittelten mit IVIM den Flussanteil des Signals in Abhängigkeit vom Blutfluss in der Nierenarterie [105]. Sie fanden heraus, dass der Flussanteil bei starkem Blutfluss erhöht ist, was wiederum zu erhöhten Werten für MD bei der mono-exponentiellen DTI Auswertung führt.

Das erklärt den Unterschied von MD (DTI) und MF (IVIM) in dieser Arbeit im Vergleich zu den genannten anderen Studien. MD bei IVIM ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen [43, 94]. FA_D in dieser Arbeit stimmt ebenfalls mit früheren Studien überein [94].

Niedrigeres FA_D bei $IVOF_f$ gegenüber DTI und $IVIM_D$ weist darauf hin, dass die Anisotropie der Diffusion bei DTI und $IVIM_D$ teilweise durch Anisotropie im Fluss erklärt werden kann.

Limitationen

Die hier dargestellte Untersuchung des $IVOF_f$ Modells hat einige Einschränkungen. Es wurde angenommen, dass der Eigenvektor des größten Eigenwerts von D -Tensor und vereinfachtem f_s -Tensor in die gleiche Richtung zeigen und dass der f_s -Tensor zylindersymmetrisch ist. Ein freier Fit des f_s -Tensors ohne diese Einschränkungen ist wünschenswert. Dazu wäre allerdings außerordentlich gute Bildqualität mit hohem SNR und sehr wenigen Artefakten nötig, was in dieser Arbeit nicht erreicht werden konnte.

Des Weiteren wurde, wie in anderen Studien [94], angenommen, dass das Signal der fließenden Spins bei $b \geq 200 \text{ s/mm}^2$ vernachlässigt werden kann. Falls jedoch das Signal der fließenden Spins bei $b = 200 \text{ s/mm}^2$ noch signifikant zum Gesamtsignal beiträgt und falls D^* anisotrop sein sollte, dann könnte das einen ähnlichen Effekt wie ein anisotropes f_s in den Daten hervorrufen. Die Werte für D^* im Nierengewebe variieren in der Literatur bei Jerome et al., Sigmund et al. und Wittsack et al. zwischen $9,7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [40, 94, 105]. Bei diesen Werten tragen die fließenden Spins aber nicht signifikant zum Signal bei $b \geq 200 \text{ s/mm}^2$ bei. Um D^* zuverlässig zu bestimmen, sind b -Werte im Bereich $0 < b < 200 \text{ s/mm}^2$ nötig. Da für diese Arbeit keine b -Werte in diesem Bereich gemessen wurden, kann keine Aussage über den absoluten Wert und eine mögliche Anisotropie von D^* gemacht werden. Eine richtungsabhängige IVIM Analyse an gesunden Nieren konnte nachweisen, dass D^* in der Niere offenbar ebenfalls anisotrop ist [75].

Es sollte beachtet werden, dass sich anisotropes f_s und anisotropes D^* in ihrer physiologischen Bedeutung unterscheiden. D^* korreliert mit der Flussgeschwindigkeit, während f_s von der Dichte der Kapillaren bzw. Nierenkanälchen abhängt [59] (siehe auch Kapitel 4.1). Anisotropes D^* entsteht demzufolge, wenn sich die mittlere Flussgeschwindigkeit in verschiedene Richtungen unterscheidet. Anisotropes f_s entsteht hingegen, wenn die Blutgefäße und Nierenkanälchen nicht räumlich gleichmäßig verteilt sind, sondern sich bevorzugt parallel zu einer Richtung orientieren.

Abdullah et al. [1] konnten zeigen, dass in geordnetem Gewebe mit strukturierter Durchblutung sowohl f_s , als auch D^* richtungsabhängig ist. Es erscheint plausibel, dass anisotropes f_s und anisotropes D^* sich in einer diffusionsgewichteten Messung gegenseitig beeinflussen. Übereinstimmend mit Notohamiprodjo et al. [74] wurde in dieser Arbeit festgestellt, dass f_s anisotrop ist.

Klinische Anwendung

Ein diagnostischer Nutzen des IVOF Modells ist bei der Unterscheidung von Nierentumoren denkbar oder für ein besseres Verständnis von Nierenversagen. In dieser Arbeit wurden nur gesunde Probanden untersucht, sodass nicht belegt werden kann, inwieweit die Parameter des Modells durch Krankheiten oder Tumore beeinflusst werden. Bisherige Studien konnten nicht zweifelsfrei klären, ob es mit einem einfachen mono-exponentiellen Diffusionsmodell möglich, ist gutartige von bösartigen Läsionen in der Niere zu unterscheiden [23, 58, 81, 92]. Die Ergebnisse von Bourne et al. [13] legen nahe, dass ein Diffusionsmodell mit guter AICc-Einstufung tatsächlich nützlich ist, um Krebs zu diagnostizieren. Sie haben heraus gefunden, dass ein bi-exponentielles Modell und ein Kurtosis-Modell in der Prostata eine gute AICc-Einstufung hatten und auf Parameterkarten von beiden Modellen zwischen Tumor und gesundem Gewebe unterschieden werden konnte. Deshalb besteht die Aussicht, dass mit dem hier eingeführten IVOF Modell in Zukunft Nierenläsionen besser unterschieden werden können. Ungeordnetes Wachstum in Tumoren könnte beispielsweise die Anisotropie des f_s -Tensors verringern. In mehreren DTI Studien wurde nachgewiesen, dass die Fraktionelle Anisotropie des Diffusionstensors bei chronischem Nierenversagen oder Nierenversagen nach Transplantation im Vergleich zu gesunden Nieren reduziert ist [26, 66, 106]. Offenbar gibt es in Nieren, die nicht richtig funktionieren, eine strukturelle Änderung des Gewebes. Mit dem IVOF Modells kann hier untersucht werden, inwieweit der Fluss in der Niere davon betroffen ist.

Darüber hinaus kann die Kombination des Diffusionstensors mit einem anisotropen sichtbaren Flussanteil auch in anderen Organen als der Niere hilfreich sein. Scott et al. [90] zeigten, dass FA_D bei DTI im menschlichen Herzen von der Wahl der b -Werte abhängt. Sie vermuten, dass die Durchblutung einen Einfluss auf FA_D im Herzen hat. Bei IVIM Auswertungen an Hundeherzen stellte sich heraus, dass der gemessene Flussanteil wirklich richtungsabhängig ist [17]. Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint eine Anwendung des IVOF Modells am Herzen vielversprechend.

6.2 Diffusionsbildgebung mit verschiedenen m_1 - Werten

Es wurden diffusionsgewichtete Bilder der menschlichen Niere mit $b = 0$ s/mm² und jeweils 10 unterschiedlichen Bewegungsempfindlichkeiten m_1 bei den b -Werten 250 und 600 s/mm² aufgenommen und ausgewertet. Häufig wird angenommen, dass der Fluss bei einer diffusionsgewichteten MR-Aufnahme zeitlich komplett inkohärent ist. Dann sollte das Signal nur von b abhängen, aber nicht von m_1 . Die gefitteten Parameter des IVIM_D Modells (MD, λ_1 , λ_2 , λ_3 , FA, f) sollten dann für die bewegungskompensierte Messung FC und die maximal bewegungsempfindliche Messung FE gleich sein. Signifikante Unterschiede des Flussanteils in Cortex und der Eigenwerte des Diffusionstensors zeigen, dass das nicht der Fall ist. Es gibt einen kohärenten Flussanteil in der Niere, dessen Signal in erster Näherung quadratisch von m_1 abhängt. Da nur β_{\parallel} signifikant größer als Null ist, β_{\perp} aber nicht, ist anzunehmen, dass der kohärente Fluss in Richtung der größten Hauptachse des Diffusionstensors ausgerichtet ist. Der Signalabfall mit zunehmendem m_1 (β_{\parallel}) und der Unterschied des Diffusionskoeffizienten (λ_1) zwischen FE und FC parallel zur größten Hauptachse des Diffusionstensors ist in der Medulla stärker ausgeprägt als im Cortex. Das passt zur Struktur des Gewebes, das histologisch mehr Anisotropie in der Medulla als im Cortex aufweist. Senkrecht zur Vorzugsrichtung der Diffusion konnte kein signifikanter Signalabfall bei steigendem m_1 nachgewiesen werden (β_{\perp}). Das ist ebenfalls im Einklang mit den Erwartungen aufgrund der Anatomie. Eng beieinander liegende Nierenkanälchen und versorgenden Kapillaren sind allesamt in ähnliche Richtungen orientiert, während es senkrecht dazu keine langgestreckten Gefäße gibt, in denen zeitlich kohärenter Fluss stattfinden könnten.

Trotz der Rephasierung des kohärenten Flusses zeigen die FC-Daten einen Flussanteil f größer Null. Auch bei Auswertung mit dem kohärenten Flussmodell gibt es einen Flussanteil f_i größer Null. Das bedeutet, dass ein Teil des Flusses in den Nieren innerhalb der verwendeten Diffusionszeiten tatsächlich inkohärent verläuft.

Wetscherek et al. erhielten ein ähnliches Ergebnis für IVIM in Bauchspeicheldrüse und Leber [103]. Sie verglichen diffusionsgewichtete Aufnahmen, die mit dem Stejskal-Tanner Schema und mit einem flusskompensierten Diffusionsschema aufgenommen wurden. Es zeigte sich, dass bei Diffusionszeiten zwischen 40 ms und 100 ms der Fluss auch dort teilweise, aber nicht komplett kohärent ist. Am menschlichen Gehirn wurden ebenfalls flusskompensierte und nicht-flusskompensierte Aufnahmen mit einer Diffusionszeit von rund 38 ms miteinander verglichen [2]. Die flusskompensierten Bilder zeigten einen IVIM Flussanteil von nahezu Null, während der Flussan-

teil der nicht-flusskompensierten Bilder deutlich größer als Null war. Das Flusssignal im Gehirn ist bei dieser Diffusionszeit also zum größten Teil kohärent.

