# Quantitative Analyse des Magnetisierungstransfers in postmortalem Gehirngewebe

# Diplomarbeit

## Henrik Marschner

vorgelegt am: 18. Februar 2013

Universität Leipzig, Institut für Physik und Geowissenschaften

&

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften

Hauptfach: Physik

Matrikelnummer: 9922156

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. Möller

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Haase

# Abkürzungen und Konstanten

 $\alpha$  flip-Winkel

 $B_0$  Flussdichte des Magnetfeldes

 $B_1$  Radiofrequenzfeld der Sendespule

FLASH Fast Low-Angle Shot

FOV Field of View

G Magnetfeldgradient

 $\gamma$  magnetogyrisches Verhältnis

KNN künstliches neuronales Netzwerk

M Magnetisierung

MRT Magnetization Tranfer Ratio oder Magnetisierungstransferverhältnis

MSE Mean Squared Error oder mittlerer quadratischer Fehler

MT Magnetisierungstransfer

MTR Magnetisierungstransferrate

NMR Nuclear Magnetic Resonance oder kernmagnetische Resonanz

Φ Phase

qMT quantitativer Magnetisierungstransfer

R Austauschrate

**R** Relaxationsmatrix

 $R_1$  longitudinale Relaxationsrate  $R_2$  transversale Relaxationsrate

RF Radiofrequenz

SNR Signal to Noise Ratio oder Signal-Rausch-Verhältnis

T Rotationstransformationsmatrix

 $T_1$  longitudinale Relaxationszeit

 $T_2$  transversale Relaxationszeit

 $T_2^*$  effektive transversale Relaxationszeit

TE Echo Time oder Echozeit

TR Repetition Time oder Repetitionszeit

 $\omega$  Resonanz frequenz

 $\omega_0$  Larmorfrequenz

 $\Omega$  Offsetfrequenz

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis				
1	Einl	eitung	1	
2	Gru	ndlagen	4	
	2.1	NMR	4	
	2.2	NMR Bildgebung	16	
	2.3	MT-Experiment	19	
3	Met	hoden	21	
	3.1	Theoretische Beschreibung	21	
		3.1.1 Prinzip des MT-Experiments	21	
		3.1.2 Prinzip der FLASH-Sequenz	22	
	3.2	Experimenteller Aufbau und Prozeduren	23	
		3.2.1 Aufbau	23	
		3.2.2 Experimenteller Ablauf	25	
		3.2.3 Auswertung der Datensätze	27	
		3.2.3.1 Super-Lorentz Linienform	28	
		3.2.3.2 Flexible Linienform	28	
4	Neu	ronale Netzwerke zur Auswertung von qMT-Daten	30	
	4.1	Theorie	30	
	4.2	Anwendung	34	
5	Aus	wertung und Diskussion	36	
	5.1	Vorexperimente	37	
	5.2	MRT-Untersuchung an ex-vivo Gehirngewebe	40	
		5.2.1 Auswertung mit Super-Lorentz-Linienform	42	
		5.2.2 Auswertung mit flexibler Linienform	45	
	5.3	Ergebnisse unter Verwendung der KNN	48	
		5.3.1 Auswertung unter Beachtung der Super-Lorentz-Linienform	50	
		5.3.2 Auswertung unter Beachtung der flexiblen Linienform	53	
	5.4	Zusätzliche Auswertungen	56	
	5.5	Verwendung von KNNs an in-vivo Daten	58	

6 Zusammenfassung und Ausblick						
Literaturverzeichnis						
A	Anh	ang	64			
	A.1	Bilder und Grafiken	64			
	A.2	Scan-Protokoll	65			
	A.3	Abstrakt	75			
Eŀ	ırenw	örtliche Erklärung	77			

# Abbildungsverzeichnis

1	NMR Signal und Frequenzspektrum	9
2	Absorptionslinienspektrum für ein 2-Komponenten-System	11
3	2-Pool-Modell	12
4	2D-Sequenz und k-Raum	18
5	MT-Sequenz	19
6	MT-Punkte, alle aufgenommenen 45	22
7	MT-Punkte, 37 ausgewählte	29
8	FLASH-Scans	36
9	Temperaturverlauf in Agarosegelprobe	39
10	$B_0$ -map	39
11	MT-Scans	41
12	$T_1$ -Karte	41
13	Karten aller MT-Parameter	41
14	Fit an 45 Punkte mit Super-Lorentz-Linienform	42
15	Fit an 37 ausgewählte Punkte mit Super-Lorentz-Linienform	43
16	$M_{0b} ext{-}\mathrm{Karten}$ aus Fits mit Super-Lorentz-Linienform an 45 und 37 Punkte .	44
17	$M_{0b}$ -Karten mit anatomischer Karte	44
18	Fit an 45 Punkte mit flexibler Linienform	45
19	Flexible Linienform in weißer Substanz	46
20	$M_{0b}$ -Karten der Fits an 45 Punkte mit beiden Linienformen	47
21	MT-Punkte, 6 für KNNs ausgewählte	48
22	$M_{0b}$ -Karten aus Fit an 45 Punkte und KNN Berechnung mit Super-Lorentz-	
	Linienform	50
23	$M_{0b}$ -Karten aus Fit an 37 Punkte und KNN Berechnung	51
24	$M_{0b}$ -Karten einer anderen Schicht zur Bestätigung der KNN Berechnungen	51
25	Karten des 2. Moments der flexiblen Linienform	53
26	$M_{0b}$ -Karten zum Vergleich der Ergebnisse der KNNs mit beiden Linien-	
	formen	54
27	$1/T_1$ - $M_{0b}$ -Korrelation	57
28	Gennari-Streifen	58
29	Proben	64
30	Frequenzdrift des Scanners	64

# 1 Einleitung

Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nichtinvasives, bildgebendes Verfahren, das in der Medizin und Forschung zur Darstellung von Strukturen und Funktionen von biologischen Geweben eingesetzt wird [1]. Sie beruht auf dem Prinzip der kernmagnetischen Resonanz (NMR) [2]. Dabei wird in einem MRT-Gerät für Kerne gezielt makroskopische Magnetisierung durch externe Magnetfelder hervorgerufen und mit Radiofrequenzfeldern manipuliert. In einer Empfangsspule werden von dieser gezielt manipulierten Magnetisierung Spannungen induziert und als Signal detektiert [2]. Untersucht wird meist Wasser, da es den größten Teil biologischer Gewebe ausmacht, und die Wasserstoffkerne im Wasser für die MRT besonders geeignet sind. Von den Wasserstoffkernen in biologischen Geweben können unter MRT-Bedingungen nur solche detektiert werden, die eine ausreichend lange transversale Relaxationszeit aufweisen. Kerne in Makromolekülen können aufgrund der sehr kurzen transversalen Relaxationszeiten unter MRT-Bedingungen nicht direkt detektiert werden, dies betrifft insbesondere Myelin [3]. Myelin ist eine lipidreiche Biomembran, welche die Axone der Nervenzellen umgibt [3]. Da zahlreiche Krankheiten mit einer Änderung der Myelinkonzentration einhergehen, ist die Darstellung von Myelin von Interesse. Da Myelin im MRT nicht direkt sichtbar ist, muss eine Untersuchung indirekt erfolgen. Als besonders geeignet gilt die Untersuchung mittels Magnetisierungstransfer (MT) [1].

Der Magnetsierungstransfer ist eine Wechselwirkung, einen Austausch von Magnetisierung, zwischen den detektierbaren Wasserstoffkernen im Wasser und den Wasserstoffkernen im Myelin. In der Bildgebung kann man MTR (Magnetisierungstransferverhältnis) und qMT (quantitativer Magnetisierungstransfer) anwenden. Bildgebung mit MTR ist eine schnelle und einfache Methode, um Gewebe mit Magnetisierungstransfer zu charakterisieren und ist die bevorzugte Methode der Magnetisierungstransferbildgebung (MTI). MTR wird definiert durch [1]:

$$MTR = 100 \frac{(M_0 - M_S)}{M_0}. (1)$$

Es werden dabei zwei Messungen durchgeführt; das Signal ohne Sättigung  $(M_0)$  und das Signal mit Sättigung  $(M_S)$  des Pools der Makromoleküle mit einer Offresonanzfrequenz von 1-2 kHz (siehe Erläuterungen in Kapitel 2.1) werden aufgezeichnet [1]. Das mit Gl. 1 errechnete MTR ist die prozentuale Verringerung des Signals durch die Sättigung [1].

MTR Werte sind das Resultat der komplexen Kombination von Sequenz- und Relaxationsparametern und benötigen daher die genaue Angabe der verwendeten Sequenzparameter um eine Vergleichbarkeit zwischen Messungen an verschiedenen Subjekten zu ermöglichen [1]. Eine physikalische und biologische Interpretation des Magnetisierungstransfers ist mit MTR nicht möglich, da es nur ein einzelner Wert ist [1]. qMT-Bildgebung ist wesentlich aufwendiger und langwieriger. Es werden im Gegensatz zu MTR deutlich mehr Messungen mit verschiedenen Sättigungen durchgeführt; beispielsweise sind es in dieser Arbeit 45 Messungen, was in Kapitel 3.2.2 genauer erläutert wird. Sie beinhaltet eine komplexe Beschreibung des Magnetisierungstransfers mit zum Teil aufwendigen physikalischen Modellen [1] (siehe Erläuterungen in Kapitel 2.1). Im Gegensatz zu MTR sind die Modelparameter bei qMT, vor allem der Anteil der in Makromolekülen gebundenen Wasserstoffkerne, wesentlich sensitiver und spezifischer gegenüber biologischen Variationen [1]. Weitere Verbesserungen der Modelle bieten möglicherweise realistischere Beschreibungen der Biologie [1]. Eine klinische Anwendung von qMT mit komplexen Modellen hingegen ist momentan unwahrscheinlich, da eine für Patienten vertretbare Messzeit nur Messungen einer begrenzten Anzahl an Messungen und eine relativ schlechte Signal-Rausch-Rate (SNR) ermöglicht [1]. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Untersuchungen an verschieden komplexen Modellen durchgeführt; dies umfasst ein 2-Pool-Modell [4] mit der Verwendung der Super-Lorentz- [5] und der flexiblen Linienform [6] (siehe Erläuterungen in Kapitel 2.1). Für diese Untersuchungen sind ex-vivo Objekte besonders interessant, da sie insbesondere Aufnahmen hoher Auflösung, ein hohes SNR und mit langer Messzeit die Aufnahme vieler Scans ermöglichen. Dadurch konnten neuartige Auswertungsverfahren und verschiedene Modelle zur Analyse angewendet und untersucht werden. Obwohl diese Analyseverfahren im wesentlichen bekannt sind, ist es aufgrund der stark steigenden Rechenzeit problematisch, diese auf große Datenmengen anzuwenden. Dieses Problem vergrößerte sich weiter, da auf Näherungen verzichtet wurde oder komplexe Analysen, wie die Untersuchung der flexiblen Linienformen, vorgenommen wurden. Es zeigte sich, dass die Auswertung der gesamten 3D-Datensätze des verwendeten Messobjekts, hier ein Marmosetgehirn, unter den genannten Umständen nicht möglich war. Dadurch konnten vorerst nur ausgewählte Bereiche oder einzelne Schichten analysiert werden, auf eine große Anzahl von Daten musste verzichtet werden. Zudem waren die Algorithmen noch nicht auf das Untersuchungsobjekt, das Marmosetgehirn, optimiert. Das heißt im Rahmen der Verbesserungen der Algorithmen bzw. der Anpassung der Startwerte mussten Analysen mehrfach ausgeführt werden, was einen

## 1 Einleitung

noch größeren Zeitaufwand bedeutete.

Zur Lösung dieses Zeitproblems wird in dieser Arbeit ein neuartiger Ansatz versucht, die Anwendung künstlicher neuronaler Netzwerke (KNN). Dabei werden neuronale Netzwerke trainiert, die Ergebnisse der Berechnungen der komplexen Modelle schnell und exakt zu reproduzieren. Die Strategie ist dabei, die Fitalgorithmen der komplexen Modelle an ausgewählten Daten zu optimieren. Die daraus folgenden Ergebnisse werden dann dazu verwendet, die KNNs zu trainieren.

Unter Anwendung dieser Methode ist es möglich, hochaufgelöste 3D-qMT-MR-Daten zu analysieren und die Ergebnisse mit bereits vorliegenden Daten des Marmosetgehirns zu vergleichen. Es wird gezeigt, welche Anwendungsmöglichkeiten sich für die Verwendung von KNNs zur Verkürzung der Messdauer in Human-Untersuchungen ergeben.

# 2 Grundlagen

#### **2.1** NMR

Magnetische Dipolmomente von Kernen sind zufällig orientiert. Die makroskopische Magnetisierung, Summe aller magnetischen Momente pro Volumenelement, ist null. Ein externes Magnetfeld  $B_0$  verursacht eine makroskopische Magnetisierung  $M_z$ , die um die Richtung von  $B_0$ , die z-Achse, präzediert. Diese Magnetisierung wird longitudinale Magnetisierung genannt. Komponenten  $M_{xy}$  in der x-y-Ebene (transversale Magnetisierung) sind noch nicht ausgebildet. NMR kann beobachtet werden, wenn dieser Zustand durch ein magnetisches Radiofrequenzfeld (RF-Feld)  $B_1$  senkrecht zu  $B_0$  gestört wird [2]. Ein geeigneter eingestrahlter RF-Puls kann transversale Magnetisierung hervorrufen. Die Larmorbeziehung beschreibt die Abhängigkeit der Resonanzfrequenz vom  $B_0$ -Feld und dem magnetogyrischen Verhältnis  $\gamma$  des angeregten Kerns:

$$\omega_0 = -\gamma \cdot B_0. \tag{2}$$

 $\omega_0$  wird die Larmorfrequenz genannt, die Präzessionsfrequenz der beobachteten Kerne. Die Änderung der Magnetisierung unter dem Einfluss eines Magnetfeldes lässt sich klassisch mit den Bloch'sche Gleichungen beschreiben [7]. In der Vektor-Matrix Notation im Laborsystem lauten sie [8]:

$$\frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \gamma \vec{M}(t) \times \vec{B}(t) - \mathbf{R} \left( \vec{M}(t) - \vec{M}_0 \right). \tag{3}$$

 $\vec{M}(t)$  ist die makroskopische Magnetisierung mit dem Gleichgewichtswert  $\vec{M}_0=(0,0,M_0)$ , das externe Magnetfeld  $\vec{B}(t)$  setzt sich wie folgt aus  $\vec{B}_0$  und  $\vec{B}_1(t)$  zusammen:

$$\vec{B}(t) = \vec{B}_0 + \vec{B}_1(t). \tag{4}$$

Das RF-Feld wird in der x-y-Ebene beschrieben durch:

$$\vec{B}_1(t) = B_1 \left(\cos\left(\omega_1 t + \phi\right) \vec{e}_x + \sin\left(\omega_1 t + \phi\right) \vec{e}_y\right),\tag{5}$$

mit den Einheitsvektoren  $\vec{e}_x$  und  $\vec{e}_y$  in x- bzw. y-Richtung, der Amplitude oder Feldstärke  $B_1$ , der RF-Frequenz  $\omega_1$  und der Phase  $\phi$ . Die Matrix der Relaxation

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} 1/T_2 & 0 & 0\\ 0 & 1/T_2 & 0\\ 0 & 0 & 1/T_1 \end{pmatrix} \tag{6}$$

charakterisiert die Rückkehr der z-Komponente der Magnetisierung  $M_z$  zum Gleichgewichtswert  $M_0$  mit der longitudinalen Relaxationszeit  $T_1$  und der Relaxation der x-y-Komponenten mit der transversalen Relaxationszeit  $T_2$ .  $T_1$ -Relaxation wird hervorgerufen durch die Abgabe von Energie an das Gitter (Spin-Gitter-Relaxation) [2].  $T_2$ -Relaxation (Spin-Spin-Relaxation) wird durch den irreversiblen Verlust von Phasenkohärenz zwischen benachbarten Kernen verursacht, und bestimmt durch Änderungen des lokalen Magnetfeldes durch Wechselwirkungen zwischen den Kernen [2]. Beide Relaxationsprozesse hängen folglich stark von der atomaren Umgebung des Kerns und thermischen Fluktuationen ab. Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes  $B_0$  führen zu einem zusätzlichen, reversiblen Verlust an Phasenkohärenz. Die effektive Relaxationszeit  $T_2^*$  beschreibt den kombinierten Effekt von  $T_2$ -Relaxation und Feldinhomogenitäten [2].

Eine einfachere Beschreibung der Magnetisierung wird durch den Wechsel in das rotierende Bezugssystem (rot) möglich. Wir stellen die präzedierende makroskopische Magnetisierung in einem neuen Koordinatensystem dar, das mit der Frequenz  $\omega_{rot}$  um die z-Achse rotiert:

$$\vec{M}_{rot}(t) = \mathbf{T}(t)\vec{M}_{lab}(t) \tag{7}$$

mit der Rotationstransformationsmatrix

$$\mathbf{T}(t) = \begin{pmatrix} \cos(\omega_{rot}t) & \sin(\omega_{rot}t) & 0\\ -\sin(\omega_{rot}t) & \cos(\omega_{rot}t) & 0\\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$
 (8)

Wenn die Rotationsfrequenz der RF-Frequenz gleicht, also  $\omega_1 = \omega_{rot}$ , werden die Koeffizienten der Blochgleichungen unabhängig von der Zeit. Das effektive Magnetfeld  $\vec{B}_{rot}$ 

im rotierenden Bezugssystem ist daher:

$$\vec{B}_{rot} = \begin{pmatrix} B_x \\ B_y \\ B_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} B_1 \cos(\phi) \\ B_1 \sin(\phi) \\ -\Omega/\gamma \end{pmatrix}. \tag{9}$$

Hier ist  $\Omega = \omega_0 - \omega_1$  die effektive Präzessionsfrequenz; die Spins sind einem reduzierten effektiven Magnetfeld ausgesetzt. Im rotierenden Bezugssystem lauten die Blochgleichungen nun:

$$\left(\frac{d\vec{M}(t)}{dt}\right)_{rot} = \gamma \vec{M}_{rot}(t) \times \vec{B}_{rot}(t) - \mathbf{R}\{\vec{M}_{rot}(t) - \vec{M}_0\} \tag{10}$$

was ausgeschrieben lautet:

$$\left(\frac{d\vec{M}(t)}{dt}\right)_{rot} = \begin{pmatrix}
-1/T_2 & -\Omega & \gamma B_y \\
\Omega & -1/T_2 & -\gamma B_x \\
-\gamma B_y & \gamma B_x & -1/T_1
\end{pmatrix} \vec{M}_{rot}(t) + \begin{pmatrix}
0 \\
0 \\
M_0/T_1
\end{pmatrix}.$$
(11)

Oft werden auch die Relaxationsraten an Stelle der Relaxationszeiten angegeben:

$$R_1 = 1/T_1$$

$$R_2 = 1/T_2 \tag{12}$$

mit der longitudinalen Relaxationsrate  $R_1$  und der transversalen Relaxationsrate  $R_2$ . Alle Beschreibungen und Berechnungen werden im Folgenden im rotierenden Bezugssystem durchgeführt, der Index rot wird daher weggelassen.

Dieses inhomogene Differentialgleichungssystem kann in ein homogenes Differentialgleichungssystem überführt werden [9, 10, 11]. Diese Darstellung vereinfacht numerische Berechungen, auf die später eingegangen wird.

Damit vereinfachen sich die Bloch-Gleichungen zu:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} 1 \\ M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & R_2 & \Omega & -\omega_y \\ 0 & -\Omega & R_2 & \omega_x \\ -M_0 R_1 & \omega_y & -\omega_x & R_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix}.$$
(13)

wobei der Magnetisierungsvektor in der Form

$$\vec{M} = \begin{pmatrix} 1 \\ M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix} \tag{14}$$

definiert wird.

In einfacher Form schreibt man:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = -\mathbf{L} \cdot \vec{M},\tag{15}$$

L wird dynamische Matrix genannt [8].

Das Einstrahlen eines RF-Pulses lenkt die makroskopische Magnetisierung von ihrem Gleichgewichtswert  $M_0$  um die Richtung des  $B_1$ -Feldes ab. Der Neigungswinkel ( $\mathit{flip}$ -Winkel)  $\alpha$  wird bestimmt von der Stärke und Dauer des RF-Feldes. Für ein konstantes  $B_1$  während der Zeit  $\tau$  und im on-resonanten Fall ist der  $\mathit{flip}$ -Winkel:

$$\alpha(\tau) = \gamma \int_{0}^{\tau} B_1(t)dt = \gamma B_1 \tau. \tag{16}$$

Wird zum Beispiel ein RF-Puls entlang der x-Achse ( $\phi = 0$ , siehe Gl. 9) eingestrahlt, sind die Komponenten der Magnetisierung nach dem Puls:

$$M_x(0) = 0$$

$$M_y(0) = -M_0 \sin(\alpha)$$

$$M_z(0) = M_0 \cos(\alpha)$$
(17)

Oft werden RF-Pulse, auch Anregungspulse genannt, verwendet, welche die makroskopische Magnetisierung um  $90^{\circ}$  in die x-y-Ebene klappen. Wir lösen die Differentialgleichung für  $M_z$  (siehe Gl. 11) unter Abwesenheit eines RF-Feldes:

$$M_z(t) = M_z(0) \exp(-tR_1) + M_0(1 - \exp(-tR_1)).$$
 (18)

Mit der Anfangsbedingung von Gl. 17 kann  $M_z(t)$  umgeschrieben werden:

$$M_z(t) = \cos(\alpha) \cdot M_0 \exp(-tR_1) + M_0(1 - \exp(-tR_1)). \tag{19}$$

Ein 90° Puls klappt  $M_z$  in die x-y-Ebene, danach relaxiert die Magnetisierung mit t gegen  $M_0$ :

$$M_z(t) = M_0(1 - \exp(-tR_1)).$$
 (20)

Die Komponenten der makroskopischen Magnetisierung in der x-y-Ebene haben nach dem 90°-Puls die Form, im Laborsystem:

$$M_y(t) = -M_0 \cos(\omega_0 t) \exp(-tR_2)$$

$$M_x(t) = M_0 \sin(\omega_0 t) \exp(-tR_2)$$
(21)

Die präzedierende transversale Magnetisierung induziert in eine Spule in der x-y-Ebene eine Spannung [2]. Man erhält das NMR Signal, auch FID (*free induction decay*) genannt. Durch Fouriertransformation wird das Signal vom Zeitbereich in das NMR Spektrum im Frequenzbereich transformiert. Das Spektrum hat sein Maximum bei der Resonanzfrequenz und kann durch eine Lorentzform beschrieben werden. Man misst die Peakbreite der Lorentz-Absorptionslinie auf halber Maximalhöhe (FWHM), sie ist gleich  $1/\pi T_2$ . Ein schneller Zerfall der transversalen Magnetisierung entspricht einer breiten Linie, ein lang-

samer Zerfall einer schmalen Linie. Absorptionslinien werden relativ zur Larmorfrequenz angegeben, das bedeutet das Maximum befindet sich bei Null auf einer Skala:

$$\Omega = \omega - \omega_0 \tag{22}$$

 $\Omega$  wird die Offset-Frequenz genannt.

