

LORENTZKRAFTBILDGEBUNG
—
**MR-BASIERTE DARSTELLUNG NEURONALER
AKTIVITÄT IN ECHTZEIT**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Jakob Bindl

aus

Bonn

Bonn, Dezember 2018

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Carsten Urbach

2. Gutachter: Prof. Dr. Karl Maier

Tag der Promotion: 24. Januar 2019

Erscheinungsjahr: 2019

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

1 Grundlagen

1.1	Aufbau und Funktion der Nervenzelle	5
1.2	Messung neuronaler Aktivität	7
1.3	Neuer Ansatz	11
1.4	Magnetresonanztomographie	12
1.5	Das menschliche Gehirn	20

2 Methode und Aufbau

2.1	Aufbau	27
2.2	Erfassen der Dynamik	32
2.3	Datenverarbeitung	33
2.4	Messparadigma	34

3 Messungen und Ergebnisse

3.1	Magnetresonanz-Rheologie	37
3.2	Lorentzkraft-Bildgebung	38

4 Diskussion

4.1	Prototyp	51
4.2	Lorentzkraft-Bildgebung	51
4.3	Ausblick	54

Zusammenfassung

Danksagung

A Anhang

A.1	Phasenverläufe 3T	61
-----	-----------------------------	----

Literatur

Einleitung

Das Gehirn ist das komplizierteste Organ des menschlichen Körpers. Seit jeher strebt die Wissenschaft danach, seine Funktionsweise zu verstehen. Mit der Entwicklung künstlicher Intelligenz, die nach dem Vorbild des Gehirns auf programmierbaren neuronalen Netzwerken basiert, ist dieses Bestreben aktueller denn je. Um die Funktionsweise des Gehirns besser verstehen zu können, braucht es Werkzeuge, Vorgänge im Gehirn, wie neuronale Aktivität, untersuchen zu können. Den ersten Schritt in Richtung Neurobildgebung ging Richard Caton, der 1875 elektrische Spannung an der Kopfoberfläche von Kleintieren messen konnte [1]. Damit legte er den Grundstein für die Elektroenzephalographie (EEG), die sich seitdem zu einem Standardverfahren der medizinischen Diagnostik entwickelt hat. Dabei werden an der Kopfoberfläche elektrische Spannungsdifferenzen gemessen, die sich als Summe der elektrischen Aktivität des Gehirns ergeben. Einen anderen direkten Zugang zur hirnelektrischen Aktivität bietet die Magnetenzephalographie (MEG). Dabei werden die durch elektrische Ströme in Nervenzellen verursachten magnetischen Felder gemessen. Diese bewegen sich in der Größenordnung von wenigen Femtotesla. Die dafür notwendige, hochempfindlichen Sensoren, sogenannte SQUIDS, wurden in den 1960er Jahren entwickelt. Die erste MEG-Messung führte David Cohen 1968 durch [2]. Beide Verfahren verfügen über eine hohe zeitliche Auflösung, der genaue Ursprung des gemessenen Signales lässt sich aber im Allgemeinen nicht genauer als auf einige Zentimeter bestimmen.

Erste tatsächliche Bildgebung von Hirnfunktion erfolgte Ende der 1970er Jahre mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET). In der PET werden Photonenpaare, die nach einem β^+ -Zerfall durch $e^+ - e^-$ -Annihilation entstehen, detektiert. Für die Messung der Hirnfunktion wird dabei Fluordesoxyglucose (FDG), mit ^{18}F markierte Glucose, appliziert [3, 4]. Aktive Hirnregionen haben einen erhöhten Energieverbrauch, der zu einem erhöhten Glucoseumsatz führt. So kann von der FDG-Konzentration auf die neuronale Aktivität geschlossen werden. Bei der FDG-PET handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem Probanden Strahlenbelastung ausgesetzt werden. Für die Forschung an gesunden Probanden ist sie damit ungeeignet. Seit der Entwicklung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) 1991 steht ein nicht-invasives Verfahren zur Untersuchung von Hirnaktivität mit Auflösung im Millimeter-Bereich zur Verfügung [5]. Die Methode basiert auf einer Messung des Verhältnisses von sauerstoffarmen zu sauerstoffreichem Blut, dem Blood-Oxygenation-Level-Dependance (BOLD)-Effekt [6, 7]. Die Zeitauflösung von fMRT-Messungen ist allerdings begrenzt. Änderungen im BOLD-Effekt brauchen mehr als zehn Sekunden und sind damit um mehrere Größenordnungen langsamer als neuronale Aktivität [8, 9]. Wie hoch die lokale

Übereinstimmung von BOLD-Effekt und neuronaler Aktivität ist, ist derzeit umstritten [10, 11].

Seit Aufkommen der fMRT gibt es große Bemühungen, ein Verfahren zu entwickeln, das die hohe Zeitauflösung von EEG- und MEG-Messungen mit der hohen räumlichen Auflösung, die ein MRT zur Verfügung stellt, zu vereinen. Ein solches Verfahren gilt als der "heilige Gral" der Neurobildgebung [12, 13]. Den ersten Versuch veröffentlichten Singh et al. 1994 [14]. Dabei wurde nach einer auditorischen Anregung ein Einfluss der elektrischen Stromes während neuronaler Aktivität auf die Phase des MR-Signales gesucht. Die Ergebnisse dieser Arbeit waren zwar negativ, nach eigenen Abschätzungen war die Sensitivität der MR-Bildgebung um einen Faktor 20 zu gering, dennoch war sie wegweisend. Neben einer ersten Abschätzung der Anforderungen an die Bildgebung enthielt sie auch eine Abschätzung der Stromstärken in aktiven Neuronen, basierend auf Rückrechnungen der bei MEG-Messungen aufgenommenen Feldstärken. 1999 konnten Bodurka et al. durch Messungen an Phantomen, durch die Kupferdrähte verliefen, experimentell zeigen, dass die Messung von elektrischen Strömen mittels MRT möglich ist [15]. In einer Folgestudie konnten Bodurka und Bandettini 2002 erneut an Phantommessungen zeigen, dass kurze Strompulse von langsamen Feldänderungen unterschieden werden können und argumentierten, dass somit auch direkte Effekte neuronaler Ströme von langsamen physiologischen Änderungen, wie dem BOLD-Effekt getrennt werden können [16]. 2003 veröffentlichten Xiong et al. positive Ergebnisse [17], die aber umstritten sind [12] und von einer anderen Gruppe nicht reproduziert werden konnten [18]. 2010 konnten Sundaram et al. an Messungen an Epilepsiepatienten zeigen, dass sog. interiktale Spikes, hohe neuronale Aktivität, die bei Epileptikern zwischen Anfällen auftreten und um mehrere Größenordnungen höher sein kann, als gezielt evozierte Aktivität, mittels MR-Bildgebung messbar sind [19].

Ein etwas anderer Ansatz wurde 2001 von Song et al. vorgeschlagen: Ein elektrischer Strom in aktiven Nervenzellen führt im Magnetfeld eines MR-Tomographen zu einer Lorentzkraft und damit zu einer Verschiebung der Nervenzellen [20]. Solche Verschiebungen sind mit spezieller MR-Bildgebung messbar. An Phantommessungen konnte gezeigt werden, dass solche Verschiebungen messbar sind. Allerdings waren die Stromdichten dabei um etwa eine Größenordnung höher, als im menschlichen Gehirn. Truong et al. konnten 2006 solche Lorentzkraft induzierten Verschiebungen an Mittelarmnerv messen [21], der allerdings größer ist und gerichtet verläuft, als Nervenbahnen im Gehirn.

In dieser Arbeit wird ein neuer Ansatz vorgestellt, der auf einer nicht-invasiven Verstärkung der Lorentzkraft auf aktive Nervenzellen im Magnetfeld eines MR-Tomographen beruht. Eine makroskopische Bewegung des Kopfes senkrecht zum Magnetfeld erhöht die Geschwindigkeit der elektrischen Ladung und damit auch die Lorentzkraft auf das Gewebe. Neben dem entwickelten Prototypen zum Durchführen der Bewegung im Tomographen, werden Messungen beschrieben, die als Proof of Principle die Aktivierung der primären Sehrinde im Gehirn nach einer

optischen Stimulierung untersuchen.

1 Grundlagen

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer Methode, die es ermöglicht, neuronale Aktivität mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung in-vivo und nicht-invasiv zu messen. Dafür wird die Wechselwirkung zwischen der elektrischen Ladung, die neuronale Aktivität vermittelt, mit dem Magnetfeld eines Magnetresonanztomographen (MRT), der zur Bildgebung verwendet wird, ausgenutzt.

Neuronale Aktivität wird von elektrischen Strömen, also von bewegten elektrischen Ladungen getragen. Fließt ein elektrischer Strom in einem äußeren Magnetfeld, wirkt auf die Ladungsträger eine Lorentzkraft. Wirkt eine solche Kraft in einem weichen, viskoelastischen Gewebe wie dem des Gehirns, kommt es zu Verzerrung innerhalb des Gewebes, die mit MR-Phasenbildung bildlich dargestellt werden kann. Dieser Effekt ist allerdings klein und mit dem heutigen Stand der Messtechnik nicht erfassbar. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf einer Verstärkung der elektrischen Signale im Gehirn, um diese in einen messbaren Bereich zu erhöhen.

Bevor dieser Ansatz genauer erläutert wird, wird im folgenden zunächst die Funktionsweise einer Nervenzelle und anschließend etablierte Methoden, neuronale Aktivität zu messen, beschrieben.

1.1 Aufbau und Funktion der Nervenzelle

Eine Nervenzelle (Neuron) besteht aus einem Zellkörper (Soma), einem Axon, über das Signale an andere Nervenzellen weitergeleitet werden und Dendriten, über die eingehende Signale aufgenommen werden. Dendriten sind mit anderen Nervenzellen über Synapsen verbunden. Eine Synapse besteht aus einem Präsynaptischen Element, in der Regel dem Ende eines Axons und einem Postsynaptischen Element, dem Dendriten, die durch den synaptischen Spalt getrennt sind. Das Axon ist eine zylindrische Verbindung zu anderen Neuronen, die eine Länge von 10 μm bis zu 1 m haben. Umwickelt ist das Axon von Myelin, einer Lipidhaltigen Membran, die zum Einen Stoffwechselfaufgaben übernimmt und zum Anderen das Axon elektrisch gegen die Umgebung isoliert. Im Abstand von 0,2 mm bis 1,5 mm ist die Myelinschicht unterbrochen an den so genannten Knoten unterbrochen.

In der Membran des Neurons befinden sich Ionenkanäle, die entweder über Neurotransmitter oder über Potentialgefälle aktiviert werden können, um Ionen in oder aus dem Neuron zu pumpen. Entlang des Axons ist die Dichte der Ionenkanäle an den Knoten etwa um einen Faktor 100 höher, als in den myelinisierten

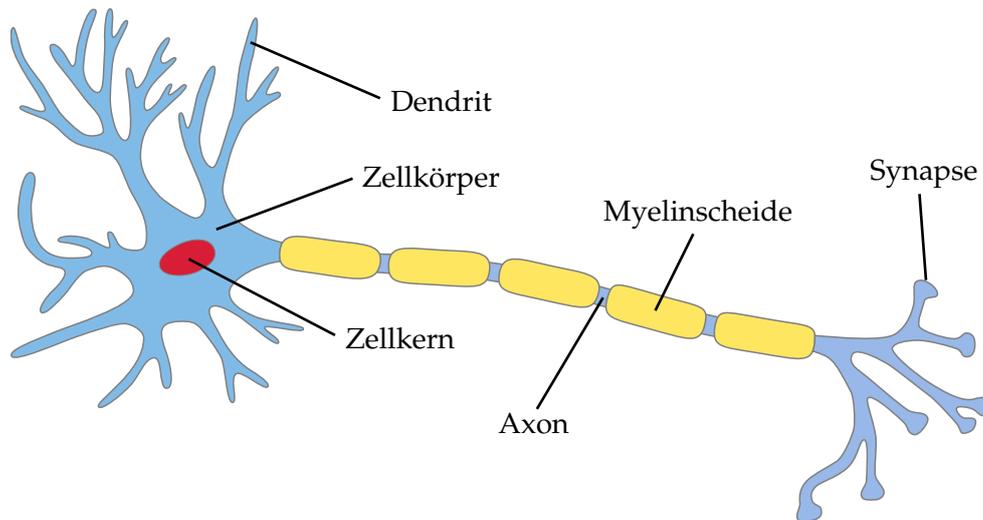


Abbildung 1.1: Schematischer Aufbau einer Nervenzelle

Bereichen. Die Signalleitung zwischen Neuronen geschieht elektrisch. Im Ruhezustand liegt eine Differenz in der Ionenkonzentration zwischen intrazellulärem und extrazellulärem Raum vor, die zu einer Potentialdifferenz von etwa -65 mV des Neurons gegenüber der Umgebung führt, das als Ruhepotential bezeichnet wird. Wird das Membranpotential lokal um mehr als die Schwellenspannung von etwa 20 mV erhöht, werden Na^+ -Kanäle geöffnet. Durch diese wandern Na^+ -Ionen aufgrund des Potentialgefälles in die Zelle und führen zur Depolarisation und damit zum Anstieg des Membranpotentials (Abb. 1.2). Dies führt wiederum dazu, dass Ionenkanäle geöffnet werden, durch die K^+ -Ionen aus der Zelle hinaus transportiert werden. Da die K^+ -Kanäle etwas länger geöffnet sind als die Na^+ -Kanäle, kommt es zunächst noch zu einer Hyperpolarisation der Zelle auf etwa -90 mV. Ein solches lokales sogenannte Aktionspotential (AP) führt zu einem Spannungsgefälle und damit zu einem Stromfluss innerhalb der Zelle entlang der Richtung des Axons. Dieses Spannungsgefälle erzeugt ein weiteres Aktionspotential, das sich von Knoten zu Knoten fortpflanzt. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit beträgt etwa $0,2$ ms/Knoten.

Physikalisch kann dieser Vorgang mit der Signalleitung auf einem Kabel verglichen werden: Die Myelinschicht zwischen intra- und extrazellulärem Raum entspricht einer Kondensatorkette, die über Widerstände verbunden ist (Abb. 1.3). Diese Analogie wurde Ende des 19. Jahrhunderts erstmals von Hoorweg formuliert [22] und zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Cremer und Hermann weiterentwickelt [23, 24]. Später wurden komplexere Modelle beschrieben, die das zeitliche Verhalten der Reizleitung mathematisch genauer beschreiben (z.B. [25–27]). Detailliertere Beschreibungen sind in Lehrbüchern wie z.B. [28] zu finden.

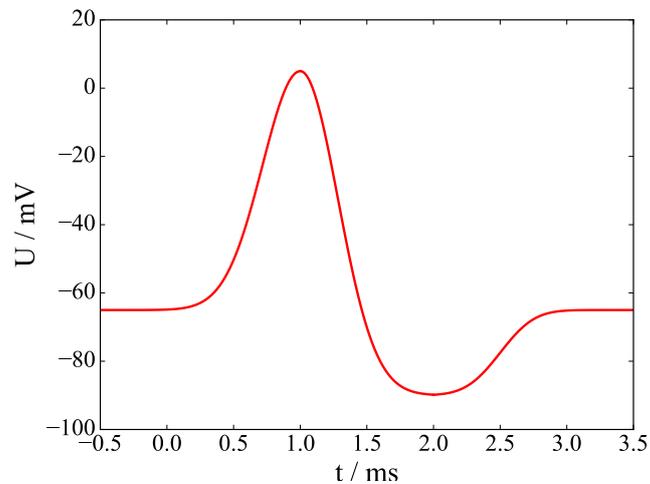


Abbildung 1.2: Verlauf eines Aktionspotentials.

Das Ruhepotential liegt bei etwa -65 mV. Durch den Transport von Na^+ -Ionen in die Zelle, wird diese Potentialdifferenz abgebaut. Das führt zum Transport von K^+ -Ionen aus der Zelle heraus, der den Spannungsabbau zunächst überkompensiert, so dass es zu einer Hyperpolarisation kommt, die sich langsam wieder abbaut.

1.2 Messung neuronaler Aktivität

Im Folgenden werden Verfahren zur Messung von neuronaler Aktivität beschrieben. Die Beschreibung beschränkt sich auf Verfahren, die weder invasiv noch strahlenbelastend sind.

1.2.1 Elektroenzephalografie und Magnetoenzephalographie

Bei der Elektroenzephalographie (EEG) wird die elektrische Aktivität in der Großhirnrinde in Form von Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche gemessen. Schon 1875 konnte Richard Caton elektrische Spannung an der Kopfoberfläche von Affen und Kaninchen messen, die er als hirnelektrische Aktivität interpretierte [1]. 1887 konnte er zeigen, dass eine Änderung der Lichtverhältnisse zu einer Änderung der gemessenen Spannung führte [29]. Erst 1925 konnten seine Beobachtungen in weiteren Tierexperimenten von Nikolai Prawdicz-Neminski bestätigt werden [30]. Der Begriff Elektroenzephalogramm geht auf Hans Berger zurück, der 1929 erstmals EEG-Messungen an Menschen vornahm [31]. Seitdem hat sich die EEG zu einem diagnostischen Standardwerkzeug in der Neurologie entwickelt.

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, liegt das Ruhepotential einer Nervenzelle bei etwa 65 mV. Dabei handelt es sich aber um eine Spannung zwischen intra- und extrazellulärem Raum. Resultierende Extrazelluläre Feldpotentiale sind deutlich geringer. Spannungen an der Kopfoberfläche haben ihren Ursprung hauptsächlich in synaptischen Potentialen an Nervenzellen, die senkrecht zu Kopfoberfläche

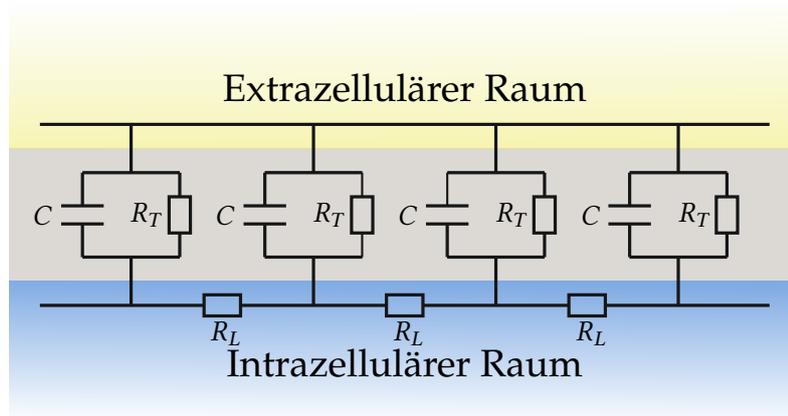


Abbildung 1.3: Einfaches Ersatzschaltbild einer Nervenzelle.

Das Weiterleiten eines Aktionspotentials kann mit dem Umladen einer Kondensator-Kette verglichen werden.

verlaufen [32]. Die das Gehirn umgebende, elektrisch leitende Liquorschicht reduziert die an der Kopfoberfläche resultierenden Potentiale noch einmal deutlich. Diese erreichen nur etwa $100 \mu\text{V}$.

Die Elektroden zur Messung der Spannungen werden üblicherweise nach dem von Jasper vorgeschlagenen 10-20-System angebracht [33] (Abb. 1.4). Damit deckt jede Elektrode eine Fläche von ungefähr 5 cm^2 ab.

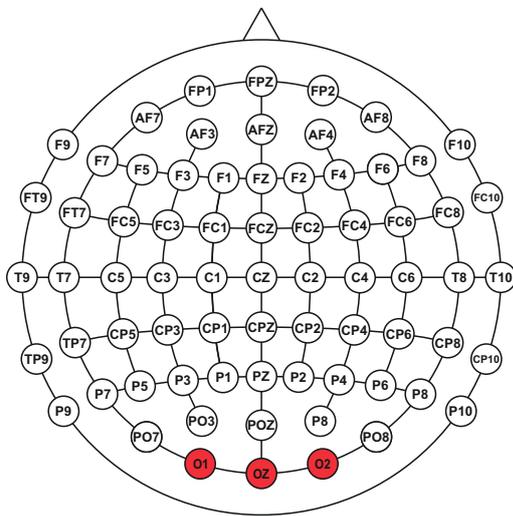


Abbildung 1.4: Elektrodenanordnung nach dem internationalen 10-20-System für EEG-Messungen.

Die rot markierten Elektroden decken die primäre optische Sehrinde ab. Nach [34].