Der signifikante Unterschied von f im Cortex zwischen der FE- und FC-Messung wird durch einen Blick auf Gl. 66 verständlich. Wird der Term $\beta(\theta) m_1^2$ in dieser Gleichung vernachlässigt, dann erscheint jede Vergrößerung von m_1 wie eine Vergrößerung von f_i (vorausgesetzt $\beta(\theta) > 0$).

Für die Auswertung mit dem kohärenten Flussmodell wurden 10-mal so viele Datenpunkte (= 10 unterschiedliche m_1) verwendet, wie bei der Auswertung der FC- bzw. FE-Messung (= ein m_1). Dadurch haben die gefitteten Parameter beim kohärenten Flussmodell ein deutlich höheres Signal-zu-Rausch Verhältnis. So ist die kleinere Standardabweichung von $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ und f_i beim kohärenten Flussmodell gegenüber der FC- und FE-Auswertung zu verstehen.

Limitationen

Die verwendete Methode zur Untersuchung des Signals bei unterschiedlichen m_1 und konstanten b -Werten hat einige Einschränkungen. Zunächst ist es nicht möglich für das verwendete Gradientenschema eine (effektive) Diffusionszeit wie für das Stejskal-Tanner Diffusionsschema festzulegen [98], weil zwei bipolare Gradienten mit unterschiedlicher Gradientendauer (δ_1, δ_2) und Abstand zwischen den Gradienten (δ_1, Δ) genutzt werden. Außerdem sind die Diffusionszeiten δ_1 und δ_2 nicht konstant, sondern werden bei jeder Veränderung von m_1 angepasst. Ahlgren et al. haben eine Methode vorgeschlagen, mit der ein konstanter b -Wert und unterschiedlichen m_1 bei gleichem Abstand und Dauer der Gradienten erzeugt wird [2]. Die Diffusionszeiten sind dabei also konstant. Allerdings konnten sie mit diesem Gradientenschema nur zwei unterschiedliche Werte für m_1 erzeugen ($m_1 = 0$ (flusskompensiert) und $m_1 > 0$ (nicht-flusskompensiert)). Außerdem haben sie nur b -Werte bis maximal 200 s/mm^2 angewendet. Ziel dieser Arbeit war es mehrere unterschiedliche m_1 bei b -Werten größer als 200 s/mm^2 zu erzeugen. Die häufig verwendete Hypothese, dass das Flusssignal in diesem Bereich ($b > 200 \text{ s/mm}^2$) vernachlässigbar klein ist, sollte überprüft werden. Das verwendete Gradientenschema erschien dafür geeignet, auch wenn es leichte Veränderungen der Diffusionszeiten beinhaltet.

Die leichte Veränderung des b -Werts bei Erhöhung von m_1 kann durch Ungenauigkeiten des verwendeten Newton-Verfahrens zur Bestimmung der Gradientenzeiten δ_1 und δ_2 hervorgerufen werden. Andere Näherungsverfahren oder geringere Toleranzen des Abbruchkriteriums für den verwendeten Algorithmus führen möglicherweise zu stabileren b -Werten bei unterschiedlichen m_1 , wurden aber in dieser Arbeit nicht

6 Diskussion

getestet. Für die Auswertung der Daten (Fit von f , \mathbf{D} -Tensor, β_{\parallel} , β_{\perp}) wurden jedoch immer die tatsächlichen b -Werte verwendet, sodass in dieser Hinsicht keine systematischen Fehler zu erwarten sind.

In einigen Veröffentlichungen zu Leber, Bauchspeicheldrüse und Gehirn wird der Diffusionskoeffizient des fließenden Signals fix als Selbstdiffusionskoeffizient von Blut angenommen [2, 103]. Diese Annahme scheint bei diffusionsgewichteter Bildgebung der Niere nicht angemessen, weil sowohl Blut, als auch Harn zum fließenden Signal beitragen. Der jeweilige Beitrag von Blut und Harn zum Flussanteil, sowie der Selbstdiffusionskoeffizient des Harns in den Nierenkanälchen müssen bekannt sein, um eine genaue Abschätzung der Selbstdiffusion des fließenden Signals zu ermöglichen. So eine Abschätzung war hier nicht möglich. Deshalb wurde angenommen, dass der Selbstdiffusionskoeffizient des fließenden Signals identisch mit dem Diffusionskoeffizient des Gewebes ist, was nicht weiter überprüft wurde.

Weiterhin wurde im kohärenten Flussmodell angenommen, dass die Vorzugsrichtung des kohärenten Flusses parallel zur größten Hauptachse des Diffusionstensors verläuft und dass dieser Fluss eine Zylindersymmetrie besitzt. Wie bei der Beschreibung des f -Tensors (siehe Kapitel 6.1) wäre auch hier ein Modell wünschenswert, welches keine Vorzugsrichtung des Flusses a priori festlegt und keine Symmetrien voraussetzt. Um die zusätzlichen Parameter, die dieses Modell hätte, robust bestimmen zu können, wäre allerdings ein deutlich höheres SNR nötig gewesen, als in dieser Studie erreicht wurde.

Grundsätzlich muss beachtet werden, dass alle Aussagen über zeitlich kohärenten und inkohärenten Fluss nur in der Niere für die hier verwendeten Diffusionszeiten gelten. Es lassen sich keine Rückschlüsse auf das Flussignal in anderen Organen oder bei anderen Diffusionszeiten ziehen. Zukünftige Studien müssen klären, ob und wie eine Veränderung der Diffusionszeiten den kohärenten und inkohärenten Flussanteil in der Niere beeinflusst.

Wie in Kapitel 4.2.3 gezeigt wurde, ist der Parameter β ein Produkt aus dem kohärenten Flussanteil f_k und einem modellabhängigen Flussparameter α . Aus den hier gewonnenen Daten kann keine Aussage darüber gemacht werden, wie groß f_k absolut ist oder welches Modell (laminarer Fluss, Pfropfenströmung mit normalverteilten Geschwindigkeiten, etc.) den Fluss und damit α am besten beschreibt. Messungen mit höheren m_1 -Werten sind notwendig, um f_k absolut bestimmen zu können.

Die Ergebnisse für f und FA in Cortex und Medulla aus Kapitel 5.1 sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen für f und FA der FE-Daten in diesem

6 Diskussion

Abschnitt. Die Bewegungskodierung von $VENC = 0,6 \text{ mm/s}$ in Kapitel 5.1 für $b = 800 \text{ s/mm}^2$ lag höher als die maximale Bewegungskodierung für $b = 600 \text{ s/mm}^2$ in diesem Abschnitt. Die Messung des f -Tensors beinhaltete also auch eine starke Dephasierung der kohärent fließenden Spins, was die ähnlichen Ergebnisse für f und FA erklärt. Die mittlere Diffusion MD in Cortex und Medulla war in Kapitel 5.1 etwas niedriger als bei den FE-Daten in diesem Abschnitt. Ursache dafür könnten die unterschiedlichen Diffusionszeiten in beiden Untersuchungen sein. Weder für das Wirbelstrom-kompensierte Gradientenschema, noch für das in diesem Abschnitt verwendete Gradientenschema kann eine eindeutige Diffusionszeit angegeben werden. Ein Vergleich der Gesamtzeit für das Anlegen der Diffusionsgradienten zeigt aber, dass für das Wirbelstrom-kompensierte Gradientenschema zur Bestimmung des f -Tensors 58,76 ms nötig waren, während das Gradientenschema mit maximaler Bewegungsempfindlichkeit in diesem Abschnitt nur 40,56 ms benötigt. Die effektive Diffusionszeit in diesem Abschnitt war also kürzer als bei der Bestimmung des f -Tensors, was eine Erhöhung des Diffusionskoeffizienten verursachen kann (siehe Kapitel 2.3).

6.3 Vergleich von EPI und TSE für diffusionsgewichtete Bildgebung

Es wurde eine Machbarkeitsstudie durchgeführt, bei der gezeigt wurde, dass diffusionsgewichtete TSE Bilder für DTI und IVIM Auswertungen geeignet sind. Die angepasste diffusionsgewichtete TSE Sequenz ist in der Lage die gewünschten Diffusionsgewichtungen (b -Werte, Gradientenrichtungen) zu erzeugen. Die Absolutwerte der IVIM Parameter MD und f , sowie des DTI Parameters MD sind vergleichbar zwischen TSE und EPI. FA_D ist hingegen niedriger bei den TSE Aufnahmen im Vergleich zu EPI. Die Parameterkarten (Abb. 27 und 28) zeigen dabei ähnliche Muster bei EPI und TSE. Unterschiede in der Hauptdiffusionsrichtung gibt es vor allem an Stellen, wo die EPI Bilder verzerrt sind.