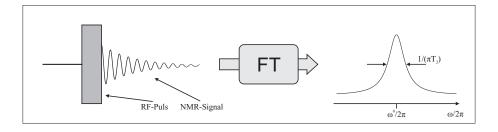


Abbildung 1: NMR Signal und Fouriertransformation in Frequenzspektrum; nach [2]

Unter realen Bedingungen, zum Beispiel in biologischen Geweben, liegen meistens Mehrkomponentensysteme vor, mit unterschiedlichen Resonanzfrequenzen und mit unterschiedlichen Relaxationszeiten für die Komponenten, was sich in verschiedenen Absorptionslinienbreiten widerspiegelt. Die Magnetisierungen einer Komponente werden als Pool bezeichnet. Die Magnetisierungen lassen sich jeweils durch Bloch-Gleichungen beschreiben. Im Folgenden betrachten wir ein Zweikomponentensystem, das mit einem 2-Pool-Modell beschrieben wird. Als Beispiel für ein Zweikomponentensystem wird Gehirngewebe betrachtet, da es auch das System ist, welches in dieser Arbeit behandelt wird. Es besteht aus einem flüssigen Pool für die mobilen Kerne in Wassermolekülen und einem semisoliden Pool für Kerne in Makromolekülen [5]. Meistens nimmt man an, dass  $\Omega$  für beide Pools gleich sei. Im rotierenden Koordinatensystem sind die Bloch Gleichungen:

$$\frac{d\vec{M}_a}{dt} = \gamma \vec{M}_a \times \vec{B}_a - \mathbf{R}_a (\vec{M}_a - \vec{M}_{0a})$$

$$\frac{d\vec{M}_b}{dt} = \gamma \vec{M}_b \times \vec{B}_b - \mathbf{R}_b (\vec{M}_b - \vec{M}_{0b})$$
(23)

In Matrixform:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} M_{xa} \\ M_{ya} \\ M_{za} \\ M_{xb} \\ M_{yb} \\ M_{zb} \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{B} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} M_{xa} \\ M_{ya} \\ M_{za} \\ M_{xb} \\ M_{yb} \\ M_{zb} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ M_{0a}R_{1a} \\ 0 \\ 0 \\ M_{0b}R_{1b} \end{pmatrix},$$
(24)

mit

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} R_{2a} & \Omega & -\omega_{ya} \\ -\Omega & R_{2a} & \omega_{xa} \\ \omega_{ya} & -\omega_{xa} & R_{1a} \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{B} = \begin{pmatrix} R_{2b} & \Omega & -\omega_{yb} \\ -\Omega & R_{2b} & \omega_{xb} \\ \omega_{xb} & -\omega_{xb} & R_{2b} \end{pmatrix} .$$
(25)

$$\mathbf{B} = \begin{pmatrix} R_{2b} & \Omega & -\omega_{yb} \\ -\Omega & R_{2b} & \omega_{xb} \\ \omega_{yb} & -\omega_{xb} & R_{1b} \end{pmatrix}. \tag{26}$$

Für den flüssigen Pool kann eine relativ lange  $T_{2a}$ -Relaxationszeit angenommen werden und für den semisoliden Pool eine wesentlich kürzere  $T_{2b}$ -Relaxationszeit, es ergibt sich ein Absorptionslininenspektrum [2] wie in Abb. 2.

Zwischen den Pools kann es zu Austauschprozessen kommen, vermittelt durch Dipol-Dipol-Wechselwirkung und/oder chemischen Austausch [2]. Dieser Austausch wird Magnetisierungstransfer genannt. Erweitern wir die Bloch-Gleichungen um den Magnetisierungstransfer (die beiden Austauschraten  $k_{ab}$  und  $k_{ba}$  zwischen den Pools), erhalten wir die Bloch-McConnell-Gleichungen [8, 10] in Matrixform:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} M_{xa} \\ M_{ya} \\ M_{za} \\ M_{xb} \\ M_{yb} \\ M_{zb} \end{pmatrix} = -\begin{pmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{K}_{ba} \\ \mathbf{K}_{ab} & \mathbf{B} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} M_{xa} \\ M_{ya} \\ M_{za} \\ M_{xb} \\ M_{yb} \\ M_{zb} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ M_{0a}R_{1a} \\ 0 \\ 0 \\ M_{0b}R_{1b} \end{pmatrix},$$
(27)

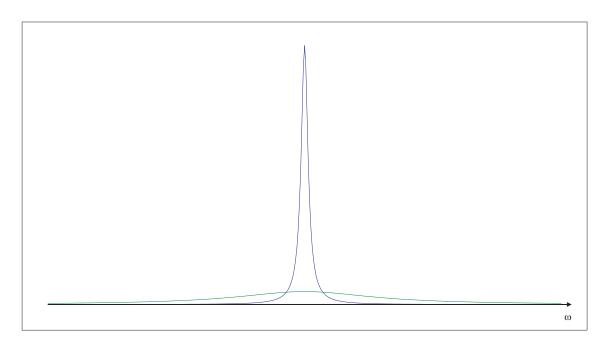


Abbildung 2: Absorptionslininenspektrum mit der schmalen Linie des flüssigen Pools und der breiten Linie des semisoliden Pools

mit

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} R_{2a} + k_{ab} & \Omega & -\omega_{ya} \\ -\Omega & R_{2a} + k_{ab} & \omega_{xa} \\ \omega_{ya} & -\omega_{xa} & R_{1a} + k_{ab} \end{pmatrix}, \tag{28}$$

$$\mathbf{B} = \begin{pmatrix} R_{2b} + k_{ba} & \Omega & -\omega_{yb} \\ -\Omega & R_{2b} + k_{ba} & \omega_{xb} \\ \omega_{yb} & -\omega_{xb} & R_{1b} + k_{ba} \end{pmatrix}, \tag{29}$$

$$\mathbf{K}_{ab} = \begin{pmatrix} -k_{ab} & 0 & 0\\ 0 & -k_{ab} & 0\\ 0 & 0 & -k_{ab} \end{pmatrix}, \tag{30}$$

$$\mathbf{K}_{ba} = \begin{pmatrix} -k_{ba} & 0 & 0\\ 0 & -k_{ba} & 0\\ 0 & 0 & -k_{ba} \end{pmatrix}. \tag{31}$$

Die  $T_{2b}$ -Relaxationszeit ist bei Magnetisierungen des semisoliden Pools so kurz (Größenordnung 10  $\mu$ s), dass die transversale Magnetisierung des Pools und der Austausch

transversaler Magnetisierung [12] zwischen den Pools vernachlässigt werden kann.

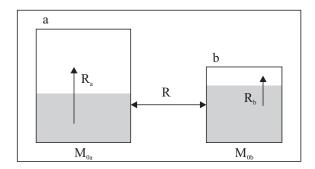


Abbildung 3: 2-Pool-Modell: (a) der flüssige Pool und (b) der semisolide Pool mit ihren longitudinalen Relaxationsraten  $R_a$  und  $R_b$ , den Poolgrößen  $M_{0a}$  und  $M_{0b}$  (wobei  $M_{0a}$  auf eins normalisiert ist) und der Austauschrate R zwischen den Pools; grau ist die gesättigte Magnetisierung, weiß die longitudinalen Magnetisierung; siehe Erläuterungen zum Magnetisierungstransfer weiter unten; nach [4]

Die Magnetisierungstransferrate (MT-Rate) R wird definiert durch:

$$k_{ab} = RM_{0b}, (32)$$

$$k_{ba} = RM_{0a}. (33)$$

Die Bloch-McConnell-Gleichungen in homogener Form lauten damit:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = -\mathbf{L} \cdot \vec{M},\tag{34}$$

wobei der Magnetisierungsvektor die Form

$$\vec{M} = \begin{pmatrix} 1 \\ M_x^a \\ M_y^a \\ M_z^a \\ M_z^b \end{pmatrix} \tag{35}$$

hat und die dynamische Matrix L [11]

$$\mathbf{L} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & R_{2a} & \Omega & -\omega_{ya} & 0 \\ 0 & -\Omega & R_{2a} & \omega_{xa} & 0 \\ -R_{1a}M_{0a} & \omega_{ya} & -\omega_{xa} & R_{1a} + RM_{0a} & -RM_{0a} \\ -R_{1b}M_{0b} & 0 & 0 & -RM_{0b} & R_{1b} + RM_{0a} \end{pmatrix}.$$
(36)

Die vereinfachte dynamische Matrix **L** beinhaltet keine RF-Absorption des semisoliden Pools. Als Korrektur wird eine beliebige Absorptionslinienform durch Modifikation des untersten, rechten Elements von **L** eingeführt. Die dynamische Matrix lautet damit:

$$\mathbf{L} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & R_{2a} & \Omega & -\omega_{ya} & 0 \\ 0 & -\Omega & R_{2a} & \omega_{xa} & 0 \\ -R_{1a}M_{0a} & \omega_{ya} & -\omega_{xa} & R_{1a} + RM_{0a} & -RM_{0a} \\ -R_{1b}M_{0b} & 0 & 0 & -RM_{0b} & R_{1b} + RM_{0a} + R_{RFb} \end{pmatrix}.$$
(37)

wobei  $R_{RFb}$  die Sättigungsrate ist und definiert wird durch [13]:

$$R_{RFb} = \pi \,\omega_1^2 \,g_b(\Omega, T_{2b}),\tag{38}$$

mit  $g_b$ , der Absorptionslinienformfunktion. Um den Magnetisierungstransfer in weißer Substanz (zwischen Myelin und Wasser) mit einem 2-Pool-Modell wie in Abb. 3 zu beschreiben, stellt man fest, dass die Lorentzlinienform die Absorptionslinie des semisoliden Pools nur unzureichend beschreibt. Wie in [4] berichtet, ist die Absorptionslinienform von Makromolekülen nicht lorentzförmig, sondern eine sogenannte Super-Lorentz-Linienform ist wie in Flüssigkristallen [14].

Die Absorptionslinienformen Gauss, Super-Lorentz und die flexible werden hier betrachtet. Die Gauss'sche Linienform, bekannt aus der Festkörper-NMR für Spins mit starken dipolaren Kopplungen [15], ist definiert durch:

$$g_b(\Omega, T_{2b}) = \frac{T_{2b}}{\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(\Omega T_{2b})^2}{2}\right].$$
 (39)

Sie eignet sich für Agarosegele [13], aber weniger für semisolide Pools in biologischen

Geweben.

Die Super-Lorentz-Linienform, wie erwartet bei partiell geordneten Materialen, trifft auch auf den semisoliden Pool in biologischen Geweben zu und bestätigt die flüssigkristalline Natur der Lipidschichten [5], des Myelins. Diese Linienform wird wie in [5] definiert:

$$g_b(\Omega, T_{2b}) = \int_0^{2/\pi} \sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{T_{2b}}{|3\cos^2 \alpha - 1|} \exp\left[-2\left(\frac{\Omega T_{2b}}{3\cos^2 \alpha - 1}\right)^2\right] \sin \alpha \, d\alpha. \tag{40}$$

Die flexible Linienform besitzt keine analytische Beschreibung, sie wird statt dessen numerisch bestimmt [6], wie später in den Methoden beschrieben.

Mit gegebener Absorptionslinienform, dem 2-Pool-Modell und modifizierten Bloch-Mc-Connel-Gleichungen lassen sich in unten beschriebenen MT-Experimenten bis zu sechs Modell-Parameter eindeutig bestimmen: relative Poolgrößen, Relaxationszeiten und Austauschraten. In Experimenten wird die off-resonante Anregung durch *continuous-wave* (CW) oder gepulste RF-Einstrahlung erreicht. Während CW-Anregung einen maximalen Kontrast durch MT erzeugt und eine analytische Lösung in geschlossener Form für das Modell vorliegt [13], wird diese Art der Einstrahlung von den meisten MRT-Scannern nicht unterstützt. Hier wird gepulste Einstrahlung verwendet, wobei die Sättigung des semisoliden Pool durch eine Serie von kurzen Pulsen erreicht wird. Dieser Ansatz ist mathematisch komplexer zu beschreiben.

Wollen wir die Bloch-McConnell-Gleichungen lösen, müssen wir eine weitere Vereinfachung vornehmen. Die Gleichung 34 gilt mit der dynamischen Matrix L für konstante RF-Pulse. In der Praxis können RF-Pulse aber variable Amplituden haben, und damit zeitabhängig sein. Um damit umzugehen, behandeln wir solche geformten RF-Pulse schrittweise und approximieren diese n Schritte mit konstanten RF-Pulsen der Länge  $\Delta t$ . Die formale Lösung der Gl. 34 lautet:

$$\mathbf{M}(t + \Delta t) = \exp(-\Delta t \,\mathbf{L})\mathbf{M}(t),\tag{41}$$

mit dem Matrixexponential  $\exp(-\Delta t \mathbf{L})$ ,

$$\exp(-\Delta t \mathbf{L}) = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{(-\Delta t \mathbf{L})^i}{i!}.$$
(42)

Das Matrixexponential eines Schrittes der Länge  $\Delta t_i$  wird Propagator genannt und definiert durch:

$$\mathbf{P}^{(i)} = \exp(-\Delta t_i \mathbf{L}^{(i)}). \tag{43}$$

Der Magnetisierungsvektor nach einer Sequenz ist gegeben durch:

$$\vec{M}\left(t + \sum_{i=1}^{n} \Delta t_i\right) = \mathbf{P} \cdot \vec{M}(t) \quad \text{mit} \quad \mathbf{P} = \prod_{i=0}^{n-1} \mathbf{P}^{(n-i)}.$$
 (44)

Es ist zu bemerken, dass es keine Beschränkungen für  $\Delta t_i$  gibt, die Schritte können unterschiedlich lang sein.

CW-Einstrahlung wird in dieser Arbeit nicht verwendet, bietet aber Einblick, welche MT-Parameter aus den Bloch-McConnell-Gleichungen errechnen lassen. Bei Verwendung von CW-Einstrahlung ergibt sich eine direkte Lösung der Gleichungen. Mit ausreichend langer CW-Einstrahlung,  $\tau_{CW} \ll T_{1a}, T_{1b}$ , stellt sich ein *steady state* ein und die Bloch-McConnell-Gleichungen lassen sich lösen nach Ramani's Ansatz [16] und ergeben:

$$M_{za} = \frac{M_{0a} \left( R_{1b} \frac{RM_{0b}}{R_{1a}} + R_{RFb} + R_{1b} + RM_{0a} \right)}{\frac{RM_{0b}}{R_{1a}} (R_{1b} + R_{RFb}) + \left[ 1 + \frac{\omega_1^2 T_{2a}}{R_{1a} (1 + \Omega^2 T_{2a}^2)} \right] (R_{1b} + R_{RFb} + RM_{0a})}.$$
 (45)

Während das Modell 7 fundamentale Parameter  $(T_{1a}, T_{2a}, T_{1b}, T_{2b}, M_{0a}, M_{0b}$  und R) besitzt, lässt die Weise, wie sie in Gl. 45 in verschiedenen Termen kombiniert sind, nur die eindeutige Bestimmung von 6 Werten zu [16]. Diese Interdependenz bedeutet, dass beispielsweise bei gegebener Magnetisierung  $M_{za}$  die Änderung des Parameters  $R_{1a}$  zusammen mit einer passenden Änderung der Parameter  $T_{2a}$ , R und  $M_{0b}$  in Gl. 45 keine Änderung der Magnetisierung  $M_{za}$  hervorruft, d.h. das gleiche MR-Signal vorhergesagt wird [16]. Das MR-Signal ergibt sich aus  $M_{za}$  nach erzeugen transversaler Magnetisierung  $M_{xa}$  durch Anregung. Die eindeutig zu bestimmenden Parameter sind:  $R_{1b}$ ,  $1/(R_{1a}T_{2a})$ ,  $RM_{0b}/R_{1a}$ , R,  $M_{0a}$  und  $T_{2b}$  (aus  $R_{RFb}$ ).

# 2.2 NMR Bildgebung

Die Präzession der makroskopischen Magnetisierung nach der Anregung der Spins induziert einer Spannung in die Empfangsspule. Das Signal stammt von der gesamten Probe. Für die Bildgewinnung müssen Informationen der makroskopischen Magnetisierungen bezüglich ihrer Position gesammelt werden. Das Kodieren ihrer Position  $\vec{r}=(x,y,z)$  wird realisiert, indem konstante Gradienten des magnetischen Feldes  $\vec{G}=(G_x,G_y,G_z)$  einen zusätzlichen, ortsabhängigen Offset der Resonanzfrequenz  $\omega_0$  entlang der Gradientenrichtung erzeugen. Die entsprechende Larmorfrequenz  $\omega(\vec{r})$  im rotierenden Koordinatensystem wird:

$$\omega(\vec{r}) = -\gamma \, \vec{G} \cdot \vec{r}. \tag{46}$$

Ein zweidimensionales Bild eines Objekts kann durch drei Schritte gewonnen werden: Schichtselektion, hier entlang der z-Achse, Frequenzkodierung in *read*-Richtung x, und Phasenkodierung in y-Richtung.

Die Schichtselektion ist geknüpft an das Frequenzprofil des Anregungspulses. Das Zentrum der angeregten Schicht entlang der z-Achse wird bestimmt durch den Offset des eingestrahlen Anregungspulses zur Resonanzfrequenz, kombiniert mit der Stärke des *slice*-Gradienten  $G_z$ . Zusätzlich wird der Anregungspuls moduliert (geformt) um das gewünschte Anregungsprofil einzustellen [17]. Wenn beispielsweise die Pulsform einem sinc-Profil entspricht, wird ein rechteckiges Schichtprofil erreicht [17]. Die Schichtdicke wird durch die Bandbreite des Anregungspulses justiert, welche umgekehrt proportional zur Pulslänge ist. Es ist zu bemerken, dass nach der Schichtanregung die Phase der Spins innerhalb der Schicht von der Position in der Schicht abhängt. Dieser Effekt wird durch das Anlegen des *slice-rephase*-Gradienten rückgängig gemacht [17].

Nach der Schichtanregung sind die Spins wieder in Resonanz, sie präzedieren mit der Larmorfrequenz. Schaltet man den readout-Gradienten senkrecht zum slice-Gradienten, wird die Präzessionsfrequenz abhängig von der x-Koordinate. Das MR Signal wird dann digitalisiert. Der Vorgang des Auslesens des Signals wird readout genannt. Die Fouriertransformation des ausgelesenen Signals stellt eine Projektion der Spindichte entlang der x-Achse dar. Das Blickfeld ( $field\ of\ view\ -$  FOV) in Richtung der Frequenzkodierung FOV $_x$  ist gegeben durch die Stärke des readout-Gradienten  $G_x$  und der Empfängerband-

breite. Es vergrößert sich mit der Empfängerbandbreite und wird kleiner bei steigender readout-Gradientenstärke. Die räumliche Auflösung des Bildes in read-Richtung  $\Delta x$  ist gegeben durch  $FOV_x$  geteilt durch die Anzahl der Abtastschritte.

Die Phasenkodierung wird durchgeführt, indem man einen phase-Gradienten nach Schichtselektion und vor dem readout. Der phase-Gradient wird senkrecht zur slice- und read-Richtung angelegt. Um alle Informationen aufzunehmen, muss mehrmals Ausgelesen werden mit jeweils anderer phase-Gradientenstärke (Phasenkodierschritte). Jede eingestellte phase-Gradientenstärke fügt der Magnetisierung an der y-Position eine bestimmte Phase hinzu. Die resultierende Phasenänderung geschieht dabei umso schneller, je weiter die Spins vom Zentrum des Gradienten entfernt sind. Eine zweite Fouriertransformation im Bezug auf die Phase der verschiedenen phasenkodierten readouts gibt die Spindichte abhängig von x und y. Es entsteht ein zweidimensionales Bild. Das Blickfeld in Phasenkodierrichtung (FOV $_y$ ) ist gegeben durch die Strecke, für die eine  $180^\circ$  Phasenverschiebung in aufeinanderfolgenden Phasenkodierschritten erreicht wird. Im Gegensatz zur read-Richtung werden Signale außerhalb von FOV $_y$  in das Bild gefaltet [17].