Die Magnetoenzephalographie (MEG) misst im Gegensatz zur EEG keine Spannungen, sondern die von elektrischen Strömen neuronaler Aktivität erzeugten Magnetfelder. Die so an der Kopfoberfläche erzeugten Felder sind äußerst schwach, sie betragen nur wenige Femtotesla. Um solche kleinen Felder zu messen werden SQUIDS benutzt, hochempfindliche Sensoren, zur Messung von Magnetfeldänderungen, auf deren Funktionsweise an dieser Stelle nicht weiter eingegangen wird. Eine

gute Beschreibung findet sich z.B. in [35]

Die ersten MEG-Messungen wurden 1968 von David Cohen durchgeführt [2]. 1975 führten Brenner und Teyler erstmals erfolgreich MEG-Messungen von evozierten Potentialen durch [36, 37].

Sowohl die EEG als auch die MEG sind in ihrer Zeitauflösung durch die Samplingrate bei der Messung bzw. die Grenzfrequenz der Vorverstärker begrenzt, die üblicherweise in der Größenordnung Kilohertz liegt und sind damit schnell genug, neuronale Aktivität in Echtzeit zu messen. Einschränkungen unterliegen die beiden Verfahren bezüglich der Ortsauflösung. Um von an der Kopfoberfläche gemessenen Feld und Potentialverteilungen auf die Stromdichte im Gehirn schließen zu können, muss das inverse elektrische Problem gelöst werden, dessen Unlösbarkeit schon 1853 von Helmholtz formuliert wurde [38]. Mithilfe von Modellannahmen ist eine Rekonstruktion jedoch möglich. Die MEG erreicht damit in der Großhirnrinde eine Ortsauflösung von bis zu wenigen Millimetern, ist jedoch in ihrer Empfindlichkeit beschränkt auf Ströme, die Komponenten senkrecht zur Kopfoberfläche haben. Die Rekonstruktion des Quellortes von EEG-Daten ist deutlich ungenauer, da das elektrische Potential an der Kopfoberfläche deutlich stärker von Inhomogenitäten innerhalb des Kopfes beeinflusst wird als das in der MEG gemessene Magnetfeld. Für eine genauere Beschreibung sei an dieser Stelle auf Lehrbücher wie [34, 39] oder Übersichtspapiere wie [40] verwiesen.

1.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein MR-basiertes Verfahren, das es ermöglicht, die neuronale Aktivität des Gehirns darzustellen. Dabei wird ausgenutzt, dass sauerstoffarmes und sauerstoffreiches Blut unterschiedliche magnetische Eigenschaften haben.

Aktive Nervenzellen haben einen erhöhten Energiebedarf, der in Form von Sauerstoff und Glucose über einen lokal erhöhten Blutfluss gedeckt wird. Dieser Effekt wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet. Der Transport des Sauerstoffes geschieht dabei mithilfe des Transportproteins Hämoglobin, das in den Erythrozyten (roten Blutkörperchen) vorkommt. In das Hämoglobin sind vier Eisenionen eingebaut, die jeweils ein Sauerstoffatom binden können. Ist das Hämoglobin oxygeniert, also jeweils ein Sauerstoffatom an jedes Eisen gebunden, verfügen diese über keine ungepaarten Elektronen mehr und das Hämoglobin ist diamagnetisch. Wird der Sauerstoff abgegeben, verfügt jedes Eisenion über ein ungepaartes Elektron und wird damit paramagnetisch [41]. Neuronale Aktivität in einer Hirnregion führt zur sogenannten Luxusperfusion: Es wird mehr Sauerstoff antransportiert als verbraucht. Das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Blut steigt also. Die Reduzierung des Anteiles von paramagnetischem sauerstoffarmem Blut führt zu einer Abnahme lokaler Magnetfeldinhomogenitäten und damit zu einer Verlängerung von T_2^* . Dieser Effekt wurde 1982 von Thulborn et al. an Blutproben nachgewiesen [6]. Acht Jahre später haben Ogawa et al. aktivierte Regionen

in Gehirnen von Ratten identifiziert und den Effekt als blood-oxygenation-level-dependent (BOLD)-Kontrast bezeichnet [7]. 1991 wurde der Effekt von Belliveau et al. erstmals am Menschen nachgewiesen [5].

Der genaue Verlauf des BOLD-Signales, die hämodynamische Antwortfunktion (HRF), entsteht durch ein komplexes Zusammenspiel physiologischer Vorgänge und dauert etwa 30 Sekunden an (Abb. ??). Damit bestimmt die HRF die Untergrenze der Zeitauflösung der fMRT. [8, 9]. Wie lokalisiert der BOLD-Effekt mit der zugrundeliegenden neuronalen Aktivität übereinstimmt ist umstritten [10, 11].

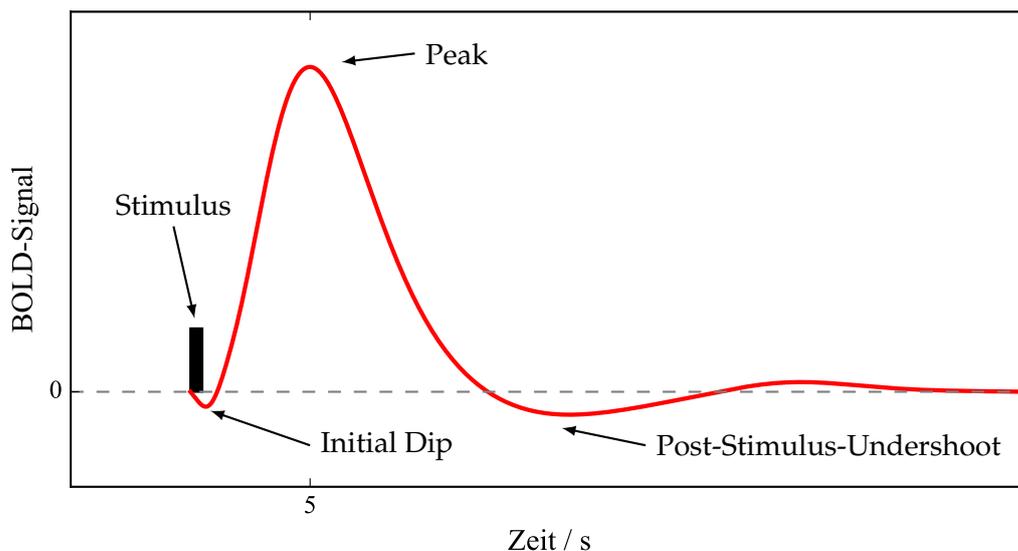


Abbildung 1.5: Verlauf der Hämodynamischen Antwortfunktion

1.2.3 Lorentzkraft-Bildgebung

Ein MRT-basiertes Verfahren, das nicht auf hämodynamischen Prozessen beruht, sondern die Lorentzkraft nutzt, um neuronale Aktivität nachzuweisen wurde 2001 von Song und Takahashi vorgeschlagen [20]. Befindet sich ein stromführender Leiter in einem äußeren Magnetfeld, wirkt auf ihn eine Lorentzkraft

$$\mathbf{F} = \mathbf{I} \times \mathbf{B}_0, \quad (1.1)$$

mit dem Strom \mathbf{I} und dem Magnetfeld \mathbf{B}_0 . Die Lorentzkraft wirkt senkrecht zur Richtung des Stromes und zur Magnetfeldrichtung. Befindet sich der Leiter in einem weichen Material, führt diese Lorentzkraft zu einer kleinen Verschiebung des Leiters und auch des umgebenden Materials. Der Vorschlag von Song und Takahashi lautete, dass auf die Ströme in aktiven Neuronen im Magnetfeld eines MR-Tomographen eine Lorentzkraft wirkt, wenn der Stromfluss eine Komponente senkrecht zum Feld hat, und diese mithilfe einer Diffusionsgewichteten

MR-Sequenz zu messen. Anhand eines durch ein Gelphantom verlaufenden Kupferkabels konnte gezeigt werden, dass bei Strömen mit einer Stärke von $100\ \mu\text{A}$ bis $500\ \mu\text{A}$ eine Verschiebung gemessen werden konnte. Diese Ströme sind, verglichen mit Rückrechnungen aus den beim MEG gemessenen Feldstärken, allerdings um mindestens eine Größenordnung höher als neuronale Ströme. In einer folgenden Studie konnten Truong und Song 2006 zeigen, dass eine in-vivo-Messung von einer Lorentzkraft auf aktiven Nervenzellen möglich ist, indem sie den Mittellarmnerv über äußere Elektroden stimulierten [21]. 2008 konnten sie durch Messungen an Strömen in ionischen Lösungen zeigen, dass mit diesem Verfahren auch ionische Ströme deren Dauer und Stromdichte in der Größenordnung neuronaler Aktivität in Nervenfasern liegt, messbar sind [42].

1.3 Neuer Ansatz

Der in dieser Arbeit vorgeschlagene Ansatz basiert auf der Lorentzkraft-Bildgebung, wobei die durch elektrische Ladungen verursachte Gewebeverschiebung durch eine Bewegung des Probanden verstärkt und in ein auslesbares Signal umgesetzt wird: Die Lorentzkraft ist proportional zur Stromstärke. Wird diese erhöht, steigt also damit auch die wirkende Lorentzkraft und die daraus resultierende Verschiebung des Gewebes. Die Stromstärke hängt von der Anzahl der beitragenden Ladungsträger, im Falle von Neuronen also hauptsächlich Natrium- und Kaliumionen, und deren Geschwindigkeit ab. Wird nun während der Messung der Kopf des Probanden bewegt, steigt damit die Geschwindigkeit der Ladungsträger und es wird ein Strom im Laborsystem erzeugt. Da das Magnetfeld statisch, also im Laborsystem konstant ist, wird so die Stromstärke durch aktive Neuronen im Laborsystem erhöht. Im Schwerpunktsystem des Gehirns existiert dieser Strom nicht, die durch die Bewegung verursachte Lorentzkraft führt aber zu einer Verzerrung des Gewebes senkrecht zum Feld und zur Bewegungsrichtung. Den größten Effekt hat dabei nach Gleichung 1.1 eine Bewegung senkrecht zur Magnetfeldrichtung. Ist die Bewegungsgeschwindigkeit dabei größer als die intrinsische Geschwindigkeit der neuronalen Aktivität, kann dabei auch die Ausrichtung der Nervenzellen vernachlässigt werden, da der Strom im Laborsystem durch die Bewegung hauptsächlich durch die Bewegung verursacht wird. Mit dem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Prototypen können Geschwindigkeiten in der Größenordnung von $10\ \text{cm/s}$ erreicht werden, was um mehr als eine Größenordnung höher ist, als die Geschwindigkeit von Ionen in Nervenfasern. Dargestellt wird die Verzerrung des Gehirngewebes dabei mit bewegungssensitiver MR-Phasenbildgebung.

Um das Potential einer neuen Messmethode zu untersuchen, bietet es sich an, zunächst einen bekannten und gut kontrollierbaren, vorzugsweise großen, Effekt zu untersuchen. Als Proof of Principle wurde im Rahmen dieser Arbeit die Verarbeitung eines optischen Reizes ausgewählt. Sowohl der zeitliche Verlauf als auch die Lokalisierung der Antwort auf einen visuellen Stimulus sind wohlbekannt. Außerdem lässt sich ein solcher Reiz sehr kontrolliert setzen, indem die Messung in

einem komplett abgedunkelten Raum durchgeführt wird und zu einem definierten Zeitpunkt ein Bild angeleuchtet wird.

1.4 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren der medizinischen Diagnostik. Im Rahmen dieser Arbeit wird sie verwendet, um Gewebeverschiebungen zu messen. Die physikalische Grundlage der MRT bildet die Kernspinresonanz (NMR). Dieser Effekt wurde zuerst von Rabi et al. an Teilchenstrahlen [43], und später von Bloch et al. in Flüssigkeiten und Purcell et al. in Festkörpern beobachtet [44, 45]. Rabi wurde für seine Arbeit im Jahr 1944 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet, Bloch und Purcell teilten sich den Preis 1952. In den 1970er Jahren legten Lauterbur, Mansfield und Damadian mit ihren Arbeiten den Grundstein für die Entwicklung der MRT [46–49]. Dafür erhielten Lauterbur und Mansfield 2003 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Im Folgenden soll zunächst eine kurze Einführung in die NMR gegeben und anschließend die Grundlagen der MR-Bildgebung erklärt werden (detailliertere Beschreibungen können in Lehrbüchern, wie z.B. [50, 51] und [52–55] gefunden werden).

1.4.1 Kernspinresonanz

Atomkerne, die aus einer ungeraden Anzahl von Nukleonen bestehen, besitzen einen endlichen Drehimpuls I . Dieser führt zu einem magnetischen Dipolmoment $\mu = \gamma I$. Der Proportionalitätsfaktor γ wird gyromagnetisches Verhältnis genannt und ist charakteristisch für den betrachteten Kern. Für Protonen beträgt es $\gamma = 2,675 \times 10^8 \text{ rad}/(\text{s T})$. Für den Drehimpuls gilt:

$$|I| = \hbar \sqrt{I(I+1)}, \quad (1.2)$$

wobei I die Quantenzahl des Kernspins ist. Aufgrund der Unschärferelation können nicht alle Komponenten von I gleichzeitig bestimmt werden. Die z -Komponente kann jedoch eindeutig bestimmt werden. Für sie gilt $I_z = m_z \hbar$, wobei die magnetische Quantenzahl m_z $2I + 1$ Werte zwischen $-I$ und I annimmt.

Wird nun ein äußeres Magnetfeld B_0 in z -Richtung angelegt, koppelt das magnetische Moment der Kernspins μ an das Feld, wodurch die Entartung der Energieeigenzustände aufgehoben und in $2I + 1$ Zustände aufgespalten wird (Kern-Zeemann-Effekt, Abb. 1.6).

Protonen haben einen Kernspin von $I = \frac{1}{2}$. Damit erfolgt im Magnetfeld eine Aufspaltung in zwei Zustände mit den Energien $E_{1/2} = \pm \frac{1}{2} \hbar \gamma B_0$. Die Differenz der beiden Energiezustände beträgt

$$\Delta E = 2 \cdot \mu B_0 = \gamma \hbar B_0 \quad (1.3)$$

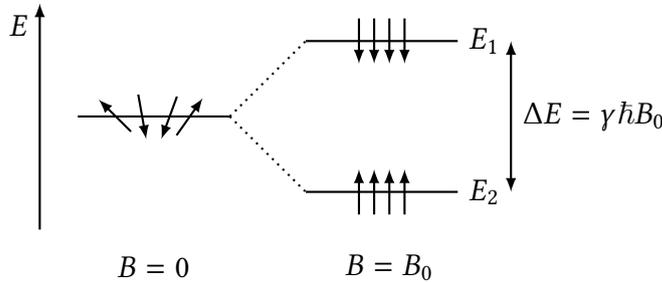


Abbildung 1.6: Kern-Zeemann-Effekt.

Ohne äußeres Magnetfeld sind die Kernspins zufällig angeordnet und die Energiezustände entartet. Wird ein äußeres Magnetfeld angelegt, wird die Entartung aufgehoben und die Kernspins können zwei Energiezustände, parallel und antiparallel zum Feld, einnehmen. Die Energiedifferenz zwischen den beiden Zuständen beträgt $\Delta E = \gamma \hbar B_0$. [56]

Im thermischen Gleichgewicht wird die Besetzung der beiden Zustände durch die Boltzmann-Statistik beschrieben

$$\frac{N_{E_1}}{N_{E_2}} = \exp(\Delta E/k_B T) = \exp\left(\frac{\Delta E}{k_B T}\right), \quad (1.4)$$

wobei N_{E_1} die Anzahl der Spins im energetisch tieferen, N_{E_2} die Anzahl der Spins im energetisch höheren Zustand bezeichnet und k_B die Boltzmann-Konstante. Bei Raumtemperatur und einer Feldstärke von $B_0 = 1,5 \text{ T}$ ergibt sich damit eine Besetzungszahldifferenz von etwa 10^{-5} .

Das magnetische Moment jedes einzelnen magnetischen Momentes führt im Feld eine Präzessionsbewegung durch. Die Frequenz ω_0 dieser Bewegung heißt Larmorfrequenz und ist proportional zur Stärke des anliegenden Feldes:

$$\omega_0 = \gamma B_0. \quad (1.5)$$

Die Präzessionsbewegung mehrerer Spins in einem Spinensemble sind nicht phasengleich, so dass sich im Mittel keine Magnetisierung in der xy -Ebene ergibt. Das magnetische Moment $\mathbf{m} = \sum_i \mu_i$ des Ensembles ist also parallel zum Feld ausgerichtet. Die Gesamtmagnetisierung \mathbf{M} einer Probe ergibt sich wiederum als die Summe der einzelnen Magnetisierungen $\mathbf{M} = \sum_i \mathbf{m}_i$.

Wird zusätzlich zum statischen Feld B_0 ein Hochfrequenz-Puls (HF-Puls) in Form eines mit der Larmorfrequenz senkrecht zu B_0 oszillierenden magnetischen Wechselfeldes B_1 angelegt, werden Übergänge zwischen den beiden Energiezuständen angeregt.

Makroskopisch wandert die Magnetisierung \mathbf{M} spiralförmig von der z -Achse in Richtung x - y -Ebene (siehe Abb. 1.7). Um welchen Winkel die Magnetisierung dabei von der z -Achse weg geklappt wird, hängt zum einen von der Amplitude und zum anderen von der Dauer des Wechselfeldes B_1 ab. Ein Puls, der die Magnetisierung in die x - y -Ebene klappt, wird als 90° -Puls, ein Puls der sie auf der z -Achse invertiert als 180° -Puls bezeichnet. Nach dem HF-Puls führt die Magnetisierung

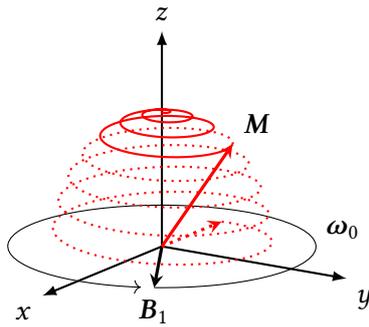


Abbildung 1.7: Auslenkung der Magnetisierung aus dem Gleichgewichtszustand.

Wird ein transversales, mit der Larmorfrequenz ω_0 oszillierendes Magnetfeld angelegt, wandert die Magnetisierung M aus dem Gleichgewichtszustand entlang der z -Achse. Wie weit die Magnetisierung umgeklappt wird, hängt dabei von der Stärke und der Einstrahldauer des Wechselfeldes B_1 ab. [57]

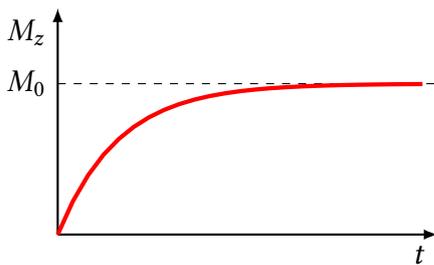


Abbildung 1.8: Longitudinale Relaxation.

Nachdem die Magnetisierung durch einen Anregungspuls in die x - y -Ebene geklappt wurde, baut sich die Längsmagnetisierung durch Wechselwirkung mit der Umgebung exponentiell mit der Zeitkonstante T_1 wieder auf.

in ihrer neuen Position eine Präzessionbewegung mit der Larmorfrequenz um die z -Achse durch. Diese Oszillation der Magnetisierung kann mittels einer Spule gemessen werden. Sie führt zu einer Flussänderung in der Spule, in der so ein mit ω_0 oszillierendes Spannungssignal induziert wird.

1.4.1.1 Relaxation

Wurde die Magnetisierung durch einen HF-Puls aus dem Gleichgewichtszustand ausgelenkt, wird sie über Wechselwirkungen mit der Umgebung wieder in diesen zurückkehren. Dieser Prozess heißt Relaxation. Dabei wird zwischen longitudinaler und transversaler Relaxation unterschieden. Beide Prozesse werden durch die Bloch-Gleichungen beschrieben [44].