Starke Verzerrungen in der Nähe von Magnetfeldinhomogenitäten sind ein bekannter Nachteil von EPI Bildern. In dieser Arbeit ist Gas im Darm höchstwahrscheinlich die Quelle für Verzerrungen der Niere. Die Peristaltik des Darms während der Aufnahme der diffusionsgewichteten Bilder kann dazu führen, dass sich das Gas im Laufe der Aufnahme verschiebt und so unterschiedliche Verzerrungen von Bild zu Bild entstehen. Dadurch können zusätzliche Artefakte in den Parameterkarten entstehen. Es wurde gezeigt, dass TSE eine verzerrungsfreie Alternative zu EPI ist, die für DTI und IVIM an der Niere eingesetzt werden kann. Im Bereich des Nierenbeckens erschienen MD (DTI) und f (IVIM) bei EPI höher als bei TSE. Das könnte daran liegen, dass die TSE Sequenz hohe erste Gradientenmomente m_1 (siehe Kapitel 2.1.5) im Laufe des Echozuges erzeugt. Dadurch wird ein Teil des Flusssignals bei TSE schon in den ungewichteten Bildern ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) dephasiert, während das Flusssignal auf den ungewichteten EPI Bildern weitgehend erhalten bleibt. Bei DTI gehen die Messwerte bei $b = 0 \text{ s/mm}^2$ in die Berechnung von MD ein. Bei IVIM sind sie zur Bestimmung von f notwendig. Deshalb sind diese beiden Werte im Bereich des Nierenbeckens, wo viel Fluss zu erwarten ist, auf den EPI Karten höher als auf den TSE Karten.

Die TSE Bilder sind im Allgemeinen unschärfer als die EPI Bilder. Unschärfe in diffusionsgewichteten TSE Bildern wurde bereits von Sigmund et al. für den Kopf beschrieben [93]. Dabei nehmen die Autoren an, dass diese Unschärfe durch T_2 -Zerfall des Signals während des relativ langen TSE Echozuges entsteht. Sie konnten diesen Effekt mit Hilfe einer zusätzlich aufgenommenen T_2 -Karte teilweise kompensieren und das Bild dadurch schärfer machen. Außerdem stellten sie fest, dass FA_D bei TSE Aufnahmen ohne diese T_2 -Korrektur signifikant geringer war als bei EPI. Mit

6 Diskussion

der Korrektur waren die Werte für FA_D bei EPI und TSE vergleichbar. T_2 -Zerfall ist auch ein möglicher Grund für signifikant unterschiedliches FA_D zwischen EPI und TSE in dieser Studie. Eine Korrektur des T_2 -Zerfalls erscheint deshalb auch für TSE DTI an der Niere sinnvoll.

Ein weiterer Grund für unschärfere TSE Bilder sind Bewegungen. Obwohl ein Atem-Trigger für die Aufnahmen eingesetzt wurde, erscheinen einige Bilder unschärfer als andere. Dies kann durch unterschiedlich starke „Rest“-Bewegung erklärt werden, die trotz Atem-Trigger während der Aufnahme auftritt. Eine Verkürzung des TSE Echozuges, beispielsweise durch noch höhere Beschleunigung mittels Paralleler Bildgebung (siehe Kapitel 2.2.3), kann das Risiko für Bewegung während der Aufnahme senken. Dies würde jedoch auch das SNR der TSE Bilder weiter reduzieren. Das SNR der TSE Bilder ist aufgrund der verwendeten U-FLARE Sequenz bereits gering, weil diese Sequenz nur die Hälfte des Signals aufnimmt, um inkohärente Signalüberlagerung zu vermeiden [73]. Jin et al. verwendeten SPLICE um das gesamte Signal einer diffusionsgewichteten TSE Sequenz aufzunehmen [43]. Dadurch würde das SNR theoretisch verbessert werden, aber gleichzeitig würde der Echozug verlängert werden und so würde der T_2 -Zerfall und damit die Unschärfe im Bild wieder verstärkt. In Referenz [43] wird ein Ansatz zur Reduzierung des Bildfeldes gewählt, um den Echozug zu verkürzen. So konnten die Autoren die Bildqualität verbessern, ohne dass sich die Diffusionsparameter im Vergleich zum normalen Bildfeld änderten. Ein weiterer Grund für das niedrigere SNR der TSE Bilder im Vergleich zu EPI kann darin liegen, dass für die EPI Bilder mehr Echos aufgenommen wurden (siehe Tab. 2). Eine dichtegewichtete TSE Sequenz wie bei Zeller et al. beschrieben, könnte helfen das SNR der TSE Bilder zu erhöhen und schärfere Bilder zu erzeugen [108].

Die Werte für MD (DTI), FA_D (DTI), MD (IVIM) und f (IVIM) in der hier vorgestellten Studie sind vergleichbar mit Werten in anderen Veröffentlichungen [11, 18, 43]. Ähnliche farbkodierte Karten der Hauptdiffusionsrichtung (siehe Abb. 28) unterstreichen, dass DTI mit TSE die Hauptrichtung der Diffusion in der Niere ebenso gut bestimmt wie DTI mit EPI. Das ist im Einklang mit den Ergebnissen von Sigmund et al. bei der Anwendung von TSE DTI am Gehirn [93].

Im Gegensatz zu anderen IVIM Studien wurden in dieser Arbeit keine kleinen b -Werte ($0 < b < 200 \text{ s/mm}^2$) aufgenommen und der Pseudo-Diffusionskoeffizient D^* wurde nicht bestimmt. Die veröffentlichten Werte für den Pseudo-Diffusionskoeffizienten schwanken beträchtlich zwischen unterschiedlichen Studien. In der Niere wurden Werte für D^* von $9,7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bis $41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ gefunden [40, 94, 105]. Eine endgültige Erklärung für diese starken Schwankungen ist noch nicht gefunden.

Ein Grund könnte aber sein, dass das verwendete Gradientenschema der Diffusionsgradienten einen Einfluss auf den gemessenen Pseudo-Diffusionskoeffizienten hat, wie Wetscherek et al. zeigten [103]. In dieser Arbeit wurden verschiedene Gradientenschemata für die Diffusionsgewichtung bei EPI und TSE verwendet. Unter diesen Umständen wäre ein Vergleich von D^* bei EPI und TSE wenig sinnvoll gewesen.

Limitationen

Ein Nachteil diffusionsgewichteter TSE Aufnahmen ist die Begrenzung durch die spezifische Absorptionsrate SAR. Während des TSE Echozugs wird für jeden Phasenkodierschritt ein zusätzlicher HF-Refokussierpuls eingestrahlt. Dadurch wird viel Energie auf das untersuchte Objekt übertragen, was wiederum zu relativ langen Wartezeiten zwischen den Aufnahmen führt. Hochaufgelöste Mehrschicht-Aufnahmen werden so erschwert. Gleichzeitige Mehrschicht-Aufnahmen [27], Parallele Bildgebung [30], oder ein reduziertes Bildfeld [43] können dabei helfen SAR zu reduzieren und hochaufgelöste Mehrschicht-2D-Aufnahmen zu ermöglichen.

7 Zusammenfassung

Diffusionsgewichtete MR-Bilder sind ein wichtiger Bestandteil für die klinische Diagnostik verschiedener Pathologien, wie z.B. bei Schlaganfall oder Tumoren. Meistens wird ein mono-exponentielles Diffusionsmodell verwendet und über verschiedene Raumrichtungen gemittelt. Der Einfluss von Fluss auf das diffusionsgewichtete Signal und eine mögliche Richtungsabhängigkeit werden dabei vernachlässigt. Dabei machen Diffusionsmodelle, die mehr Eigenschaften des Signals abbilden, unter Umständen eine genauere Diagnostik möglich. Mit DTI wird die Richtungsabhängigkeit der Diffusion erfasst und bei IVIM wird der Beitrag von Fluss zum Signal berücksichtigt. Die Niere ist ein stark strukturiertes Organ und weist Anisotropie in der Diffusion auf. Außerdem ist die Niere ein sehr gut durchblutetes Organ. DTI und IVIM beschreiben also unabhängig voneinander zwei wichtige Aspekte des diffusionsgewichteten Signals in der Niere, ohne dass der Vorteil des jeweils anderen Modells Beachtung findet.

In dieser Arbeit wurde das Modell IVOF zur umfassenden Beschreibung von Diffusionssignal vorgestellt, bei dem sowohl die Richtungsabhängigkeit der Diffusion, als auch das Signal der fließenden Spins und deren Richtungsabhängigkeit abgebildet wird. Die Vorteile von DTI und IVIM werden also in IVOF vereint und darüber hinaus auch die mögliche Anisotropie der Flusssignale berücksichtigt. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Modell das diffusionsgewichtete Signal in der menschlichen Niere besser beschreibt als die herkömmlichen Modelle (DTI und IVIM) und auch besser als eine Kombination von DTI und IVIM, bei der ein isotroper Flussanteil des Signals angenommen wird.

Es wurde weiterhin gezeigt, dass selbst wenn der Flussanteil im verwendeten Diffusionsmodell berücksichtigt wird, der tatsächlich gemessene Flussanteil in der Niere von der Art der Messung, d.h. Bewegungsempfindlichkeit des Gradientenschemas abhängt. Das bedeutet, dass der mikroskopische Fluss in der Niere nicht, wie häufig angenommen, komplett zeitlich inkohärent ist. Bei Vergleichen von IVIM Studien an der Niere ist es deshalb notwendig, die Bewegungsempfindlichkeit der jeweiligen Gradientenschemata zu berücksichtigen. Wie groß das absolute Verhältnis von kohärent zu inkohärent fließendem Signal ist, konnte nicht festgestellt werden. Ebenso wenig konnte die absolute Flussgeschwindigkeit bzw. die Art des Flusses (Laminare Strömung, Pfropfenströmung, oder andere) ermittelt werden.