Eine gängige Beschreibung der Signalgewinnung in der 2D NMR-Bildgebung erhält man durch die Einführung des reziproken Raums, auch k-Raum [2] genannt. Der Signalbeitrag dS(x,y,t) eines Volumenelements dV mit der Spindichte  $\rho(x,y)$  und der zeitabhängigen Phase  $\phi(x,y,t)$  kann geschrieben werden durch:

$$dS(x, y, t) = \rho(x, y) \exp(i \quad \phi(x, y, t)) dV. \tag{47}$$

Durch die Aufsummierung über den zweidimensionalen Raum ist das detektierte Signal unter Vernachlässigung aller Relaxationsprozesse gegeben durch:

$$S(t) = \int \int \rho(x, y) \exp\left(i\gamma \int (x \cdot G_x(t) + y \cdot G_y(t)) dt\right) dx dy. \tag{48}$$

Mit der Einführung des reziproken Raumverktors  $\vec{k}$ 

$$\vec{k} = \frac{\gamma}{2\pi} \int \vec{G}(t)dt \tag{49}$$

kann die Gl. 47 umgeschrieben werden zu:

$$S(k_x, k_y) = \int \int \rho(x, y) \exp\left(i(k_x \cdot x + k_y \cdot y)\right) dx dy.$$
 (50)

Die inverse Fouriertransformation des aufgezeichneten k-Raum-Signals liefert die Spindichte mit:

$$\rho(x,y) = \frac{1}{2\pi} \int \int S(k_x, k_y) \exp\left(-i(k_x \cdot x + k_y \cdot y)\right) dk_x dk_y.$$
 (51)

Die Aufnahme des NMR Bildes wird beschrieben durch Trajektorien im k-Raum. Zum Beispiel wird ein Phasenkodierschritt, aufgenommen durch einen einzelnen readout, dargestellt durch eine horizontale Linie in der  $(k_x, k_y)$ -Ebene. Um ein komplettes 2D-Bild zu erzeugen muss der k-Raum Zeile für Zeile abgetastet werden, was das schrittweise Variieren des *phase*-Gradienten bedeutet, bis alle  $k_y$  Positionen durchlaufen wurden.

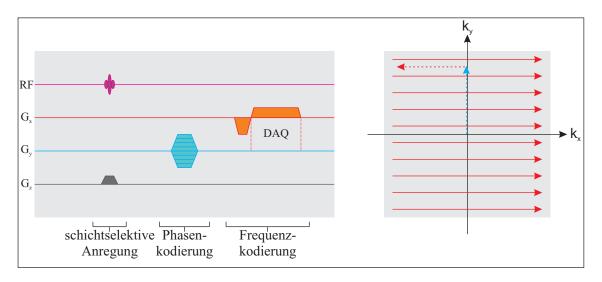


Abbildung 4: Schichtselektive Sequenz (links) und der k-Raum (rechts) mit Trajektorien entsprechend der Sequenz eingefärbt; zweidimensionale Abtastung des k-Raums

3D-Bildgebung benötigt keine schichtselektive Anregung, das gesamte Volumen wird angeregt. Zwei orthogognale *phase*-Gradienten werden zur Auswahl einer k-Raumzeile angelegt. Danach erfolgt der *readout*.

Nach einem readout kann noch transversale Magnetisierung vorhanden sein und die nächste Sequenz direkt folgen. Diese Magnetisierung kann im nächsten readout ein zusätz-

liches Signal beisteuern, was inkonsistente räumliche Informationen phasenkodiert mit sich führt [17]. Dies führt zu Fehlern in den aufgezeichneten k-Raum-Daten. Diese restliche transversale Magnetisierung kann entfernt werden. So genannte Spoiler-Gradienten können vorhandene transversale Magnetisierung beim Anlegen eliminieren, indem sie die Phase der Magnetisierung manipulieren. Ein solcher Gradient verursacht, wenn angelegt, eine ortsabhängige Phasendispersion, deren Stärke proportional zur Fläche des Gradienten ist [17]. Der Gradient hat keinen Effekt auf die longitudinale Komponente der Magnetisierung.

# 2.3 MT-Experiment

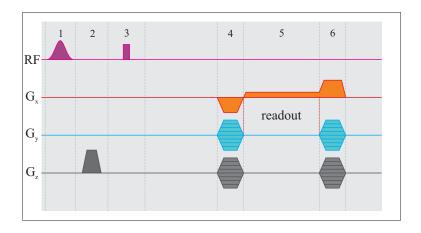


Abbildung 5: 3D-MT-Sequenz; (1) MT-Puls, (2) Crusher-Gradient, (3) Anregungspuls mit RF-Spoiling, (4) Gradienten zur räumlichen Kodierung, (5) *readout*, (6) Rewinder und Gradientenspoiler

MT-Experimente unterscheiden sich von einfacher Bildgebung in dem Sinne, dass zu Beginn einer Sequenz gezielt die Magnetisierung der beiden Pools gesättigt werden. Siehe Abbildung 5. Ein so genannter MT-Puls wird mit einem Offset und bestimmter Amplitude eingestrahlt um den semisoliden Pool stärker zu sättigen als den flüssigen Pool. Es findet Magnetisierungstransfer statt und abhängig von den lokalen MT Parametern wird die longitudinale Magnetisierung des flüssigen Pools entsprechend der Bloch-McConnell-Gleichungen vermindert. Da nach dem Einstrahlen des MT-Pulses störende transversale Magnetisierung vorhanden sein kann, wird ein Crusher-Gradient zur Eliminierung störender transversaler Magnetisierung angelegt (siehe [17] Seite 305 ff.). 2D- oder 3D-

Bildgebung erfolgt wie oben beschrieben, wobei auch der Anregungspuls zum Magnetisierungstransfer beiträgt. Es wird gepulste Einstrahlung [12] eingesetzt um den semisoliden Pool zu sättigen, die Sequenz ist dafür kurz gehalten um einen starken kummulativen Effekt der einzelnen MT-Pulse zu erreichen, es stellt sich nach einigen Durchläufen der Sequenz ein *steady state* ein. Die Sequenz ist sehr kurz gehalten, daher bleibt nach dem *readout* störende transversale Magnetisierung bestehen. Daher werden nach jedem *readout* Gradientenspoiler zur Eliminierung störender transversaler Magnetisierung angelegt [17]. *RF-Spoiling* wird beim Anregungspuls eingesetzt, d.h. die Phase des Anregungspulses und des Empfängers wird bei jedem Durchlauf geändert um kumulative Effekte von Störsignalen bei der Anregung zu verhindern [17]. Die beste Wirkung des *RF-Spoilings* wird bei einer Phasenänderung von  $123^{\circ}$  (siehe [17] Seite 586) und beim Gradientenspoiling nach dem readout für eine Fläche unter dem Gradienten von einem Vielfachen von  $2\pi$  (siehe [17] Seite 353) erreicht.

# 3 Methoden

## 3.1 Theoretische Beschreibung

### 3.1.1 Prinzip des MT-Experiments

In der Bildgebung werden Signale von Magnetisierungen aufgezeichnet. Nach Anregung induziert der transversale Anteil der Magnetisierung in einer Spule in der x-y-Ebene eine Spannung. Zwischen Anregung und Auslesen vergeht eine gewissen Zeit TE, die Echozeit. Um überhaupt ein Signal zu erhalten muss nach der Echozeit noch transversale Magnetisierung vorhanden sein. Bei in Wassermolekülen gebundenen Wasserstoffkernen (flüssiger Pool) ist das dank ausreichend langer Relaxationszeit der Fall. Kerne in Makromolekülen (semisolider Pool) hingegen mit ihrer transversalen Relaxationszeit von nur etwa 10 µs [5] erzeugen bei üblichen Echozeiten von wenigen Millisekunden kein Signal mehr, können also nicht direkt detektiert werden. Durch den beschriebenen Magnetisierungstransfer zwischen den Pools ist es aber möglich indirekt Informationen über diese mit Makromolekülen assoziierten Kerne zu erhalten [4]. Es werden die breiteren Absoptionslinien der Spins im semisoliden Pool ausgenutzt, um mit off-resonanten Pulsen bestimmter Stärke diesen Pool stärker zu sättigen als den flüssigen Pool [4]. Der Magnetisierungstransfer verursacht dann lokale Kontraste abhängig von den MT-Parametern. Da die meisten MRT-Scanner keine CW-Einstrahlung unterstützen, wird die beschriebene gepulste Einstrahlung eingesetzt. Ein Gleichgewichtszustand (steady state) der Magnetsisierungen im gesamten Volumen stellt sich nach mehreren MT-Pulsen ein. Damit sich eine ausreichende Sättigung einstellt, wird eine kurze Sequenz, eine FLASH-Sequenz verwendet, siehe Abb. 5. Der k-Raum wird mit edge-in sampling abgetastet, dabei werden die Zeilen am Rand der k-Raums zuerst ausgelesen. Der phase-Gradient und der slice-Gradient beginnen mit maximaler Stärke und wechseln von readout zu readout die Polung bei sinkender Gradientenfeldstärke. Im 3D-Experiment wird immer das ganze Volumen, im 2D-Experiment die ganze Schicht, in einem Durchgang mit einem konstanten Offset und einer konstanten Stärke des MT-Pulses aufgenommen. Von Durchgang zu Durchgang wird der Offset und/oder die Stärke des MT-Pulses verändert. Um auch die korrekten Offset-Frequenzen und MT-Pulsstärken in den Berechnungen zu verwenden, werden Werte für  $B_0$  (siehe [17] S. 298-299) und  $B_1$  [18] ortsaufgelöst aufgenommen. Auf diese Weise werden für jedes Volumenelement (Voxel) ausgewählte Punkte im Raum der Dimensionen Signalintensität (a.u), Offsetfrequenz (Hz) und MT-Pulsstärke (rad/s) aufgenommen. An diese Punkte werden die Parameter in den Bloch-McConnell-Gleichungen gefittet und man erhält Werte für die oben genannten Parameter.

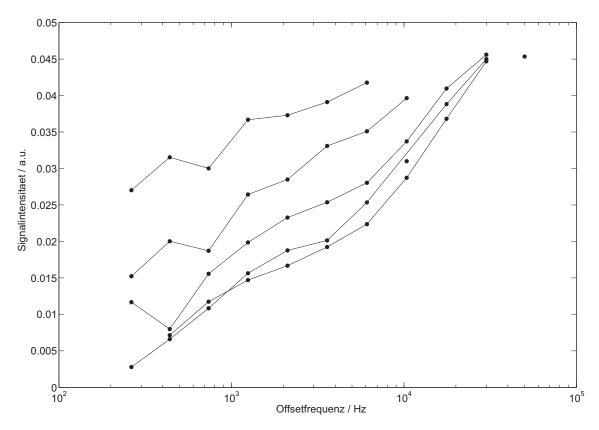


Abbildung 6: Beispiel MT-Punkte eines Voxels aus weißer Substanz; Signalintensität aufgetragen über Offsetfrequenz, die Verbindungslinien dienen der besseren Erkennbarkeit und verbinden Punkte gleicher MT-Pulsamplitude von 1099, 2199, 3769, 5340 und 7068 rad/s; die beiden einzelnen MT-Punkte haben die MT-Pulsamplituden 0.6 und 4712 rad/s

#### 3.1.2 Prinzip der FLASH-Sequenz

Die FLASH-Sequenz [19] ist eine Gradientenecho-Sequenz, die geringe Flip-Winkel  $\alpha$  zur Anregung mit einer raschen Wiederholung der Sequenz kombiniert. Die Repetitionszeit TR ist gewöhnlich viel kürzer als die Zeit  $T_1$  der Spins in biologischen Geweben. Erst die Kombination des geringen Flip-Winkels, der longitudinale Magnetisierung für eine sofortige weitere Anregung übrig lässt, mit der Aufnahme eines Gradientenechos erlaubt diese kurze Repetitionszeit [19]. Dies ermöglicht hochaufgelöste Aufnahmen in

angemessener Zeit, in den genannten Experimenten werden  $135 \times 128$  k-Raum Zeilen in ca. 9 min ausgelesen bei einer TR von 32 ms.

## 3.2 Experimenteller Aufbau und Prozeduren

#### 3.2.1 Aufbau

Die Experimente wurden durchgeführt an einem 3 T MRT-Scanner, MedSpec 30/100 der Firma Bruker Biospin (Ettlingen, Deutschland). Das statische Magnetfeld  $B_0$  wird durch einen supraleitenden Magneten erzeugt. Die Homogenität des  $B_0$ -Feldes wird durch zusätzliche Spulen, sogenannte Shim-Spulen, verbessert. Bei der vorliegenden  $B_0$ -Feldstärke und dem magnetogyrischen Verhältnis  $\gamma=42.5774$  MHz/T für Wasserstoffkerne [2] ist die Resonanzfrequenz ca. 125.4 MHz.

Das Gradientensystem des Scanners besteht aus drei Gradientenspulen zur Erzeugung linearer Gradientenfelder in x-, y- und z-Richtung. Das Gradientensystem erreicht eine maximale Stärke von 44 mT/m mit einer minimalen Zeit bis Erreichen der maximalen Feldstärke von etwa 310  $\mu$ s.

Die Sende-Empfangs-Spule, die eigens für diese Experimente angefertigt wurde [20], besteht aus zwei Helmholtzspulen, die senkrecht zueinander angeordnet sind, sie erzeugen durch Überlagerung ihrer beiden um  $90^{\circ}$  phasenverschobenen Wechselfelder ein zirkular polarisiertes  $B_1$ -Feld [21]. Die sogenannten Quadraturspulen reduzieren die zur Anregung benötigte Sendeleistung gegenüber einer Spule mit einem linear polarisierten Feld um den Faktor zwei [21]. Beim Empfang verbessert sich die SNR um den Faktor  $\sqrt{2}$  [21]. Die Helmholtz-Anordnung bringt ein homogenes  $B_1$ -Feld im Inneren der Spule mit sich [21], was  $B_1$ -Problemen vorbeugt. Ein homogenes  $B_1$ -Feld über das Probenvolumen wird gewährleistet, indem die Proben stets kleiner als das Spulenvolumen sind und mittig platziert werden. Es werden Proben mit einem Durchmesser von bis zu 6 cm unterstützt. Tuning (auf die Resonanzfrequenz der Probe) und Matching (auf den Standardwiderstand von  $50~\Omega$ ) muss bei diesem System bei jedem Probentausch manuell durchgeführt werden.

Die Softwareumgebung zur Steuerung des Scanners und zur Bildauswertung ist ParaVision 4.0.

Als Programmierumgebung stand Matlab Version 7.11 mit verschiedenen Toolboxen zur

Verfügung, sowie SPM Version 8.4667 zur Registrierung/Bewegungsanalyse von 3D-Datensätzen. Ausgehend von den k-Raum-Daten des Scanners wurden folgende Funktionen in Matlab programmiert oder vorhandene Funktionen für diese Arbeit modifiziert:

- zur Berechnung der Bilddaten aus dem k-Raum, im Weiteren Bildrekonstruktion genannt, wurde eine Rekonstruktionsfunktion geschrieben. Diese enthält folgende Funktionen: Rekonstruktion der komplexen k-Raumdaten; Glättung des Daten mit variablen Fenstern; Phasenkorrektur der Datensätze für spätere komplexe Mittelung; Neuausrichtung der Daten aufeinander,
- 2. eine Funktion zur Vorbereitung der MT-Daten für die Analyse mit den Optionen: Durchsuchen und Sammeln aller Datensätze mit gleichen Sequenzparametern und Mittelung dieser Datensätze; Normierung der Daten anhand von automatisch oder manuell ausgewählten Referenzvoxeln; voxelweise Korrektur der Sequenzparameter entsprechend der B<sub>0</sub>- und B<sub>1</sub>-Werte; Auswahl eines Voxels oder einer Schicht aus den 3D-Datensätzen und speichersparende Bereitstellung nur dieser ausgewählten Daten in Form der MT-Punkte und aller für die Analyse relevanten Sequenzparameter.
- 3. Funktion zur voxelweisen Analyse der MT-Daten mit dem 2-Pool-Modell, mit der Option zur Verwendung verschiedener Absorptionslininenformen,
- 4. eine zentrale Funktion zur Steuerung aller Funtionen mit den Aufgaben: Suche nach Karten für  $T_1$ ,  $B_0$  und  $B_1$  und ggf. Berechnung der  $T_1$  [22] und  $B_1$ -Karten [18]; Suche nach rekonstruierten Datensätzen und ggf. Aufruf der ersten Funktion zur Rekonstruktion; Aufruf der zweiten Funktion; voxelweise Übergabe der MT-Daten an die dritte Funktion; Sammeln und Bereitstellen der Ergebnisse der dritten Funktion,
- 5. ein Programm (Viewer) zur Anzeige beliebiger 2D- oder 3D-Datensätze mit optionaler voxelweiser Anzeige der MT-Punkte und Fits.

Die zu untersuchenden Proben wurden in Acrylkugeln mit einem Durchmesser von 6 cm gelagert, siehe Anhang A.1. Insgesamt wurden zwei ganze Marmosetgehirne mit einem Durchmesser von etwa 3 cm und mehrere Körper aus Agarosegel und Wasser mit ebenfalls etwa 3 cm Durchmesser untersucht. Um die Proben mittig in den Acrylkugeln zu lagern, wurden sie auf einem Alginat-Sockel angeklebt. Die Kugeln wurden dann mit

Fomblin, einem chemisch inerten und dielektrisch neutralen Öl aufgefüllt, das sich besonders für die Präparation von ex-vivo Proben eignet [23]. Die postmortalen Marmoset Gehirnproben wurden in Formalin fixiert und vor den Messungen mehrmals gründlich mit Phosphatpufferlösung gespült um Formalinreste zu entfernen.

### 3.2.2 Experimenteller Ablauf

In den MRT-Experimenten wurden folgende Schritte Durchlaufen:

- 1. Aufnahme von Feldkarten für  $B_0$  und  $B_1$ .
- 2. Aufnahme der 3D-MRT-Daten mit der MT-Sequenz unter Verwendung einer Liste von abzuarbeitenden MT-Puls-Offsetfrequenzen und MT-Pulsstärken. Mehrmaliges Aufnehmen der 3D-Datesätze, 6 bis 16 mal je nach SNR, um später nach Mittelung für die MT-Punkte eine ähnliche SNR zu erhalten. Sequenzparameter sind TE = 8.2 ms, TR = 32 ms, Flipwinkel  $\alpha$  =  $10^{\circ}$ , ein rechteckiger, nichtselektiver Anregungspuls der Länge 1 ms. Die Daten werden mit 11 logarithmisch verteilten Offsetfrequenzen (250 Hz  $\leq \Omega/2\pi \leq$  50000 Hz) und 7 Werten für die MT-Pulsstärke (0.6 rad/s  $\leq \gamma B_1 \leq$  7068.6 rad/s) aufgenommen. Der MT-Puls ist 10 ms lang und gaussförmig. Nicht für jede Kombination aus Offsetfrequenz und Pulsstärke wird eine Messung durchgeführt, insgesamt werden 45 verschiedene Kombinationen gemessen.
- 3. Aufnahme von 5 3D-Datensätzen mit FLASH-Sequenzen verschiedener Flipwinkel und Repetitionszeiten zur Berechnung einer  $T_1$ -map ( $T_1$ -Karte). Die Flipwinkel  $\alpha$  sind  $10^\circ$ ,  $20^\circ$ ,  $30^\circ$ ,  $30^\circ$  und  $30^\circ$ , kombiniert mit TR von 30 ms, 30 ms, 30 ms, 90 ms und 200 ms bei einem TE von 8 ms.
- 4. Eine Rekonstruktion der 3D-Datensätze aus Schritt 2 und 3 ohne Glättung. Analyse der Datensätze auf Bewegung (Rotation und Translation) relativ zum ersten aufgenommenen 3D-Datensatz mit Hilfe von SPM und Speichern der Bewegungsinformationen für jeden Datensatz.
- Weitere Rekonstruktionen mit Korrektur der Bildposition unter Verwendung von Rotations- und Translationsmatrizen. Eventuelle Glättung der Datensätze. Mittelung der aufeinander ausgerichteten, komplexen Bilddaten und Verbesserung der

SNR um den Faktor  $\sqrt{\text{Anzahl der Datensätze}}$ .

- 6. Fit der Parameter der Bloch-McConnel-Gleichungen an die MT-Daten unter Verwendung der Feldkarten zur Offset- und Pulsstärkekorrektur. Die in den Messungen gespeicherten Protokolle stellten die korrekten Sequenzparameter zur Verfügung. Dieser Schritt kann mit verschiedenen Startwerten und verschiedenen Modellen der Absorptionslinienform des semisoliden Pools erfolgen. Der Fit erfolgt aus Zeitgründen je nach verwendeter Absorptionslinienform nur für wenige (Super-Lorentz) oder gar nur für eine Schicht (flexible Linienform) aus den aufgenommenen 3D-Daten.
- 7. Verwendung der errechneten MT-Parameter aus den Fits zum Training neuronaler Netzwerke für beide Absorptionslinienformmodelle.
- 8. Berechnung der MT-Parameter für das gesamte Gehirn.

Alle Scans werden mit der gleichen Auflösung von 0.2 mm isotrop aufgenommen, mit Ausnahme der  $B_0$ -Karte mit 0.4 mm isotrop. Die Matrixgröße ist  $190 \times 135 \times 128$ . Das FOV ist  $38 \times 27 \times 25.6$  mm groß. Im Anhang A.2 findet man ein Protokoll einer solchen MT-Messung mit allen relevanten Daten. Zu Beginn werden für etwa 3 Stunden Scans durchgeführt um die Probe und die Technik auf eine stabile Temperatur zu erwärmen, danach werden noch einmal die Referenzparameter der MRT-Sequenz (Pulsamplitude, Sendefrequenz und Signalverstärkung) bestimmt um über die folgende Messzeit von bis zu 70 Stunden korrekte Daten zu erhalten. Die MT-Messungen erfolgen in Blöcken von etwa 40 Minuten, dabei wird die Resonanzfrequenz jedes mal neu bestimmt, um den Frequenzdrift durch das langsame Abnehmen der  $B_0$ -Feldstärke zu kompensieren. Der erste Scan eines Blocks wird stets mit den gleichen Einstellungen des MT-Pulses durchgeführt,  $\Omega = 50000$  Hz und  $\gamma B_1 = 0.6$  rad/s. Dies dient der Kontrolle dafür, dass sich nichts über die gesamte Messzeit am Setup oder der Probe ändert. Die restlichen Scans eine Blocks verwenden jeweils die gleiche eingestellte Offsetfrequenz, nur die MT-Pulsstärke variiert hier. Zwischen den Blöcken wird die Offsetfrequenz variiert.