Die transversale Relaxation bezeichnet den Wiederaufbau der Magnetisierung in z -Richtung:

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = -\frac{M_z(t) - M_z(0)}{T_1}, \quad (1.6)$$

mit der charakteristischen Zeitkonstante T_1 . Dieser Prozess erfolgt über einen Energieaustausch der Kernspins mit den umgebenden Atomen. Aus dieser Gleichung ergibt sich für das zeitliche Verhalten der longitudinalen Magnetisierung:

$$M_z(t) = M_z(0) \cdot \left(1 - e^{-t/T_1}\right). \quad (1.7)$$

Die transversale Relaxation bezeichnet den Abbau der Magnetisierung in der x - y -Ebene. Durch die magnetischen Dipolmomente der umgebenden Atome kommt

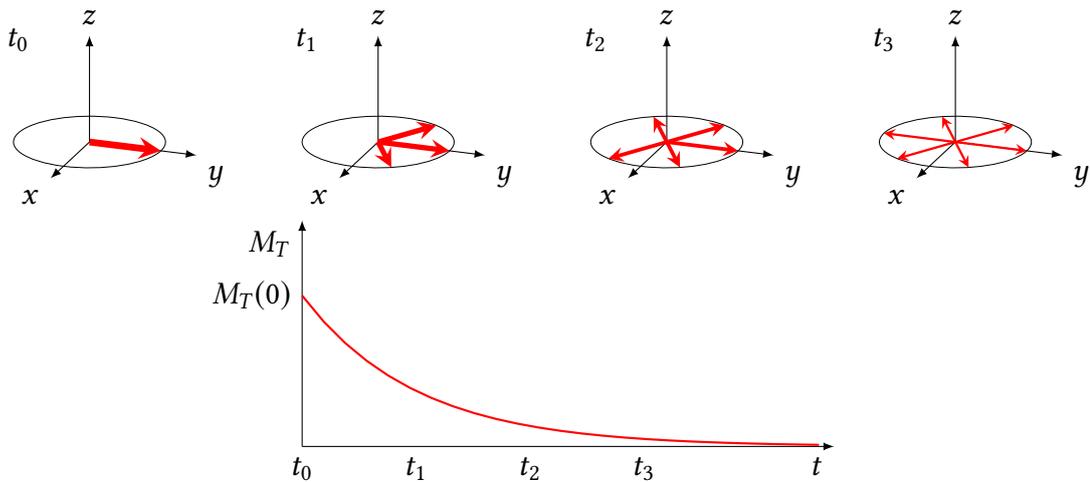


Abbildung 1.9: Transversale Relaxation.

Durch lokale Inhomogenitäten im Magnetfeld nimmt die Phasenkohärenz der Quermagnetisierung M_T ab. Das führt zu einem exponentiellen Zerfall der Amplitude von M_T nach einem Anregungspuls.

es zu lokalen Fluktuationen im Feld B_0 . Da die Larmorfrequenz ω_0 proportional zum Feld ist, führt das zu einem Verlust der Phasenkohärenz und somit zu einer Abnahme der Quermagnetisierung (siehe Abb. 1.9). Diese erfolgt mit der charakteristischen Zeitkonstante T_2 :

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{M_{xy}(t)}{T_2}. \quad (1.8)$$

In der Praxis führen Inhomogenitäten des angelegten Feldes B_0 und Suszeptibilitätsunterschiede in der Probe zu einem schnelleren Verlust der Phasenkohärenz. Dieser kann mit einer effektiven Zeitkonstante T_2^* beschrieben werden. Damit ergibt sich als Lösung von Gleichung 1.8:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot e^{-t/T_2^*}. \quad (1.9)$$

Das Signal, das nach einem HF-Puls in der Antenne induziert wird, ein mit ω_0 oszillierendes Signal, dessen Amplitude mit T_2^* abfällt, wird Free Induction Decay (FID) genannt. Typische Werte für Relaxationszeiten von Gehirngewebe sind in Tabelle 1.1 aufgeführt.

1.4.1.2 Spin-Echos

Wie im vorigen Abschnitt beschrieben zerfällt die Quermagnetisierung nach einem HF-Puls aufgrund von Wechselwirkung mit der Umgebung und Inhomogenitäten des Magnetfeldes mit der Zeitkonstanten T_2^* . Durch Kombination eines 90° - und

Gewebe	H-Dichte [%]	T_1 [ms]	T_2 [ms]
Liquor	100	>4000	>2000
Graue Substanz	70	780	90
Weißer Substanz	85	920	100
Metastase	85	1800	85
Fettgewebe	100	260	80

Tabelle 1.1: Protonendichte und Relaxationszeiten für unterschiedliche Gewebetypen im menschlichen Gehirn bei einer Feldstärke von $B_0 = 1,5\text{ T}$. Entnommen aus [58].

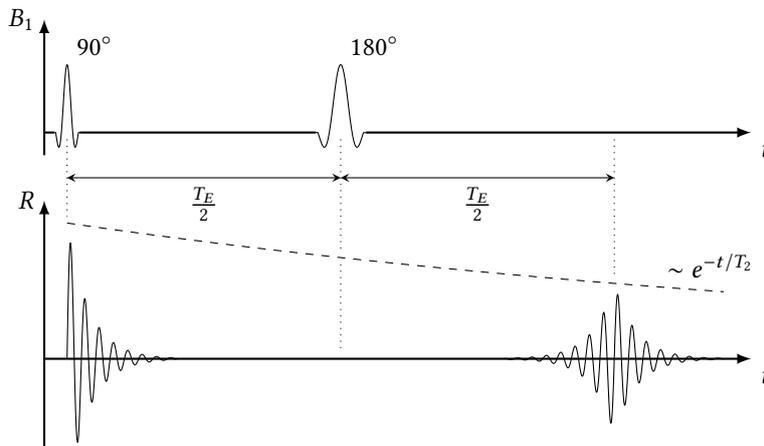


Abbildung 1.10: Erzeugung eines Spin-Echos. Wird zur Zeit $T_E/2$ nach einem Anregungspuls ein Inversionspuls eingestrahlt, wird damit die Magnetisierung invertiert und sie beginnt wieder zu rephasieren. Zur Zeit T_E entsteht ein Echo. Die Amplitude erzeugter Spin-Echos nimmt dabei exponentiell mit T_2 ab. [57]

eines 180° -Pulses kann der Einfluss von Magnetfeldinhomogenitäten kompensiert werden und ein sogenanntes Spin-Echo erzeugt werden [59]. Das Prinzip ist in Abbildung 1.10 dargestellt. Wird die Magnetisierung zum Zeitpunkt t_0 durch einen 90° -Puls in die x - y -Ebene geklappt, geht die Phasenkohärenz durch Inhomogenitäten des Magnetfeldes verloren. Spins, die einem stärkeren Feld ausgesetzt sind, oszillieren mit einer etwas höheren Frequenz und gewinnen so einen Vorsprung gegenüber Spins, die einem schwächeren Feld ausgesetzt sind. Wird nun zum Zeitpunkt $T_E/2$ ein 180° -Puls eingestrahlt wird das System invertiert. Die langsamer oszillierenden Spins laufen nun den Schnelleren voraus. Zum Zeitpunkt T_E (T_E wird Echozeit genannt) rephasieren die Spins und es kann ein Echo des FID gemessen werden. Das Rephasieren der Spins hebt nur den T_2^* -Zerfall auf, der statistisch bestimmte T_2 -Zerfall kann nicht rückgängig gemacht werden. Die Amplitude erzeugter Spinechos nimmt also mit T_2 ab.

1.4.1.3 Gradienten-Echos

Wird nach einem HF-Puls ein Magnetfeldgradient in eine Raumrichtung (z.B. ein Gradient $G_x = \frac{\partial B}{\partial x}$ in x -Richtung) angelegt, kommt es zu einem Signalzerfall, da die Magnetisierungen entlang der Gradientenrichtung dephasieren. Wird der Gradient nach der Zeit $T_E/2$ umgepolt, beginnen die Magnetisierungsvektoren wieder

zu rephasieren. Nach der Zeit T_E sind sie wieder kohärent und bilden ein Echo. Dephasierungseffekte, die durch Magnetfeldinhomogenitäten hervorgerufen werden, werden von den Gradienten nicht beeinflusst. Die Amplitude der Echos nimmt darum mit T_2^* ab.

1.4.2 Tomographie

Unter dem Begriff Tomographie werden in der medizinischen Bildgebung Verfahren zusammengefasst, die Schnittbilder durch ein Messvolumen darstellen. In der MR-Tomographie wird üblicherweise die Signalamplitude jedes Volumenelementes im Schnitt dargestellt. Die verschiedenen Relaxationszeiten unterschiedlicher Gewebearten (siehe Tabelle 1.1) führen zu unterschiedlichen Signalamplituden und somit zu einer Unterscheidbarkeit von Gewebearten. Nach der bisherigen Betrachtung enthält das gemessene Signal noch keine Ortsinformation, sondern besteht aus der Summe der Signale aller Volumenelemente. Um Schnittbilder erzeugen zu können muss noch die Information über die Herkunft jedes beitragenden Signalanteiles kodiert werden. Das geschieht mit sogenannten Aufnahmesequenzen - einer Abfolge von mehreren HF-Pulsen und Magnetfeldgradienten. Die Ortskodierung selbst geschieht dabei über die Gradienten.

1.4.2.1 Schichtanregung

Wird während des 90° -Pulses zusätzlich zum Magnetfeld B_0 ein Magnetfeldgradient $G_z = \frac{\partial B}{\partial z}$ in z -Richtung angelegt, hängt die Larmorfrequenz des Spinensembles von der Position entlang der z -Achse ab

$$\omega_0(z) = \gamma \cdot (B_0 + G_z \cdot z). \quad (1.10)$$

Es werden nur diejenigen Spins umgeklappt, deren Larmorfrequenz mit der Frequenz des eingestrahlten HF-Pulses übereinstimmt. Da der Puls eine endliche Bandbreite hat, wird eine Schicht definierter Dicke angeregt. Die Dicke der angeregten Schicht hängt dabei von der Steilheit des Gradienten sowie der Bandbreite des HF-Pulses ab.

1.4.2.2 Frequenzkodierung

Wird während der Signalauslese ein Magnetfeldgradient $G_x = \frac{\partial B}{\partial x}$ in x -Richtung angelegt, hängt die Larmorfrequenz von der x -Komponente ab

$$\omega_0(x) = \gamma \cdot (B_0 + G_x \cdot x). \quad (1.11)$$

Die Frequenz trägt also die Ortsinformation in x -Richtung. Durch eine Fouriertransformation kann das Signal in seine spektralen Anteile zerlegt werden und die Ortsinformation extrahiert werden. Durch steilere Gradienten lässt sich eine höhere Auflösung erzielen, dafür ist aber eine ausreichend große Bandbreite der Empfangsspulen notwendig.

1.4.2.3 Phasenkodierung

Die Kodierung der y -Komponente erfolgt über die Phase des Signals. Dafür wird zwischen Anregungspuls und Signalauslese ein Gradient $G_y = \frac{\partial B}{\partial y}$ mit der Dauer T_y in y -Richtung angelegt. Dieser führt zu einer Dephasierung der Magnetisierung entlang der y -Achse. Nach Ende des Gradienten trägt jedes Spinensemble die Phase

$$\phi(y) = \gamma \cdot G_y \cdot T_y \cdot y. \quad (1.12)$$

Soll ein Bild mit N Pixeln in y -Richtung aufgenommen werden, muss die Signalaufnahme N mal mit unterschiedlichen Gradienten durchgeführt werden. So erhält man bei allen Schritten linear unabhängige Informationen aus denen das Bild rekonstruiert werden kann.

1.4.2.4 Bewegungskodierung

Magnetfeldgradienten können nicht nur zur Verschlüsselung der Ortsinformation eines Spinensembles genutzt werden, sondern auch, um Bewegung in der Phase des Signales zu kodieren.

Wird für die Zeit t ein Magnetfeldgradient G_1 angelegt, führt die Änderung der Larmorfrequenz $\Delta\omega_0$ entlang der Gradientenrichtung für ein Spinensemble am Ort \mathbf{r} zu einem Phasenversatz

$$\phi = - \int_0^t \Delta\omega_0 du = -\gamma \int_0^t G_1(u) \cdot \mathbf{r}(u) du \quad (1.13)$$

gegenüber einem Ensemble im Feld B_0 . Wird das System anschließend durch einen 180° -Puls invertiert und ein identischer Gradient G_2 angelegt, kann dieser Phasenversatz wieder abgebaut werden (vgl. 1.4.1.3). Ändert sich allerdings zwischen den beiden Gradienten die Position eines Spinensembles in Gradientenrichtung, hat es also während G_1 wirkt eine andere Larmorfrequenz als während G_2 , bleibt eine Phasendifferenz bestehen. Es gilt:

$$\Delta\phi = -\gamma G \left(\int_{t_{G_1}} \mathbf{r}(u) du - \int_{t_{G_2}} \mathbf{r}(u) du \right). \quad (1.14)$$

Eine Verschiebung von Volumenelementen innerhalb der Probe wird also in der Phase der Magnetisierung kodiert.

1.4.2.5 Bewegungssensitive Spinecho-Echo-Planar-Imaging-Sequenz

Die Messungen im Rahmen dieser Arbeit wurden mit einer bewegungssensitiven Spinecho-Echo-Planar-Imaging-Sequenz (SE-EPI) durchgeführt die von Dr. Jürgen

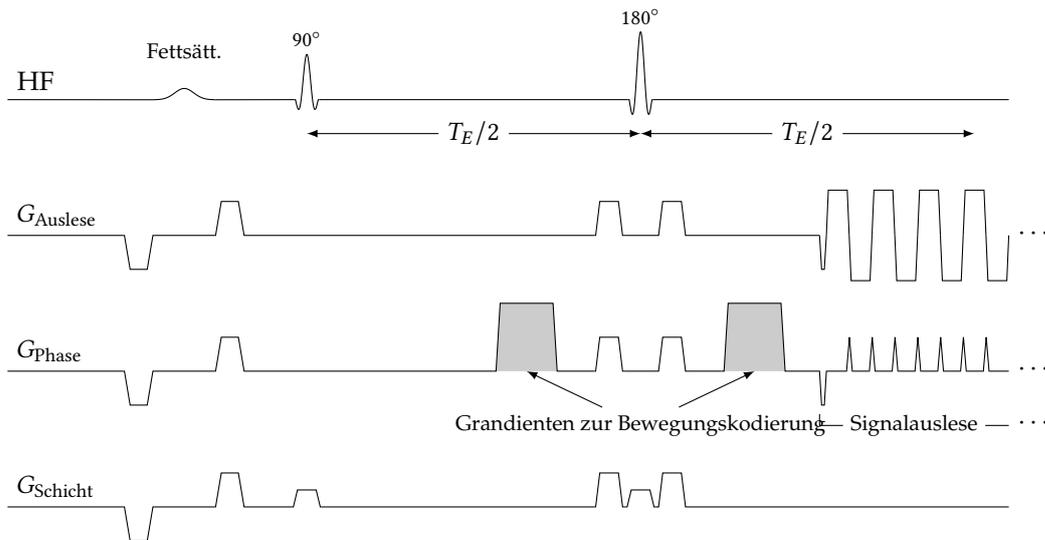


Abbildung 1.11: Spinecho-EPI-Sequenz.

Nach einem Anregungspuls wird durch einen Inversionspuls ein Spinecho erzeugt. Während des Spinechos erfolgt die Ortskodierung durch einen Gradientenzug. Um den Inversionspuls sind zwei Gradienten zur Bewegungskodierung platziert. Um Artefakte zu vermeiden wird vor Beginn der Sequenz ein Fettsättigungspuls geschaltet und symmetrisch um diesen und den Inversionspuls Crushergradienten in alle Raumrichtungen. [57]

Finsterbusch programmiert und zur Verfügung gestellt wurde [60]. Eine SE-EPI kann eine gesamte Schicht mit nur einem einzigen Anregungspuls aufnehmen, so dass die Aufnahmezeit sehr kurz ist. Die Funktionsweise ist in Abb. 1.11 erklärt: Nach Anregungspuls wird ein 180° -Puls geschaltet, der zur Zeit T_E ein Spinecho erzeugt. während des Spinechos, das mit T_2^* zerfällt, wird gleichzeitig eine Reihe von alternierenden Gradienten in Ausleserichtung geschaltet, die gleichzeitig einen Zug von Gradientenechos erzeugen und die Frequenzkodierung vornehmen. Zwischen den einzelnen Echos werden jeweils Gradienten in eine andere Raumrichtung zur Phasenkodierung angelegt.

Um Artefakte zu vermeiden, die durch die unterschiedlichen Larmorfrequenzen von Fett und Wasser entstehen, wird vor dem Anregungspuls ein Fettsättigungspuls geschaltet. Um eine evtl. noch verbleibende Transversalmagnetisierung zu unterdrücken, werden um den Fettsättigungspuls sowie um den Inversionspuls sog. Crushergradienten in jede Raumrichtung angelegt.

Zur Bewegungskodierung befindet sich ein trapezförmiger Gradient auf jeder Seite des Inversionspulses (vgl. Abschnitt 1.4.2.4) [61]. Die Raumrichtung dieser beiden Gradienten bestimmt auch die Richtung der Bewegungskodierung. Eine ausführlichere Beschreibung findet sich in [57].

1.5 Das menschliche Gehirn

In diesem Kapitel wird ein kurzer Überblick über den anatomischen Aufbau, als auch über die mechanischen Eigenschaften und Grundlagen der Funktion des menschlichen Gehirnes gegeben. Detaillierter Informationen sind in Lehrbüchern wie [28, 62]

1.5.1 Anatomie des menschlichen Gehirns

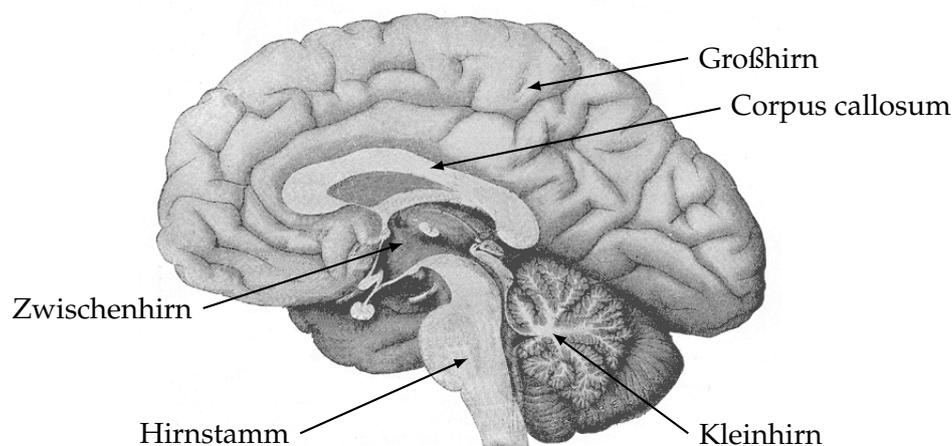


Abbildung 1.12: Die wichtigsten Strukturen des menschlichen Gehirns. Nach [62]

Das Gehirn bildet gemeinsam mit dem Rückenmark das Zentrale Nervensystem. Es kann in vier Hauptteile unterteilt werden (Abb. 1.12):

- Der Hirnstamm verbindet das Gehirn mit dem Rückenmark
- Das Kleinhirn (Cerebellum)
- Das Zwischenhirn (Diencephalon) in der Mitte des Gehirns
- Das Großhirn (Cerebrum), das aus den beiden Hemisphären besteht, die durch das Corpus callosum verbunden sind.

Das Großhirn besteht aus zwei Hälften, den Hemisphären, die durch einen dicken Nervenstrang, den Corpus callosum verbunden werden. Den äußeren Bereich des Großhirns bildet die Großhirnrinde, eine gefaltete Struktur bestehend aus Gyri (Erhöhungen) und Sulci (Vertiefungen), was ihre Oberfläche vergrößert. Die Großhirnrinde wird aus Nervenzellkörpern gebildet, die für Signalverarbeitung zuständig sind (Graue Substanz). Graue Substanz findet sich neben der Großhirnrinde auch tiefer im Großhirn in Form von sog. Nuklei, sowie im Zwischenhirn und

im Kleinhirn vor. Unterhalb der Großhirnrinde befindet sich die Weiße Substanz. In dieser verlaufen Leitungsbahnen und Nervenfasern, die für den Signaltransport zwischen den Nervenzellkörpern der Grauen Substanz zuständig sind. Die namensgebende weiße Färbung entsteht durch die Myelinscheiden, einer Isolationschicht um die Nervenfasern, sowie Gliazellen, die unterschiedliche Aufgaben, wie das Stützen und die Versorgung der Nervenzellen haben.