TSE hat sich als vielversprechendes, artefaktfreies Verfahren für die Aufnahme diffusionsgewichteter Bilder der Niere gezeigt. Im Vergleich mit dem Standardver-

7 Zusammenfassung

fahren EPI wurden ähnliche Werte der Parameter von DTI und IVIM gefunden. Abweichungen zwischen EPI und TSE sind vor allem durch die Unschärfe der TSE Bilder aufgrund von T_2 -Zerfall zu erklären. Bis zur klinischen Anwendbarkeit diffusionsgewichteter TSE Bilder bzw. Parameterkarten sind noch einige Weiterentwicklungen der Methode nötig. Vor allem sind schärfere TSE Bilder erstrebenswert und es sollten mehrere Schichten in einer klinisch vertretbaren Zeitspanne aufgenommen werden, ohne dass dabei die zulässigen SAR Grenzwerte überschritten werden.

Bei allen Untersuchungen in dieser Arbeit handelt es sich um Machbarkeitsstudien. Daher wurden alle Messungen nur an erwachsenen, gesunden Probanden durchgeführt, um zu zeigen, dass das jeweilige vorgeschlagene Modell zu den Daten passt bzw. dass die vorgeschlagene Methode prinzipiell funktioniert. Bei welchen Pathologien die hier vorgeschlagenen Methoden und Modelle einen diagnostischen Nutzen haben, muss in zukünftigen Studien erforscht werden. Außerdem wurden keine b -Werte zwischen 0 und 200 s/mm^2 aufgenommen, bei denen fließende Spins noch signifikant zum Signal beitragen. Betrachtet man die Ergebnisse der Diffusionsbildgebung mit verschiedenen m_1 in dieser Arbeit, dann ist neben dem b -Wert auch die Bewegungsempfindlichkeit m_1 nötig, um das Signal in diesem Bereich korrekt zu beschreiben.

Alles in allem sollte der Beitrag von Fluss zum diffusionsgewichteten MR-Signal in der Niere immer berücksichtigt werden. Die vielfältigen Einflüsse, die unterschiedliche Parameter auf das Signal von Mikrofluss haben, wurden in dieser Arbeit untersucht und präsentieren weiterhin ein spannendes Feld für kommende Studien. Diffusionsgewichtete TSE Sequenzen sind auch für die klinische Diagnostik eine potentielle Alternative zu Artefakt-anfälligen EPI Sequenzen. Bis dahin sollten jedoch die Bildschärfe und Abdeckung der diffusionsgewichteten TSE Sequenz weiter verbessert werden.

8 Summary

Diffusion-weighted magnetic resonance (MR) imaging plays an important role in clinical diagnosis of various pathologies, such as stroke or tumors. Oftentimes a mono-exponential diffusion model is used and multiple diffusion directions are averaged. The potential influence of flow and a possible anisotropy of the signal are then neglected. Diffusion models that take these properties of the signal into account may allow a more accurate diagnosis. Diffusion tensor imaging (DTI) captures the directional dependence of diffusion, while the Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) model accounts for the contribution of flow to the signal. Kidneys are strongly structured organs and exhibit anisotropic diffusion. Furthermore, kidneys are well perfused organs. DTI and IVIM both describe independently two important features of the diffusion-weighted signal in the kidneys, but neglect the advantages of the other model.

The here presented work introduces a comprehensive diffusion model named Intravoxel Oriented Flow (IVOF). IVOF includes the possibilities of anisotropic diffusion and of flow. This way IVOF combines the advantages of DTI and IVIM and furthermore, accredits the possibility of anisotropic flow signal. It was shown that this model fits diffusion-weighted signal in the human kidney better than the standard diffusion models DTI and IVIM. IVOF even performs better than a combination of DTI and IVIM with an isotropic flow fraction.

Moreover, it was shown that the actually measured flow fraction of the diffusion-weighted signal in the kidneys depends on the imaging protocol, i.e. on the first gradient moment m_1 of the diffusion gradient scheme. This means that the microscopic flow in the kidneys is not completely temporally incoherent, in contrast to what is often assumed. Therefore, a comparison of renal IVIM studies needs to pay attention to the used gradient schemes and their respective m_1 . The absolute ratio of coherent to incoherent flow signal could not be determined in this work and is subject to future work. The flow profile (whether laminar flow, plug flow or other) and the mean flow velocity should also be investigated in further studies.

Turbo-Spin-Echo (TSE) proved to be an artifact-free and promising tool for acquiring diffusion-weighted images of the kidney. Similar DTI and IVIM parameters were found when images were acquired with TSE compared to Echo-Planar Imaging (EPI). Differences between parameters acquired with EPI and TSE may be explained by blurring in the TSE images, which is caused by T_2 -decay. Before diffusion-weighted TSE images and parameter maps can be used for clinical diagno-

8 Summary

sis, some further improvements of the method are necessary. Sharper TSE images are preferable and multiple slices need to be acquired within a clinically reasonable scan time without exceeding specific absorption rate limits.

All studies described in this work are feasibility studies. For this reason, all measurements were performed on healthy, adult volunteers to show that the proposed diffusion model fits the data or that the proposed acquisition method works in principle. The diagnostic value of the here proposed methods and models should be investigated in future studies. No b -values between 0 and 200 s/mm² were acquired. In this range, the signal of flowing spins contributes significantly to the total signal. With regard to the results in this work concerning diffusion-weighted imaging with multiple first gradient moments it is likely that the b -value is not sufficient to describe the signal in this regime. The first gradient moment of the diffusion-weighting gradients may be crucial to describe the signal correctly.

All in all it is important to always consider the contribution of flow to the diffusion-weighted MR signal in the kidneys. Manifold influences of acquisition parameters to the signal of micro flow were presented in this work and provide an interesting field for further research. Diffusion-weighted TSE sequences are a potential alternative to artifact-prone EPI sequences. However, for clinical application of diffusion-weighted TSE blurring needs to be reduced and 3-dimensional coverage should be increased.

A Literaturverzeichnis

- [1] ABDULLAH, O. M. ; GOMEZ, A. D. ; MERCHANT, S. ; HEIDINGER, M. ; POELZING, S. ; HSU, E. W.: Orientation dependence of microcirculation-induced diffusion signal in anisotropic tissues. In: *Magnetic Resonance in Medicine* (2015). <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.25980>. – DOI 10.1002/mrm.25980
- [2] AHLGREN, A. ; KNUTSSON, L. ; WIRESTAM, R. ; NILSSON, M. ; STÅHLBERG, F. ; TOPGAARD, D. ; LASIČ, S. : Quantification of microcirculatory parameters by joint analysis of flow-compensated and non-flow-compensated intravoxel incoherent motion (IVIM) data. In: *NMR in Biomedicine* (2016). <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.3505>. – DOI 10.1002/nbm.3505
- [3] AHN, C. ; CHO, Z. : Analysis of the eddy-current induced artifacts and the temporal compensation in nuclear magnetic resonance imaging. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 10 (1991), Nr. 1, 47–52. <http://dx.doi.org/10.1109/42.75610>. – DOI 10.1109/42.75610
- [4] ALPERN, R. J. (Hrsg.) ; CAPLAN, M. J. (Hrsg.) ; MOE, O. W. (Hrsg.): *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. 5. Auflage. Amsterdam (u.a.) : Elsevier Academic Press, 2013. – 3352 S.
- [5] ANDERSON, A. W. ; GORE, J. C.: Analysis and correction of motion artifacts in diffusion weighted imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 32 (1994), Nr. 3, 379–387. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910320313>. – DOI 10.1002/mrm.1910320313
- [6] ATTARIWALA, R. ; PICKER, W. : Whole body MRI: Improved lesion detection and characterization with diffusion weighted techniques. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 38 (2013), Nr. 2, S. 253–268. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24285>. – DOI 10.1002/jmri.24285
- [7] BASSER, P. J. ; PIERPAOLI, C. : Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. In: *Journal of Magnetic Resonance. Series B* 111 (1996), Nr. 3, 209–219. <http://dx.doi.org/10.1006/jmrb.1996.0086>. – DOI 10.1006/jmrb.1996.0086

- [8] BASSER, P. ; MATTIELLO, J. ; LEBIHAN, D. : Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. In: *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 103 (1994), Nr. 3, 247–254. <http://dx.doi.org/10.1006/jmrb.1994.1037>. – DOI 10.1006/jmrb.1994.1037
- [9] BERNSTEIN, M. A. ; KING, K. E. ; ZHOU, X. J.: *Handbook of MRI pulse sequences*. Elsevier Academic Press, 2004. – 1017 S. – ISBN 0120928612
- [10] BIHAN, D. L. ; TURNER, R. : The capillary network: a link between ivim and classical perfusion. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 27 (1992), Nr. 1, 171–178. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910270116>. – DOI 10.1002/mrm.1910270116
- [11] BINSER, T. ; THOENY, H. C. ; EISENBERGER, U. ; STEMMER, A. ; BOESCH, C. ; VERMATHEN, P. : Comparison of physiological triggering schemes for diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidneys. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 31 (2010), Nr. 5, 1144–50. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22156>. – DOI 10.1002/jmri.22156
- [12] BLAIMER, M. ; BREUER, F. ; MUELLER, M. ; HEIDEMANN, R. M. ; GRISWOLD, M. A. ; JAKOB, P. M.: SMASH, SENSE, PILS, GRAPPA: how to choose the optimal method. In: *Topics in magnetic resonance imaging* 15 (2004), Nr. 4, 223–236. <http://dx.doi.org/10.1097/01.rmr.0000136558.09801.dd>. – DOI 10.1097/01.rmr.0000136558.09801.dd
- [13] BOURNE, R. M. ; PANAGIOTAKI, E. ; BONGERS, A. ; SVED, P. ; WATSON, G. ; ALEXANDER, D. C.: Information theoretic ranking of four models of diffusion attenuation in fresh and fixed prostate tissue ex vivo. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 72 (2014), Nr. 5, S. 1418–1426. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.25032>. – DOI 10.1002/mrm.25032
- [14] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAEV, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H. : *Taschenbuch der Mathematik*. 6. Auflage. Frankfurt am Main : Wissenschaftlicher Verlag Harri Deutsch GmbH, 2006. – 1145 S. – ISBN 3817120060
- [15] BURNHAM, K. P. ; ANDERSON, D. R.: *Model Selection and Multimodel Inference: A Practical Information-Theoretic Approach*. New York : Springer Verlag, 2002. – 488 S. – ISBN 1441929738, 9781441929730