### 3.2.3 Auswertung der Datensätze

In der Rekonstruktion werden die Daten meist mit einem Tukey-Fenster mit dem Parametern r=0.25 [24] geglättet. Die  $T_1$ -Karte wurde mit dem Modell [22]:

$$S = \frac{S_0 \sin(\alpha) \left(1 - \exp\left(\frac{-\text{TR}}{T_1}\right)\right)}{\left(1 - \cos(\alpha) \exp\left(\frac{-\text{TR}}{T_1}\right)\right)}$$
(52)

durch voxelweises Anfitten an die aufgenommenen Bilder mit den fünf  $\alpha$  - TR Kombinationen berechnet.

Bei den weiteren Funktionen wird schrittweise automatisiert vorgegangen:

- 1. Es liegen alle 3D-Datensätze korrekt ausgerichtet, rekonstruiert und blockweise in Dateien gespeichert vor, die Blöcke entsprechen den im Experimenten blockweise zusammengefassten Scans. Wiederholte Blöcke sind gemittelt, die SNR aller Volumen liegt dadurch im Bereich von 35 bis 73. Die T<sub>1</sub>-Karte und Feldkarten liegen ebenfalls in getrennten Dateien vor.
- 2. Die ersten Volumen aller Blöcke wurden mit identischen Sequenzparametern aufgenommen, der Vergleich der Volumen zeigt, ob das Experiment über die gesamte Dauer stabil war. Die Überprüfung kann für jede ausgewählte Schicht oder jedes Voxel getrennt erfolgen.
- 3. Alle für die Berechnungen relevanten Sequenzparameter sind in einer Datenstruktur zusammengefasst.
- 4. Aus dem Probenvolumen wird eine Schicht zur Analyse ausgewählt. Aus dieser Schicht werden die Daten voxelweise an eine Funktionensammlung übergeben.
- 5. Die Feldkarten werden Verwendet um die Offsetfrequenz und Pulsstärke aller MT-Pulse und Anregungspulse zu korrigieren.
- 6. Da der MT-Puls gaussförmig ist, wird er für optimale Ergebnisse in 1000 konstanten Schritten approximiert behandelt. Gleichung 41 wird dabei für jeden Schritt gelöst. Der *steady state* der Magnetisierungen durch gepulste Sättigung der Pools wird simuliert, indem die Sequenz 197 mal wiederholt wird. Das Ergebnis dieser Simulation hängt von der gewählten Absorptionslinienform ab.

Der Berechnungsaufwand wird reduziert, indem für die Super-Lorentz-Linienform eine vorberechnete Tabelle mit 2512 Werten für  $\Omega - \gamma B_1$  Kombinationen verwendet wird. Vorherige Arbeiten [13] haben gezeigt, dass  $R_{1b}$  nicht verlässlich aus *steady state* MT-Experimenten bestimmt werden kann. Der Wert wird wie in [13] auf 1 s<sup>-1</sup> fixiert. Zur Normierung wurde  $M_{0a}$  auf 1 fixiert und man erhält  $M_{0b}$  relativ zu 1. Da die Relaxationszeiten des flüssigen Pools auch nur als Quotient  $T_{1a}/T_{2a}$  bestimmt werden, wird  $T_{1a}$  mit den Werten der  $T_1$ -Karte gleichgesetzt. Die verwendeten Offsetfrequenzen erlauben nicht die schmale Absorptionslinie des flüssigen Pools genau zu erfassen, daher wird die Approximation  $T_{1a} = T_1$  verwendet. Mit diesen Annahmen werden die folgenden MT-Parameter eindeutig bestimmt:  $M_0$ ,  $M_{0b}$ , R,  $T_{2a}$  und  $T_{2b}$ .

**3.2.3.1 Super-Lorentz Linienform** Wird die Super-Lorentz Linienform verwendet, erhalten wir die genannten MT-Parameter für jedes Voxel. Werden die Startwerte für diese Parameter beliebig gewählt, sind die Berechnungen für eine Schicht aus etwa 9000 Voxeln auf einem modernen Computer (Intel Core i7-2600K 4-Kern Prozessor) nach etwa 40 Stunden beendet. Die Fits der MT-Parameter an alle 45 MT-Punkte zeigen, dass MT-Punkten geringer MT-Pulsamplitude und einer Offsetfrequenz unter 1 kHz schlecht beschrieben werden, der Fit stark abweicht. Die Auswahl nur bestimmter Punkte (siehe Abb. 7) wurde für weitere Fits getestet. In den Ergebnissen wird näher auf die Auswirkung dieser Auswahl eingegangen.

- **3.2.3.2 Flexible Linienform** Dieses Modell besitzt keine analytische Beschreibung. Die Linienform  $g_b$  wird voxelweise numerisch für die Liste der  $B_0$ -korrigierten Offsetfrequenzen bestimmt. Im Gegensatz zur Gauss- oder Super-Lorentz-Linienform ist diese unabhängig von  $T_{2b}$ , dieser Parameter wird nicht berechnet.
  - 1. Es wird ein initialer Fit mit einer Gauss-Linienform durchgeführt. Die errechneten MT-Parameter werden an den nächsten Schritt übergeben.
  - Mit den übergebenen und fixierten MT-Parametern wird die Linienform für jede Offsetfrequenz optimiert, bis mit den MT-Parametern und der Linienform der Unterschied zwischen Fit und MT-Punkten, d.h. der MSE, minimal ist.
  - 3. Die neuberechnete Linienform wird zum Fitten verwendet und neue Parameter berechnet.

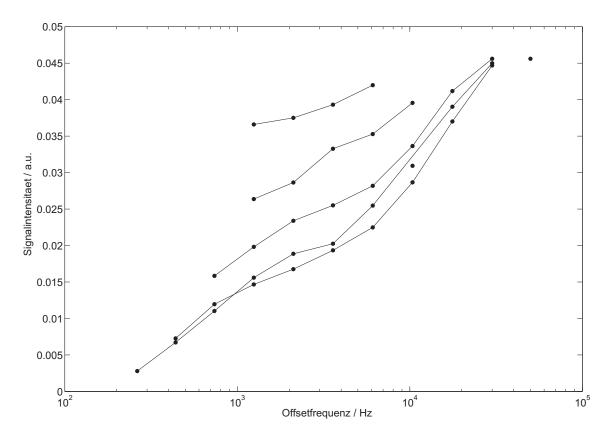


Abbildung 7: MT-Punkte für ein Voxel aus weißer Substanz; links mit allen aufgenommenen Punkten, rechts mit ausgewählten Punkten

### 4. Es wird beim zweiten Schritt wieder begonnen.

Insgesamt wird die Anzahl der Durchläufe auf drei begrenzt, da diese Optimierung der Linienform enorm zeitaufwendig ist und optimale Ergebnisse für die weitere Verwendung in der Regel bereits nach zwei oder drei Iterationen erreicht werden. Unter Verwendung einer Super-Lorentz Linienform als Startwert wurde nach schon einem Durchlauf die optimale Linienform gefunden. Es wurden dennoch drei Durchläufe ausgeführt. Die Dauer der Berechnungen betrug bei Verwendung aller MT-Punkte der gleichen Schicht wie oben etwa 100 Stunden. Die Reduzierung der MT-Punkte auf die oben ausgewählten (siehe Abb. 7) wurde auch hier getestet. Zusätzlich zu den gewonnen MT-Paramtern wird hier noch für jedes Voxel die Absorptionslinie gespeichert.

# 4 Neuronale Netzwerke zur Auswertung von qMT-Daten

Hochaufgelöste gepulste 3D-MT-Experimente lassen sich mit den oben genannten Methoden exakt simulieren bzw. es können genaue Parameter aus ihnen werden gewonnen. Die Rechendauer für die Auswertung der Daten einer einzelnen Schicht unter Verwendung der Super-Lorentz Linienform beträgt zum Beispiel 15 Stunden. Die Analyse der Daten mit diesen rechenintensiven Methoden ist daher nicht praktikabel. Eine Lösung des Problems, die schneller Ergebnisse liefert, ohne dabei die errechneten MT-Parameter negativ zu beeinflussen, wurde gesucht. Als Ansatz wurden künstliche neuronale Netzwerke (KNN) gewählt, die auf Maschinenlernen beruhen [25]. Es ist ein modernes Verfahren, bei dem vorliegende Zusammenhänge zwischen Eingangs- und Ausgangsdaten mit beliebig komplexen Polynomen/Modellen approximiert werden [25]. Wichtig für eine erfolgreiche Anwendung der KNNs ist das Verständnis der Theorie des Maschinenlernens. Netzwerkdesign und Kenntnis der Informatik hinter den KNNs sind für die weitere Erforschung von MT mit Hilfe der KNNs interessant, würden aber den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

#### 4.1 Theorie

Um Maschinenlernen verwenden zu können, müssen drei Bedingungen für das zu behandelnde Problem erfüllt sein [25]:

- Es muss ein Muster existieren [25].
   Mit Muster ist hier gemeint, dass es einen Zusammenhang zwischen den vorhandenen Eingangsdaten (den MT-Punkten, Feldkarten und der T<sub>1</sub>-Karte) und den Ausgangsdaten (die errechneten MT-Parameter) geben muss. Ein Zusammenhang ist gegeben, der durch die Bloch-McConnell-Gleichungen beschrieben wird.
- 2. Das Muster soll sich nicht exakt mathematisch beschreiben lassen [25]. Diese Bedingung kommt aus der Motivation die präzisesten Ausgangsdaten zu erzeugen. Existiert eine exakte mathematische Beschreibung der Zusammenhänge, die sich in konventionellen Fits ohne Fehler zeigt, führt eine Approximation der Beschreibung zu leicht verringerter Präzision in den Ausgangsdaten. Benötigt die exakte mathematische Beschreibung viel Rechenzeit im Vergleich zur Anwendung von KNNs, kann gegebenenfalls doch zwischen Rechenzeit und Präzision abgewo-

gen werden.

3. Daten müssen vorliegen [25].

Maschinenlernen benötigt Datensätze mit Eingangs- und dazugehörigen Ausgangsdaten, um vorliegende Zusammenhänge erlernen zu können.

Die Menge der Datensätze mit Eingangsdaten und dazugehörigen Ausgangsdaten werden *sample*-Daten genannt [25]. An diesen wird Maschinenlernen durchgeführt, was hier auch Trainieren der KNNs genannt wird. Daten, die später von trainierten KNNs berechnet werden sollen, also keine *sample*-Daten sind, werden *out-of-sample*-Daten genannt [25].

Es sind weitere Bedingungen an die *sample-*Daten gestellt, die bestimmen, ob Maschinenlernen zu verlässlichen Ergebnissen führt:

- 1. Sie müssen den Raum aller möglichen Eingangswerte abdecken [25]. Das heißt, alle denkbaren Variationen der Eingangsdaten und Ausgangsdaten müssen in den Trainingsdaten abgedeckt werden. Beispielsweise würden KNNs, die nur an Daten aus grauer Substanz trainiert wären, in weißer Substanz keine verlässlichen Ergebnissen erzeugen. Diese Bedingung wird in der Praxis einfach durch die Auswahl einer möglichst großen und geeigneten Datenmenge zum Training erreicht.
- Man darf nicht an unerwünschten Daten lernen [25].
   Unerwünschte Daten sind hier beispielsweise MT-Parameter aus konventionellen
  Fits mit besonders hohem MSE. Ein Training von KNNs an solchen Daten würde
  diese fehlerhaften Ausgangsdaten berücksichtigen und möglicherweise reproduzieren in der späteren Anwendung der KNNs.
- 3. Die Menge der *sample-*Daten muss ausreichend für das vorliegende Problem sein [25].

Während beispielsweise ein linearer Zusammenhang an zwei Datensätzen erkennbar und erlernbar ist, kann man aus zwei Punkten keinen sinusförmigen Zusammenhang erlernen.

Angenommen, alle gestellten Bedingungen sind erfüllt, dann kann das Training der KNNs durchgeührt werden. Das Training wird dabei gesteuert von einem Lernalgorithmus. Lernalgorithmen entscheiden über Geschwindigkeit und Speicherbedarf des Trainings und gegebenenfalls auch über die Qualität des Trainingsergebnisses. Die Funktionsweise und

Implementierung der Lernalgorithmen soll hier nicht näher behandelt werden; eine ausführliche Darstellung dieser Problematik findet man in der Dokumentation von Matlab [24]. Maschinenlernen beinhaltet das Studieren der Zusammenhänge in den sample-Daten um dann das Verhalten bei out-of-sample-Daten vorherzusagen. Wenn das Verhalten der sample-Daten erlernt wird, wird ein Modell gesucht, das die sample-Daten bestmöglich beschreibt, also einen geringstmöglichen Fehler hat, den sogenannten in-sample-Fehler. In der späteren Anwendung soll mit dem Modell das Verhalten bei out-of-sample-Daten auch bestmöglich wiedergegeben werden, mit dem geringsten sogenannten out-of-sample-Fehler. Beim Training an realen Daten tritt ein Problem auf. Sie enthalten Rauschen und/oder rauschartige Fehler. Zur Verdeutlichung ein Beispiel:

- Es liegt ein linearer Zusammenhang vor, unsichtbar für den Lernalgorithmus.
- Es liegen drei Messpunkte vor, die aber nicht perfekt auf einer Linie liegen, sie enthalten Rauschen.
- Der Lernalgorithmus sieht nur diese drei Punkte und will sie bestmöglich beschreiben. Das gelingt bereit mit einem Polynom zweiten Grades. Damit erreicht der Lernalgorithmus einen *in-sample-*Fehler von Null.
- Wollen wir nun das erlernte Modell, das Polynom zweiten Grades, auf neue Eingangswerte anwenden um passende Ausgangswerte zu errechnen, stellen wir fest, dass das Verhalten der *out-of-sample-*Daten praktisch quadratisch ist und entsprechend stark vom eigentlich zugrunde liegenden linearen Zusammenhang abweicht. Der *out-of-sample-*Fehler wird beliebig groß.

Es kommt zum so genannten *Overfitting*. Lernt man an rausch-/fehlerbehafteten *sample*-Daten, bis diese fehlerfrei beschrieben werden, wird der *out-of-sample*-Fehler unvorhersagbar groß und das gefundene Modell beliebig komplex. Hier vorliegende Daten enthalten nicht nur das Rauschen der MT-Punkte, sondern auch die berechneten MT-Parameter enthalten geringe Schwankungen, die unabhängig von den natürlichen Variationen der MT-Parameter in den Geweben des Untersuchungsobjektes selbst sind; die zum Fitten verwendeten Optimierungs-Algorithmen suchen das globale oder unter Umständen lokale Minimum des MSE bis zu einer gewissen Präzision, eingestellt unter den Abbruchbedingungen des Optimierungs-Algorithmus. Diese zusätzlichen geringen Schwankungen der MT-Parameter verhalten sich wie Rauschen, d.h. sie werden beim Maschinenlernen nicht von Rauschen unterschieden.

Das Problem des *Overfittings* wird wie folgt gelöst [25]:

- 1. Von den *sample*-Daten wird ein gleichmäßig verteilter Anteil vom Training ausgeschlossen. Diese ausgeschlossenen Daten werden zu pseudo-*out-of-sample*-Daten per Definition, nur dass von diesen die Ausgangsdaten, d.h. hier die MT-Parameter, schon bekannt sind. Die gleichmäßige Verteilung soll die Abdeckung des Raums der möglichen Eingangswerte mit den vom Training ausgeschlossenen Daten gewährleisten. Das soll einen representativen *out-of-sample*-Fehler erzeugen.
- 2. Mit den verbleibenden *sample*-Daten wird trainiert, der *in-sample*-Fehler sinkt, das Modell wird immer komplexer.
- 3. Während an den *sample-*Daten gelernt wird, werden die neuen *out-of-sample-*Daten verwendet um ständig das Modell auf den *out-of-sample-*Fehler zu testen.
- 4. Zu Beginn des Lernvorgangs sinkt mit dem *in-sample*-Fehler auch der *out-of-sample*-Fehler, bis die Kompläxität des Modell einen Wert erreicht, ab dem es zu *Overfitting* kommt und der *out-of-sample*-Fehler zu steigen beginnt.
- 5. Man lässt den Lernvorgang laufen bis eine Abbruchbedingung erfüllt wird und verwendet dann das Modell, welches beim kleinsten *out-of-sample-*Fehler verwendet wurde.
- 6. Das Lernen erfolgt in Schritten, auch Epochen genannt, in denen das Modell jedesmal angepasst wird. Eine typische Abbruchbedingung ist ein Limit an noch zu durchlaufenden Epochen nach dem Auftreten des letzten minimalen *out-of-sample-*Fehlers. Dieses Limit sollte nicht zu gering gewählt werden, da das Modell der ersten Minimums des *out-of-sample-*Fehlers nicht das globale Minimum sein muss.

Diese Methode zur Vermeidung von *Overfitting* wird *early stopping* genannt [25]. In der Regel erhält man so das beste Trainingsergebnis [24].

Betrachten wir in den *sample-*Daten die Ausgangswerte, d.h. hier die konventionell berechneten MT-Parameter. So genau der konventionelle Fit auch sein mag, liegt auf den MT-Parametern noch der erwähnte Fehler in Form von rauschartigen Schwankungen, der durch die Abbruchbedingung der Optimierungs-Algorithmen hervorgerufen wird, da sie in der Nähe des minimalen MSE abbrechen. Dieser Fehler ist verteilt um den minimalen MSE des konventionellen Fits und kann durch sein rauschartiges Verhalten von keinem

Modell beschrieben werden, ohne den *out-of-sample*-Fehler zu verschlechtern. Modelle mit minimalem *out-of-sample*-Fehler werden diese rauschartigen Fehler entsprechend ihrer Verteilung im Schwerpunkt abschätzen [25]. Dieser Schwerpunkt der Fehlerverteilung um den minimalen MSE des konventionellen Fits ist erwartungsgemäß näher am minimalen MSE als die Fehler selbst. Die hier vorliegenden Zusammenhänge werden also mit dem Modell des minimalen *out-of-sample*-Fehlers so abgeschätzt, dass der minimale MSE des konventionellen Fits plus einem gewissen gemittelten Fehler ausgegeben wird. Es ist ein optisch glättender Effekt in MT-Parameterkarten zu erwarten, der aber nur eine Verringerung eines Rauschens darstellt, ohne die MT-Parameter mit ihren natürlichen Schwankungen zu verfälschen, relativ zu den MT-Parametern der konventionellen Fits. Dass diese Verfälschung tatsächlich nicht eintritt, wird in der Praxis durch Einhaltung der drei Bedingungen an die *sample*-Daten sichergestellt; ein gutes Netzwerkdesign vorrausgesetzt.

#### 4.2 Anwendung

Die Experimente mit KNNs wurden in Matlab mit der Neural Network Toolbox Version 7.0.3 durchgeführt. Es wurde in mehreren Versuchen festgestellt, dass die vorgegebenen Netzwerkdesigns der Toolbox nicht ausreichend für die vorliegenden Daten waren. Das Netzwerkdesign wurde derart angepasst, dass Rechenleistung und Arbeitsspeicher am verwendeten Computer optimal ausgelastet wurden. Die Netzwerke waren feed-forward Netzwerke [24] mit drei bis fünf versteckten Schichten (hidden layer genannt), die jeweils 5 bis 30 Neuronen mit sigmoidaler Transferfunktion enthielten [24]. Allgemein wurde die Gesamtzahl an Neuronen möglichst unter 100 gehalten, Speicher- und Zeitbedarf beim Lernvorgang wurden davon stark beeinflusst. Für jeden MT-Paramter wurde ein eigenes Netzwerk trainiert, was zu weniger komplexen Modellen als unter der Einbeziehung aller MT-Parameter in ein Netzwerk führte. Als Lernalgorithmus wurde die sogenannte scaled conjugate gradient backpropagation [24] verwendet. Bei diesem Lernalgorithmus verlief das Training relativ langsam, da die Komplexität des Modells langsam stieg. Diese Wahl wurde getroffen, um einen möglichen Nachteil schneller Lernalgorithmen zu vermeiden. Schnellere Algorithmen wie Levenberg-Marquardt backpropagation [24] laufen Gefahr, ein neben einem gefundenen Modell liegendes, möglicherweise besseres Modell beim Training durch zu große Schritte zwischen den Epochen zu überspringen [24]. Als Abbruchbedingung wurde das Limit von 100 weiteren Epochen nach dem Finden des letzten Modells mit kleinstem out-of-sample-Fehler gesetzt. Um erfolgreiche Trainings der KNNs zu gewährleisten wurden als sample-Daten die konventionell errechneten Daten einer sagittalen Schicht verwendet, die möglichst viele Strukturen des Gehirns enthielt. Die Menge an Datensätzen einer solchen Schicht war über 9000, bzw. nach Herausfiltern fehlerhafter Datensätze noch über 8000. Als Filter wurde der drei- bis fünffache Median des MSE der Schicht gewählt, alle Datensätze mit einem höheren MSE wurden verworfen. Dadurch wurden weitestgehend Voxel entfernt, die partiell Fomblin und Gehirngewebe enthielten. Entsprechend der Abschätzungen aus [25] war die Menge an Datensätzen groß genug, so dass es keine Bedenken gab, erfolgreich Trainieren zu können. Ähnlich wie in den konventionellen Fits wurde hier versucht die Menge an verwendeten MT-Punkten zu reduzieren um die errechneten MT-Parameter bestmöglich zu bestimmen. Die Menge an MT-Punkten hatte dabei nur einen vernachlässigbaren Effekt auf die Rechenzeit. Der Lernvorgang pro Netzwerk betrug auf dem Arbeitsplatzrechner etwa eine halbe Stunde, bei allen 5 MT-Paramtern insgesamt unter 3 Stunden. Nach dem Abspeichern der trainierten Netzwerke wurden diese zur Berechnung der MT-Parameter verwendet. Die erzeugten MT-Parameterkarten wurden mit den entsprechenden Karten der konventionellen Fits verglichen (siehe nächstes Kapitel).