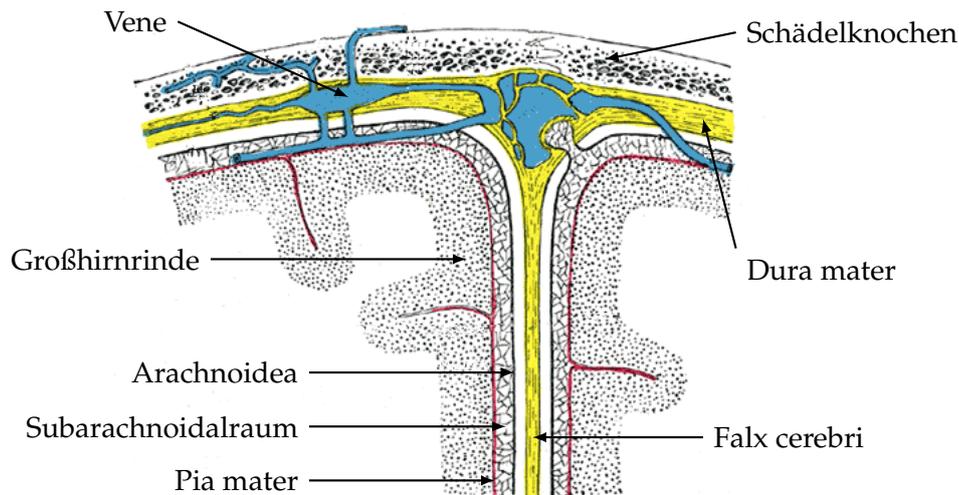


Abbildung 1.13: Die Hirnhäute.

Zwischen Schädelknochen und Gehirn befinden sich drei Hirnhäute und der mit Liquor cerebrospinalis gefüllte Subarachnoidalraum, der das Gehirn in einem Flüssigkeitspolster einfasst. Nach [62]

Eingefasst ist das Gehirn in ein System von drei Meningen (Hirnhäuten) 1.13. Die äußerste Schicht bildet die Dura mater, eine feste Bindegewebsschicht. Sie ist fest mit dem Schädel verbunden und bildet die Falx cerebri, die die Hemisphären voneinander trennt. Die innerste Schicht bildet die Pia mater, einer weichen Bindegewebsschicht, die der Oberfläche des Gehirns folgt und fest mit ihr verbunden ist. Dazwischen befindet sich die Arachnoidea. Diese dünne Membran folgt, wie auch die Dura mater, nicht der Oberfläche des Gehirns. Sie ist über den Subarachnoidalraum mit der Pia mater verbunden. Er wird von Zügen von Kollagenfasern, den Trabekeln, durchzogen, die die Pia mater mit der Arachnoidea verbinden. Gefüllt ist er mit Liquor cerebrospinalis, so dass das Gehirn von einem Flüssigkeitspolster umgeben ist, dass es gegen Erschütterungen schützt [63]. Gebildet wird der Liquor cerebrospinalis in den Ventrikeln, einem System aus vier Hohlräumen innerhalb des Gehirns, von wo aus er in den Subarachnoidalraum zirkuliert, wo er wieder resorbiert wird. Die mit ca. 30 ml gefüllten Ventrikel stabilisieren das Gehirn von innen. Im Subarachnoidalraum zirkulieren etwa 120 ml Liquor cerebrospinalis. Neben einem Schutz gegen Erschütterungen sorgt dieses Flüssigkeitspolster dafür,

dass das Gewicht, mit dem das Gehirn gegen den Schädelknochen drückt von ungefähr 1500 g auf ca. 50 g reduziert wird [64].

1.5.2 Verarbeitung visueller Reize

Die Aufnahme visueller Reize erfolgt zunächst über die Nervenzellen der Netzhaut im Auge. Von dort wird der Reiz auf den Sehnerv weitergegeben, der von den Axonen der Nervenzellen der Retina gebildet wird. Die Sehnerven beider Augen kreuzen sich teilweise im Chiasma opticum und von dort aus verlaufen die Nervenfasern nicht mehr gebündelt zu den seitlichen Kniehöckern, in denen die Informationen vorverarbeitet werden. Anschließend werden sie an die primäre Sehrinde (V1) (Dunkelgelber Bereich in Abb. 1.15) weitergegeben, wo sie nach 50 ms bis 80 ms ankommen. Dabei reagieren unterschiedliche Bereiche in der primären Sehrinde auf unterschiedliche Orientierungen, Farben und Frequenzen des optischen Signales. Über die folgenden etwa 100 Millisekunden erfolgt eine Verarbeitung des Signales in den weiteren Bereichen der Sehrinde, die an das V1 angrenzen (Hellgelber Bereich in Abb. 1.15). Dort werden abstraktere Verarbeitungsschritte vorgenommen. Dabei wird zwischen dem temporalen (rot) und dem parietalen Strom (blau) unterschieden. Der temporale Strom ist für die Erkennung von Objekten, der parietale für Bewegung und Position zuständig. Genauere Beschreibungen finden sich in Lehrbüchern wie [28, 62].

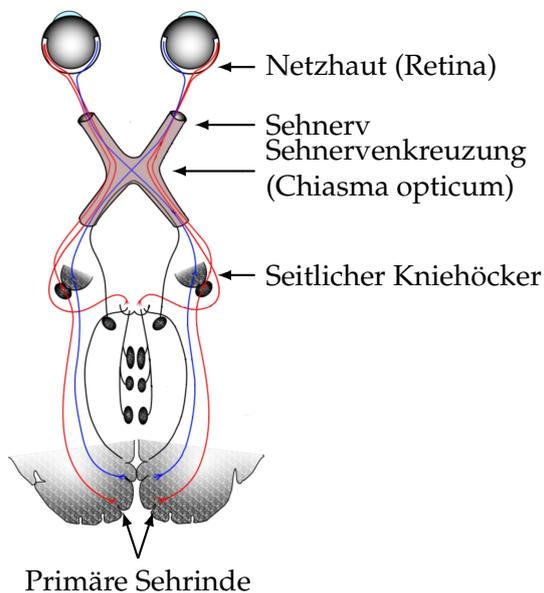


Abbildung 1.14: Aufnahme visueller Reize. Optische Reize werden zunächst über die Sehzellen im Auge aufgenommen und an die Nervenzellen der Retina, deren Axonen den Sehnerv bilden, weitergegeben. Die Sehnerven beider Augen kreuzen sich teilweise im Chiasma opticum und verlaufen von dort zu den seitlichen Kniehöckern und enden in der primären Sehrinde am Hinterkopf. Nach [62]

1.5.3 Mechanische Eigenschaften

Die Messung mechanischer Eigenschaften von Gehirngewebe ist ein seit mehreren Jahrzehnten aktives Forschungsgebiet. In den 1950er Jahren wurden erste Versu-

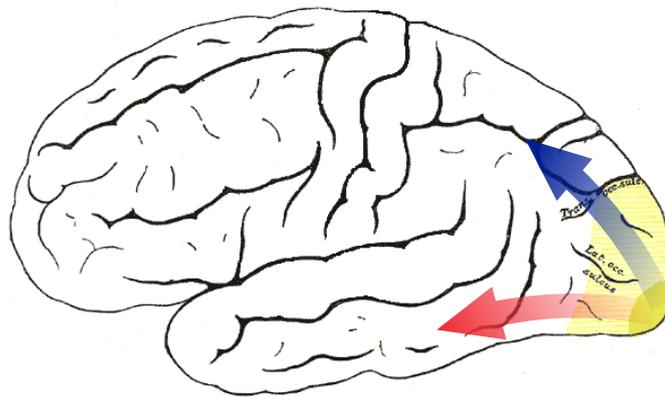


Abbildung 1.15: Verarbeitung visueller Reize in der Großhirnrinde.

Die erste Verarbeitung visueller Reize findet in der primären Sehrinde (dunkelgelb statt), wo zunächst Farbe, Orientierung und Frequenz des Signales erfasst werden. Anschließend finden in angrenzenden Bereichen eine komplexere Verarbeitungsschritte statt. Entlang des temporalen Stromes (rot) findet Objekterkennung, entlang des parentalen Stromes (blau) Erkennung von Bewegung und Position statt. Nach [62]

che an Säugetieren durchgeführt [65]. Eine Übersicht über die ersten Ergebnisse wurde von Ommaya publiziert [66]. Erste In-vitro-Experimente an menschlichem Gewebe wurden 1969 von Fallenstein [67] und 1970 von Galford und McElhaney [68] durchgeführt.

In den folgenden Jahren wurde eine Vielzahl an Studien an Menschen und Tieren durchgeführt. Ein ausführlicher Überblick darüber findet sich in den Übersichtsbeiträgen von Chatelin und Cheng [69, 70]. Die dabei gemessenen Parameter unterscheiden sich dabei jedoch um mehrere Größenordnungen. Das ist darauf zurückzuführen, dass bei unterschiedlichen experimentellen Ansätzen verschiedene Größen, wie der Schub-, Elastizitäts- oder Kompressionsmodul, deren Zusammenhang nicht eindeutig ist, sondern vom zugrunde gelegten Materialmodell abhängt. Unumstritten ist jedoch, dass Gehirngewebe ein viskoelastische Material ist, dass nicht-lineares Verhalten aufweist, so ist z.B. der Schubmodul frequenzabhängig [69], es nahezu inkompressibel ist [71] und ungefähr die Dichte von Wasser hat [72] (Vgl Tab. 1.2).

Gewebe	Dichte [g/cm ³]
Dura mater	1,133
Pia Mater & Arachnoidea	1,171
Liquor cerebrospinalis	1,007
Graue/Weiße Substanz	1,081

Tabelle 1.2: Dichte unterschiedlicher Gewebearten im Gehirn [72]

Hochinvasive Messmethoden, wie z.B. Rheometrie am offenen Gehirn [73, 74] sind sowohl für diagnostische als auch für Forschungszwecke wenig praktikabel. Auch in-vitro-Messungen haben ihre Grenzen, da sich die Eigenschaften von Ge-

webe nach dem Tod drastisch ändern [75]. Mit der Magnetresonanz-Elastografie (MRE) wurde in den 1990er Jahren eine nicht-invasive Methode zur Untersuchung mechanischer Eigenschaften von Gewebe entwickelt [76]. Dabei wird die Ausbreitung von Scherwellen mittels MR-Phasenbildgebung (vgl. 1.4.2.4) gemessen. Die MRE stellt immer noch ein aktives Forschungsgebiet dar. Einen Überblick über verschiedene Anwendungen findet sich in [77] und [78]. Diese Technik wird auch zur Untersuchung von Gehirngewebe benutzt [79, 80], wobei die Einkopplung der Scherwellen auf unterschiedliche Art erreicht wird, z.B. über ein Mundstück [81, 82], die Liege des MR-Tomografen [83] oder den Pulsschlag der Blutgefäße im Kopf [84]. Einen anderen Zugang zu den mechanischen Eigenschaften von Hirngewebe bietet MR-Rheologie, auf die im folgenden genauer eingegangen wird.

1.5.3.1 Magnetresonanz-Rheologie

Im Rahmen der Lorentzkraftbildgebung werden kleine Gewebeverschiebungen gemessen, die durch eine makroskopische Bewegung des Kopfes verstärkt werden. Durch eine solche Bewegung können allerdings wiederum Gewebeverschiebungen entstehen, die Ihren Ursprung nicht in einem elektrischen Strom haben. Diese Effekte müssen voneinander getrennt werden. Der Ansatz, durch Bewegungen induzierte Verschiebungen des Hirngewebes mittels bewegungssensitiver MR-Phasenbildgebung zu messen, ist bereits in anderem Zusammenhang bekannt. Dabei handelt es sich um ein In-Vivo-Relaxationsexperiment mittels einer Methode, die Magnetresonanz-Rheologie (MRR) genannt wird [56, 57, 85–88]. Die zugrundeliegende Idee ist es, das Deformationsverhalten des Gehirngewebes nach einer Beschleunigung zu betrachten. Daher leitet sich der Name der Methode ab: Die Rheologie beschäftigt sich mit dem Fließ- und Deformationsverhalten von Materie. Im Folgenden wird das Grundprinzip anhand eines Gedankenexperimentes genauer beschrieben, das in Abb. 1.16 illustriert wird.

Das Gehirn ist im harten Schädel (dunkelblau) eingefasst. Hier dargestellt in Form von zwei Volumenelementen (hellblau und grün) ist es viskoelastisch an den Schädel gekoppelt - dargestellt in Form einer Kopplung über eine Feder und einen Dämpfer. Ruht der Kopf, befindet sich das Gehirn in einem Gleichgewichtszustand, der zum Einen von der Gravitationskraft F_G und zum Anderen von den inneren Rückstellkräften des Gewebes F_I , die in diesem Modell von Federkonstanten und Viskosität der Dämpfer abhängen, die die mechanischen Eigenschaften des Gewebes darstellen, bestimmt wird. Dieser Gleichgewichtszustand kann nun durch eine Beschleunigung gestört werden. Hier dargestellt ist eine Beschleunigung in Form eines freien Falles. In diesem Fall wirkt für die Dauer des Falles die Gravitationskraft F_G nicht mehr auf den Kopf. Das Gehirn relaxiert in einen neuen Gleichgewichtszustand, der nur noch von den inneren Rückstellkräften des Gewebes ab. Sowohl der neue Gleichgewichtszustand, als auch die Dynamik der Relaxation werden von den inneren Rückstellkräften bestimmt. Die Trajektorien jedes einzelnen Volumenelementes können mittels einer bewe-

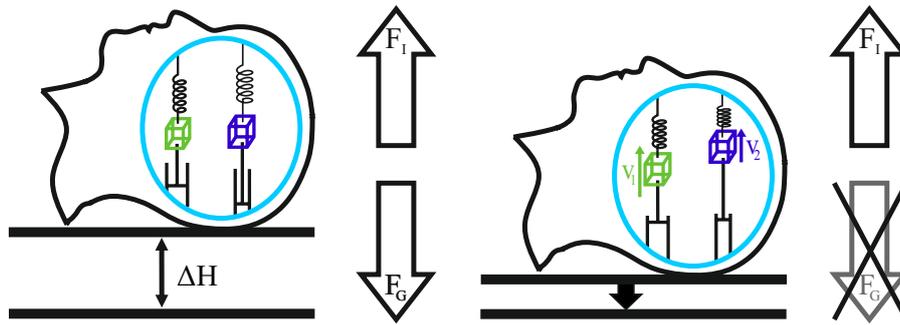


Abbildung 1.16: Relaxationsexperiment am Gehirn.

Ruht der Kopf (links dargestellt), befindet sich das Gehirn, hier dargestellt in Form von zwei Volumenelementen (hellblau und grün), die über Federn und Dämpfern an den harten Schädel (dargestellt in dunkelblau) gekoppelt sind, in einem Gleichgewichtszustand aus inneren Rückstellkräften F_1 und Gravitationskraft F_G .

Wir der Kopf nun einer Beschleunigung ausgesetzt, wird dieser Gleichgewichtszustand gestört. Rechts dargestellt ist eine Beschleunigung in Form eines freien Falles. In diesem Fall entfällt für die Dauer des Falles effektiv die Gravitationskraft und das Gewebe geht in einen neuen Gleichgewichtszustand über. Dieser neue Gleichgewichtszustand und die Trajektorie der Volumenelemente beim Übergang in diesen Zustand werden von den inneren Rückstellkräften F_1 bestimmt. Nach [56]

gungssensitiven MRT-Sequenz, wie sie in Abschnitt 1.4.2.4 beschrieben wird, gemessen werden.

In dem beschriebenen Beispiel wurden Verschiebungen des Hirngewebes durch einen freien Fall induziert. Zu einer Änderung des beschriebenen Kräftegleichgewichtes im Gewebe kommt es aber auch bei jeder anderen Form von Beschleunigung, die auf den Kopf wirkt. Das Kräftegleichgewicht während der Beschleunigung und damit auch die Trajektorie jedes einzelnen Volumenelementes hängt also nicht nur von den viskoelastischen Eigenschaften des Gewebes ab, sondern auch von der applizierten Beschleunigung.

Basierend auf diesen Kenntnissen, wurden die Bewegungsprofile für die Lorentzkraft-Bildgebung so gewählt, dass die elektrisch induzierten Verschiebungen nicht von Beschleunigungskräften überlagert werden.

2 Methode und Aufbau

2.1 Aufbau

Im Folgenden wird der entwickelte Prototyp vorgestellt, der benutzt wurde, um die Bewegung im Tomographen zu induzieren.

2.1.1 Prototyp

Da der Prototyp im Tomographen betrieben wird, musste auf das Verwenden ferromagnetischer Materialien verzichtet werden. Paramagnetisches Material sollte nur außerhalb der Tomographenröhre verwendet werden und nicht bewegt werden, um die Feldhomogenität des Tomographen nicht zu stören. Da die induzierte Bewegung aber möglichst genau kontrolliert werden soll, wurde bei der Konstruktion Wert auf eine hohe Steifigkeit bei gleichzeitigem Vermeiden von starken Schwingungen auf dem System und möglichst geringe Trägheitsmomente geachtet. Um das zu erreichen, besteht die Konstruktion hauptsächlich aus Vierkantrohren aus glasfaserverstärktem Kunststoff (GFK), sowie Aramidlaminaten.

Der entwickelte Prototyp ist in Abb. 2.1 dargestellt. Er besteht aus einer Liege, die auf die Tomographeliege aufgelegt wird. Die Auflagefläche der Liege besteht aus GFK-Rohren, die am Fußende zwischen zwei Aluminiumplatten und am Kopfende mit einem Halbzylinder aus Aramidlaminat, auf dem der Kopf des Probanden ruht, verklebt ist. Seitlich der Auflagefläche verläuft auf jeder Seite jeweils ein GFK-Rohr, das 50 cm über den Halbzylinder hinausragt. Am fußseitigen Ende der Konstruktion verläuft zwischen diesen beiden GFK-Rohren eine Welle, an der zwei Polyesterbänder festgeklemmt sind. Diese verlaufen durch die beiden Rohre, an deren Enden sie jeweils über ein Kugellager aus Zirkondioxid nach oben umgeleitet werden. Dort sind sie an einer Aufhängung befestigt. Wird nun die Welle gedreht, werden die Bänder darauf aufgewickelt, sodass sie effektiv verkürzt werden. Der dabei entstehende Zug wird über die Kugellager nach oben umgelenkt, sodass die Liege am Kopfende angehoben wird. Wird die Welle in entgegengesetzte Richtung gedreht, werden die Bänder wieder entlastet und die Liege sinkt wieder herunter. Die Liege führt also eine Kippbewegung um das Fußende aus. Allerdings beträgt die bewegte Strecke nur wenige Zentimeter bei einer Gesamtlänge der Liege von 2,5 m, so dass der Kopf in guter Näherung eine Translationsbewegung durchführt. Die Welle wird mit einem Schrittmotor bewegt. Um Störungen bei der Bildaufnahme des Tomographen zu vermeiden, wird der Motor außerhalb des Tomographenraumes platziert und greift über einen Bowdenzug untersetzt an der Welle der

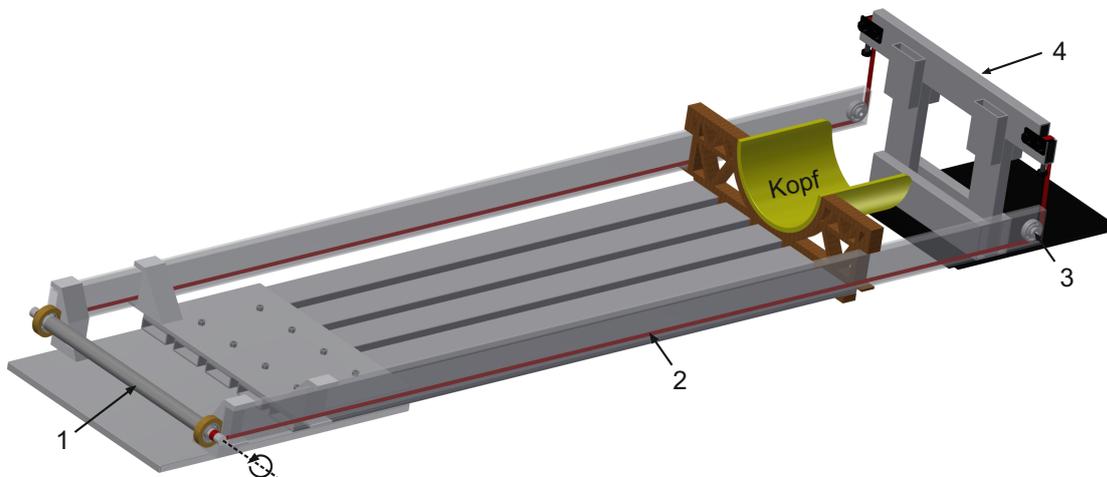


Abbildung 2.1: Prototyp.