- [16] BURNHAM, K. P. ; ANDERSON, D. R.: Multimodel Inference: Understanding AIC and BIC in Model Selection. In: *Sociological Methods & Research* 33 (2004), Nr. 2, 261–304. <http://dx.doi.org/10.1177/0049124104268644>. – DOI 10.1177/0049124104268644
- [17] CALLOT, V. ; BENNETT, E. ; DECKING, U. K. ; BALABAN, R. S. ; WEN, H. : In vivo study of microcirculation in canine myocardium using the IVIM method. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 50 (2003), Nr. 3, 531–540. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.10568>. – DOI 10.1002/mrm.10568
- [18] CHAN, R. W. ; VON DEUSTER, C. ; STOECK, C. T. ; HARMER, J. ; PUNWANI, S. ; RAMACHANDRAN, N. ; KOZERKE, S. ; ATKINSON, D. : High-resolution diffusion tensor imaging of the human kidneys using a free-breathing, multi-slice, targeted field of view approach. In: *NMR in Biomedicine* 27 (2014), Nr. 11, 1300–1312. <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.3190>. – DOI 10.1002/nbm.3190
- [19] CHANDARANA, H. ; KANG, S. K. ; WONG, S. ; RUSINEK, H. ; ZHANG, J. L. ; ARIZONO, S. ; HUANG, W. C. ; MELAMED, J. ; BABB, J. S. ; SUAN, E. F. ; LEE, V. S. ; SIGMUND, E. E.: Diffusion-Weighted Intravoxel Incoherent Motion Imaging of Renal Tumors With Histopathologic Correlation. In: *Investigative Radiology* 47 (2012), Nr. 12, S. 688–696. <http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e31826a0a49>. – DOI 10.1097/RLI.0b013e31826a0a49
- [20] CHANDARANA, H. ; LEE, V. S. ; HECHT, E. ; TAOULI, B. ; SIGMUND, E. E.: Comparison of biexponential and monoexponential model of diffusion weighted imaging in evaluation of renal lesions: preliminary experience. In: *Investigative Radiology* 46 (2011), Nr. 5, 285–291. <http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181ffc485>. – DOI 10.1097/RLI.0b013e3181ffc485
- [21] COHEN, J. : *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. Auflage. Hillsdale, NJ : Erlbaum, 1988. – 590 S. – ISBN 0805802835
- [22] COVA, M. ; SQUILLACI, E. ; STACUL, F. ; MANENTI, G. ; GAVA, S. ; SIMONETTI, G. ; POZZI-MUCELLI, R. : Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal lesions: preliminary results. In: *British Journal of Radiology* 77 (2004), Nr. 922, S. 851–857. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/26525081>. – DOI 10.1259/bjr/26525081

- [23] DOĞANAY, S. ; KOCAKOÇ, E. ; CIÇEKÇI, M. ; AĞLAMIŞ, S. ; AKPOLAT, N. ; ORHAN, I. : Ability and utility of diffusion-weighted MRI with different b values in the evaluation of benign and malignant renal lesions. In: *Clinical radiology* 66 (2011), Nr. 5, 420–425. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2010.11.013>. – DOI 10.1016/j.crad.2010.11.013
- [24] EINSTEIN, A. : Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. In: *Annalen der Physik* 322 (1905), Nr. 8, 549–560. <http://dx.doi.org/10.1002/andp.19053220806>. – DOI 10.1002/andp.19053220806
- [25] ELLIS, C. M. ; SIMMONS, A. ; JONES, D. K. ; BLAND, J. ; DAWSON, J. M. ; HORSFIELD, M. A. ; WILLIAMS, S. C. ; LEIGH, P. N.: Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. In: *Neurology* 53 (1999), Nr. 5, S. 1051–1058. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.53.5.1051>. – DOI 10.1212/WNL.53.5.1051
- [26] FAN, W.-J. ; REN, T. ; LI, Q. ; ZUO, P.-L. ; LONG, M.-M. ; MO, C.-b. ; CHEN, L.-h. ; HUANG, L.-X. ; SHEN, W. : Assessment of renal allograft function early after transplantation with isotropic resolution diffusion tensor imaging. In: *European Radiology* 26 (2016), Nr. 2, 567–575. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-015-3841-x>. – DOI 10.1007/s00330-015-3841-x
- [27] GAGOSKI, B. A. ; BILGIC, B. ; EICHNER, C. ; BHAT, H. ; GRANT, P. E. ; WALD, L. L. ; SETSOMPOP, K. : RARE/turbo spin echo imaging with simultaneous multislice Wave-CAIPI. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 73 (2015), Nr. 3, 929–938. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.25615>. – DOI 10.1002/mrm.25615
- [28] GRAAF, P. de ; POWELS, P. J. W. ; RODJAN, F. ; MOLL, A. C. ; IMHOF, S. M. ; KNOL, D. L. ; SANCHEZ, E. ; VALK, P. van d. ; CASTELIJNS, J. A.: Single-shot turbo spin-echo diffusion-weighted imaging for retinoblastoma: initial experience. In: *American journal of neuroradiology* 33 (2012), Nr. 1, 110–118. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A2729>. – DOI 10.3174/ajnr.A2729
- [29] GRAY, H. : *Anatomy of the human body*. 20. Auflag. Philadelphia : Lea & Febiger, 1918. – 1396 S. – ISBN 1587341026
- [30] GRISWOLD, M. A. ; JAKOB, P. M. ; HEIDEMANN, R. M. ; NITTKA, M. ; JELLUS, V. ; WANG, J. ; KIEFER, B. ; HAASE, A. : Generalized autocalibrating

- partially parallel acquisitions (GRAPPA). In: *Magnetic Resonance in Medicine* 47 (2002), Nr. 6, 1202–1210. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.10171>. – DOI 10.1002/mrm.10171
- [31] GUPTA, R. K. ; CLOUGHESY, T. F. ; SINHA, U. ; GARAKIAN, J. ; LAZAREFF, J. ; RUBINO, G. ; RUBINO, L. ; BECKER, D. P. ; VINTERS, H. V. ; ALGER, J. R.: Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. In: *Journal of Neuro-Oncology* 50 (2000), Nr. 3, S. 215–226. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1006431120031>. – DOI 10.1023/A:1006431120031
- [32] HAACKE, E. M. ; BROWN, R. W. ; THOMPSON, M. R. ; VENKATESAN, R. : *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons, 1999. – 914 S. – ISBN 0471351288
- [33] HARRIS, F. : On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform. In: *Proceedings of the IEEE* 66 (1978), Nr. 1, 51–83. <http://dx.doi.org/10.1109/PROC.1978.10837>. – DOI 10.1109/PROC.1978.10837
- [34] HENNIG, J. ; NAUERH, A. ; FRIEDBURG, H. : RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 3 (1986), dec, Nr. 6, 823–833. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910030602>. – DOI 10.1002/mrm.1910030602
- [35] HEUSCH, P. ; WITTSACK, H.-J. ; KRÖPIL, P. ; BLONDIN, D. ; QUENTIN, M. ; KLASSEN, J. ; PENTANG, G. ; ANTOCH, G. ; LANZMAN, R. S.: Impact of blood flow on diffusion coefficients of the human kidney: a time-resolved ECG-triggered diffusion-tensor imaging (DTI) study at 3T. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 37 (2013), Nr. 1, 233–236. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.23751>. – DOI 10.1002/jmri.23751
- [36] HILBERT, F. ; WECH, T. ; NEUBAUER, H. ; VELDHOEN, S. ; BLEY, T. A. ; KÖSTLER, H. : Diffusion Tensor Imaging of the Kidney with a Single Shot Turbo Spin Echo Sequence. In: *Proceedings ESMRMB*, 2015, S. 647
- [37] HILBERT, F. ; WECH, T. ; NEUBAUER, H. ; VELDHOEN, S. ; BLEY, T. A. ; KÖSTLER, H. : Comparison of TSE and EPI for renal DTI. In: *Proceedings of the 24th Annual Meeting of the ISMRM*, 2016, S. 3474