# 5 Auswertung und Diskussion

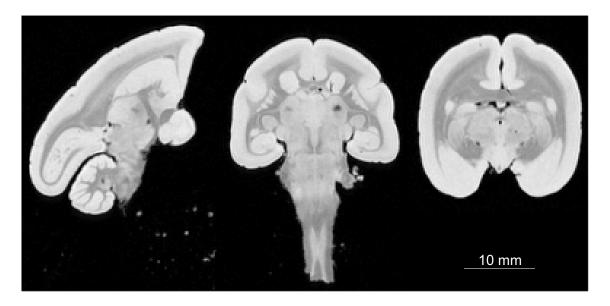


Abbildung 8: FLASH-Aufnahme, TE = 8.2 ms, TR = 32 ms,  $\alpha$  = 10°, 0.2 mm isotrope Auflösung, 16x gemittelt; sagittaler, coronaler und axialer Schnitt

Dieses Kapitel umfasst vier Teile.

Im ersten Teil geht es um die Ergebnisse der Vorexperimente, die zum verwendeten Protokoll der Messungen geführt haben. Es umfasst die Behandlung aller gefundenen Problemquellen, die sich auf die Messergebnisse auswirken können.

Im zweiten Teil werden die Ergebnisse der konventionellen Auswertung zum Magnetisierungstransfer der Messergebnisse diskutiert. Sie umfassen Auswertungen zum Teil aller und zum Teil ausgewählter Messdaten unter Beachtung der Super-Lorentz-Linienform und der flexiblen Linienform. Ziel war die quantitative Analyse des Magnetisierungstransfers am ex-vivo Gehirn.

Im dritten Teil werden die Ergebnisse der Auswertung mit Hilfe künstlicher neuraler Netzwerke diskutiert. Ziel war es, die Ergebnisse der konventionellen Auswertung bei geringerer Rechendauer zu reproduzieren. Die gefundenen Ergebnisse umfassen die quantitative Analyse des Magnetisierungstransfers und generelle Unterschiede der konventionellen Auswertung zur Auswertung mit KNNs.

Der vierte Teil behandelt zusätzliche Auswertungen, zum Teil mit Daten anderer Forschungsgruppen.

Alle Grafiken sind unkomprimiert auf dem beigefügten Datenträger enthalten.

## **5.1** Vorexperimente

Zu Beginn aller Experimente wurden Messungen mit einer linearen Helmholtzspule durchgeführt. Sie bestand aus einem nur oben offenem Kunstoffzylinder mit einem Durchmesser von 6 cm. Die ersten Bilder waren bei einer gewünschten Auflösung von 0.2 mm isotrop mit Blick auf die SNR nicht zufriedenstellend. Aus diesem Grund wurde auf die Quadraturspule gewechselt [20]. Diese Spule wurde mit vielen Öffnungen für bessere Luftzirkulation versehen, was half, die Probentemperatur niedrig zu halten. Die geringere nötige Sendeleistung [21] und damit geringere Probenerwärmung war ebenfalls ein Vorteil. In den ersten Messungen wurden mehrere mögliche Problemquellen für MT-Experimente gefunden und wie folgt gelöst:

- Auftreten von Bildartefakten durch verbleibende transversale Magnetisierung nach dem *readout*.
  - Gelöst wurde dieses Problem mit RF- und Gradientenspoiling entsprechend der Erläuterung in den Grundlagen.
- 'Bewegung' des Gehirns trotz Fixierung. Gemeint ist hier physische Bewegung des Gehirns in der Kugel; es wurde nur an einer kleinen Klebestelle befestigt.

  Die Probenbewegungen werden in der Nachbearbeitung mit Matlab und SPM korrigiert. Bei der Neuausrichtung der Bilddaten wird lineare Interpolation angewendet, diese bringt eine Glättung der Bilder mit sich. Ohne diese Maßnahme kommt es in den Fits der MT-Daten zu unerwünschter Kantenbildung in Bereichen mit partialvolume-Effekt, zum Beispiel Trennschichten zwischen weißer und grauer Substanz.
- Probenerwärmung zu Beginn der Messungen und Temperaturschwankungen während der Messungen.
  - Um Herauszufinden, mit welchen MT-Pulsstärken gemessen werden kann, ohne die Probe zu sehr zu erwärmen/beschädigen, wurden Messungen mit der MT-Sequenz durchgeführt. Als Proben wurden hier Körper aus Agarosegel verwendet, da man in ihnen leicht Temperatursensoren anbringen kann. Ein Sensor befand sich mittig im Gelkörper und ein weiterer im umgebenden Fomblin, siehe Abb. 29 im Anhang. Die Sequenz wurde experimentnah mit einem TR von 30 ms durchgeführt und mehreren MT-Pulsstärken. Der aufgezeichnete Temperaturverlauf von Messungen mit experimentnahen Einstellungen der MT-Sequenz zeigt, dass die im Experiment ausgewählten MT-Pulsstärken keine Temperaturprobleme in der Probe verursachen kön-

nen. Das Wechseln der MT-Pulsstärke nach jedem aufgenommenen 3D-Datensatz hilft, die Probentemperatur über die Messzeit auf einem konstanten Niveau zu halten, wie Abbildung 9 zeigt.

- Leichter Abfall der B<sub>0</sub> Feldstärke und damit Absinken der Resonanzfrequenz über lange Messzeiten.
  - Auf Grund der langen Messzeit von bis zu 70 Stunden muss das Absinken der Feldstärke korrigiert werden. Es wird etwa alle 40 Minuten automatisch die Resonanzfrequenz neu bestimmt. Der Frequenzdrift betrug nach 70 Stunden -90 Hz, siehe Abb. 30 im Anhang.
- Erreichen einer guten Feldhomogenität bei kleinem Probenvolumen. Dabei gibt es einen möglichen Einfluss des Probensockelmaterials.
  - Ein überall im Volumen homogenes  $B_0$ -Feld, war in den Experimenten nicht über das gesamte Volumen zu erreichen. Der Bereich des Kleinhirns, wo das Gehirn am Alginatsockel angeklebt wurde, wies  $B_0$  Inhomogenität auf von bis zu 150 Hz, weshalb der Shim für ein im Großhirn möglichst homogenes Feld ausgerichtet wurde mit erreichten Schwankungen von maximal  $\pm$  30 Hz, siehe Abb. 10. Da das Problem auf die Klebestelle wies, wurden unabhängig dazu einige Experimente mit Sockelmaterialien bezüglich ihres dielektrischen Verhalten in den Magnetfeldern durchgeührt. Es wurden Acrylkugeln mit Sockeln aus Alginat, Paraffin und Polypropylen vorbereitet. Auf die Sockel wurde ein mit Wasser gefüllter kleiner Glaskolben mit einem Durchmesser von 2 cm gestellt. Im Scanner wurden dann Feldkarten des  $B_0$ -Feldes aufgenommen und verglichen. Paraffin und Polypropylen zeigten praktisch keinen Effekt auf die Feldhomogenität. Alginat hingegen rief Störungen wie im Experiment mit der Gehirnprobe hervor. In den MT-Messungen wurde der Alginatsockel nicht ausgetauscht, das Gehirn wurde bereits vollständig präpariert zur Verfügung gestellt. Ein Wechsel des Trägermaterials ist für zukünftige MRT-Experimente dieser Art zu empfehlen.
- Ein ungenügendes SNR bei Messungen mit niedrigen Offset-Frequenzen kombiniert mit höheren Pulsstärken (geringe Signalintensität, da beide Pools gesättigt werden).
  - Das geringe SNR bei Verwendung bestimmter Einstellungen für den MT-Puls (starke Sättigung beider Pools und damit geringes Signal nach Anregung) wird durch

mehrfaches Wiederholen der Messungen und Mittelung der Daten in der Nachbearbeitung kompensiert. Diese mehrfachen Messungen sind die hauptsächliche Ursache für die insgesamt lange Messzeit.

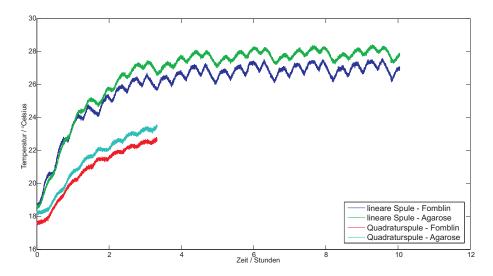


Abbildung 9: Temperaturverlauf in Agarosegelprobe

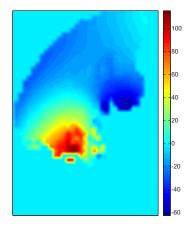


Abbildung 10: Variation der Larmorfrequenz in der  $B_0$ -Map in Hz; Marmoset Gehirn in Acrylkugel

#### 5.2 MRT-Untersuchung an ex-vivo Gehirngewebe

Alle aufgeführten Ergebnisse wurden an einem einzelnen Marmoset-Gehirn errechnet. Nach den Messungen wurde es zeitnah für histologische Untersuchungen präpariert. Erneute Messungen waren danach nicht möglich, fehlerhafte Scans konnten demnach lediglich ausgefiltert werden. Die berechneten MT-Parameter-Karten haben alle eine isotrope Auflösung von 0.2 mm/Voxel. Dargestellt ist immer ein sagittaler Schnitt etwa 3 mm seitlich der Interhemisphärenspalte. Die gezeigten Karten wurden entlang der Koordinatenachsen der aufgenommenen Daten entnommen und nicht für eine anatomisch korrekte Ansicht reorientiert, um Interpolationseffekte in der Darstellung zu vermeiden. Andere Interpolationen oder Filter in der Darstellung wurden vermieden. Die Karten zeigen damit die vorliegenden Daten in originaler Auflösung. Gewählt wurde diese Darstellung zur besseren Vergleichbarkeit der Fortschritte in den Analysen. Ein Satz von Karten für alle MT-Parameter ist als Beispiel in der Abb. 13 zu sehen; es wurde auf Ergebnisse aus konventionellen Berechnungen an 37 MT-Punkten unter Verwendung der Super-Lorentz-Linienform zurückgegriffen. Dargestellt wird in den folgenden Analysen meistens die Poolgröße  $M_{0b}$ , die wie erwähnt von besonderem Interesse ist.

In den unten aufgeführten Tabellen werden alle gewonnen MT-Parameter angegeben. Sie wurden ermittelt mit Hilfe von Masken, die weite Teile der in Abb. 13 dargestellten Schicht abdecken. Bei der Verwendung der flexiblen Linienform wird an Stelle der transversalen Relaxationszeit des semisoliden Pools das zweite Moment [26] der flexiblen Linienform angegeben.

Als Ausgangspunkt der Analysen lagen 3D-MT-Datensätze wie in Abb. 11 mit entsprechenden Feldfarten und einer  $T_1$ -Karte wie in Abb. 12 vor.

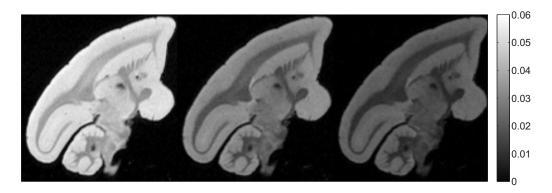


Abbildung 11: MT-Aufnahme;  $\gamma B_1=7068$  rad/s, Offsetfrequenzen von links nach rechts  $\Omega=30000$  Hz, 6082 Hz und 1233 Hz

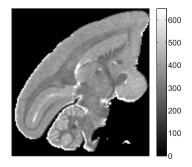


Abbildung 12:  $T_1$ -Karte; Skala in ms

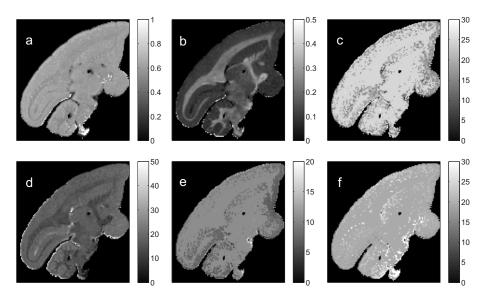


Abbildung 13: MT-Parameter, berechnet mit KNNs; dargestellt sind Karten der Parameter (a)  $M_0$ , (b)  $M_{0b}$ , (c) R in s<sup>-1</sup>, (d)  $T_{2a}$  in ms, (e)  $T_{2b}$  in  $\mu$ s und (f)  $T_{1a}/T_{2a}$ 

#### 5.2.1 Auswertung mit Super-Lorentz-Linienform

Als Merkmal erfolgreicher Fits wurde ein stabiler MSE in Bereichen gleicher Gewebe vorausgesetzt. Begonnen wurde mit Fits an alle 45 MT-Punkte, die Fits waren mit stabilem MSE erfolgreich. Visuell brachten die Fits aber keine perfekte Übereinstimmung mit allen MT-Datenpunkten, siehe Abb. 14.

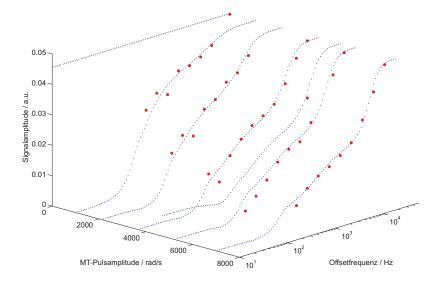


Abbildung 14: Fit der MT-Parameter an die 45 MT-Punkte; rote Punkte sind die Messwerte, blaue Punkte stellen den besten Fit dar; ausgewählt wurde ein Voxel aus weißer Substanz

In der Abb. 14 ist ebenfalls zu erkennen, dass MT-Punkte niedriger Offsetfrequenz und geringer MT-Pulsamplitude nicht mit unserem Modell zu beschreiben sind. Die Messwerte in diesem Bereich sind stark anfällig für Feldinhomogenitäten im Bereich  $\Omega$  < 1000 Hz; Korrekturen mit Feldkarten brachten keine Verbesserung. In der Literatur werden deswegen meist gar keine Daten aus diesem Bereich berücksichtigt. Insgesamt 8 Messpunkte wurden hier verworfen. Fits an die verbliebenen 37 MT-Punkte brachten eine sichtbar bessere Übereinstimmung der berechneten Werte mit den MT-Punkten und damit einen geringeren MSE, siehe Abb. 15; es wurde das gleiche Voxel wie oben ausgewählt.

Ein Vergleich der errechneten MT-Parameter zwischen beiden den Fits an 45 und an 37 MT-Punkte unter Beachtung der Super-Lorentz-Linienform ist nur qualitativ möglich. Im Rahmen der Verbesserungen an den Analysemethoden wurde festgestellt, dass der Parameter  $T_{2b}$  beim Fit nur in der Nähe des Startwertes angepasst wurde und alle anderen Pa-

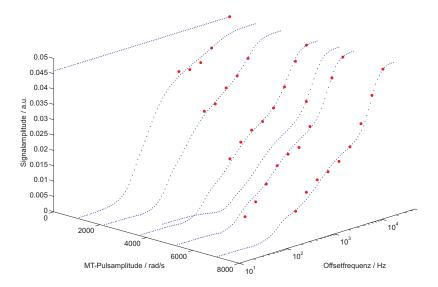


Abbildung 15: Fit der MT-Parameter an die ausgewählten 37 MT-Punkte; rote Punkte sind die Messwerte, blaue Punkte stellen den besten Fit dar

rameter entsprechend diesem optimiert wurden. Um die Rechenzeit zu verkürzen wurden bei den letzten Analysen neue, modifizierte Startwerte aus dem Durchschnitt der Ergebnisse einiger zufällig ausgewählter Voxel bestimmt. Die Rechenzeit für eine Schicht, wie die hier dargestellte verbesserte sich durch Modifikation der Startwerte und Fit an nur noch 37 MT-Punkte von ca. 40 auf ca. 10 Stunden.

Vergleicht man die Karten der Größe des semisoliden Pools qualitativ, fällt der geringere MSE im verminderten Rauschen im Bild auf, siehe Abb. 16. Die Darstellung von physiologischen Strukturen wurde ebenfalls verbessert, betrachtet man die vergrößerten Ausschnitte der Karten mit der Darstellung der Strukturen aus [27] in Abb. 17. Deutlich wird der Unterschied in der Darstellung in den Strukturen mittig in den vergrößerten Ausschnitten. In den 3D-Parameterkarten (SPF-map.nii auf dem Datenträger; es wird die Solid Pool Fraction dargestellt mit SPF =  $M_{0b}/(M_{0b}+M_{0a})$ ) sind die erwähnten Strukturen beim Durchfahren des 3D-Datensatzes klarer erkennbar.

Die Ergebnisse lieferten insgesamt eine Bestätigung, dass die Super-Lorentz-Linienform geeignet ist, das Absorptionsverhalten der Makromoleküle in Gehirngewebe zu beschreiben [4].

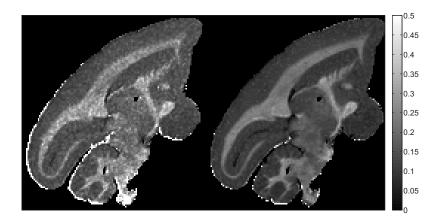


Abbildung 16: Karten des MT-Parameters  $M_{0b}$  aus Fits an 45 (links) und 37 (rechts) MT-Punkte

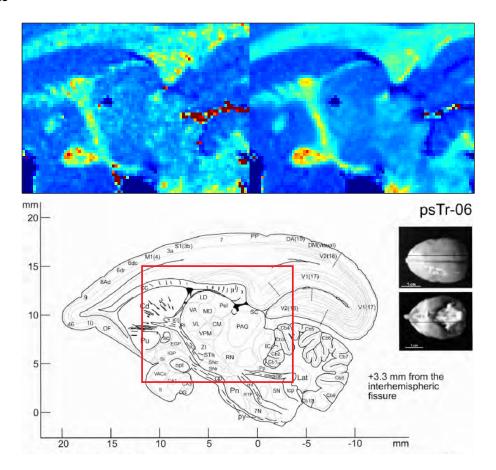


Abbildung 17: Vergrößerte Ausschnitte der Karten des MT-Parameters  $M_{0b}$  aus Fits an 45 (links, oben) und 37 (rechts, oben) MT-Punkte, die Karten wurden neu ausgerichtet, der Ausschnitt enspricht dem rot umrahmten Gebiet in der anatomischen Karte des Marmoset (unten); die Wertebereiche der Parameterkarten wurden aufeinander angeglichen zur besseren Vergleichbarkeit

#### 5.2.2 Auswertung mit flexibler Linienform

Begonnen wurde auch hier mit Fits an alle 45 MT-Punkte. Der erste festgestellte Unterschied zur Auswertung mit der Super-Lorentz-Linienform war die Rechenzeit von ca. 100 Stunden für die dargestellte Schicht. Diese Rechenzeit schloss Wiederholungen der Auswertungen weitestgehend aus.

Fits an den 45 Punkten waren mit stabilem MSE erfolgreich und ergaben wie erwartet bessere Übereinstimmung der berechneten Werte mit den MT-Punkten als es bei Verwendung der Super-Lorentz-Linienform möglich war. Ursache dafür war die Eigenschaft der flexiblen Linienform, für jede Frequenz optimiert werden zu können. Wie in Abb. 18 zu sehen ist, weicht der Fit unter Verwendung der flexiblen Linienform vor allem im Bereich hoher Offsetfrequenzen vom Fit unter Verwendung der Super-Lorentz-Linienform ab.

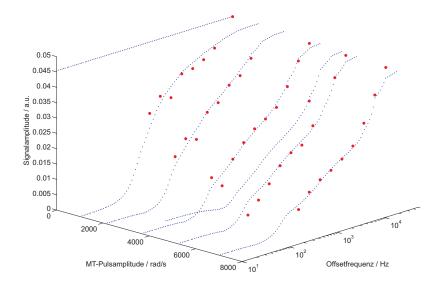
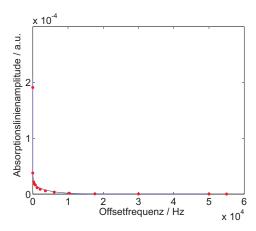


Abbildung 18: Fit der MT-Parameter an die 45 MT-Punkte; rote Punkte sind die Messwerte, blaue Punkte stellen den besten Fit dar; ausgewählt wurde ein Voxel aus weißer Substanz

Trotz der Abweichungen im Fit ist die errechnete Linienform regelmäßig, es stellte sich eine Konvergenz zur Super-Lorentz-Linienform ein, siehe Abb. 19. Dies stellt eine weitere Bestätigung der Richtigkeit der Super-Lorentz-Linienform für Gehirngewebe dar.

Der Versuch, die flexible Linienform für Fits an die ausgewählten 37 MT-Punkte, brachte noch keine positiven Ergebnisse. Das Weglassen der nicht beschreibbaren MT-Punkte



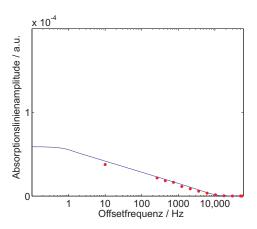


Abbildung 19: optimierte flexible Linienform (rote Punkte) und Super-Lorentz-Linienform (blaue Linie) für  $T_{2b}$ =12.5  $\mu$ s; ausgewählt wurde ein Voxel aus weißer Substanz für den Fit; dargestellt werden die Linienformen mit linearer und logarithmischer Skala der Offsetfrequenz

ermöglichte einen geringeren MSE, wodurch die Optimierung der flexiblen Linienform pro Voxel um den Faktor 4 länger dauerte, es wurden mehr Iterationen bis zum minimalen Fehler benötigt. An einzelnen Voxeln war der Fit erfolgreich, aber noch nicht an ganzen Schichten, der Algorithmus bedarf weiterer Verbesserungen. Mit der Rechenzeit von mindestens 400 Stunden pro Schicht wurde aus Zeitgründen von Verbesserungen des Algorithmus im Rahmen dieser Arbeit abgesehen.