Über einen Bowdenzug dreht ein Schrittmotor an einer Welle (1). An der Welle sind Polyesterbänder (2) befestigt, die über Kugellager (3) nach oben an eine feste Aufhängung (4) umgeleitet werden. Werden die Bänder auf der Welle aufgewickelt und damit effektiv verkürzt, bewegt sich der Prototyp am Kopfende nach oben.

Liege an. Der gewünschte Bewegungsablauf kann in der Steuerkarte des Schrittmotors hinterlegt und über einen Triggerpuls ausgelöst werden. Der dafür notwendige Triggerpuls ist in die benutzte Aufnahmesequenz des Tomographen integriert und kann softwareseitig auf den gewünschten Zeitpunkt eingestellt werden.

Unterhalb der Liege befinden sich drei Gummibälge, an denen ein konstanter Überdruck anliegt. So wird zum Einen die Auflagekraft der Liege auf eine größere Fläche verteilt und zum Anderen Schwingungen auf der Liege gedämpft. Dafür befindet sich im Tomographenraum ein Überdruckbehälter, der mit einer Membranpumpe auf konstantem Überdruck gehalten wird und über einen Schlauch mit den Bälgen verbunden ist. Die Höhe des Überdruckes kann an einem Drosselventil am Schlauch nahe den Bälgen eingestellt werden. So wird gleichzeitig vermieden, dass der Überdruck auf den Bälgen Abwärtsbewegungen abbremst. Wird die Liege abwärts bewegt, erhöht sich der Druck auf den dabei komprimierten Bälgen und am Drosselventil wird Luft abgeblasen.

In den Prototypen wurde ein System zur optischen Bewegungsmessung integriert. Damit ist es zum Einen möglich, den genauen Verlauf der Bewegung zu kontrollieren, als auch die Synchronität zwischen Bewegung und Aufnahmesequenz des Tomographen. Zu letzterem Zweck befindet sich im Tomographenraum desweiteren eine Antenne, mit der die HF-Pulse des Tomographen detektiert und gleichzeitig mit dem Signal der optischen Bewegungsmessung auf einem Oszilloskop dargestellt werden können.

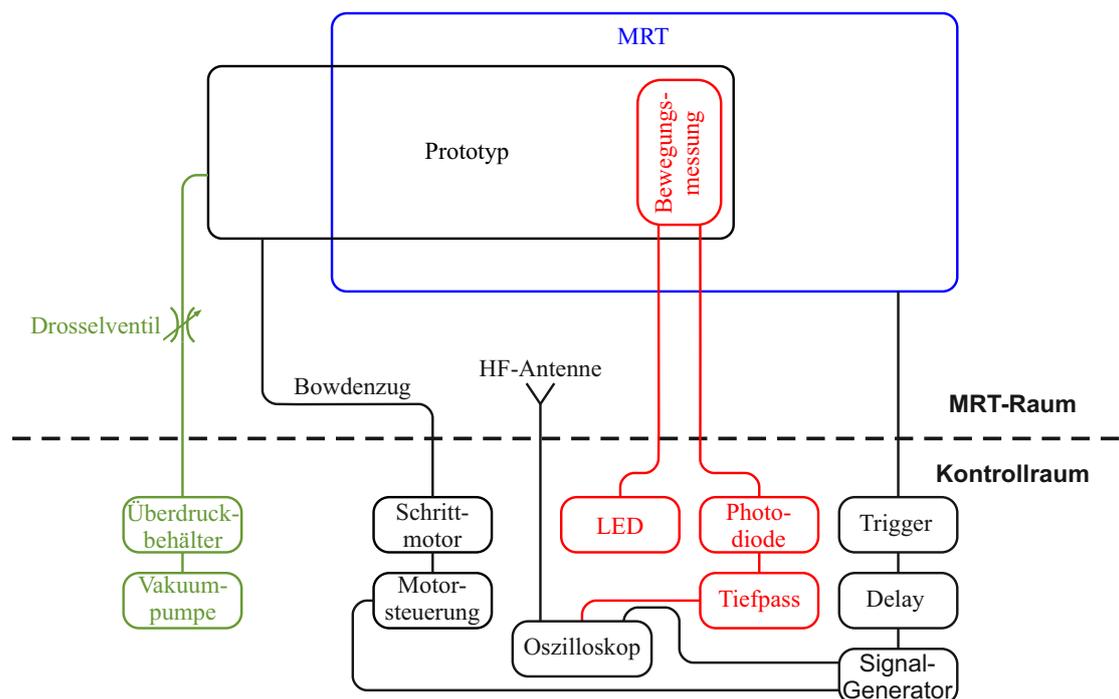


Abbildung 2.2: Schematischer Versuchsaufbau.

Der Prototyp befindet sich innerhalb des MR-Tomographen. Über einen Triggerpuls wird die mit dem Schrittmotor induzierte Bewegung mit der MR-Sequenz synchronisiert (dargestellt in schwarz). Der genaue Verlauf der Bewegung wird optisch überwacht (dargestellt in rot). Um das durch den Schrittmotor aufzubringende Drehmoment zu reduzieren, wird der Prototyp pneumatisch unterstützt (in grün dargestellt).

2.1.2 Optische Überwachung

Die optische Geschwindigkeitsmessung wurde in Form eines Inkrementalgebers realisiert. Zwei übereinanderliegende Gitter werden gegeneinander verschoben. Die Transparenz des aus diesen beiden Gittern bestehenden Systemes ändert sich dabei periodisch mit einer Frequenz proportional zur Geschwindigkeit der Verschiebung. Eines der Gitter bewegt sich mit der Liege des Prototypen, das andere ist ortsfest im Tomographen. Die Relativgeschwindigkeit der Gitter entspricht also zu jedem Zeitpunkt der Geschwindigkeit der Liege selbst. Vom Kontrollraum aus wird Licht von einer Leuchtdiode über einen Lichtleiter und eine Sammellinse aus PMMA¹ auf die Gitter geworfen. Nach dem Durchlaufen der Gitter wird die verbleibende Lichtintensität über einen Konus aus PMMA gesammelt und über einen weiteren Lichtleiter in den Kontrollraum geleitet, wo sie mit einer Photodiode detektiert wird. Zur Rauschreduktion wird das Signal der Photodiode noch über einen Tiefpass mit einer Grenzfrequenz von 50 kHz gefiltert.

Die Gitter bestehen aus einem fotografischen Negativfilm. Es wurde zunächst ein Gitter mit einer Liniendicke von 0,7 mm auf weißem Papier ausgedruckt. Dieses Gitter wurde anschließend zur weiteren Verkleinerung analog abfotografiert und ein Ausschnitt des Negativfilmes als Gitter verwendet. Um die Verzeichnung gering zu halten, wurde zum Fotografieren eine Linse mit einer Brennweite von 135 mm gewählt. Um das Rauschen gering zu halten wurde ein Film mit einer geringen Lichtempfindlichkeit von ISO 25 verwendet[89].

Zur Bestimmung der Gitterkonstanten wurde das Gitter unter einem Lichtmikroskop vermessen. Abb. 2.3 zeigt eine Aufnahme des Gitters unter dem Mikroskop. Es wurde die Länge von zehn Gitterdurchläufen gemessen. Diese beträgt $(8,25 \pm 0,05)$ Skalenteile, wobei 5 Skalenteile $1,00 \pm 0,05$ mm entsprechen. Damit ergibt sich eine Gitterkonstante von $g = 0,1655 \pm 0,0009$ mm.

Um den Umrechnungsfaktor zwischen einem Gitterdurchläufen und Motorschritten zu berechnen, wurde die Liege um 800 Schritte des Schrittmotors angehoben und dabei die Anzahl der Gitterdurchläufe gezählt. Die zurückgelegte Strecke ergibt sich dann als Produkt der Anzahl der Durchläufe mit der Gitterkonstante g . Geteilt durch die 800 Schritte erhält man die Strecke pro Schritt. Es wurden 122 Gitterdurchläufe gemessen, damit ergibt sich eine Strecke von $s_g = 122 \cdot g/800 = 0,0252$ mm/Schritt.

Das Gitter befindet sich allerdings nicht am Kopf, sondern einige Zentimeter entfernt. Da die Liege eine Kippbewegung durchführt, bewegen sich Gitter und Kopf also leicht unterschiedlich. Der Abstand des Mittelpunktes des Kopfes vom Drehpunkt beträgt $d_k 165 \pm 2$ cm, der Abstand des Gitters vom Drehpunkt $d_g 195 \pm 2$ cm. Nach dem Strahlensatz ergibt sich damit für die Position des Kopfes ein Umrechnungsfaktor von $s_k = s_g \cdot d_k/d_g = 0,021 \pm 0,002$ mm.

¹Polymethylmethacrylat

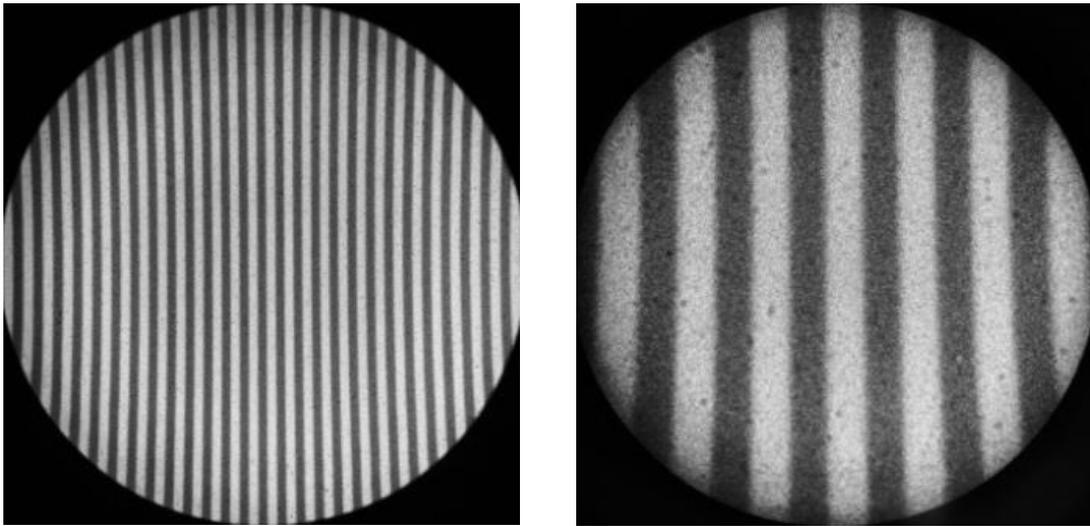


Abbildung 2.3: Vergrößerte Abbildung des Gitters.

Die beiden Bilder zeigen mit einem Lichtmikroskop unterschiedlich stark vergrößerte Aufnahmen des Gitters. Auf dem rechten Bild ist zu erkennen, dass der Übergang zwischen hellen und dunklen Bereichen nicht diskret ist. Die Verzerrung der Bilder wird durch die Linsen des Mikroskopes verursacht und entspricht nicht der tatsächlichen Form des Gitters.

2.1.2.1 Auswertung der optischen Überwachung

Die Geschwindigkeit des Kopfes ist proportional zur Frequenz des Signales des Gitters. Dieses ist periodisch und ähnelt einem Sinussignal, ist tatsächlich allerdings deutlich komplexer. Es ergibt als abschnittsweise Faltung der beiden gegeneinander verschobenen Gitter. Eine genaue Beschreibung dieses Signales ist nicht trivial. Die Ableitung der Geschwindigkeit erfolgt deswegen diskret über den zeitlichen Abstand der Nulldurchgänge des gemessenen Signales.

Da das Signal der Photodiode trotz vorheriger Tiefpassfilterung noch stark verrauscht ist, wird das Signal zunächst durch einen Savitzky-Golay-Filter, ein Filter, basierend auf polynomialer Regression, geglättet [90]. An das geglättete Signal wird eine Spline dritter Ordnung angepasst. Das Signal ist mit einem nicht konstanten Offset versehen, der korrigiert werden muss. Dafür werden jeweils die Minima und die Maxima der Spline, die analytisch berechenbar sind, miteinander verbunden. Für jede Halbperiode wird der Mittelpunkt dieser Verbindungslinien als Baseline betrachtet. Der zeitlich Abstand Δt_i zwischen zwei Schnittpunkten der Spline mit der Baseline werden zur Berechnung der Geschwindigkeit benutzt. Mit den in Abschnitt 2.1.2 angegebenen Größen ergibt sich die Geschwindigkeit des Kopfes für dieses Zeitfenster als

$$v_i = \frac{1}{2} g \frac{d_k}{d_g} \Delta t_i. \quad (2.1)$$

Grafik 2.4 zeigt exemplarisch das Ableiten der Geschwindigkeit aus einem solchen Datensatz.

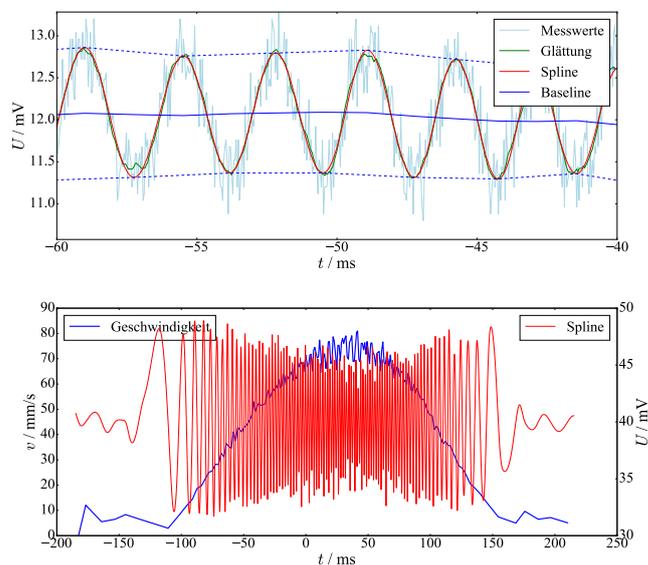


Abbildung 2.4: Rekonstruktion des Geschwindigkeit.

Oben ist das Anpassen der Spline an einem Ausschnitt des Datensatzes dargestellt. Das Signal der Photodiode (hellblau) wird geglättet (grün). Eine angepasste Spline (rot) erlaubt es, die Lage der Maxima und Minima zu bestimmen. Diese werden jeweils miteinander verbunden. Der Mittelwert dieser Verbindungslinien liefert die Baseline (blau). Die Länge Δt_i einer Halbperiode ergibt sich als Abstand zweier benachbarter Schnittpunkte der Spline mit der Baseline.

Unten ist die Spline für den gesamten Datensatz zu sehen (rot), sowie die daraus abgeleitete Geschwindigkeit (blau).

2.2 Erfassen der Dynamik

Sowohl bei der Lorentzkraft-Bildgebung als auch bei der MR-Rheologie werden dynamische Prozesse untersucht. Mittels der benutzten SE-EPI-Sequenz kann allerdings nur ein sehr kleines Zeitfenster betrachtet werden, das über den Abstand der beiden bewegungskodierenden Gradienten bestimmt wird (vgl. 1.4.2.4) und üblicherweise 10 ms bis 20 ms beträgt. Es werden nur Gewebeverschiebungen in der Phase kodiert, die zwischen Anfang des ersten und Ende des zweiten Gradienten auftreten. Um trotzdem die Dynamik der untersuchten Effekte zu erfassen, kann das Experiment mehrfach wiederholt werden, und dabei die Aufnahmesequenz relativ zur Dynamik verschoben werden und diese damit abgetastet und so eine Zeitreihe aufgenommen werden. Um den relativen Versatz von Sequenz und Bewegung zu beschreiben, wurde der Parameter τ definiert. Er kann für die Lorentzkraft-Bildgebung und die MR-Rheologie ähnlich definiert werden.

Im Rahmen der Lorentzkraft-Bildgebung wurde die Verarbeitung eines optischen Reizes untersucht. Dafür wurde in einem abgedunkelten Raum ein kurzer Lichtpuls auf das Auge gegeben. τ wurde definiert als der zeitliche Abstand zwischen dem Beginn des optischen Reizes und dem Ende des zweiten bewegungskodierenden

den Gradienten. Für $\tau = 0$ liegt der Beginn des Reizes also am Ende des zweiten Gradienten und es kann kein Einfluss des Stimulus mehr in der Phase kodiert werden. Mit steigendem τ wandert der Beginn des Reizes relativ zur Sequenz nach vorne und so kann die Dynamik der Reaktion auf den Stimulus erfasst werden. In der MR-Rheologie wird die Gewebeverschiebung nach einer Beschleunigung gemessen. In diesem Fall wurde τ als die Zeitspanne zwischen dem Ende des zweiten Gradienten und dem Beginn der Beschleunigung definiert.

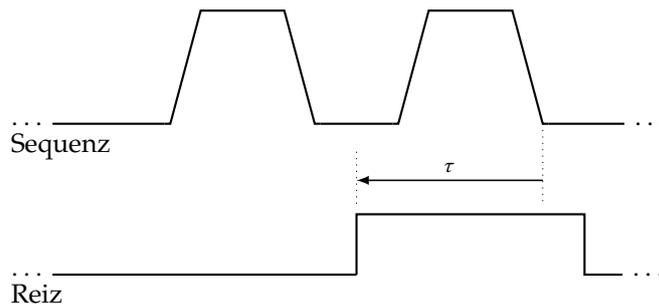


Abbildung 2.5: Definition von τ
 τ ist definiert als der Abstand zwischen dem Ende des zweiten Bewegungskodierenden Gradienten und dem Beginn des Reizes.

2.3 Datenverarbeitung

Alle betrachteten MR-Daten, sowohl die Amplituden- als auch die Phasendaten lagen im Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)-Format vor. Dieses besteht aus einem 12 bit großen Bilddatensatz und einem Header, der zusätzliche Informationen, wie Aufnahmeparameter und Patientendaten enthält. Die weitere Verarbeitung der Daten erfolgte mit ImageJ, einem Programm zur Bildbearbeitung [91, 92], sowie einem von Sebastian Theilenberg geschriebenen und nach eigenem Bedarf angepassten und erweiterten Python-Paket [93].

Abb. 2.6 zeigt anhand eines Bildsatzes exemplarisch die grundlegend Schritte der Bildverarbeitung. Links ist ein mit der SE-EPI-Sequenz aufgenommenes Amplitudenbild eines Schnittes durch das Gehirn oberhalb des Ventrikelsystems dargestellt (2.6a). Die Luft außerhalb des Kopfes trägt kein Signal. In der Mitte (2.6b) ist das zugehörige Amplitudenbild dargestellt. Für den signalfreien Bereich außerhalb des Kopfes ist keine Phase definiert, so dass dort nur Rauschen dargestellt wird. Dieser Bereich wird für die weitere Bearbeitung maskiert. Die Masken wurden anhand des Amplitudenbildes in ImageJ erstellt. Die Phase ist periodisch im Intervall $[0, 2\pi[$ definiert. Wird dieser Bereich innerhalb eines Bildes überschritten, kommt es zu Phasensprüngen, Werte $2\pi + \delta$ werden identisch zu δ dargestellt. Im Bild äußert sich das in Form eines harten Überganges von Schwarz auf weiß. Diese Phasensprünge können rechnerisch entfernt, unwrapped, werden, indem die Daten in einen Wertebereich gefaltet werden, der ein vielfaches von 2π umfasst. Im Pythonpaket wurde mit dem Quality-Guided- und dem Goldsteinalgorithmus

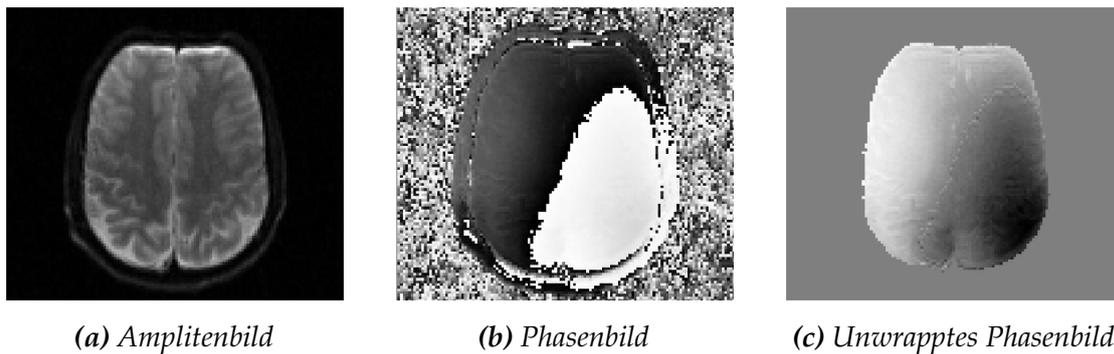


Abbildung 2.6: Exemplarische Amplituden- und Phasenbilder.