- [38] HOFMAN, M. B. M. ; VISSER, F. C. ; VAN ROSSUM, A. C. ; VINK, G. Q. M. ; SPRENGER, M. ; WESTERHOF, N. : In Vivo Validation of Magnetic Resonance Blood Volume Flow Measurements with Limited Spatial Resolution in Small Vessels. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 33 (1995), Nr. 6, 778–784. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910330606>. – DOI 10.1002/mrm.1910330606
- [39] JEONG, H.-K. ; GORE, J. C. ; ANDERSON, A. W.: High-resolution human diffusion tensor imaging using 2-D navigated multishot SENSE EPI at 7 T. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 69 (2013), Nr. 3, 793–802. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.24320>. – DOI 10.1002/mrm.24320
- [40] JEROME, N. P. ; ORTON, M. R. ; D'ARCY, J. A. ; COLLINS, D. J. ; KOH, D.-M. ; LEACH, M. O.: Comparison of free-breathing with navigator-controlled acquisition regimes in abdominal diffusion-weighted magnetic resonance images: Effect on ADC and IVIM statistics. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 39 (2014), Nr. 1, 235–240. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24140>. – DOI 10.1002/jmri.24140
- [41] JEZZARD, P. ; BARNETT, A. S. ; PIERPAOLI, C. : Characterization of and correction for eddy current artifacts in echo planar diffusion imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 39 (1998), Nr. 5, 801–812. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910390518>. – DOI 10.1002/mrm.1910390518
- [42] JEZZARD, P. ; CLARE, S. : Sources of distortion in functional MRI data. In: *Human Brain Mapping* 8 (1999), Nr. 2-3, 80–85. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:2/3<80::AID-HBM2>3.0.CO;2-C](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:2/3<80::AID-HBM2>3.0.CO;2-C). – DOI 10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:2/3<80::AID-HBM2>3.0.CO;2-C
- [43] JIN, N. ; DENG, J. ; ZHANG, L. ; ZHANG, Z. ; LU, G. ; OMARY, R. A. ; LARSON, A. C.: Targeted single-shot methods for diffusion-weighted imaging in the kidneys. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 33 (2011), Nr. 6, S. 1517–1525. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22556>. – DOI 10.1002/jmri.22556
- [44] JIRKA, G. H.: *Einführung in die Hydromechanik*. 3. Auflage. Universitätsverlag Karlsruhe, 2007. – 225 S. – ISBN 9783866441583
- [45] JOHANSEN-BERG, H. (Hrsg.) ; BEHRENS, T. E. J. (Hrsg.): *Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In vivo Neuroanatomy*. Amsterdam (u.a.) : Elsevier Academic Press, 2009. – 490 S. – ISBN 9780123747099

- [46] JOHNSON, G. A. ; MAKI, J. H.: In Vivo Measurement of Proton Diffusion in the Presence of Coherent Motion. In: *Investigative Radiology* 26 (1991), Nr. 6, 540–545. <http://dx.doi.org/10.1097/00004424-199106000-00006>. – DOI 10.1097/00004424-199106000-00006
- [47] JONES, D. K.: The Effect of Gradient Sampling Schemes on Measures Derived from Diffusion Tensor MRI: A Monte Carlo Study. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 51 (2004), Nr. 4, S. 807–815. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.20033>. – DOI 10.1002/mrm.20033
- [48] JONES, D. K. ; CERCIGNANI, M. : Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. In: *NMR in Biomedicine* 23 (2010), Nr. 7, 803–820. <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.1543>. – DOI 10.1002/nbm.1543
- [49] KARAMPINOS, D. C. ; KING, K. F. ; SUTTON, B. P. ; GEORGIADIS, J. G.: Intravoxel partially coherent motion technique: characterization of the anisotropy of skeletal muscle microvasculature. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 31 (2010), Nr. 4, 942–953. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22100>. – DOI 10.1002/jmri.22100
- [50] KATAOKA, M. ; KIDO, A. ; YAMAMOTO, A. ; NAKAMOTO, Y. ; KOYAMA, T. ; ISODA, H. ; MAETANI, Y. ; UMEOKA, S. ; TAMAI, K. ; SAGA, T. ; MORISAWA, N. ; MORI, S. ; TOGASHI, K. : Diffusion tensor imaging of kidneys with respiratory triggering: Optimization of parameters to demonstrate anisotropic structures on fraction anisotropy maps. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 29 (2009), Nr. 3, S. 736–744. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.21669>. – DOI 10.1002/jmri.21669
- [51] KOCH, M. ; NORRIS, D. G.: An assessment of eddy current sensitivity and correction in single-shot diffusion-weighted imaging. In: *Physics in medicine and biology* 45 (2000), Nr. 12, S. 3821–3832. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/45/12/322>. – DOI 10.1088/0031-9155/45/12/322
- [52] KOH, D. M. ; COLLINS, D. J.: Diffusion-weighted MRI in the body: Applications and challenges in oncology. In: *American Journal of Roentgenology* 188 (2007), Nr. 6, S. 1622–1635. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.06.1403>. – DOI 10.2214/AJR.06.1403
- [53] KOH, D. M. ; COLLINS, D. J. ; ORTON, M. R.: Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI: Reality and challenges. In: *American Journal*

of *Roentgenology* 196 (2011), Nr. 6, S. 1351–1361. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.10.5515>. – DOI 10.2214/AJR.10.5515

- [54] KOUWENHOVEN, M. ; HOFMAN, M. B. M. ; SPRENGER, M. : Motion Induced Phase Shifts in MR: Acceleration Effects in Quantitative Flow Measurements—A Reconsideration. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 33 (1995), Nr. 6, 766–777. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910330605>. – DOI 10.1002/mrm.1910330605
- [55] KOZLOWSKI, P. ; CHANG, S. D. ; GOLDENBERG, S. L.: Diffusion-weighted MRI in prostate cancer - comparison between single-shot fast spin echo and echo planar imaging sequences. In: *Magnetic Resonance Imaging* 26 (2008), S. 72–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2007.04.008>. – DOI 10.1016/j.mri.2007.04.008
- [56] LANZMAN, R. S. ; LJIMANI, A. ; PENTANG, G. ; ZGOURA, P. ; ZENGINLI, H. ; KRÖPIL, P. ; HEUSCH, P. ; SCHEK, J. ; MIESE, F. R. ; BLONDIN, D. ; ANTOCH, G. ; WITTSACK, H.-J. : Kidney transplant: functional assessment with diffusion-tensor MR imaging at 3T. In: *Radiology* 266 (2013), Nr. 1, 218–225. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.12112522>. – DOI 10.1148/radiol.12112522
- [57] LANZMAN, R. S. ; WITTSACK, H.-J. : Diffusion tensor imaging in abdominal organs. In: *NMR in Biomedicine* (2015). <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.3434>. – DOI 10.1002/nbm.3434
- [58] LASSEL, E. A. ; RAO, R. ; SCHWENKE, C. ; SCHOENBERG, S. O. ; MICHAELY, H. J.: Diffusion-weighted imaging of focal renal lesions: a meta-analysis. In: *European Radiology* 24 (2014), Nr. 1, 241–249. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-013-3004-x>. – DOI 10.1007/s00330-013-3004-x
- [59] LE BIHAN, D. : Magnetic resonance imaging of perfusion. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 14 (1990), Nr. 2, 283–292. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910140213>. – DOI 10.1002/mrm.1910140213
- [60] LE BIHAN, D. ; BRETON, E. ; LALLEMAND, D. ; GRENIER, P. ; CABANIS, E. ; LAVAL-JEANTET, M. : MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. In: *Radiology* 161 (1986), S. 401–407. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.161.2.3763909>. – DOI 10.1148/radiology.161.2.3763909

- [61] LE BIHAN, D. ; BRETON, E. ; LALLEMAND, D. ; AUBIN, M. L. ; VIGNAUD, J. ; LAVAL-JEANTET, M. : Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. In: *Radiology* 168 (1988), Nr. 2, 497–505. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.168.2.3393671>. – DOI 10.1148/radiology.168.2.3393671
- [62] LE BIHAN, D. ; MANGIN, J.-F. ; POUPON, C. ; CLARK, C. a. ; PAPPATA, S. ; MOLKO, N. ; CHABRIAT, H. : Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 13 (2001), Nr. 4, 534–546. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.1076>. – DOI 10.1002/jmri.1076
- [63] LE BIHAN, D. ; POUPON, C. ; AMADON, A. ; LETHIMONNIER, F. : Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 24 (2006), Nr. 3, 478–488. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.20683>. – DOI 10.1002/jmri.20683
- [64] LE BIHAN, D. ; TURNER, R. ; DOUEK, P. ; PATRONAS, N. : Diffusion MR imaging: clinical applications. In: *American Journal of Roentgenology* 159 (1992), Nr. 3, 591–599. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.159.3.1503032>. – DOI 10.2214/ajr.159.3.1503032
- [65] LEMKE, A. ; STIELTJES, B. ; SCHAD, L. R. ; LAUN, F. B.: Toward an optimal distribution of b values for intravoxel incoherent motion imaging. In: *Magnetic Resonance Imaging* 29 (2011), Nr. 6, 766–776. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2011.03.004>. – DOI 10.1016/j.mri.2011.03.004
- [66] LIU, Z. ; XU, Y. ; ZHANG, J. ; ZHEN, J. ; WANG, R. ; CAI, S. ; YUAN, X. ; LIU, Q. : Chronic kidney disease: pathological and functional assessment with diffusion tensor imaging at 3T MR. In: *European Radiology* 25 (2015), Nr. 3, 652–660. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3461-x>. – DOI 10.1007/s00330-014-3461-x
- [67] MAEHARA, M. ; IKEDA, K. ; KUROKAWA, H. ; OHMURA, N. ; IKEDA, S. ; HIROKAWA, Y. ; MAEHARA, S. ; UTSUNOMIYA, K. ; TANIGAWA, N. ; SAWADA, S. : Diffusion-weighted echo-planar imaging of the head and neck using 3-T MRI: Investigation into the usefulness of liquid perfluorocarbon pads and choice of optimal fat suppression method. In: *Magnetic Resonance Imaging* 32 (2014), Nr. 5, 440–445. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2014.01.011>. – DOI 10.1016/j.mri.2014.01.011