Vergleicht man die Ergebnisse der Fits unter Verwendung beider Linienformen an die 45 MT-Punkte, stellt man bei der Verwendung der flexiblen Linienform eine qualitative Verbesserung der MT-Parameter-Karten fest, wie es auch durch den geringeren MSE zu erwarten ist, siehe Abb. 20. Die Darstellung der physiologischen Strukturen ist ebenfalls leicht verbessert, erreicht aber nicht die Darstellung des Fits unter Verwendung der Super-Lorentz-Linienform an die ausgewählten 37 MT-Punkte. Sieht man von der erhöhten Rechendauer ab, ist ein Fit unter Verwendung der flexiblen Linienform qualitativ dem Fit unter Verwendung der Super-Lorentz-Form vorzuziehen. Quantitativ weichen die errechneten MT-Parameter zwischen den Fits beider Linienformen trotz identischer Startwerte voneinander ab. Am deutlichsten sind die Unterschiede in den Parametern  $M_{0b}$  und R. Bei Verwendung der flexiblen Linienform in grauer Substanz wird  $M_{0b}$  um ca. 22% niedriger und R um ca. 33% höher angegeben. In weißer Substanz sind es ein um ca. 13% höherer Wert für  $M_{0b}$  und ein um ca. 25% niedrigerer Wert für R. Diese Beobachtung erklärt sich

aus der Interdependenz der MT-Parameter, wie in Kapitel 2.1 erläutert.

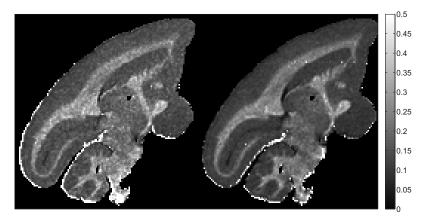


Abbildung 20: Karten des MT-Parameters  $M_{0b}$  aus Fits an 45 MT-Punkten unter Verwendung der flexiblen (rechts) und der Super-Lorentz-Linienform (links)

Als weiteres Merkmal der flexiblen Linienform kann die Mobilität und räumliche Orientierung der Kerne des semisoliden Pools mit dem zweiten Moment untersucht werden [26]. Experimente dazu wurde in [26] durchgeführt; die Untersuchungen fanden dort an Schweine- manschlichem Gehirngewebe statt; der Wassergehalt der Gewebe wurde dort variiert, womit sich auch die Myelinkonzentration änderte. Die genannten Untersuchungen in [26] fanden an in-vitro Proben statt, die Ergebnisse besitzen damit nur eine begrenzte Vergleichbarkeit zu den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen zum zweiten Moment.

Da die flexible Linienform nicht durch einen Parameter wie  $T_{2b}$  charakterisiert ist, wurde diese Methode der Charakterisierung verwendet. Dazu wurde eine Karte des zweiten Moments der flexiblen Linienform für jedes Voxel berechnet. Verwendet wurde die allgemeine Definition von Momenten von Linienformfunktionen  $g(\omega)$  aus [26]:

$$M_n = \frac{\int\limits_0^\infty \omega^n g(\omega) d\omega}{\int\limits_0^\infty g(\omega) d\omega}.$$
 (53)

Das zweite Moment enspricht bei der Gauss-Linienform der Standardabweichung und ist ein gängiges Mittel, Linienformen zu untersuchen [28]. Die Karte ist qualitativ unbefriedigend (siehe Abb. 25, links); Ergebnisse werden unten an den Daten zum zweiten Moment aus Berechnungen mit KNNs besprochen.

#### 5.3 Ergebnisse unter Verwendung der KNN

Für alle drei oben aufgeführten, konventionell errechneten Datensätze wurden jeweils mehrere Netzwerke trainiert, wobei die gezeigte Schicht den Trainingsdatensatz darstellte. Es wurden jeweils mit den KNNs die MT-Paramter des gesamten Gehirns errechnet. Hier wird zum Vergleich jeweils die gleiche Schicht wie oben dargestellt.

Das gesetzte Ziel schnellerer Berechnungen wurde erfüllt mit etwa 30 Sekunden Rechendauer für eine MT-Parameterkarte einer Schicht. Zur Kontrolle wurden jeweils die MT-Parameterkarten aus den konventionellen Fits und aus Berechnungen mit den trainierten KNNs visuell verglichen. Erste Versuche, alle 45 MT-Punkte und Feldkarten als Eingangswerte zu verwenden, erbrachten unbefriedigende Ergebnisse. Es wurde in Experimenten getestet, ob weniger Eingangswerte bessere Ergebnisse lieferten. Sehr gute Resultate ergaben sich bei Verwendung von 4-6 MT-Punkten und den Werten für  $T_1$ ,  $B_1$  und  $B_0$ . Die wenigen MT-Punkte wurden dabei wie in Abb. 21 verteilt: vier MT-Punkte mit Werten der Offsetfrequenz von 30000, 17624, 6082 und 1233 Hz bei einer MT-Pulsamplitude von 7068 rad/s; ein MT-Punkt bei  $\Omega$  = 50000 Hz und  $\gamma B_1$  = 0.6; ein weiterer MT-Punkt bei  $\Omega$  = 1233 Hz und  $\gamma B_1$  = 1099 rad/s.

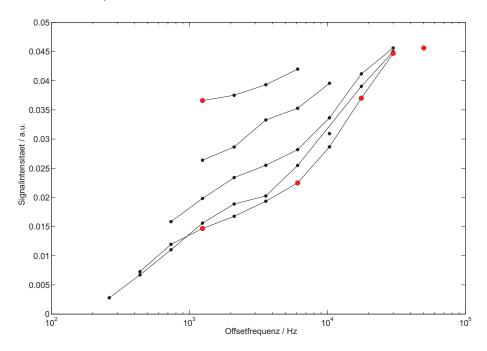


Abbildung 21: Ausgewählte MT-Punkte für die Analyse mit KNNs (rot)

Die geringe Anzahl nötiger MT-Punkte stellt eine Möglichkeit dar, Messzeiten am MRT-Gerät stark zu reduzieren, in dem man lediglich für eine ausgewählte Schicht zur konventionellen Auswertung viele MT-Punkte aufnimmt, ansonsten aber nur die für die KNNs nötigen 4-6. Die ausgewählte Schicht sollte dabei möglichst viele der vorkommenden Gewebe abdecken, um die drei Bedingungen an *sample*-Daten zu erfüllen, siehe Kapitel 4.1.

#### 5.3.1 Auswertung unter Beachtung der Super-Lorentz-Linienform

Der Erfolg der Trainings wurde durch Vergleich der durchschnittlichen MT-Parameter grauer und weißer Substanz von konventionellen Fits und Berechnungen mit KNNs sichergestellt. Wie den Tabellen unten zu entnehmen ist, blieben die Wertebereiche der MT-Parameter erhalten, das Training war damit in den gezeigten Fällen erfolgreich.

Ein Vergleich der Karte von  $M_{0b}$  des konventionellen Fits an 45 MT-Punkte und der entsprechenden Karte aus KNNs, siehe Abb. 22, zeigt, dass auch die vorhergesagte optische Glättung der MT-Parameter in den Karten zu sehen ist. Die Darstellung physiologischer Strukturen scheint verbessert zu sein, eine Bestätigung gibt es erst im Vergleich der Daten zum konventionellen Fit an den 37 MT-Punkten.

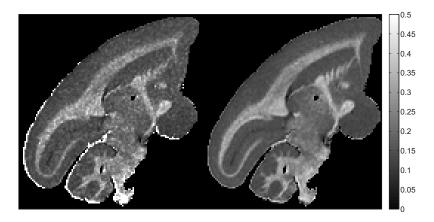


Abbildung 22: Karten des MT-Parameters  $M_{0b}$  aus Fits an 45 MT-Punkte unter Verwendung der Super-Lorentz-Linienform (links) und aus Berechnungen mit KNNs (rechts); sample-Daten waren die Daten des Fits (links)

Die verbesserten konventionellen Fits an den 37 MT-Punkten erbrachten MT-Parameterkarten in Qualität der mit KNNs erzeugten Karten und zeigten dabei, dass die Ergebnisse der KNNs tatsächlich eine verbesserte Darstellung physiologischer Strukturen bieten, und kein bloßer Glättungseffekt der MT-Parameter sind, siehe Abb. 23.

Ein Vergleich der Parameterkarten im Bezug auf die Darstellung feiner Strukturen zeigt auch, dass die stark verbesserte Darstellung in den Karten aus den konventionellen Fits mit Super-Lorentz-Linienform an 37 MT-Punkten eine Verbesserung der Strukturdarstellung der mit KNNs errechneten Karten mit sich brachte, siehe Abb. 23. Zur Bestätigung wurde dafür konventionell eine weitere Schicht in einer anderen Hemisphäre berechnet

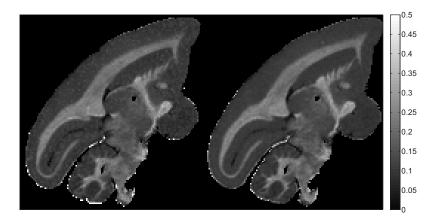


Abbildung 23: Karten des MT-Parameters  $M_{0b}$  aus Fits an 37 MT-Punkte unter Verwendung der Super-Lorentz-Linienform (links) und aus Berechnungen mit KNNs (rechts); sample-Daten waren die Daten des Fits (links)

und mit den bereits berechneten Daten der KNNs verglichen, siehe Abb. 24. Dabei diente die neue, konventionell berechnete Karte nicht zum Training der Netzwerke. Ein Ergebnis ist dabei, dass KNNs prinzipiell die gleichen Strukturen auflösen können, wie die konventionellen Fits, aber zusätzlich noch das Rauschen in der Darstellung vermindern, und das scheinbar ohne Verfälschung der Parameter. Die Einschränkung 'scheinbar' bleibt bis zum Beweis der Beobachtung in zukünftigen Studien bestehen.

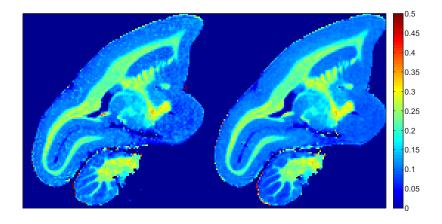


Abbildung 24: Karten des MT-Parameters  $M_{0b}$  aus Fits an 37 MT-Punkte unter Verwendung der Super-Lorentz-Linienform (links) und aus Berechnungen mit KNNs (rechts)

Aus den Tabellen kann man entnehmen, dass die errechneten MT-Parameter der KNNs und konventionellen Fits wegen guter Übereinstimmung die Verwendung der MT-Parameter der KNNs als Startparameter für konventionelle Fits nahelegen. Das verwendete Design

der Netzwerke erlaubt dies nur eingeschränkt, da jeder MT-Parameter getrennt von einem eigenen Netzwerk berechnet wird. Auf diese Weise wird die erwähnte Interdependenz der MT-Parameter vernachlässigt und sind nur bedingt als Startwerte zu empfehlen. Das heißt beispielsweise, dass bereits eine kleine Abweichung des Wertes von  $T_{2b}$  durch die Interdependenz eine starke Anpassung anderer MT-Parameter nötig machen würde, um erfolgreiche Fits zu erreichen. Will man mit KNNs erzeugte MT-Parameter als Startwerte in konventionellen Fits zur Beschleunigung der Berechnung weiterer Schichten verwenden, muss man die Netzwerke so gestalten, dass die Interdependenz beachtet wird. Zwei grundsätzliche Möglichkeiten sind dabei:

- Alle MT-Parameter von einem einzelnen, komplexeren Netzwerk parallel berechnen zu lassen.
  - Da dieses Netzwerk oft ein komplexeres Design mit mehr Neuronen und/oder *hidden layern* benötigt, steigt auch der Ressourcenbedarf beim Training an den Computer. Man muss gegebenenfalls einen speicherschonenden Lernalgorithmus verwenden, der oft ein langsameres Training bedeutet. Man kann von einem Training in einigen Stunden an statt duchschnittlich einer halben Stunde wie bei den hier verwendeten Designs ausgehen. Als Vorteil ergibt sich, dass man nur ein Netzwerk trainieren muss. Qualitativ kann dabei die Darstellung der MT-Parameter leicht verschlechtert sein im Vergleich zu den oben dargestellten Ergebnissen, das optimale Netzwerkdesign ist schwieriger zu erreichen.
- Je MT-Parameter können auch einzelne Netzwerke trainiert werden, aber derart, dass diese jeweils die anderen MT-Parameter als zusätzliche Eingangswerte verwenden.
  - Ein MT-Parameter muss dabei unabhängig von den anderen Parameter zuerst berechnet werden, die Wahl sollte auf den qualitativ am besten dargestellten fallen. Das Training der Netzwerke muss dabei nacheinander erfolgen, und dabei zusätzlich mit Berechnungen der MT-Parameter mit den fertig trainierten Netzwerken abgewechselt werden. Die Berechnungen der MT-Parameterkarten für das ganze Gehirn muss so gestaltet werden, dass dabei die Reihenfolge/Abhängigkeiten der Netzwerke voneinander beachtet werden. Die Netzwerke können ähnlich designed werden wie die in dieser Arbeit bereits verwendeten. Qualitativ kann man ähnliche Ergebnisse wie die hier dargestellten erwarten.

#### 5.3.2 Auswertung unter Beachtung der flexiblen Linienform

Um die flexiblen Linienformen korrekt wiederzugeben, wurden 11 MT-Punkte und die Karten von  $T_1$ ,  $B_1$  und  $B_0$  als Eingangswerte verwendet. Die MT-Punkte waren dabei alle auf einer Linie konstanter MT-Pulsstärke verteilt und deckten alle verwendeten Offset-Frequenzen ab. Alle MT-Parameter wurden auch hier korrekt wiedergegeben. Die flexible Linienform wurde mit KNNs berechnet, das zweite Moment wurde wie in Abschnitt 5.2.2 aus den flexiblen Linienformen mit Gleichung 53 errechnet. Die wesentlich bessere Strukturdarstellung in der Karte des zweiten Moments der flexiblen Linienformen aus Berechnungen mit KNNs sind gut genug, um eindeutige Ergebnisse zum zweiten Moment zu liefern, siehe Abb. 25. Bei quantitativer Betrachtung ist festzustellen, dass der Wertebereich durch die in fixiertem Gewebe verbreiterten Absorptionslinien, ähnlich den Ergebnissen aus [26] für durch Austrocknung verbreiterte Absorptionslinien, den Erwartungen entspricht. In [26] wurde festgestellt, dass das zweite Moment in grauer und weißer Substanz sehr ähnliche Werte annehmen, mit einer Tendenz zu einem höheren Wert in grauer Substanz. Im Gegensatz zu [26] ist der Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz in den Werten dieser Arbeit umgekehrt; es bleibt aber an dieser Stelle zu bemerken, dass hier ein ex-vivo Marmoset Gehirn und in [26] in-vitro Schweine- und Menschengehirne untersucht wurden. In den Tabellen unten sind die gefundenen Werte aufgeführt, die Übereinstimmung der Wertebereiche lässt auf eine korrekte Berechnung der flexiblen Linienformen mit KNNs schließen.

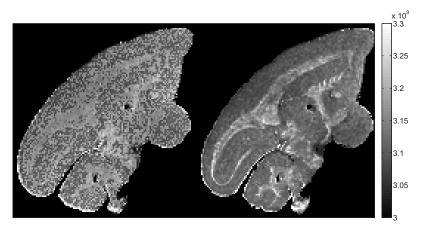


Abbildung 25: Karte des zweiten Moments der flexiblen Linienform aus konventionellem Fit (links) und aus KNNs (rechts); Skala in s<sup>-2</sup>

Will man lediglich die bestmöglichen Karten der MT-Parameter ohne das zweite Moment,

kann man auch hier wieder auf die geringe Anzahl von 4-6 MT-Punkten zurückgreifen. Wie auch schon bei den verbesserten konventionellen Fits mit Super-Lorentz-Linienform beobachtet, könnte mit verbesserten konventionellen Fits mit flexibler Linienform eine weitere Verbesserung der Strukturdarstellung in den Karten der KNNs erreicht werden.

Vergleicht man die Parameterkarten der KNNs, die an den Daten der konventionellen Fits an 45 MT-Punkte trainiert wurden, stellt man fest, dass sie sich qualitativ nur gering unterscheiden. Quantitativ geben sie die gleichen Unterschiede der MT-Parameter wieder, wie sie in den konventionellen Fits zu finden waren. In diesem Vergleich profitieren die Parameterkarten bei an 45 MT-Punkten erzeugten konventionellen Daten kaum vom geringeren MSE bei Verwendung der flexiblen Linienform, sie bieten jeweils eine starke Reduzierung von Rauschen in den Parameterkarten, siehe Abb. 26. Ein Empfehlung hin zur Verwendung der flexiblen Linienform lässt sich bei Anwendung von KNNs zu diesem Zeitpunkt nicht ableiten.

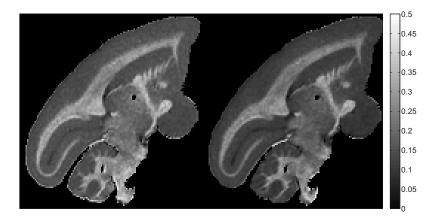


Abbildung 26: Karten des MT-Parameters  $M_{0b}$  aus Berechnungen mit KNNs unter Beachtung der Super-Lorentz-Linienform (links) und der flexiblen Linienform (rechts)

Betrachtet man alle gezeigten Ergebnisse der KNNs, inklusive der immer sehr geringen Rechenzeit für die Berechnung der MT-Parameter, unabhängig von der beachteten Linienform, kommt man zu dem Schluss, dass man prinzipiell noch komplexere Modelle in den konventionellen Berechnungen für qMT-Untersuchungen an 3D-Datensätzen verwenden kann. Das Rechenzeitproblem, das sich für 3D-Datensätze sonst ergibt, könnte mit dem in dieser Arbeit beschriebenen Ansatz der Verwendung von KNNs gelöst werden.

Die folgenden Tabellen enthalten je Zelle die mittleren Werte mit Standardabweichung der MT-Parameter aus konventioneller Analyse und direkt darunter die entsprechenden Werte aus den Berechnungen mit den KNNs. Die obere Tabelle wurde aus einer Maske in grauer Substanz erstellt, die untere Tabelle aus einer Maske in weißer Substanz. Das verringerte Rauschen in den Karten der KNNs ist direkt sichtbar in den geringeren Standardabweichungen.

	$M_0$	$M_{0b}$	$R$ in $s^{-1}$
SuLo - 45 Punkte	$0.6239 \pm 0.0181$	$0.1554 \pm 0.0170$	$19.2679 \pm 3.2756$
KNNs	$0.6282 \pm 0.0132$	$0.1548 \pm 0.0097$	$19.3558 \pm 1.9450$
Flex - 45 Punkte	$0.6013 \pm 0.0261$	$0.1270 \pm 0.0355$	$28.7684 \pm 4.1854$
KNNs	$0.6014 \pm 0.0118$	$0.1262 \pm 0.0084$	$28.8313 \pm 2.2473$
SuLo - 37 Punkte	$0.6409 \pm 0.0257$	$0.1181 \pm 0.0104$	$23.4710 \pm 2.9786$
KNNs	$0.6408 \pm 0.0166$	$0.1179 \pm 0.0062$	$23.2833 \pm 1.1729$
	$T_{1a}$ in ms	$T_{2a}$ in ms	$T_{1a}/T_{2a}$
SuLo - 45 Punkte	$391.9100 \pm 19.6153$	$23.2836 \pm 1.2113$	$16.8533 \pm 0.8052$
KNNs		$23.1974 \pm 0.9674$	$16.8958 \pm 0.5066$
Flex - 45 Punkte		$23.9497 \pm 1.3990$	$16.3990 \pm 0.9449$
KNNs		$24.0976 \pm 1.0484$	$16.2733 \pm 0.6891$
SuLo - 37 Punkte		$18.9755 \pm 1.2852$	$20.7221 \pm 1.4235$
KNNs		$18.9779 \pm 0.6691$	$20.6436 \pm 0.4811$
	$T_{2b}$ in $\mu$ s	2. Moment in 10 <sup>9</sup> s <sup>-2</sup>	
SuLo - 45 Punkte	$14.4826 \pm 0.7592$		
KNNs	$14.4896 \pm 0.2071$		
Flex - 45 Punkte		$3.1288 \pm 0.0391$	
KNNs		$3.1000 \pm 0.0125$	
SuLo - 37 Punkte	$10.6801 \pm 0.6708$		
KNNs	$10.6401 \pm 0.3904$		

Tabelle 1: MT-Parameter grauer Substanz; Angegeben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

	$M_0$	$M_{0b}$	R in s <sup>-1</sup>
SuLo - 45 Punkte	$0.6483 \pm 0.0384$	$0.2902 \pm 0.0470$	$22.5281 \pm 4.1290$
KNNs	$0.6525 \pm 0.0255$	$0.2917 \pm 0.0325$	$22.2098 \pm 1.6032$
Flex - 45 Punkte	$0.5871 \pm 0.0732$	$0.2566 \pm 0.0686$	$30.1067 \pm 6.0441$
KNNs	$0.5867 \pm 0.0238$	$0.2502 \pm 0.0276$	$30.0267 \pm 2.0752$
SuLo - 37 Punkte	$0.6015 \pm 0.0317$	$0.2358 \pm 0.0205$	$24.9244 \pm 0.6839$
KNNs	$0.5972 \pm 0.0193$	$0.2342 \pm 0.0215$	$24.7298 \pm 0.3275$
	$T_{1a}$ in ms	$T_{2a}$ in ms	$T_{1a}/T_{2a}$
SuLo - 45 Punkte	$326.6840 \pm 27.1832$	$16.0680 \pm 1.4681$	$20.3779 \pm 1.1519$
KNNs		$16.0259 \pm 1.2845$	$20.3957 \pm 0.8246$
Flex - 45 Punkte		$18.0644 \pm 2.1059$	$18.2810 \pm 2.4207$
KNNs		$18.0033 \pm 1.3071$	$18.1580 \pm 0.9908$
SuLo - 37 Punkte		$16.0954 \pm 1.6568$	$20.4274 \pm 2.1464$
KNNs		$16.1115 \pm 1.2484$	$20.2746 \pm 0.5579$
	$T_{2b}$ in $\mu$ s	2. Moment in 10 <sup>9</sup> s <sup>-2</sup>	
SuLo - 45 Punkte	$13.9337 \pm 0.7719$		
KNNs	$13.9038 \pm 0.2460$		
Flex - 45 Punkte		$3.1523 \pm 0.0259$	
KNNs		$3.1576 \pm 0.0300$	
SuLo - 37 Punkte	$11.0065 \pm 0.1180$		
KNNs	$10.9616 \pm 0.0975$		

Tabelle 2: MT-Parameter weißer Substanz; Angegeben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen

#### 5.4 Zusätzliche Auswertungen

Die große Menge an Datensätzen, dank der hochaufgelösten 3D-Messungen, erlaubt eine Untersuchung der Korrelation der Parameter  $T_1$  und  $M_{0b}$  [3]. In dieser Analyse wurde die höher aufgelöste  $T_1$ -Karte aus Messungen am Marmoset Gehirn an einem 7T-MRT Gerät (Magnetom 7T der Firma Siemens) verwendet; die Auflösung beträgt 0.175 mm isotrop. Die Daten wurden durch manuell erstellte Masken in graue und weiße Substanz aufgeteilt. Legt man zu Grunde, dass  $M_{0b}$  stark mit der Myelinisierung korreliert [3], ist eine lineare Korrelation von  $T_1$  mit  $M_{0b}$  zu erwarten [3]. Gefunden wurde eine lineare Korrelation, aber sie ist unterschiedlich zwischen grauer und weißer Substanz. Sowohl der Anstieg als auch die Lage sind verschieden. Zusätzlich zeichnet sich eine Aufteilung der grauen Substanz in mehrere Komponenten ab, dieses Ergebnis wurde erst kürzlich gewonnen und besitzt noch keine fundierte Erklärung. Diese Beobachtungen bestehen zu

diesem Zeitpunkt nur für das untersuchte ex-vivo Marmoset Gehirn, eine Verallgemeinerung lässt sich damit nicht durchführen. Weitere Untersuchungen dieser Korrelation an histologischen Daten des untersuchten Gehirns wären bei der Interpretation hilfreich.