Links ist ein mit der SE-EPI-Sequenz aufgenommenes Amplitudenbild eines Schnittes durch das Gehirn dargestellt (2.6a). In der Mitte ist das zugehörige Phasenbild dargestellt. Außerhalb des Kopfes liegt kein Signal vor, so dass keine Phase definiert und damit nur Rauschen zu sehen ist. Da die Phase nur im Intervall $[0, 2\pi[$ definiert ist, führen Werte, die darüber hinausgehen zu einem Phasensprung, der sich im Bild als harter Übergang von schwarz auf weiß äußert (2.6b). Dieser kann herausgerechnet werden, dafür muss aber zunächst das Rauschen außerhalb des Signaltragenden Bereiches maskiert werden (2.6c).

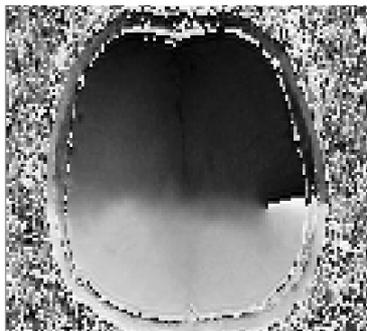


Abbildung 2.7: Nicht unwrappbare Phasendaten.

Bei der Bildrekonstruktion kann es zu nicht geschlossenen Phasensprüngen kommen, die sich nicht artefaktfrei unwrappen lassen.

zwei Methoden zum unwrappen der Phase implementiert [94, 95]. Damit ein Unwrappen der Phase möglich ist, müssen die Phasensprünge geschlossen auftreten. Durch ungeschickte Gewichtung der Signalanteile unterschiedlicher Empfangsspulen im Tomographen, kann es bei der Bildrekonstruktion zu nicht geschlossenen Phasensprüngen, wie in Abb. 2.7 dargestellt, kommen. Solche Phasendaten lassen sich nicht artefaktfrei unwrappen.

2.4 Messparadigma

Wie in Abschnitt 1.3 beschrieben, wurde die Verarbeitung eines optischen Reizes untersucht. Auf die elektrischen Ladungsträger in aktiven Nervenzellen wirkt dabei im Magnetfeld des Tomographen eine Lorentzkraft, die zu einer Verschiebung des Gewebes führt. Durch eine externe Bewegung des Kopfes wird die Lorentzkraft und damit auch die Gewebeverschiebung verstärkt. Die Richtung der

Verschiebung hängt dabei von der Richtung der externen Bewegung ab. Der Stimulus wurde erzeugt, indem im Kontrollraum mittels einer weißen LED ein 80 ms langer Lichtblitz erzeugt wurde, der über drei Lichtleiter in den abgedunkelten Tomographenraum gleitet wurde und dort ein Bild beleuchtete. Das Bild war so nur für die Dauer des Lichtblitzes zu erkennen und stellte so einen gut kontrollierbaren Reiz dar. Das angeleuchtete Bild bestand aus einem Schachbrettartigen Muster, bei dem jedem Feld eine zufällige Farbe zugewiesen wurde (Abb. 2.8). Der Steuerpuls der Diode wurde dabei gemeinsam mit dem Signal der HF-Antenne und dem Signal des Inkrementgebers auf einem Oszilloskop dargestellt, um die Synchronisation von MR-Sequenz, Bewegung und Stimulus kontrollieren und einstellen zu können. Sowohl die Bewegung als auch der Lichtblitz wurden über einen vom Tomographensystem ausgegebenen Triggerpuls ausgelöst, der vor jedem Anregungspuls ausgegeben wird.

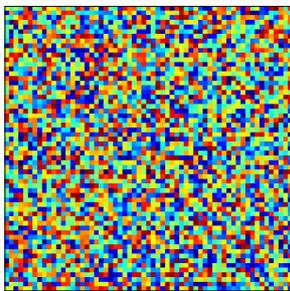


Abbildung 2.8: Das angeleuchtete Schachbrettmuster.
Als Stimulus wurde dieses Muster im abgedunkelten Raum angeleuchtet. Originalgröße: 20 cm · 20 cm

Alle Messungen wurden mit einer Repetitionszeit von acht Sekunden durchgeführt. Dieser Wert ergab sich nach Rückmeldung der Probanden, dass nach dieser Zeit kein Nachleuchten mehr wahrgenommen wurde. Ein optischer Stimulus wurde alternierend bei jeder zweiten Messung appliziert, um so einen Einfluss eventueller Drifteffekte auszuschließen. Um die Dynamik zu erfassen wurden Messungen für mehrere Werte von τ durchgeführt (vgl. Abschnitt 2.2). Für jeden Zeitpunkt wurden dabei insgesamt 20 Messungen, zehn mit und zehn ohne Reiz, durchgeführt. Diese Blöcke mit 20 Messungen wurden nacheinander aufgenommen. Die gesamte Messreihe wurde mit invertiertem Bewegungsprofil wiederholt.

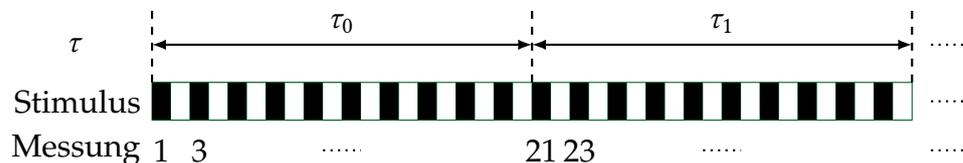


Abbildung 2.9: Messparadigma.

Die Messungen wurden mit einer Repetitionszeit von 8 Sekunden durchgeführt. Auf jede zweite Messung wurde ein Reiz gegeben. Pro Zeitpunkt wurden insgesamt 20 Messungen durchgeführt. Dieses Paradigma wurde jeweils einmal mit einer Bewegung nach oben und einer nach unten durchgeführt.

3 Messungen und Ergebnisse

3.1 Magnetresonanz-Rheologie

Im Rahmen der Lorentzkraft-Bildgebung werden kleine Gewebeverschiebungen, verursacht durch Ladungstrennung im Gewebe untersucht. Wie in Abschnitt 1.5.3.1 beschrieben, kommt es aber auch durch die dafür durch den Prototypen induzierte Bewegung zu Gewebeverschiebungen, die den untersuchten Effekt überlagern. Um diese Störung abschätzen und minimieren zu können, wurde die Reaktion des Gehirngewebes auf unterschiedliche Beschleunigungen untersucht. Dafür wurde jeweils eine geringe Beschleunigung aufwärts eingestellt, deren Einfluss im Weiteren vernachlässigt wird, und anschließend mit Beschleunigungen von $-0,39 \text{ m/s}^2$, $-0,69 \text{ m/s}^2$ und $-1,46 \text{ m/s}^2$ bis zum Stillstand abgebremst. Für jede dieser Einstellungen wurde jeweils eine Zeitreihe (vgl. Abschnitt, 2.2) mit einer Schrittgröße von 10 ms aufgenommen.

Abbildung 3.1 zeigt ein Amplitudenbild der untersuchten Schicht so wie jeweils ein Phasenbild ohne Bewegung und für jede der betrachteten Beschleunigungen. Das Phasenbild ohne Bewegung zeigt einen leichten Gradienten von oben nach unten, der auf eine leichte Inhomogenität des Magnetfeldes zurück zu führen ist. Um den Einfluss der Inhomogenität auf die Bilder mit Bewegung zu eliminieren, wurde dieses Bild von den Anderen subtrahiert. Die Phasenbilder mit Beschleunigung stellen den Zeitpunkt $\tau = 60 \text{ ms}$ dar. Zusätzlich wurde in Abb. 3.2 eine Linie mittig durch die Hemisphären gelegt und die Phase entlang dieser Linie geplottet. Dort sind die größten Verschiebungen zu erkennen. Für die höchste Beschleunigung bildet sich ein deutlicher Kontrast zwischen Rand und Mitte der Hemisphären aus. Mit abnehmender Beschleunigung nimmt dieser Kontrast ab. Im Falle der kleinsten gemessenen Beschleunigung ist der Kontrast verschwunden.

Um das zeitliche Verhalten der Phase zu untersuchen, wurde die Phase jeweils eines Voxels in jeder Hemisphäre (dargestellt in rot und blau in Abb. 3.3a) für jeden Zeitpunkt τ dargestellt. Um den Einfluss der makroskopischen Bewegung auf die Phase zu eliminieren wurde die Differenz zum dem gelb markierten Voxel gebildet. Dieser wurde so gewählt, dass er in der Falx Cerebri auf der Dura Mater liegt, die straff gespannt ist und sich wenig bewegen kann. Die Zeitreihen der Phasendifferenzen sind in Abb. 3.3 dargestellt. Für Beschleunigungen von $0,69 \text{ m/s}^2$ und $1,46 \text{ m/s}^2$ bilden sich deutliche Schwingungen aus. Die Amplitude steigt dabei mit der Beschleunigung. Für die Beschleunigung von $0,39 \text{ m/s}^2$ ist keine Schwingung

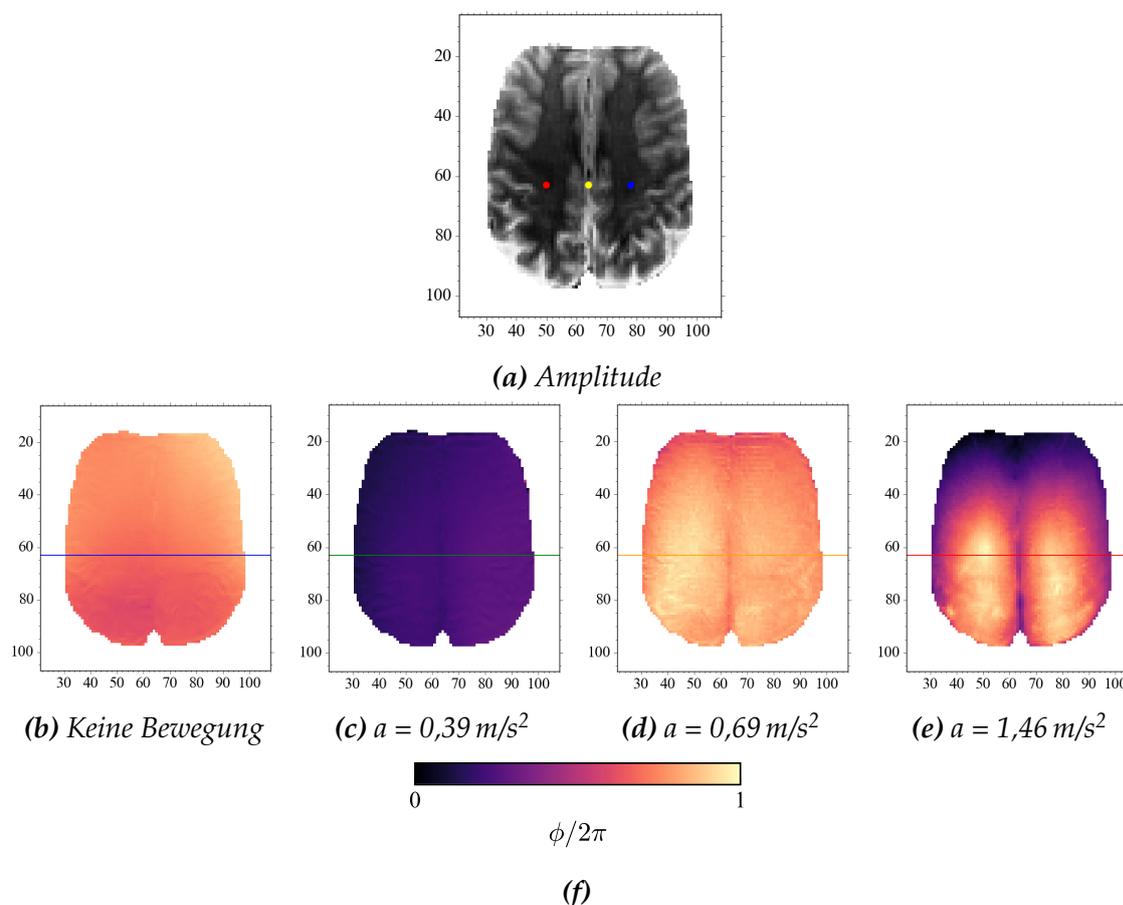


Abbildung 3.1: Oben dargestellt ist ein Amplitudenbild der untersuchten Schicht. Um die Dynamik zu betrachten, wurde die Phase jeweils eines Voxels in jeder Hemisphäre (rot und blau) untersucht. Referenziert wurde auf den gelb markierten Voxel (Abb. 3.2). Darunter dargestellt sind vier Phasenbilder. Eines ohne Bewegung und jeweils exemplarisch eines für jede Beschleunigung. Die dargestellten Phasenbilder entsprechen dem Zeitpunkt $\tau = 60 \text{ ms}$. Durch jedes der Bilder wurde ein Schnitt gelegt und die Phase entlang dieses Schnittes geplottet (Abb. 3.2).

mehr zu erkennen.

3.2 Lorentzkraft-Bildgebung

3.2.1 Messungen bei 1,5 T

Die folgenden Messungen wurden an einem MAGNETOM Avanto Tomographen der Firma Siemens mit einer Feldstärke von 1,5 T an einer 22 Jahre alten Probandin durchgeführt. Anstatt einer zwölfkanaligen Standardkopfspule wurde für die Messung eine einfache Ringspule verwendet, die am Hinterkopf platziert wurde. So ist die Signalintensität, und damit auch das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR), am hinteren Teil des Gehirns, in dem der primäre visuelle Cortex liegt (vgl. 1.5.2) höher.

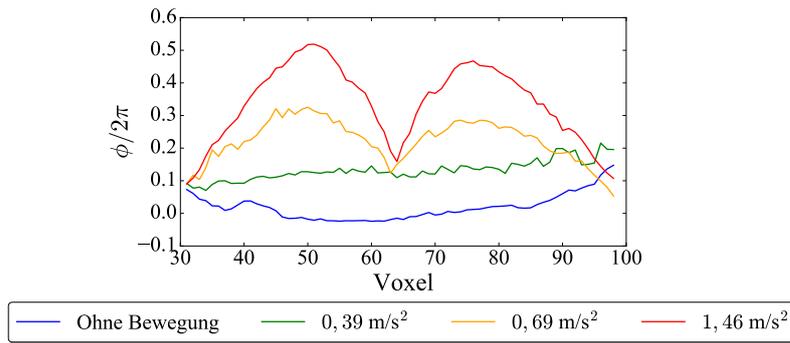


Abbildung 3.2: Schnitte entlang der in Abb. 3.3b-3.1e dargestellten Linien. Mit abnehmender Beschleunigung nimmt auch der Phasenkontrast ab.

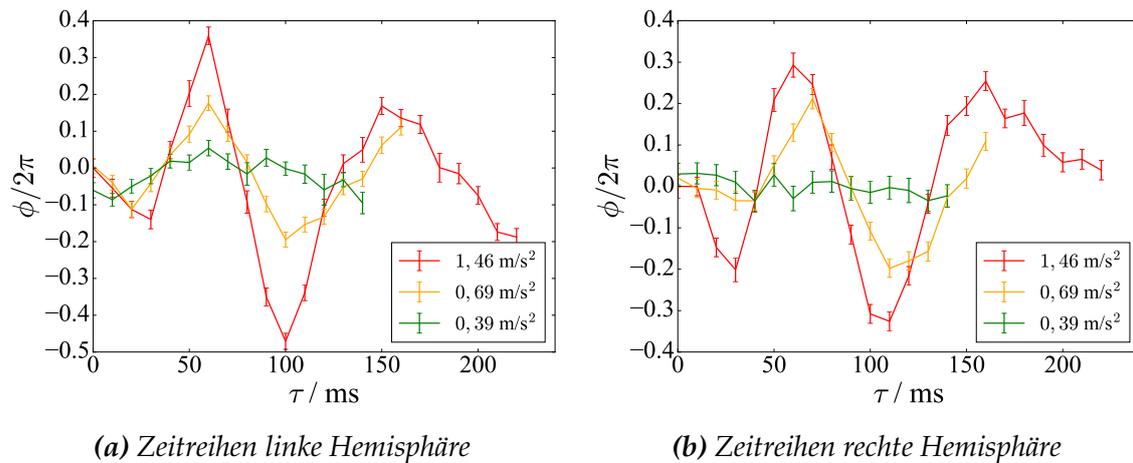


Abbildung 3.3: Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der Phasendifferenz zwischen jeweils einem Voxel in jeder der Hemisphären und einem Voxel in der Falx Cerebri für unterschiedliche Beschleunigungen. Für $a = 1,46 \text{ m/s}^2$ und $a = 0,69 \text{ m/s}^2$ prägen sich deutlich Oszillationen in der Phase aus, die für $a = 0,39 \text{ m/s}^2$ nicht mehr zu erkennen sind.

Dafür nimmt es mit zunehmenden Abstand aus der Antennenebene ab. Außerdem wird so vermieden, dass es bei der Rekonstruktion der Phase zu Artefakten durch die Gewichtung der unterschiedlichen Antennensignale kommt. Abb. 3.5 zeigt drei unterschiedliche Schnitte einer hochaufgelösten, T_1 -gewichteten anatomischen Messung. In jedem der drei Schnitte ist die Lage der jeweils Anderen markiert. Die drei Schnitte wurden so gewählt, dass sie sich in der rechten primären Sehrinde treffen. Auf dem Transversal- und dem Sagittalschnitt ist auch das Abnehmen der Signalintensität nach vorne hin zu erkennen.

Anhand dieser Orientierungsmessung wurde eine Transversalschicht - die in Abb. 3.5 Dargestellte - zur Messung ausgewählt. Das in Abschnitt 2.4 beschriebene Messparadigma wurde jeweils einmal mit Bewegung nach oben und nach unten für die Zeitpunkte $\tau = 60, 70, 80, 90$ und 100 ms durchgeführt. Vor einer weiteren Datenverarbeitung wurde die Bilder zunächst aufeinander registriert, da es durch leichte Bewegungen der Probandin zu leichten Positionsänderungen zwischen den Bildern gekommen ist. Die Bildregistrierung wurde mit FSL durchgeführt,

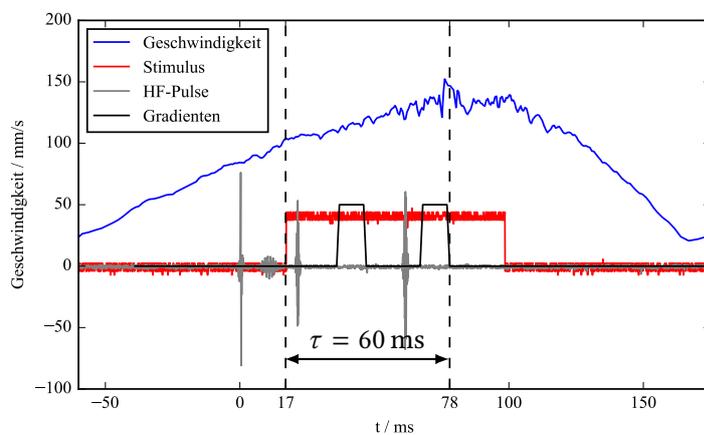


Abbildung 3.4: Geschwindigkeitsmessung mit dem Oszilloskop.

Dargestellt sind die mit dem Oszilloskop aufgenommenen Messwerte. In blau dargestellt ist die aus der optischen Überwachung abgeleitete Geschwindigkeit der Liege. In rot dargestellt ist die Spannungsversorgung der LED, mit der der Stimulus erzeugt wird. Das Signal der HF-Antenne ist in grau dargestellt. Zum Zeitpunkt null beginnt die Sequenz mit einem Sättigungspuls. Es folgen ein Fettsättigungspuls, der Anregungs- und der Inversionspuls. Zusätzlich sind in schwarz die bewegungskodierenden Gradienten eingezeichnet. Die dargestellten Daten wurden bei einer Messung mit $\tau = 60$ ms aufgenommen.

einem am Oxford Centre for Functional MRI of the Brain der University of Oxford entwickelten Softwarepaket zur Darstellung und Verarbeitung von MRT-Daten [96, 97]. FSL stellt mit FLIRT ein Werkzeug zur linearen Bildregistrierung zur Verfügung [98–100]. Die Registrierung kann dabei nur anhand von Amplitudenbildern erfolgen. Für das Registrieren von Phasenbildern müssen zunächst die Amplitudenbilder registriert und anschließend die entsprechenden Transformationen für die Phasenbilder durchgeführt werden. Anschließend wurden alle Phasenbilder unwrapped und anschließend, da es zwischen den Bildern zu einem Offset in der Phase kommen kann, von jedem Bild der Mittelwert der Phase aller Signaltragenden Voxel in diesem Bild subtrahiert. Dafür wurde eine Maske anhand des Referenzbildes für die Registrierung erstellt (dargestellt in Abb. 3.6). Die Maske wurde über einen Schwellwert erstellt, so dass Voxel im vorderen Teil des Kopfes, die aufgrund der Antennencharakteristik ein geringes Signal-Rausch-Verhältnis haben nicht berücksichtigt wurden. Außerdem wurde das Flüssigkeitsgefüllte Ventrikelsystem, in dem sich keine Nervenzellen befinden zusätzlich ausgeschlossen, um einen Einfluss fließenden Liquors auszuschließen.