- [68] MAKI, J. H. ; MACFALL, J. R. ; JOHNSON, G. A.: The use of gradient flow compensation to separate diffusion and microcirculatory flow in MRI. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 17 (1991), Nr. 1, 95–107. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910170114>. – DOI 10.1002/mrm.1910170114
- [69] MANSFIELD, P. ; PYKETT, I. : Biological and medical imaging by NMR. In: *Journal of Magnetic Resonance* 29 (1978), Nr. 2, 355–373. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-2364\(78\)90159-2](http://dx.doi.org/10.1016/0022-2364(78)90159-2). – DOI 10.1016/0022-2364(78)90159-2
- [70] MYRONENKO, A. ; SONG, X. : Intensity-based image registration by minimizing residual complexity. In: *IEEE transactions on medical imaging* 29 (2010), Nr. 11, 1882–1891. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2010.2053043>. – DOI 10.1109/TMI.2010.2053043
- [71] NOLL, D. C. ; NISHIMURA, D. G. ; MACOVSKI, A. : Homodyne detection in magnetic resonance imaging. In: *IEEE transactions on medical imaging* 10 (1991), Nr. 2, 154–163. <http://dx.doi.org/10.1109/42.79473>. – DOI 10.1109/42.79473
- [72] NORRIS, D. G.: Ultrafast low-angle RARE: U-FLARE. In: *Magnetic resonance in medicine* 17 (1991), Nr. 2, S. 539–542. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910170224>. – DOI 10.1002/mrm.1910170224
- [73] NORRIS, D. G. ; BÖRNERT, P. ; REESE, T. ; LEIBFRITZ, D. : On the application of ultra-fast rare experiments. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 27 (1992), Nr. 1, 142–164. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910270114>. – DOI 10.1002/mrm.1910270114
- [74] NOTOHAMIPRODJO, M. ; CHANDARANA, H. ; MIKHEEV, A. ; RAYA, J. G. ; GRINSTEAD, J. ; FEIWEIER, T. ; RUSINEK, H. ; LEE, V. S. ; SIGMUND, E. E.: Combined IVIM and DTI for simultaneous assessment of diffusion and flow anisotropy of the kidney. In: *Proceedings of the 20th Annual Meeting ISMRM*, 2012, S. 110
- [75] NOTOHAMIPRODJO, M. ; CHANDARANA, H. ; MIKHEEV, A. ; RUSINEK, H. ; GRINSTEAD, J. ; FEIWEIER, T. ; RAYA, J. G. ; LEE, V. S. ; SIGMUND, E. E.: Combined intravoxel incoherent motion and diffusion tensor imaging of renal diffusion and flow anisotropy. In: *Magnetic Resonance in Medicine*

- 73 (2015), Nr. 4, S. 1526–1532. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.25245>. – DOI 10.1002/mrm.25245
- [76] OZAKI, M. ; INOUE, Y. ; MIYATI, T. ; HATA, H. ; MIZUKAMI, S. ; KOMI, S. ; MATSUNAGA, K. ; WOODHAMS, R. : Motion artifact reduction of diffusion-weighted MRI of the liver: use of velocity-compensated diffusion gradients combined with tetrahedral gradients. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 37 (2013), Nr. 1, 172–178. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.23796>. – DOI 10.1002/jmri.23796
- [77] PAPADAKIS, N. G. ; XING, D. ; HUANG, C. L.-H. ; HALL, L. D. ; CARPENTER, T. : A Comparative Study of Acquisition Schemes for Diffusion Tensor Imaging Using MRI. In: *Journal of Magnetic Resonance* 137 (1999), Nr. 1, 67–82. <http://dx.doi.org/10.1006/jmre.1998.1673>. – DOI 10.1006/jmre.1998.1673
- [78] PATEL, J. ; SIGMUND, E. E. ; RUSINEK, H. ; OEI, M. ; BABB, J. S. ; TAOULI, B. : Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 31 (2010), Nr. 3, 589–600. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.22081>. – DOI 10.1002/jmri.22081
- [79] PELC, N. J. ; HERFKENS, R. J. ; SHIMAKAWA, A. ; ENZMANN, D. R.: Phase contrast cine magnetic resonance imaging. In: *Magnetic Resonance Quarterly* 7 (1991), Nr. 4, 229–254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1790111>
- [80] PIERPAOLI, C. ; JEZZARD, P. ; BASSER, P. J. ; BARNETT, A. ; DI CHIRO, G. : Diffusion tensor MR imaging of the human brain. In: *Radiology* 201 (1996), Nr. 3, 637–648. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.201.3.8939209>. – DOI 10.1148/radiology.201.3.8939209
- [81] PLATZER, I. ; LI, M. ; WINKLER, B. ; SCHWEINFURTH, P. ; PABST, T. ; BLEY, T. ; NEUBAUER, H. : Detection and differentiation of paediatric renal tumours using diffusion-weighted imaging: an explorative retrospective study. In: *Cancer Research Frontiers* 1 (2015), Nr. 2, 178–190. <http://dx.doi.org/10.17980/2015.178>. – DOI 10.17980/2015.178
- [82] PORTER, D. A. ; HEIDEMANN, R. M.: High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a

- two-dimensional navigator-based reacquisition. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 62 (2009), Nr. 2, 468–475. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.22024>. – DOI 10.1002/mrm.22024
- [83] RAYLEIGH: XXXI. Investigations in optics, with special reference to the spectroscope. In: *Philosophical Magazine Series 5* 8 (1879), Nr. 49, 261–274. <http://dx.doi.org/10.1080/14786447908639684>. – DOI 10.1080/14786447908639684
- [84] REDPATH, T. W. ; NORRIS, D. G. ; JONES, R. A. ; HUTCHISON, J. M. S.: A new method of NMR flow imaging. In: *Physics in Medicine and Biology* 29 (1984), Nr. 7, 891–895. <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/29/7/013>. – DOI 10.1088/0031-9155/29/7/013
- [85] REESE, T. G. ; WEISSKOFF, R. M. ; SMITH, R. N. ; ROSEN, B. R. ; DINSMORE, R. E. ; WEDEEN, V. J.: Imaging myocardial fiber architecture in vivo with magnetic resonance. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (1995), Nr. 6, S. 786–791. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910340603>. – DOI 10.1002/mrm.1910340603
- [86] REESE, T. ; HEID, O. ; WEISSKOFF, R. ; WEDEEN, V. : Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 49 (2003), Nr. 1, 177–182. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.10308>. – DOI 10.1002/mrm.10308
- [87] RIES, M. ; JONES, R. a. ; BASSEAU, F. ; MOONEN, C. T. ; GRENIER, N. : Diffusion tensor MRI of the human kidney. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 14 (2001), Nr. 1, 42–49. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.1149>. – DOI 10.1002/jmri.1149
- [88] SCHICK, F. : SPLICE: Sub-second diffusion-sensitive MR imaging using a modified fast spin-echo acquisition mode. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 38 (1997), Nr. 4, 638–644. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910380418>. – DOI 10.1002/mrm.1910380418
- [89] SCHMITHORST, V. ; DARDZINSKI, B. ; HOLLAND, S. : Simultaneous correction of ghost and geometric distortion artifacts in EPI using a multiecho reference scan. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 20 (2001), Nr. 6, 535–539. <http://dx.doi.org/10.1109/42.929619>. – DOI 10.1109/42.929619

- [90] SCOTT, A. D. ; FERREIRA, P. F. A. D. C. ; NIELLES-VALLESPIN, S. ; GATEHOUSE, P. ; MCGILL, L.-A. ; KILNER, P. ; PENNELL, D. J. ; FIRMIN, D. N.: Optimal diffusion weighting for in vivo cardiac diffusion tensor imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 74 (2015), Nr. 2, 420–430. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.25418>. – DOI 10.1002/mrm.25418
- [91] SEIF, M. ; LU, H. ; BOESCH, C. ; REYES, M. ; VERMATHEN, P. : Image registration for triggered and non-triggered DTI of the human kidney: Reduced variability of diffusion parameter estimation. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 41 (2015), Nr. 5, S. 1228–1235. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24671>. – DOI 10.1002/jmri.24671
- [92] SEVCENCO, S. ; HEINZ-PEER, G. ; PONHOLD, L. ; JAVOR, D. ; KUEHHAS, F. E. ; KLINGLER, H. C. ; REMZI, M. ; WEIBL, P. ; SHARIAT, S. F. ; BALTZER, P. a.: Utility and limitations of 3-Tesla diffusion-weighted magnetic resonance imaging for differentiation of renal tumors. In: *European Journal of Radiology* 83 (2014), Nr. 6, 909–913. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.02.026>. – DOI 10.1016/j.ejrad.2014.02.026
- [93] SIGMUND, E. E. ; GUTMAN, D. : Diffusion-weighted imaging of the brain at 7 T with echo-planar and turbo spin echo sequences: preliminary results. In: *Magnetic Resonance Imaging* 29 (2011), Nr. 6, 752–765. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2011.02.016>. – DOI 10.1016/j.mri.2011.02.016
- [94] SIGMUND, E. E. ; VIVIER, P.-H. ; SUI, D. ; LAMPARELLO, N. A. ; TANTILLO, K. ; MIKHEEV, A. ; RUSINEK, H. ; BABB, J. S. ; STOREY, P. ; LEE, V. S. ; CHANDARANA, H. : Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion-Tensor Imaging in Renal Tissue under Hydration and Furosemide Flow Challenges. In: *Radiology* 263 (2012), Nr. 3, S. 758–69
- [95] SKARE, S. ; HEDEHUS, M. ; MOSELEY, M. E. ; LI, T.-Q. : Condition Number as a Measure of Noise Performance of Diffusion Tensor Data Acquisition Schemes with MRI. In: *Journal of Magnetic Resonance* 147 (2000), Nr. 2, 340–352. <http://dx.doi.org/10.1006/jmre.2000.2209>. – DOI 10.1006/jmre.2000.2209
- [96] SMITH, S. M. ; JENKINSON, M. ; WOOLRICH, M. W. ; BECKMANN, C. F. ; BEHRENS, T. E. J. ; JOHANSEN-BERG, H. ; BANNISTER, P. R. ; DE LUCA, M. ; DROBNJAK, I. ; FLITNEY, D. E. ; NIAZY, R. K. ; SAUNDERS, J.