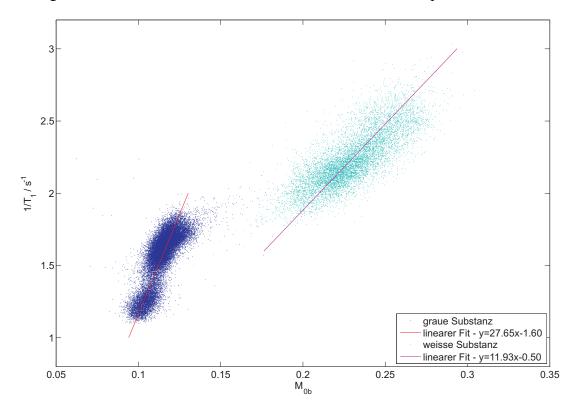


Abbildung 27:  $1/T_1$ - $M_{0b}$ -Korrelationsplot; die Korrelationskoeffizienten sind  $\rho$  = 0.7877 in grauer Substanz und  $\rho$  = 0.7673 in weißer Substanz

Um zu Überprüfen, wie gut die Darstellung biologischer Strukturen in den Parameterkarten ist, wurde die  $M_{0b}$ -Karte des KNN zu den konventionellen Fits an die 37 MT-Punkte unter Beachtung der Super-Lorentz-Linienform mit der hochaufgelösten  $T_1$ -Karte vom 7T-MRT verglichen. In dieser  $T_1$ -Karte ist der Gennari-Streifen besonders klar dargestellt. Der Gennari-Streifen ist ein Nervenfaser-Band im visuellen Kortex. Die Darstellung des Gennari-Streifen konnte in der  $M_{0b}$ -Karte nachgewiesen werden, siehe Abb. 28. Zu bemerken in der Darstellung ist, dass der Gennari-Streifen lediglich eine Breite von ca. 0.4-0.6 mm aufweist und damit nur 2-3 Voxeln in den aufgenommenen 3D-qMT-Daten entspricht.

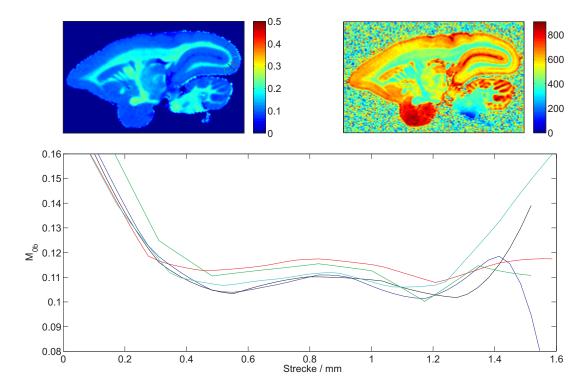


Abbildung 28:  $M_{0b}$ -Karte (oben links) in interpolierter Darstellung mit eingezeichneten Linien in der Farbe der dargestellten Profile (unten) entlang dieser Linien;  $T_1$ -Karte in ms (oben rechts) zur Bestätigung der gefundenen Strukturen

## 5.5 Ergebnisse der Verwendung von KNNs an in-vivo Daten

Parallel zu dieser Arbeit konnten Experimente zur Leistungsfähigkeit von KNNs für qMT-Analysen an in-vivo Daten untersucht werden. Beschrieben werden diese Experimente und deren Ergebnisse im Abstrakt [29], der im Anhang zu finden ist. In diesen Experimenten wurde untersucht, ob KNNs, die an gesammelten Daten mehrerer Probanden trainiert wurden, die MT-Parameter anderer Probanden korrekt wiedergeben können. Es lagen 2D-Datensätze von 7 Probanden vor, inklusive vollständiger qMT-Analyse. 3 zufällig ausgewählte Datensätze wurden dabei zu einem Datensatz von insgesamt ca. 15000 Voxeln zusammengefasst und als Trainingsdatensatz verwendet. Mit den trainierten KNNs wurden die restlichen 4 Datensätze berechnet und die Ergebnisse zuerst auf ihre Korrelation zu den vorhandenen, konventionellen qMT-Daten hin überprüft. Die Korrelation war sehr hoch, mit einem R > 0.9703 für alle MT-Parameter aller Probanden. Die Strukturdarstellung und Differenzierung von weißer und grauer Substanz übertraf dabei die der konventionellen Daten, wie anhand eines Vergleichs mit der  $T_1$ -Karte festgestellt wurde.

Wie auch bei den ex-vivo Analysen wurde hier mit einer verringerten Anzahl von MT-Punkten als Eingangsdaten der KNNs experimentiert; es ergab sich ein ähnliches Bild, dass bereits wenige MT-Punkte für gute Ergebnisse ausreichend sind. Diese Ergebnisse motivieren zu weiteren Untersuchungen in diese Richtung.

# 6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Experimente mit KNNs waren im Rahmen der Zielsetzungen erfolgreich, brachten aber noch weitere unerwartete Vorteile für qMT-Untersuchungen mit sich. Die wichtigsten Vorteile der neuen Methode sind: die Rechenzeitbeschleunigung von einem Faktor von mindestens 1200 in den hier gezeigten Analysen; die zuverlässige Reproduktion der MT-Parameter inklusive der verbesserten Strukturdarstellung; und die geringe Menge an Messpunkten, die für die erfolgreiche Anwendung von KNNs nötig ist. Dass die schon guten Ergebnisse der KNNs von noch besseren Trainingsdaten profitieren, motiviert zur Verbesserung der konventionellen Analysen und verwendeten physikalischen Modelle. Der Rechenzeitvorteil macht dabei den anfänglich möglicherweise höheren Aufwand bei der konventionellen Berechnung mit komplexeren Modellen, wie einem 3- oder mehr Komponentensystem mit verschiedenen Absorptionslinienformen, vernachlässigbar, da diese nur für eine zum Training nötige, begrenzte Menge an Voxeln durchgeführt werden müsste. In diesem Zusammenhang bietet sich auch eine Untersuchung an, welche Größe der Trainingsdatensätze (Anzahl der MT-Punkte) für optimale Trainingsergebnisse nötig ist. Es stellte sich auch die Frage, ob simulierte und damit schnell errechnete Daten zum Training geeignet sind und die trainierten Netzwerke an realen Daten immernoch gute Ergebnisse liefern.

Die Experimente an den in-vivo Daten der 7 Probanden zeigen, dass die Verwendung von trainierten KNNs auch unter verschiedenen Subjekten erfolgreich sein kann. Hier wird auch direkt der Unterschied zwischen der Verwendung verschiedener Mengen von MT-Punkten als Eingangswerte gezeigt [29]. Da wesentlich weniger MT-Punkte nötig sind als zur konventionellen Analyse, müsste sich die nötige gesamte Messzeit in 3D-qMT-Experimenten drastisch reduzieren lassen und gegebenenfalls genug Spielraum lassen, um Messungen zu Wiederholen, zur Verbesserung der SNR. Klinische Anwendungen von qMT-Analysen könnten davon profitieren.

Für die konventionellen Analysen lassen die Ergebnisse (geringerer MSE und damit bessere Darstellung in den Parameterkarten) eine Empfehlung der Verwendung der flexiblen Linienform zu, unter der Voraussetzung ausreichender Rechenleistung. Eine Bestätigung der Ergebnisse auch unter Verwendung der ausgewählten MT-Punkten steht aus, kann aber mit Blick auf den bestmöglichen Fit hilfreich sein. Aktuelle Untersuchungen zum Zusammenhang von flexibler Linienform und der Faserorientierung können ebenfalls von

verbesserten Algorithmen zur Erstellung der flexiblen Linienform profitieren, der Zeitaufwand legt aber nahe, KNNs zur Analyse hochaufgelöster 3D-Datensätze zu verwenden. Der zu [26] umgekehrte Kontrast im zweiten Moment der flexiblen Linienform benötigt eine Bestätigung durch weitere Untersuchungen an ex-vivo und in-vitro oder in-vivo Proben.

Die konventionellen Fits an alle 45 aufgenommenen und die 37 ausgewählten MT-Punkte zeigt, dass konventionelle Analysen von sorgfältig ausgewählten Kombinationen der Amplitude und der Offsetsfrequenz der MT-Pulse profitieren können. Bei niedrigen Pulsamplituden sollte eine Offsetfrequenz von 1000 Hz nicht unterschritten werden. Untersuchungen bei konstanter Messdauer zur Auswirkung von SNR vs. Anzahl der MT-Punkte zur Auswirkung auf die Fits könnte eine weitere Optimierung der Messprotokolle und Fits mit sich bringen.

Bei der Präparation der Proben empfiehlt es sich, auf Alginat zu verzichten, da es einen störenden Einfluss auf die Feldhomogenität hat und zusätzlich Wasserblasen enthalten kann, die zu Artefakten in den Daten führen können. Sollen auch physische Bewegungen der Probe ausgeschlossen werden, kann die Einbettung in Paraffin in Betracht gezogen werden. Paraffin scheint chemisch unbedenklich zu sein und wirkt ähnlich neutral wie Luft auf die Felder des MRT-Geräts, verursacht also keine zusätzlichen Artefakte. Weitere Untersuchungen zur idealen Präparationsmethode und verwendeten Materialien können hilfreich sein. Bei langen Messzeiten ist bei qMT-Experimenten unter Umständen auf die Probentemperatur zu achten; bei den hier verwendeten Pulsamplituden von maximal ca. 7000 rad/s bei einem 10 ms langen Puls und einem TR von 32 ms kam es zu keinen Temperaturproblemen.

#### Literatur

- [1] TOFTS, P.: Quantitative MRI of the Brain. Wiley, 2003
- [2] LEVITT, Malcolm H.: Spin Dynamics Basics of Nuclear Magnetic Resonance. Wiley, 2001
- [3] LAULE, Cornelia; VAVASOUR, Irene M.; KOLIND, Shannon H.; LI, David K. B.; TRABOULSEE, Tony L.; MOORE, G. R. W.; MACKAY, Alex L.: Magnetic resonance imaging of myelin. In: *Neurotherapeutics* 4 (2007), Jul, Nr. 3, S. 460–484
- [4] HENKELMAN, R. M.; STANISZ, G. J.; GRAHAM, S. J.: Magnetization transfer in MRI: a review. In: *Nmr in Biomedicine* 14 (2001), Nr. 2, S. 57–64
- [5] MORRISON, C.; HENKELMAN, R. M.: A Model for Magnetization-Transfer in Tissues. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 33 (1995), Nr. 4, S. 475–482
- [6] LI, J. G.; GRAHAM, S. J.; HENKELMAN, R. M.: A flexible magnetization transfer line shape derived from tissue experimental data. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 37 (1997), Nr. 6, S. 866–871
- [7] BLOCH, F.: Nuclear Induction. In: *Physical Review* 70 (1946), Nr. 7 and 8
- [8] ERNST, R. R.; BODENHAUSEN, G.; WOKAUN, A.: Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions. 1987
- [9] ALLARD, P.; HELGSTRAND, M.; HARD, T.: A method for simulation of NOESY, ROESY, and off-resonance ROESY spectra. In: *Journal of Magnetic Resonance* 129 (1997), Nr. 1, S. 19–29
- [10] HELGSTRAND, M.; HARD, T.; ALLARD, P.: Simulations of NMR pulse sequences during equilibrium and non-equilibrium chemical exchange. In: *Journal of Biomolecular Nmr* 18 (2000), Nr. 1, S. 49–63
- [11] MÜLLER, D.K.; PAMPEL, A.; MOELLER, H. E.: Matrix-Algebra-Based Calculations of the Time Evolution of the Binary Spin-Bath Model for Magnetization Transfer. In: *Journal of Magnetic Resonance* accepted (2013)
- [12] GRAHAM, S. J.; HENKELMAN, R. M.: Understanding pulsed magnetization transfer. In: *Jmri-Journal of Magnetic Resonance Imaging* 7 (1997), Nr. 5, S. 903–912
- [13] HENKELMAN, R. M.; HUANG, X. M.; XIANG, Q. S.; STANISZ, G. J.; SWANSON, S. D.; BRONSKILL, M. J.: Quantitative Interpretation of Magnetization-Transfer. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 29 (1993), Nr. 6, S. 759–766
- [14] WENNERSTRÖM, H.: Proton Nuclear Magnetic Resonance Lineshapes In Lamellar Liquid Crystals. In: *Chemical Physics Letters* 18 (1973), Nr. 1, S. 41–44

- [15] ABRAGAM, A.: The principles of nuclear magnetism. Oxford Clarendon, 1961
- [16] RAMANI, A.; DALTON, C.; MILLER, D.H.; TOFTS, P.S.; BARKER, G.J.: Precise estimate of fundamental in-vivo MT parameters in human brain in clinically feasible times. In: *Magn. Reson. Imaging* 20 (2002), S. 721–731
- [17] MATT A. BERNSTEIN, Xiaohong Joe Z. Kevin F. King K. Kevin F. King: *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier, 2004
- [18] STOLLBERGER, R.; WACH, P.: Imaging of the Active B1 Field in Vivo. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 35 (1995), S. 246–251
- [19] HAASE, A.; FRAHM, J.; MATTHAEI, D.; HANICKE, W.; MERBOLDT, K. D.: FLASH Imaging. Rapid NMR Imaging Using Low Flip-Angle Pulses. In: *Journal of Magnetic Resonance* 67 (1986), Nr. 2, S. 258–266
- [20] MUELLER, R.; PAMPEL, A.; MILDNER, T.; MARSCHNER, H.; MOELLER, H. E.: A transceive RF coil for imaging tissue specimen at 3T based on PCB design. 2013
- [21] ALTHAUS, Matthias: Entwicklung und Optimierung von Pulssequenzen und Rekonstruktionsalgorithmen zur 1H-NMR-spektroskopischen Bildgebung mit reduzierter Mindestmeßzeit. Cuvillier Verlag, 2004. 17–18 S.
- [22] ARTHUR W. TOGA, John C. M.: *Brain Mapping: The Methods*. Academic Press, 2002. 318 S.
- [23] HYARE, H.; POWELL, C.; THORNTON, J. S.; PARKES, H.; MANCINI, L.; YOUS-RY, T.; BRANDNER, S.; SO, P-W.: Perfluoropolyethers in Magnetic Resonance Microscopy: Effect on Quantitative Magnetic Resonance Imaging Measures and Histological Properties of Formalin-Fixed Brain Tissue. 2008
- [24] THE MATHWORKS, Inc.: Product Documentation. 2012
- [25] ABU-MOSTAFA, Yaser: *Machine Learning*. University Lecture at California Institute of Technology, 2012
- [26] VAVASOUR, I. M.: Magnetic Resonance of Human and Bovine Brain, Diss., 1998
- [27] YUASA, S.; NAKAMURA, K.; KOHSAKA, S.: Sterotaxic Atlas of the Marmoset Brain. Bd. 1. National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, 2010
- [28] SCHMIDT-ROHR, K.; SPIESS, H. W.: *MULTIDIMENSIONAL SOLID-STATE NMR AND POLYMERS*. ACADEMIC PRESS, 1996
- [29] MARSCHNER, H.; MUELLER, D. K.; PAMPEL, A.; NEUMANN, J.; MOELLER, H. E.: Estimation of Parameters from Sparsely Sampled in-vivo Magnetization Transfer Data Using Artificial Neural Networks. 2013

# A Anhang

# A.1 Bilder und Grafiken

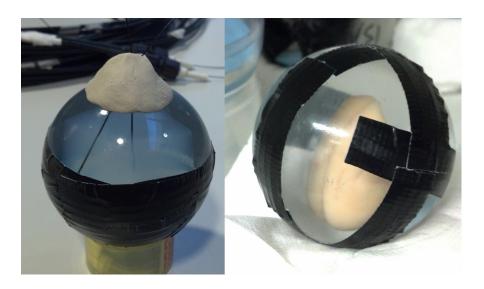


Abbildung 29: (links) Agarosephantom mit Temperatursensoren; (rechts) Marmoset Gehirn

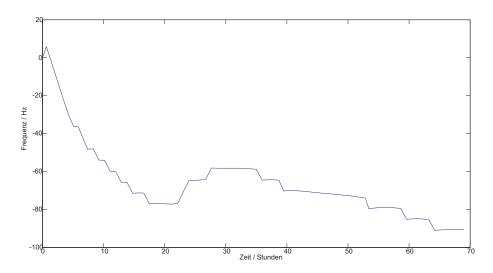


Abbildung 30: Frequenzdrift des Scanners

#### A.2 Scan-Protokoll

Dargestellt wird das Protokoll eines Messblocks am oben gezeigten Marmoset Gehirn.