Im maskierten Bereich wurden die Bilder paarweise subtrahiert. Das erste Bild ohne Reiz von dem ersten mit Reiz, das zweite Bild ohne Reiz von dem Zwei-

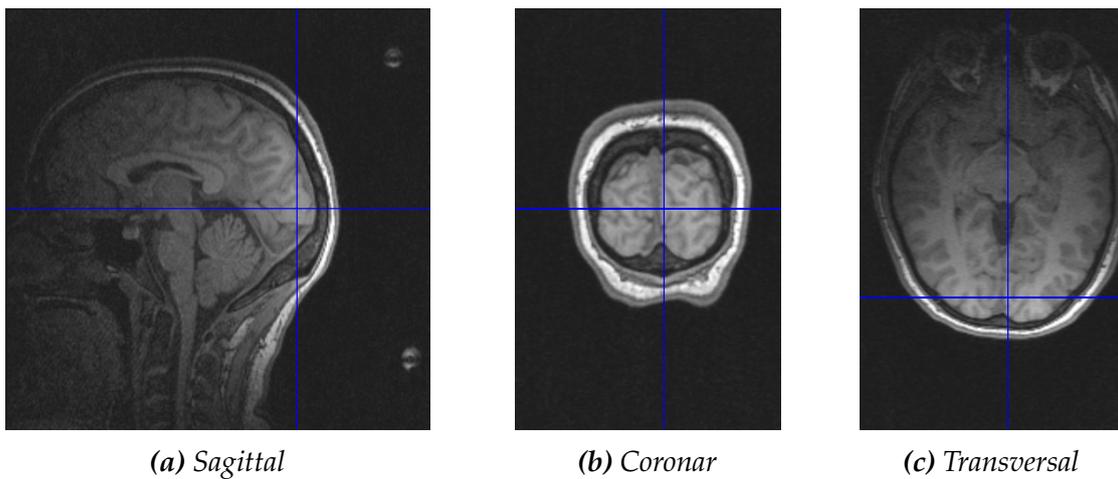


Abbildung 3.5: Hochaufgelöste T1-gewichtete Aufnahme.
Dargestellt sind drei unterschiedliche Schnitte, die sich im rechten primären visuellen Cortex treffen. In jedem Schnitt ist jeweils die Position der beiden anderen Schnitte markiert.

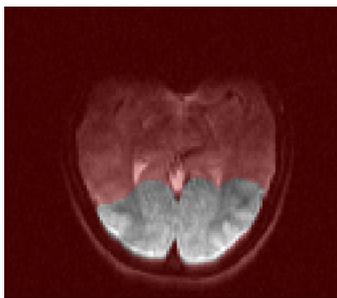


Abbildung 3.6: Die ausgewählte Maske.
Es wurden aufgrund der Antennencharakteristik nur Voxel im hinteren Teil des Kopfes berücksichtigt. Außerdem wurden die Ventrikel ausgeschlossen, da diese keine Nervenzellen enthalten.

ten mit Reiz, usw.. Anschließend wurde der Mittelwert aller so entstandenen Differenzbilder für einen Zeitpunkt erstellt.

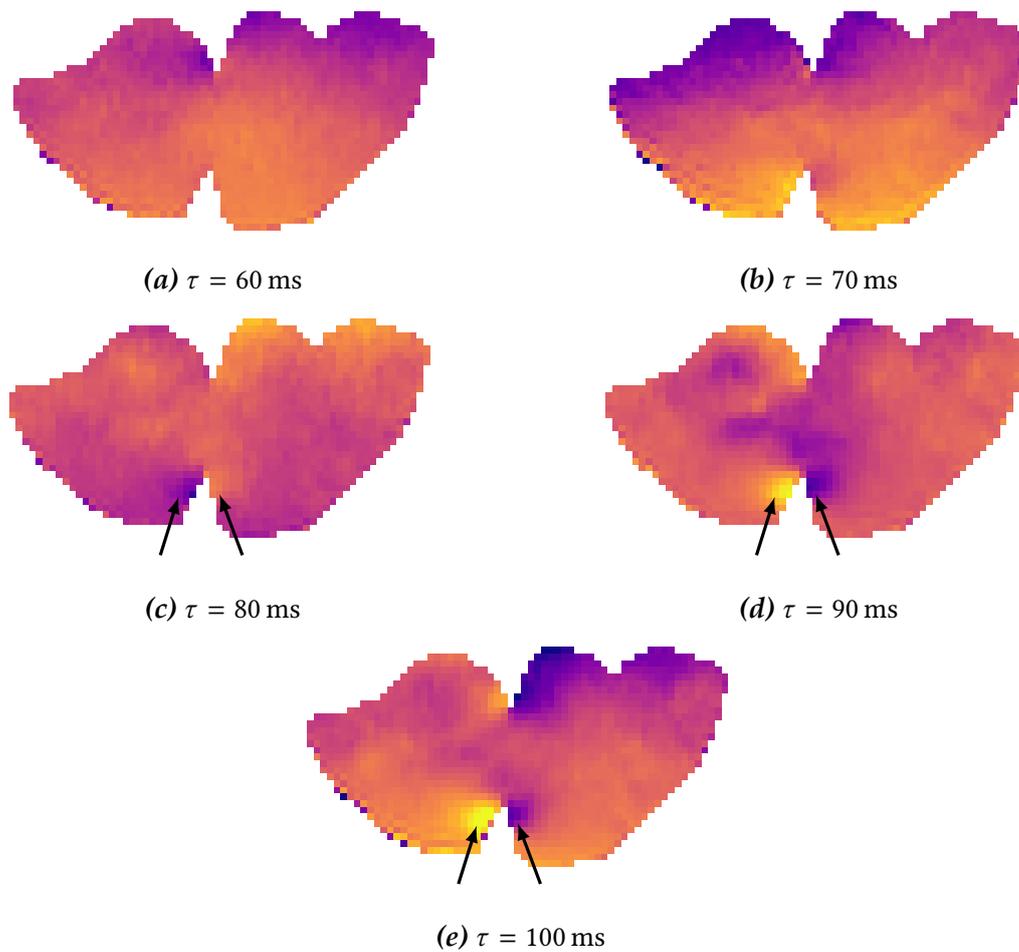


Abbildung 3.7: Dargestellt ist der Mittelwert der Differenz der Phasenbilder mit und ohne Reiz für die Aufwärtsbewegung. Ab dem Zeitpunkt $\tau = 80$ ms beginnt sich ein Kontrast im Bereich der primären Sehrinde auszubilden (3.7c-3.7e).

Abbildung 3.7 zeigt die Ergebnisse für die Bewegung aufwärts. Dargestellt ist jeweils nur der maskierte Bereich. Es ist zu erkennen, dass sich 80 Millisekunden nach dem optischen Reiz ein Kontrast genau im Bereich der primären optischen Sehrinde aufbaut.

Abbildung 3.8 zeigt das Gleiche für die Abwärtsbewegung. Der in der Aufwärtsbewegung zu beobachtende Kontrast ist hier nicht zu erkennen. Zu den Zeitpunkten $\tau = 80$ ms und $\tau = 100$ ms zeigen die Bilder einen starken Gradienten von oben nach unten.

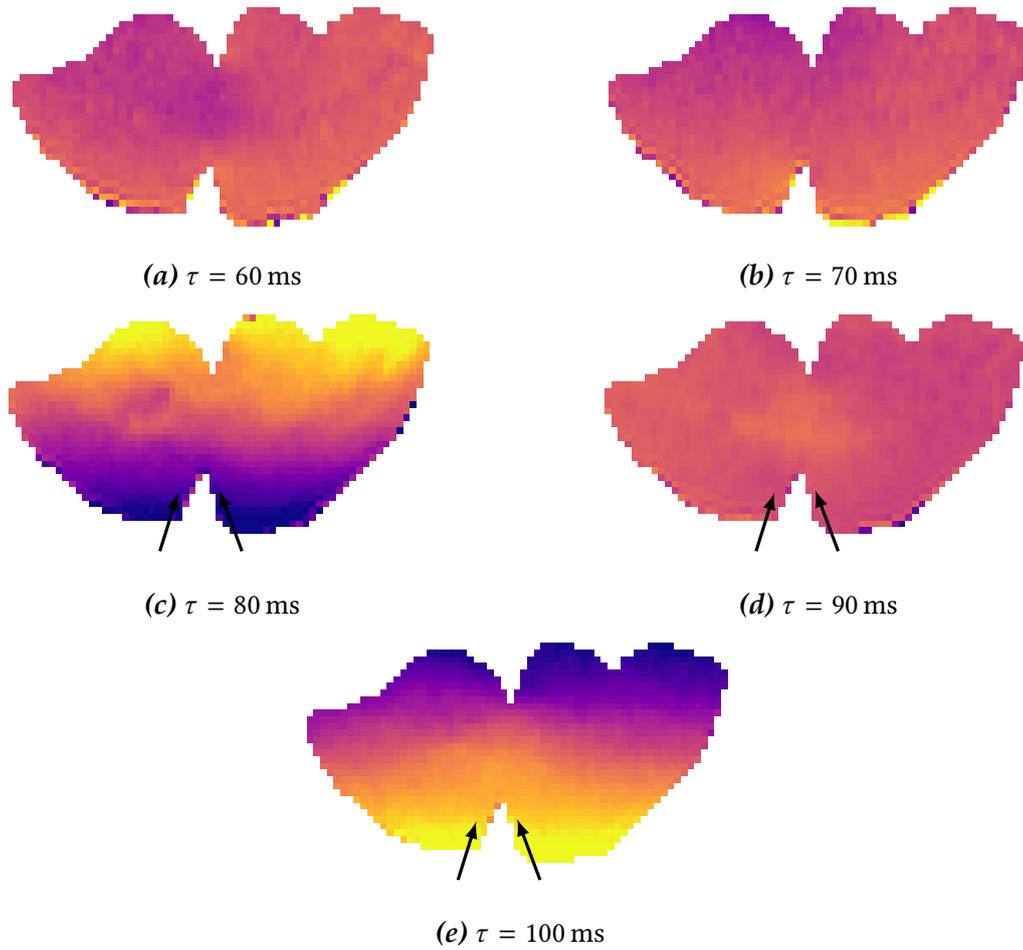


Abbildung 3.8: Dargestellt ist der Mittelwert der Differenz der Phasenbilder mit und ohne Reiz für die Abwärtsbewegung. Der bei der Aufwärtsbewegung zu beobachtende Kontrast im Bereich der Sehrinde bildet sich nicht aus. Zu den Zeitpunkten $\tau = 80$ ms (3.8c) und $\tau = 100$ ms (3.8e) ist ein deutlicher Gradient von oben nach unten zu erkennen.

3.2.1.1 Zeitlicher Verlauf & EEG-Messung

Um den zeitlichen Verlauf der Daten zu betrachten wurde jeweils eine Maske für die linke und eine für die rechte primäre Sehrinde erstellt (Abb. 3.9).

Für jedes Bild i wurde die mittlere Phase $\overline{\phi}_i^{roi}$ in diesen Bereichen sowie die mittlere Phase $\overline{\phi}_i^{ref}$ im gesamten maskierten Bereich (Abb. 3.6) gebildet. Anschließend wurde die Differenz $\Delta\overline{\phi}_i = \overline{\phi}_i^{roi} - \overline{\phi}_i^{ref}$ gebildet. Für alle Bilder, die unter gleichen Bedingungen aufgenommen wurden, also bei gleichem τ , mit bzw. ohne Stimulus und mit gleicher Bewegungsrichtung wurde der Mittelwert dieser Differenzen $\overline{\Delta\phi}_{\tau sr} = \frac{1}{i} \sum_i \Delta\overline{\phi}_i$ gebildet, wobei $s \in \{I, O\}$ den Stimulus und $r \in \{\uparrow, \downarrow\}$ die Bewegungsrichtung bezeichnet. Zum Schluss wurde jeweils noch die Differenz der Werte mit und ohne Reiz gebildet: $\overline{\Delta\phi}_{\tau r} = \overline{\Delta\phi}_{\tau I} - \overline{\Delta\phi}_{\tau O}$

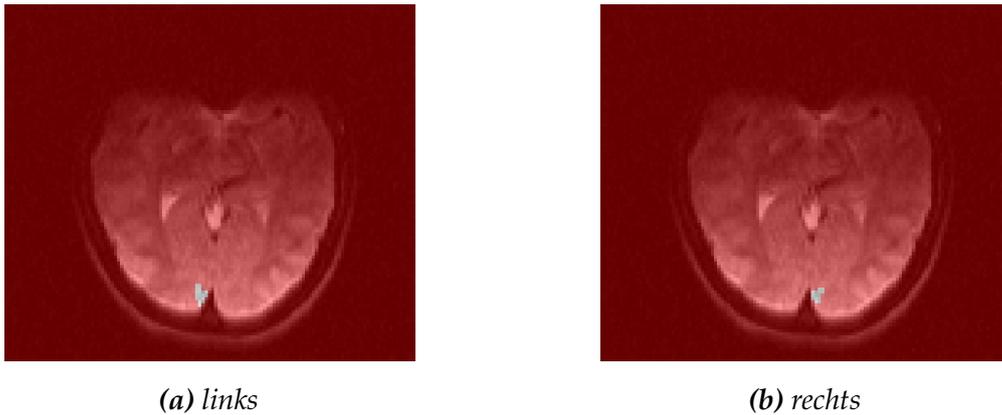


Abbildung 3.9: Dargestellt sind die benutzten Masken über die linke und rechte primäre Sehrinde.

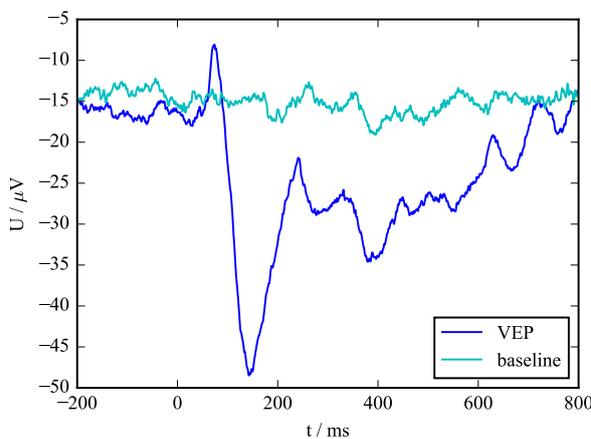


Abbildung 3.10: EEG-Messung.

Die blaue Kurve zeigt das visuell evozierte Potential an der Elektrode O1 nach dem Stimulus zum Zeitpunkt $t = 0$ ms. Zum Vergleich ist als Baseline der Verlauf 8 s nach dem Stimulus, also genau zwischen zwei Reizen, dargestellt. Beide Kurven sind die Mittelwerte über 120 Durchgänge.

Zusätzlich wurde eine EEG-Messung als Referenz durchgeführt. Das EEG wurde unter identischen Bedingungen aufgenommen. Die Probandin lag in einem abgedunkelten Raum auf dem Rücken und alle 16 Sekunden wurde das selbe Bild, das auch für die MR-Messungen benutzt wurde angeleuchtet. Um Gewöhnungseffekte zu unterdrücken wurde der Stimulus in einem Intervall von zwei Sekunden randomisiert ausgelöst. Insgesamt wurden 120 Mittelungen durchgeführt. Der Verlauf des evozierten Potentials ist in Abb. 3.10 dargestellt. Abb. 3.11 zeigt den Vergleich der EEG-Messung mit der e Differenz der mittleren Phasendifferenzen von Aufwärts- und Abwärtsbewegung $\overline{\Delta\phi_{\uparrow}} - \overline{\Delta\phi_{\downarrow}}$. Die dargestellten Fehlerbalken sind dabei der Standardfehler aus zehn Mittelungen. Abb. 3.11b zeigt dabei das evozierte Potential an Elektrode O1, die oberhalb der linken primären Sehrinde liegt, und die mittlere Phasendifferenz der linken primären Sehrinde, Abb. 3.11a das Potential an Elektrode O2 und die mittlere Phasendifferenz der rechten primären Sehrinde. Die Phasendifferenz $\overline{\Delta\phi_{\uparrow}} - \overline{\Delta\phi_{\downarrow}}$ zeigt tendenziell den gleichen Verlauf wie das mittels EEG aufgenommene visuell evozierte Potential.

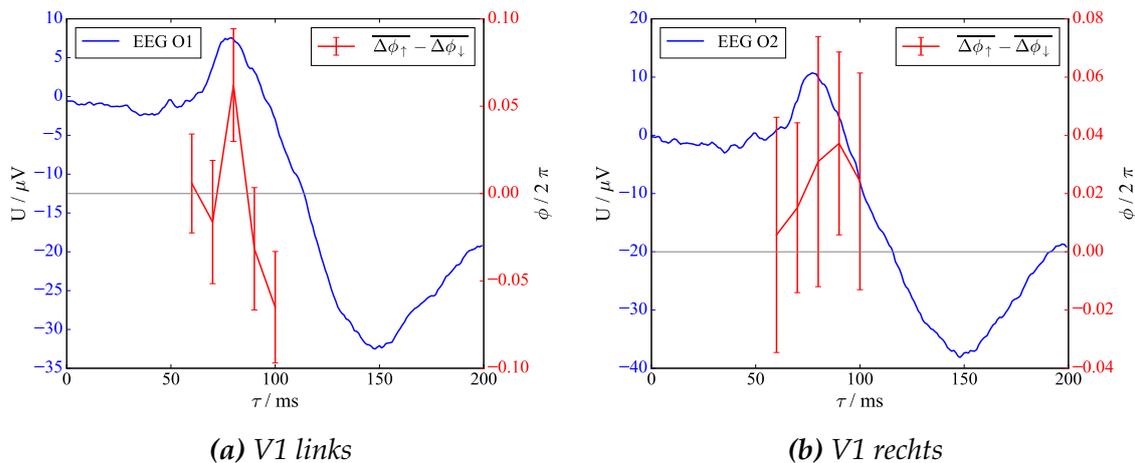


Abbildung 3.11: Vergleich der Phasendifferenz 1,5 T mit den mittels EEG gemessenen evozierten Potentialen für die primäre Sehrinde.

3.2.2 Messungen bei 3 T

Weitere Messungen wurden an einem anderen Tomographen, einem Siemens MAGNETOM Trio mit einer Feldstärke von 3 T durchgeführt. Neben einem Höheren Signal-Rausch-Verhältnis der MR-Aufnahmen skaliert auch die Lorentzkraft linear mit der äußeren Feldstärke.

Die Messungen wurden an einem 73 Jahre alten Probanden durchgeführt. Als Empfangsspule wurde statt einer einfachen Ringantenne ein flexibles Spulennarray bestehend aus vier in einer Ebene angeordneten Spulen benutzt, das als Leihgabe nur für kurze Zeit zur Verfügung stand. Auch dieses Array wurde am Hinterkopf des Probanden platziert, indem es auf die Unterseite der zylindrischen Kopfaufgabe geklebt wurde. Abb. 3.12 zeigt wieder eine hochaufgelöste T_1 -gewichtete Struktur Aufnahme, anhand derer eine Schicht zur weiteren Messung ausgewählt wurde. Die ausgewählte Schicht ist die hier dargestellte Transversalschicht.