- ; VICKERS, J. ; ZHANG, Y. ; DE STEFANO, N. ; BRADY, J. M. ; MATTHEWS, P. M.: Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. In: *NeuroImage* 23 (2004), Nr. SUPPL. 1, S. 208–219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- [97] STEHLING, M. ; TURNER, R. ; MANSFIELD, P. : Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. In: *Science* 254 (1991), Nr. 5028, 43–50. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1925560>. – DOI 10.1126/science.1925560
- [98] STEJSKAL, E. O. ; TANNER, J. E.: Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. In: *The Journal of Chemical Physics* 42 (1965), Nr. 1, 288–292. <http://dx.doi.org/10.1063/1.1695690>. – DOI 10.1063/1.1695690
- [99] ULUG, A. M. ; ZIJL, P. C.: Orientation-independent diffusion imaging without tensor diagonalization: Anisotropy definitions based on physical attributes of the diffusion ellipsoid. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 9 (1999), Nr. 6, 804–813. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2586\(199906\)9:6<804::AID-JMRI7>3.0.CO;2-B](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1522-2586(199906)9:6<804::AID-JMRI7>3.0.CO;2-B). – DOI 10.1002/(SICI)1522-2586(199906)9:6<804::AID-JMRI7>3.0.CO;2-B
- [100] VLAARDINGERBROEK, M. T. ; BOER, J. A.: *Magnetresonanztomographie*. Springer Berlin Heidelberg, 2004. – 553 S. – ISBN 3540200282
- [101] WARACH, S. ; GAA, J. ; SIEWERT, B. ; WIELOPOLSKI, P. ; EDELMAN, R. R.: Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. In: *Annals of Neurology* 37 (1995), Nr. 2, S. 231–241. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410370214>. – DOI 10.1002/ana.410370214
- [102] WEDEEN, V. J. ; WEISSKOFF, R. M. ; PONCELET, B. P.: MRI signal void due to in-plane motion is all-or-none. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 32 (1994), Nr. 1, S. 116–120. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910320116>. – DOI 10.1002/mrm.1910320116
- [103] WETSCHEREK, A. ; STIELTJES, B. ; LAUN, F. B.: Flow-compensated intravoxel incoherent motion diffusion imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine*

- 74 (2015), Nr. 2, 410–419. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.25410>. – DOI 10.1002/mrm.25410
- [104] WHITMORE, R. L.: *Rheology of the circulation*. Oxford : Pergamon Press, 1968. – 196 S.
- [105] WITTSACK, H.-J. ; LANZMAN, R. S. ; QUENTIN, M. ; KUHLEMANN, J. ; KLASSEN, J. ; PENTANG, G. ; RIEGGER, C. ; ANTOCH, G. ; BLONDIN, D. : Temporally Resolved Electrocardiogram-Triggered Diffusion-Weighted Imaging of the Human Kidney. In: *Investigative Radiology* 47 (2012), Nr. 4, 226–230. <http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e3182396410>. – DOI 10.1097/RLI.0b013e3182396410
- [106] WU, M. ; LIN, Y. ; SHIEH, C. ; WAN, Y. ; YEN, T. H. ; NG, K. ; WAI, Y. ; WANG, J. : Measuring Anisotropic Diffusion in Kidney Using MRI. In: *Academic Radiology* 18 (2011), Nr. 9, 1168–1174. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2011.04.017>. – DOI 10.1016/j.acra.2011.04.017
- [107] XIANG, Q.-S. ; YE, F. Q.: Correction for geometric distortion and N/2 ghosting in EPI by phase labeling for additional coordinate encoding (PLACE). In: *Magnetic Resonance in Medicine* 57 (2007), Nr. 4, 731–41. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21187>. – DOI 10.1002/mrm.21187
- [108] ZELLER, M. : *Density Weighted Magnetic Resonance Imaging with Multi-Echo Sequences*, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Diss., 2013. – 152 S.

B Eidesstattliche Erklärung/ Affidavit

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation *Neue Methoden und Modelle für die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie der Niere* eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Würzburg, 27. Juni 2016

Fabian Hilbert

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled *New methods and models for diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the kidney* is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Würzburg, 27. Juni 2016

Fabian Hilbert

C Publikationen

Artikel

Hilbert F., Wech T., Hahn D., Köstler H.: Accelerated radial Fourier-velocity encoding using compressed sensing; In *Zeitschrift für Medizinische Physik* 2014; 24(3):190-200

Hilbert F., Bock M., Neubauer H., Veldhoen S., Wech T., Bley T.A., Köstler H.: An intravoxel oriented flow model for diffusion-weighted imaging of the kidney; Akzeptiert zur Veröffentlichung in *NMR in Biomedicine*

Hilbert F., Wech T., Neubauer H., Veldhoen S., Bley T.A., Köstler H.: Comparison of turbo spin echo and echo planar imaging for intravoxel incoherent motion and diffusion tensor imaging of the kidney at 3 Tesla; Eingereicht zur Veröffentlichung in *Zeitschrift für Medizinische Physik*

Konferenzbeiträge

Hilbert F., Wech T., Hahn D., Köstler H.: Accelerated MR Fourier-Velocity-Encoding; *Annual Meeting of the ESMRMB* (2013), # 257

Hilbert F., Wech T., Hahn D., Köstler H.: Beschleunigte MR Fourier-Geschwindigkeits-Bildgebung; *Jahrestagung der DGMP* (2013), # 191

Hilbert F., Veldhoen S., Wech T., Neubauer H., Bley T., Köstler H.: Perfusion fraction tensor imaging of the kidney; *Annual Meeting of the ISMRM* (2015), # 2862

Hilbert F., Wech T., Neubauer H., Veldhoen S., Bley T.A., Köstler H.: Diffusion Tensor Imaging of the Kidney with a Single Shot Turbo Spin Echo Sequence; *Annual Meeting of the ESMRMB* (2015), # 647

Hilbert F., Wech T., Neubauer H., Veldhoen S., Bley T.A., Köstler H.: Comparison of TSE and EPI for renal DTI; *Annual Meeting of the ISMRM* (2016), # 3474

D Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen habe.

Zunächst meinen herzlichen Dank an **Prof. Dr. Herbert Köstler** für die Unterstützung bei der Themenfindung und für die engagierte Betreuung meiner Promotion über die gesamte Zeit. Vielen Dank für die freundliche Atmosphäre in Ihrer Arbeitsgruppe und die Ermutigung auch bei schwierigen Publikationen durchzuhalten. Ebenfalls vielen Dank an **Prof. Dr. Michael Laßmann** und **Prof. Dr. Christian Ritter** für das Interesse an meiner Arbeit und die Begleitung der Arbeit. Außerdem möchte ich mich bei **Prof. Dr. Thorsten Bley** bedanken für die Möglichkeit meine Forschung am Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der Uniklinik Würzburg durchzuführen.

Ein großer Dank geht an meine aktuellen und ehemaligen Kollegen in der Abteilung für Experimentelle Radiologie: **Dr. André Fischer**, **Lenon Mendes Pereira**, **Valentin Ratz**, **Anne Slawig**, **Dr. Daniel Stüb**, **Dr. Johannes Tran-Gia**, **Dr. Tobias Wech**, **Dr. Andreas Weng** und **Dr. Mario Zeller** für die kollegiale Zusammenarbeit und viele hilfreiche Diskussionen. Des Weiteren unterstützten mich **Manuel Koblinger** während seines Praktikums und **Maximilian Bock** im Rahmen seiner medizinischen Doktorarbeit, die so zu den Ergebnissen in dieser Arbeit beigetragen haben. Vielen Dank dafür.

In medizinischen Themen fand ich immer ein offenes Ohr bei **PD Dr. Henning Neubauer**, **Dr. Simon Veldhoen** und **Andreas Kunz**. Danke für die Beantwortung meiner medizinischen Fragen und die gute Zusammenarbeit. Ich bedanke mich auch bei allen MTRA der Radiologie, die mich bei den Probandenuntersuchungen unterstützt und Hilfestellung gegeben haben.

Bei allen Mitarbeiter der **Graduate School of Life Sciences (GSLs)** möchte ich mich für die Organisation des strukturierten Promotionsstudiengangs danken, der hervorragende Rahmenbedingungen für meine Arbeit geschaffen hat.

Ein herzlicher Dank geht an das **Cusanuswerk** für die finanzielle und ideelle Förderung meiner Promotion. Die vielfältigen Bildungsveranstaltungen und Gespräche mit anderen Stipendiaten zu verschiedensten Themen haben meine Promotionszeit sehr bereichert.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern **Martina** und **Reinhard**, meinen Geschwistern **Vinzenz** und **Claudia**, meiner Frau **Juliane** und meinen Schwiegereltern **Annemarie** und **Karl** für die Unterstützung während meiner Promotionszeit

D Danksagung

bedanken. Sie haben für den notwendigen privaten Ausgleich gesorgt, ohne den ich diese Arbeit nicht gemeistert hätte.