Die Bezeichnungen der Variablen der wichtigsten Parameter sind:

ExcPulse\* Angaben zum Anregungspuls

MT\_Pulse\* Angaben zum MT-Puls

MT\_sat\* Angaben u.a. zur Offsetfrequenz und Amplitude des MT-Pulses

PVM\_EchoTime Echozeit

PVM\_RepetitionTime Repetitionszeit
PVM\_Fov Field of View

PVM\_Matrix Auflösung der Datenmatrix

PVM\_SpatResol räumliche Auflösung

```
##TITLE=Parameter List
##JCAMPDX=4.24
##DATATYPE=Parameter Values
##ORIGIN=Bruker BioSpin MRI GmbH
##OWNER=pampel
$$ Fri May 18 13:13:36 2012 CEST (UT+2h)
$$ /opt/PV4.0/data/pampel/nmr/wini120518.e21/6/method
##$Method=flashap
##$PVM EchoTime=8.200
##$PVM RepetitionTime=32.000
##$PVM NAverages=1
##$PVM NRepetitions=4
##$PVM ScanTimeStr=( 16 )
<0h36m51s840ms>
$$ @vis= Method PVM EchoTime PVM RepetitionTime PVM NAverages
PVM NRepetitions
##$PVM UserType=Expert User
##$PVM DeriveGains=Yes
##$ExcPulseEnum=bp
##$ExcPulse=(1.000, 1280.0, 10.0, 65.6, 100.00, 0.00, 100.00,
LIB EXCITATION,
<bp.exc>, 1280.000000, 1.000000, 50.000000, 0.002000, conventio-
nal)
$$ @vis= PVM ScanTimeStr PVM UserType PVM DeriveGains ExcPulseEnum
ExcPulse
##$PVM GradCalConst=1873.9
##$PVM Nucleus1Enum=1H
##$PVM Nucleus1=( 8 )
<1H>
##$PVM RefAttMod1=AutoAdj
$$ @vis= RF Pulses PVM GradCalConst PVM Nucleus1Enum PVM Nucleus1
##$PVM RefAttCh1=46.565
##$PVM EncUseMultiRec=No
##$PVM EncActReceivers=( 1 )
##$PVM EncPpiAccel1=1
$$ @vis= PVM RefAttMod1 PVM RefAttCh1 Nuclei PVM EncUseMultiRec
##$PVM EncPpiRefLines1=0
##$PVM EncZfAccel1=1
##$PVM EncZfAccel2=1
##$PVM EncOrder1=LINEAR ENC
##$PVM EncOrder2=LINEAR ENC
```

```
$$ @vis= PVM EncPpiAccell PVM EncZfAccell PVM EncZfAccel2 PVM En-
cOrder1
##$PVM EncStart1=-1
##$PVM EncStart2=-1
##$PVM EncMatrix=(3)
190 135 128
##$PVM EncSteps1=( 135 )
-67 67 -66 66 -65 65 -64 64 -63 63 -62 62 -61 61 -60 60 -59 59 -58
58 -57 57
-56 56 -55 55 -54 54 -53 53 -52 52 -51 51 -50 50 -49 49 -48 48 -47
47 -46 46
-45 45 -44 44 -43 43 -42 42 -41 41 -40 40 -39 39 -38 38 -37 37 -36
36 -35 35
-34 34 -33 33 -32 32 -31 31 -30 30 -29 29 -28 28 -27 27 -26 26 -25
25 -24 24
-23 23 -22 22 -21 21 -20 20 -19 19 -18 18 -17 17 -16 16 -15 15 -14
14 -13 13
-12 12 -11 11 -10 10 -9 9 -8 8 -7 7 -6 6 -5 5 -4 4 -3 3 -2 2 -1 1
##$PVM EncSteps2=( 128 )
-64 63 -63 62 -62 61 -61 60 -60 59 -59 58 -58 57 -57 56 -56 55 -55
54 -54 53
-53 52 -52 51 -51 50 -50 49 -49 48 -48 47 -47 46 -46 45 -45 44 -44
43 -43 42
-42 41 -41 40 -40 39 -39 38 -38 37 -37 36 -36 35 -35 34 -34 33 -33
32 -32 31
-31 30 -30 29 -29 28 -28 27 -27 26 -26 25 -25 24 -24 23 -23 22 -22
21 -21 20
-20 19 -19 18 -18 17 -17 16 -16 15 -15 14 -14 13 -13 12 -12 11 -11
10 -10 9
-9 8 -8 7 -7 6 -6 5 -5 4 -4 3 -3 2 -2 1 -1 0
$$ @vis= PVM EncOrder2 PVM EncStart1 PVM EncStart2 PVM EncMatrix
PVM EncSteps1
##$PVM EncCentralStep1=1
##$PVM EncCentralStep2=1
##$PVM EncTotalAccel=1
$$ @vis= PVM EncSteps2 PVM EncCentralStep1 PVM EncCentralStep2
##$PVM EncNReceivers=1
##$PVM EffSWh=25000.0
$$ @vis= PVM EncTotalAccel PVM EncNReceivers Encoding Output Enco-
ding
```

```
##$PVM EchoPosition=5●
##$EchoTimeMode=Short TE
##$PVM ReadDephaseTime=3.5
##$PVM ExSliceRephaseTime=3.5
$$ @vis= PVM EffSWh PVM EchoPosition EchoTimeMode PVM ReadDepha-
seTime
##$ReadSpoilerDuration=4.00
##$ReadSpoilerStrength=53.6
##$SliceSpoilerDuration=4.50
$$ @vis= PVM ExSliceRephaseTime ReadSpoilerDuration ReadSpoiler-
Strength
##$SliceSpoilerStrength=63.8
##$PVM DigAutSet=Yes
##$PVM DigQuad=Yes
##$PVM DigFilter=Digital Sharp
$$ @vis= SliceSpoilerDuration SliceSpoilerStrength PVM DigAutSet
PVM DigQuad
##$PVM DigRes=17
##$PVM DigDw=0.04000000000000
##$PVM DigSw=25000.000000
##$PVM DigNp=190
##$PVM DigShift=54
##$PVM DigGroupDel=2.160
$$ @vis= PVM DigFilter PVM DigRes PVM DigDw PVM DigSw PVM DigNp
PVM DigShift
##$PVM DigDur=7.60000000000001
##$PVM DigEndDelOpt=2.23000000000000
$$ @vis= PVM DigGroupDel PVM DigDur PVM DigEndDelMin PVM DigEndDe-
##$PVM GeoMode=GeoImaging
##$PVM SpatDimEnum=3D
##$PVM Isotropic=Isotropic None
$$ @vis= DigitizerPars Sequence Details PVM GeoMode PVM SpatDimEn-
##$PVM Fov=(3)
38.000 27.000 25.600
##$PVM FovCm=(3)
3.800 2.700 2.560
##$PVM SpatResol=( 3 )
0.200 0.200 0.200
##$PVM Matrix=(3)
190 135 128
```

```
##$PVM MinMatrix=( 3 )
32 32 8
##$PVM MaxMatrix=( 3 )
2048 2048 512
$$ @vis= PVM Isotropic PVM Fov PVM SpatResol PVM Matrix PVM MinMa-
trix
##$PVM AntiAlias=( 3 )
1.000 1.000 1.000
##$PVM MaxAntiAlias=( 3 )
2.000 8.000 5.110
##$PVM SliceThick=25.600
$$ @vis= PVM MaxMatrix PVM AntiAlias PVM MaxAntiAlias StandardIn-
planeGeometry
##$PVM ObjOrderScheme=Interlaced
##$PVM ObjOrderList=( 1 )
##$PVM NSPacks=1
##$PVM SPackArrNSlices=( 1 )
$$ @vis= PVM SliceThick PVM ObjOrderScheme PVM ObjOrderList
PVM NSPacks
##$PVM MajSliceOri=Yes
##$PVM SPackArrSliceOrient=( 1 )
sagittal
##$PVM SPackArrReadOrient=( 1 )
$$ @vis= PVM SPackArrNSlices PVM MajSliceOri PVM SPackArrSliceOri-
##$PVM SPackArrReadOffset=( 1 )
-5.000
##$PVM SPackArrPhase1Offset=( 1 )
$$ @vis= PVM SPackArrReadOrient PVM SPackArrReadOffset
##$PVM SPackArrPhase2Offset=( 1 )
##$PVM SPackArrSliceOffset=( 1 )
5.000
##$PVM SPackArrSliceGapMode=( 1 )
non contiguous
$$ @vis= PVM SPackArrPhase1Offset PVM SPackArrSliceOffset
##$PVM SPackArrSliceGap=( 1 )
2.000
```

```
##$PVM SPackArrSliceDistance=( 1 )
27.600
$$ @vis= PVM SPackArrSliceGapMode PVM SPackArrSliceGap
##$PVM SPackArrGradOrient=( 1, 3, 3 )
0.0000000000000000
0.000000000000000
0.0000000000000000
##$NDummyScans=0
##$PVM MovieOnOff=Off
$$ @vis= PVM SPackArrSliceDistance StandardSliceGeometry ND-
ummyScans
##$PVM NMovieFrames=1
##$TimeForMovieFrames=32.00
##$PVM EvolutionOnOff=Off
##$PVM TriggerModule=Off
$$ @vis= PVM MovieOnOff PVM EvolutionOnOff Evolution Parameters
##$PVM TaggingOnOff=Off
##$PVM TaggingPulse=(0.200, 0.0, 90.0, 30.0, 100.00, 0.00, 100.00,
conventional)
##$PVM TaggingDeriveGainMode=By DeriveGains
##$PVM TaggingMode=SPAMM
##$PVM TaggingDir=Tagging grid
##$PVM TaggingDistance=1.00
##$PVM TaggingMinDistance=0.00
##$PVM TaggingThick=0.20
##$PVM TaggingOffset1=0.00
##$PVM TaggingOffset2=0.00
##$PVM TaggingAngle=0.00
##$PVM TaggingDelay=0.01
##$PVM TaggingModuleTime=0.000
##$PVM TaggingPulseNumber=1
##$PVM TaggingPulseElement=0.040
##$PVM TaggingGradientStrength=5.00
##$PVM TaggingSpoilGrad=50.00
##$PVM TaggingSpoilDuration=2.00
##$PVM TaggingGridDelay=0.01
##$PVM TaggingD0=1e-06
##$PVM TaggingD1=1e-06
##$PVM TaggingD2=1e-06
##$PVM TaggingD3=1e-06
```

```
##$PVM TaggingD4=1e-●6
##$PVM TaggingD5=1e-06
##$PVM TaggingP0=10
##$PVM TaggingLp0=0
##$PVM TaggingGradAmp1=0
##$PVM TaggingGradAmp2=0
##$PVM TaggingGradAmp3=0
##$PVM TaggingGradAmp4=0
##$PVM TaggingSpoiler=0
$$ @vis= PVM TriggerModule Trigger Parameters PVM TaggingOnOff
TaggingDetails
##$PVM SelIrOnOff=Off
##$PVM BlBloodOnOff=Off
$$ @vis= Tagging Parameters PVM SelIrOnOff Selective IR Parameters
##$PVM FatSupOnOff=Off
$$ @vis= PVM BlBloodOnOff BlackBlood Parameters PVM FatSupOnOff
##$PVM MagTransOnOff=Off
##$PVM FovSatOnOff=Off
$$ @vis= Fat Sup Parameters PVM MagTransOnOff Magn Transfer Parame-
ters
##$PVM FovSatNSlices=1
##$PVM FovSatSliceOrient=( 1 )
sagittal
##$PVM FovSatThick=( 1 )
3.033
##$PVM FovSatOffset=( 1 )
0.000
##$PVM FovSatSliceVec=( 1, 3 )
##$PVM SatSlicesPulseEnum=hermite
##$PVM SatSlicesPulse=(1.000, 5400.0, 90.0, 33.4, 100.00, 0.00,
LIB EXCITATION, <hermite.exc>, 5400.000000, 0.219734, 50.000000,
0.409600,
conventional)
##$PVM SatSlicesDeriveGainMode=By DeriveGains
##$PVM FovSatSpoilTime=2.000
##$PVM FovSatSpoilGrad=20.000
##$PVM FovSatModuleTime=0.000
##$PVM FovSatFL=( 1 )
0.000
##$PVM SatD0=1e-06
##$PVM SatD1=1e-06
```

```
##$PVM SatD2=1e-●6
##$PVM SatP0=10
##$PVM SatLp0=0
##$PVM InFlowSatOnOff=Off
##$PVM InFlowSatNSlices=1
##$PVM InFlowSatThick=( 1 )
0.000
##$PVM InFlowSatGap=(1)
0.000
##$PVM InFlowSatSide=( 1 )
##$PVM FlowSatPulse=(1.000, 0.0, 90.0, 30.0, 100.00, 0.00, 100.00,
LIB EXCITATION, <hermite.exc>, 50.000000, 0.001000, 0.000000,
0.002000,
conventional)
##$PVM FlowSatDeriveGainMode=By DeriveGains
##$PVM InFlowSatSpoilTime=2.000
##$PVM InFlowSatSpoilGrad=20.000
##$PVM InFlowSatModuleTime=0.000
##$PVM SfD0=1e-06
##$PVM SfD1=1e-06
##$PVM SfD2=1e-06
##$PVM SfP0=10
##$PVM SfLp0=0
$$ @vis= PVM FovSatOnOff Sat Slices Parameters PVM InFlowSatOnOff
##$PVM MotionSupOnOff=Off
##$PVM EchoTime1=8.2
##$PVM NEchoImages=1
$$ @vis= Flow Sat Parameters PVM MotionSupOnOff Preparation
PVM EchoTime1
##$PVM ppgFlag1=No
##$maxgrad=44.014
$$ @vis= PVM NEchoImages ScanEditorInterface PVM ppgFlag1 PPGpara-
meters
##$GRead=15.453
##$GReadDeph=19.158
##$GzSpoil=28.081
##$GReadSpoil=23.592
##$GzAsp=0.118
##$GzSpoilAngle=1.000734
##$GReadSpoilAngle=1.000101
$$ @vis= maxgrad GRead GReadDeph GzSpoil GReadSpoil GzAsp GzSpo-
ilAngle
```

#### A Anhang

```
##$edgein=Yes
##$nonsel=Yes
##$easy=No
##$doreco=No
##$LargeFlipAngle=No
##$RFSpoilerOnOff=Yes
$$ @vis= GReadSpoilAngle Info edgein nonsel easy doreco LargeFli-
pAngle
##$RFspoilingphase=123.0
##$MinFreqSwitchTime=0.685
##$MinSpoilTime=1.39
##$MTyesno=Yes
$$ @vis= RFSpoilerOnOff RFspoilingphase MinFreqSwitchTime MinSpo-
ilTime Special
##$MT mod dur=10.000
##$MT pulse dur=10.0
##$MT pulse interpulsedelay=4.650
##$MT pulse sepdur=0.0
$$ @vis= MTyesno MT mod dur MT pulse dur MT pulse interpulsedelay
##$MT pulse shape=GAUSS
##$MTNExp=4
##$MT prep type=IMPORT
##$MT sat Noffs=3
##$MT sat freqrangedef=(300.0, 100.0, lin)
$$ @vis= MT pulse sepdur MT pulse shape MTNExp MT prep type MT -
sat Noffs
##$MT sat freqs=(3, 1)
300.0 200.0 100.0
##$MT sat pows=36.462
##$MT sat wro=800.0
##$MT sat Npows=1
$$ @vis= MT sat freqrangedef MT sat freqs MT sat pows MT sat wro
MT sat Npows
##$importyesno=Yes
##$MTFileName=( 100 )
</home/pampel/wlist1>
##$MT superlist freq=(4, 1)
50000.0 30000.0 30000.0 30000.0
##$MT superlist power=(4, 1)
0.1 600.0 850.0 1125.0
$$ @vis= MTmanualsetup importyesno MTFileName MT superlist freq
##$MT_superlist pldB=( 4, 1 )
114.524 38.961 35.935 33.501
```

#### A Anhang

\$\$ @vis= MT\_superlist\_power MT\_superlist\_pldB ImportInterface MTParameters
\$\$ @vis= MethodClass
##END=

#### **A.3 Abstrakt**

#### 2216

Estimation of Parameters from Sparsely Sampled in-vivo Magnetization Transfer Data Using Artificial Neural Networks Henrik Marschner<sup>1</sup>, Dirk K. Müller<sup>1</sup>, André Pampel<sup>1</sup>, Jane Neumann<sup>1</sup>, and Harald E. Möller <sup>1</sup>Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Germany

Target audience: Researchers interested in quantitative MRI, in particular quantitative magnetization-transfer imaging.

Purpose. Signals from protons bound to macromolecules are not directly visible to MRI due to their very short transverse relaxation times. However, information about macromolecules can be obtained indirectly from magnetization-transfer (MT) experiments [1]. To be independent of hardware and MRI sequence parameters; quantitative MT techniques (qMT) are preferable [1]. Quantification is typically based on the assumption of the binary spin-bath model described by 6 parameters (relative pool sizes, relaxation times, and exchange rate constants). A drawback of the qMT method is the necessity for acquiring multiple images at various MT offset frequencies and saturation powers. Even for optimal configurations of sample points, the number of images required is in the order of 10 [2]. Furthermore, to obtain truly quantitative MT parameters,  $B_1$  and  $B_0$  field maps are mandatory. A  $T_{\text{Lobs}}$  map obtained from a suitable MR sequence is necessary to obtain the relative pools sizes [1]. Reduction of the number of sample points is not advisable, because parameters have to be fitted by non-linear multi-dimensional least-square fitting [1]. Purpose of this study was to examine if Artificial Neural Networks (ANNs) can be trained to estimate parameter sets from sparsely sampled MT data. ANNs were trained using densely sampled MT data from healthy volunteers as input and MT parameters obtained from conventional fitting as target values. Test data sets were generated from previously unseen densely sampled MT data by choosing a few data points. After training, MT parameters estimated by the ANN for unseen test datasets were compared to those obtained by conventional fitting of entire unseen dataset.

Methods. MRI Scans: Experiments in 7 healthy volunteers were performed at 3T (Magnetom TIM Trio, Siemens, Germany) using a 32-channel head array as recently described [3]. Measurements comprised multiple MT-prepared gradient echo acquisitions (19 off-resonance frequencies; 2 MT pulse flip angles  $180^{\circ}$  and  $540^{\circ}$ ; NAE=8); a  $B_0$  map, and a  $T_{1.0bs}$  map. The  $B_0$  map was used for considering the effect of field inhomogeneities on the offresonance frequencies in the MT parameter estimation. Conventional MT Parameter Fitting: Implementation of parameter fitting was described recently [3]. The standard two-pool model was used, consisting of a liquid pool "a" (Lorentzian lineshape) and a semi-solid pool "b" (super-Lorentzian lineshape [1]). Fitting was performed using a Levenberg-Marquardt algorithm with 5 parameters (T1b=1s): T2b (transverse relaxation time of the semisolid pool);  $M_{0b}$ .  $T_{1a}$  (the pool size of the semi-solid pool weighted by the longitudinal relaxation time of the liquid pool);  $(T_{1a}/T_{2a}$  the ratio of the relaxation times of the liquid pool); k (rate constant describing exchange processes between both pools), and a scaling factor. ANN Training: Data from 3 subjects were randomly selected for network training. Voxels exceeding an error bound during fitting were excluded, resulting in a training sample of approx. 15,000 voxels. Two sets of ANNs were trained. Input values for each voxel were 3 or 5 experimental data points. ANNs1: data measured with MT pulse flip angle of 540° and nominal frequency of 1170 Hz, 6840 Hz, 40000 Hz, respectively. ANNs2: same as ANNs1 plus data measured at 12323 Hz (540°) and 360 Hz (180°). In addition, the respective B1 values, frequency correction value and T<sub>1,obs</sub> were provided, resulting

egion inside box. M<sub>0b</sub> display range 0.1...0.3. T1 display range 0 ... 2s.

Fig. 1.  $T_{I,obs}$  (left) and pool size of the semisolid pool  $M_{0b}$ . Color images: zoom of in an input vector of 6 or 8 values per voxel. For each MT parameter obtained from conventional least-squares fitting, feed-forward ANNs were independently trained. They consisted of 5 hidden layers with 12, 20, 25, 20, 10 neurons. The hyperbolic tangent function and the linear function were used as transfer function for hidden and output neurons, respectively. Training was performed by scaled conjugate gradient backpropagation with early stopping to prevent over-fitting. For this, the data set was split into a training, a test, and a validation set, consisting of 70, 15, and 15% of the

included voxels, respectively. Voxels in each set were equally distributed throughout the brain. ANNs were implemented in the Neural Network Toolbox<sup>TM</sup> of MATLAB (Natick, USA).

Results and Discussion. The trained ANNs were used to estimate the MT parameters of the 4 previously unseen data sets, whereby only data matching the training conditions were used. In general, the MT parameters estimated by both methods are highly correlated in all subjects (R>0.9703 for all parameters and ANNs), demonstrating that the parameter estimation from sparse data using ANNs works well. A key parameter of qMT is  $M_{0b}$ , often displayed as the bound-pool fraction, because of its relation to the myelination. It is found (Fig. 1), that already the ANNs using just 6 input values (ANNs1) permitted

estimation of this parameter. The definition of the gray/white-matter boundary was better than obtained by conventional fitting (see colored zoom). It seems surprising that already 3 MT data are sufficient. However, as argued in [4], the number of free fitting parameters can be reduced, if the remaining parameter space is sufficiently constrained. In our approach these constraints are learned by the ANNs from the training data. The performance of ANNs could be improved if more data were considered (ANN2s). Similar performance was observed for estimation of the other MT parameters. As an example, the T<sub>2b</sub> map is shown in Fig.2.

Conclusion. It was shown that the ANNs, if sufficiently trained by a few densely sampled data sets, enable parameter estimation from sparsely sampled MT data. As an added advantage, the parameter estimation is much fast compared to conventional fitting. The method needs no a priori assumptions of any parameter. Further work will employ estimation of optimized MT data sampling schemes and 3D imaging

References: [1] Morrison et.al, JMR(B) 108 (2), p.103; 1995.; [2] Cercignani et.al, MRM 56 (4), p.803; 2006.; [3] Müller et al., ISMRM 2010#2996; [4] Underhill et.al, NeuroImage 54 (3), p.2052; 2011.

# Danksagungen

Zuerst möchte ich Prof. Dr. Harald Möller für die Möglichkeit, die Diplomarbeit am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften zu schreiben, für sein Fachwissen und seine Freundlichkeit danken.

Ebenso danke ich Prof. Dr. Jürgen Haase für seine Betreuung und das Interesse in diesem Projekt.

Weiterhin möchte ich Dr. André Pampel für seinen professionellen Rat, seine Unterstützung und Ermutigung während der gesamten Zeit dieses Projekts danken.

Außerdem gilt mein Dank Roland Müller für sein technisches Wissen, die Entwicklung und den Bau der Messspulen.

Weiterer Dank gebührt Dr. Toralf Mildner für seine Hilfestellung am MRT-Gerät.

Für die Bereitstellung ihrer Ergebnisse zu den ex-vivo Proben, dem Wissen zur Herstellung eigener Proben und die Zurverfügungstellung der ex-vivo Proben für dieses Projekt, möchte ich Marcel Weiss, Miriam Wähnert und PD Dr. Stefan Geyer danken.

Besonderer Dank gilt meinen Kollegen im Büro C117 für ihre Ratschläge und die freundliche Arbeitsumgebung.

Am meisten danke ich meiner Familie für die Unterstützung zu jeder Zeit.

Ich danke allen weiteren Personen, die diese Arbeit gelesen haben und zur Verbesserung beigetragen haben.

# Ehrenwörtliche Erklärung

"Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich"

1. dass ich meine Diplomarbeit mit dem Thema

## Quantitative Analyse des Magnetisierungstransfers in postmortalem Gehirngewebe

ohne fremde Hilfe angefertigt habe.

- 2. dass ich die Übernahme wörtlicher Zitate aus der Literatur, sowie die Verwendung von Gedanken anderer Autoren an den entsprechenden Stellen innerhalb der Arbeit gekennzeichnet habe und
- 3. dass ich meine Diplomarbeit in keiner anderen Prüfung vorgelegt habe.

Ort, Datum	Unterschrift