Auch hier wurde wieder das in 2.4 beschriebene Messparadigma jeweils einmal mit Bewegung nach oben und nach unten verwendet. Diesmal jeweils mit einem Block für jeden der Zeitpunkte $\tau = 50, 70, 90, 110, 130$ und 150 ms. Für diese Messung stand nur eine ältere Version der benutzten SE-EPI-Sequenz zur Verfügung. Diese liefert nicht pro Aufnahme ein Amplituden- und ein Phasenbild, sondern nur einzelne Phasenbilder und pro Block ein gemitteltes Amplitudenbild. Da eine Bildregistrierung nur anhand der Amplitudenbilder durchgeführt werden kann, war sie in diesem Fall nicht möglich. So war eine Voxelweise Auswertung der Daten nicht möglich. Stattdessen wurde eine ROI-basierte Auswertung vorgenommen ähnlich wie in Abschnitt 3.2.1.1 beschrieben vorgenommen. Da sich in einem Großteil der Bilder Phasensprünge befanden, die sich nicht unwrappen lassen (vgl. Abb. 3.14), wurde diesmal ein kleinerer Referenzbereich so gewählt, dass in keinem der Bilder ein Phasensprung zwischen Referenzbereich und ROI verlief. Neben den ROIs in der primären optischen Sehrinde wurden als Kontrollgruppe mehrere

weitere ROIs betrachtet. Diese wurden so gewählt, dass sie jeweils eine Windung der Großhirnrinde umfassen. Die Liquorgefüllten Sulci wurden vermieden, um Effekte durch das Fließen des Liquor nicht mit einzuschließen. Abb. 3.13 zeigt die gewählten Bereiche.

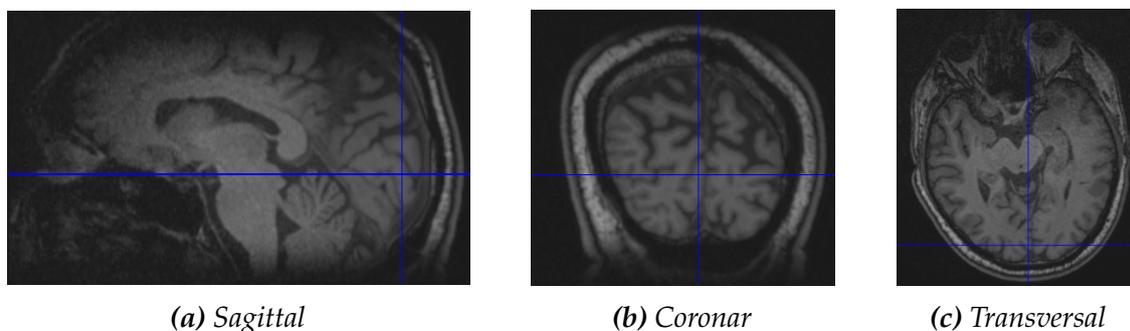


Abbildung 3.12: Hochauflöste T1-gewichtete Aufnahme.

Dargestellt sind drei unterschiedliche Schnitte, die sich im rechten primären visuellen Cortex treffen. In jedem Schnitt ist jeweils die Position der beiden anderen Schnitte markiert.

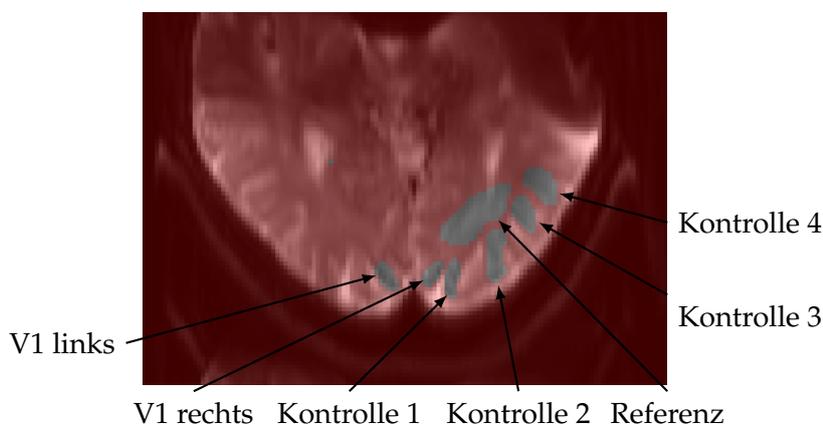


Abbildung 3.13: ROIs.

Im Amplitudenbild eingezeichnet sind die untersuchten ROIs und der Referenzbereich.

In Abb. 3.15 ist der Phasenverlauf für die linke primäre Sehrinde dargestellt. Links ist für jeden Zeitpunkt die Differenz der mittleren Phase in der ROI zur mittleren Phase im Referenzbereich dargestellt. Die roten Punkte zeigen dabei Messungen mit optischem Stimulus, die Grauen Messungen ohne Stimulus. Durchgezogene Linien stehen für eine Bewegung aufwärts, gestrichelte für eine Bewegung abwärts. Die Fehlerbalken ergeben sich als Standardfehler aus zehn Mittelungen. Neben einem ansteigenden Trend ist zu erkennen, dass für einige Zeitpunkte Werte mit und ohne Reiz im Rahmen der Fehler übereinstimmen, für andere nicht.

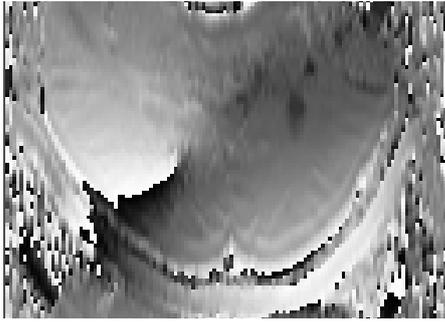
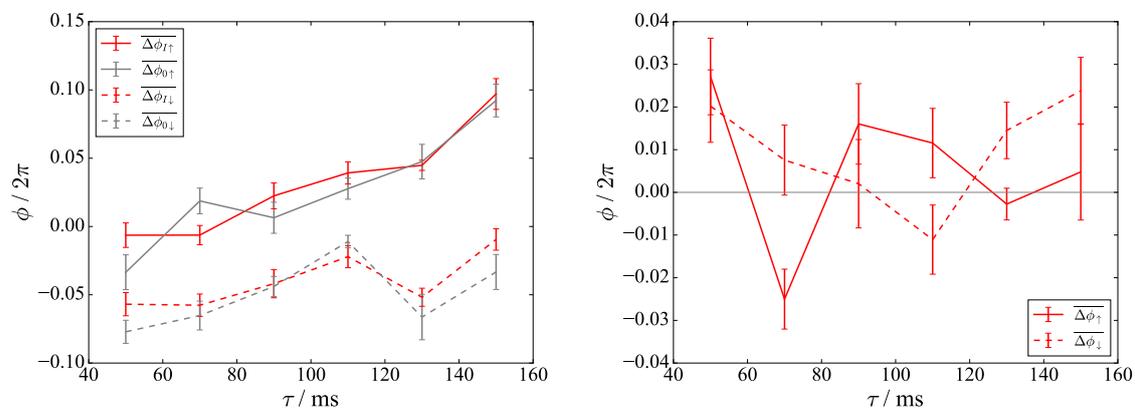


Abbildung 3.14: Typischer Verlauf des Phasensprunges im Datensatz.

Der nicht geschlossene Phasensprung ist nicht artefaktfrei unwrappbar. Die im Weiteren untersuchten ROIs wurden so gewählt, dass sie nicht in der Nähe des Phasensprunges liegen und der Phasensprung nicht zwischen ROI und Referenz verläuft (vgl. Abb. 3.13).

Dabei weisen die Verläufe für auf- und Abwärtsbewegung das zu erwartende gegenphasige Verhalten auf. Um das zu verdeutlichen wurde jeweils die Differenz der Werte mit und ohne Reiz gebildet (Abb. 3.15b).



(a) Messreihe für die linke primäre Sehrinde. Rote Punkte stehen für Messungen mit optischem Reiz, graue für Messungen ohne Reiz. Die durchgezogenen Linien zeigen die Werte für die Aufwärts-, die gestrichelten für die Abwärtsbewegung. **(b)** Die Differenz der Werte mit und ohne Reiz. Die durchgezogene Linie zeigt die Differenz der Werte bei Aufwärts-, die gestrichelte bei Abwärtsbewegung.

Abbildung 3.15: Phasenverlauf für die linke primäre Sehrinde.

Es ist eine Abhängigkeit des Effektes von der Bewegungsrichtung zu erwarten ist, weshalb anschließend die Differenz dieser beiden Kurven gebildet wurde. Das Ergebnis ist in Abb. 3.16a dargestellt. Nach einem Abfall der Phasendifferenz zum Zeitpunkt $\tau = 70$ ms steigt sie bis zu $\tau = 110$ ms an und fällt anschließend erneut ab. Für alle weiteren betrachteten ROIs wird an dieser Stelle nur noch die Differenz $\Delta\phi_{\uparrow} - \Delta\phi_{\downarrow}$ betrachtet (Abb. fig:messungen:maier:phasendifferenzen). Die separaten Werte für Auf- und Abwärtsbewegung befinden sich im Anhang (Abb. A.1-A.5). Die rechte primäre Sehrinde zeigt ein ähnliches Verhalten, wie die Linke. Auch für Kontrollbereich 1 sieht es noch ähnlich aus. Für Kontrollregion 2-4 weicht die Phasendifferenz im Rahmen der Fehlergrenzen für keinen Zeitpunkt von null ab. Der Effekt wird mit steigendem Abstand von der primären Sehrinde kleiner.

3.2.2.1 Vergleich mit EEG-Messung

Auch für diesen Probanden wurde eine EEG-Messung unter den gleichen Bedingungen, wie sie in Abschnitt 3.2.1.1 beschrieben wurden, durchgeführt. Abb. 3.17 zeigt den Vergleich der mittleren Phasendifferenz $\overline{\Delta\phi_{\uparrow}} - \overline{\Delta\phi_{\downarrow}}$ jeweils für die linke und die rechte primäre Sehrinde zusammen mit den Signalen der entsprechenden Elektroden. Wie auch die evozierte Potential der EEG-Messung zeigt auch der Phasenverlauf ein oszillatorisches Verhalten, das gegenphasig zu dem der EEG-Messung verläuft.

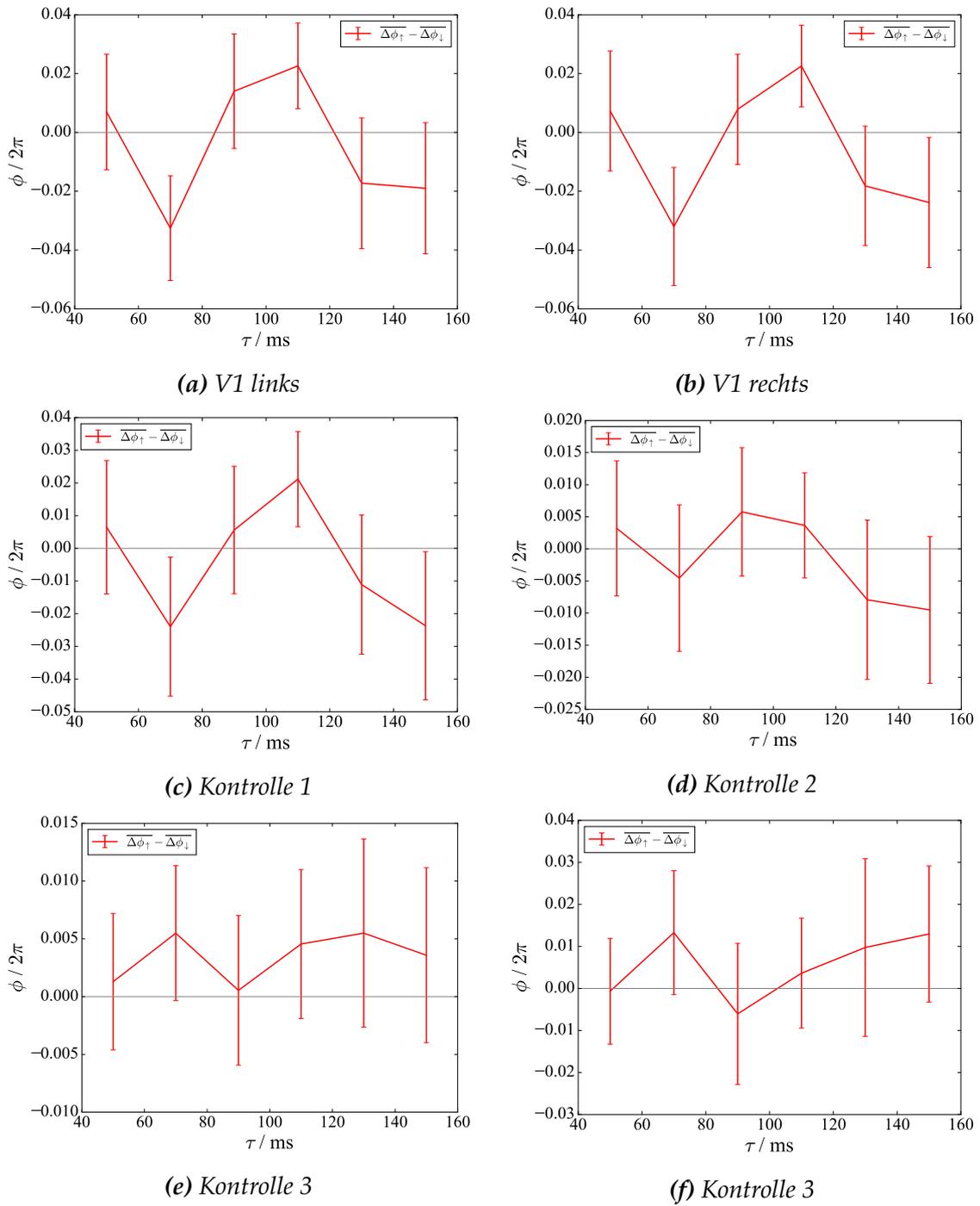


Abbildung 3.16: Differenzen $\overline{\Delta\phi_\uparrow} - \overline{\Delta\phi_\downarrow}$ für die in Abb. 3.13 dargestellten ROIs.

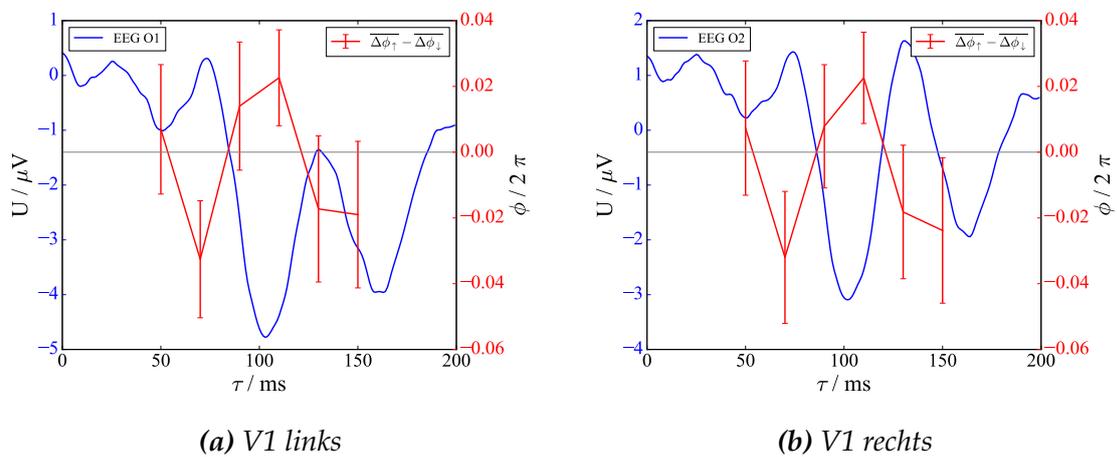


Abbildung 3.17: Vergleich der Phasendifferenz bei 3 T mit den mittels EEG gemessenen evozierten Potentialen für die primäre Sehrinde.

4 Diskussion

4.1 Prototyp

Mit dem entwickelten Prototypen ist es möglich, Bewegungen im Tomographen synchronisiert zu der Aufnahme sequenz auszuführen. Für die Lorentzkraftbildung ist dabei die maximal zu erreichende Geschwindigkeit der Bewegung ausschlaggebend. Diese ist limitiert durch die Beschleunigung und die zur Verfügung stehende Strecke. Letztere durch den 60 cm betragenden Durchmesser der Tomographenröhre auf wenige Zentimeter begrenzt. Im Rahmen dieser Grenzen ist es möglich, ausreichende Geschwindigkeiten sowohl aufwärts als auch abwärts zu fahren und diese aufzuzeichnen.

4.2 Lorentzkraft-Bildgebung

4.2.1 MRR

Im Rahmen der Lorentzkraft-Bildgebung werden kleine Gewebeverschiebungen gemessen, die durch Ladungstrennung in Nervenzellen im Magnetfeld verursacht und durch eine externe Bewegung des Probanden verstärkt werden. Eine Beschleunigung von Gewebe führt allerdings auch wieder zu intrinsischen Verschiebungen. Werden die Beschleunigungen zu groß, dominieren die dadurch verursachten Gewebeverschiebungen. Um das vermeiden zu können, wurden an einem Probanden unterschiedliche Beschleunigungen gefahren und eine Zeitreihe der verursachten Verschiebungen ausführlich untersucht. Diese zeigen, dass sich eine Schwingung innerhalb der beiden Hemisphären ausbildet, deren Amplitude mit der Beschleunigung steigt (3.3). Auch die einzelnen Phasenbilder zeigen einen Kontrast, der mit steigender Beschleunigung stärker ausgeprägt ist (3.1). Für eine Beschleunigung von $0,39 \text{ m/s}^2$ zeigen weder die Phasenbilder noch die Zeitreihe einen Kontrast. Für alle weiteren Messungen wurde diese Beschleunigung verwendet.

4.2.2 Lorentzkraft-Bildgebung

Es wurden Messungen an zwei Probanden sowohl unter 1,5 als auch unter 3 Tesla durchgeführt. Dabei wurde jeweils ein kleiner zeitlicher Bereich der Gewebeantwort abgetastet. Da eine Abhängigkeit der Gewebeverschiebung von der Bewegungsrichtung erwartet wurde, wurde jeweils eine Bewegung nach oben und

eine nach unten durchgeführt.

Bei den Messungen unter 1,5 Tesla bildet sich für die Aufwärtsbewegung ab $\tau = 80$ ms beidseitig ein deutlicher lokaler Kontrast im Bereich der primären Sehrinde aus. Für die Abwärtsbewegung ist dieser Kontrast nicht zu erkennen. Dafür tritt für zwei Zeitpunkte ein starker Gradient von oben nach unten auf, der vermutlich auf eine Störung der Magnetfeldinhomogenität zurück zu führen ist. Dieser Gradient ist so stark, dass er Lorentzkraft-induzierte Verschiebungen überdecken kann. Allerdings tritt dieser Kontrast für $\tau = 90$ ms nicht auf und es ist dennoch kein Kontrast im Bereich der primären Sehrinde zu erkennen. Der zeitliche Verlauf der Phase im dem Bereich in dem sich ein Kontrast ausbildet wurde betrachtet und mit einer zusätzlich durchgeführten EEG-Messung verglichen. Da die Phase nur bis auf einen Offset definiert ist, wurde die Phase im betrachteten Bereich auf die mittlere Phase im gesamten Bild referenziert. Dabei wurden Aufwärts- und Abwärtsbewegung nicht getrennt betrachtet, sondern die Differenz gebildet. Da die Richtung Lorentzkraft-induzierter Verschiebungen abhängig von der Bewegungsrichtung sind, addieren sich so die Effekte der beiden Bewegungsrichtungen. Für die linke primäre Sehrinde folgt die Phasendifferenz dem Verlauf der EEG-Messung. Für die rechte Seite ist dieser Effekt deutlich weniger ausgeprägt. Im Rahmen der Fehlerbalken ist eine Korrelation der Kurven nicht zu erkennen. Die betrachteten Phasenbereiche wurde für beide Seiten anhand des Amplitudenbildes erstellt. Dabei wurde jeweils eine Windung der Großhirnrinde markiert. Auf der rechten Seite ist der Phasenkontrast in diesem Bereich räumlich weniger ausge dehnt. So ist der betrachtete Bereich auf dieser Seite ausgedehnter, als der im Phasenbild beobachtete Kontrast. Durch diese räumliche Mittelung wird der Effekt möglicherweise abgeschwächt.

Für die Messungen bei 3 Tesla war eine voxelweise Auswertung der Daten nicht möglich, da die Aufnahmesequenz zu jedem Satz von Phasenbildern nur ein gemittelt Amplitudenbild ausgab und eine Bildregistrierung somit nicht möglich war. Außerdem sind die Phasenbilder durchsetzt von nicht unwrappbaren Phasensprüngen. Es wurden mehrere Bereiche entlang der Großhirnrinde ausgewählt und der zeitliche Verlauf der Phase in diesen Bereichen relativ zu einem Referenzbereich in der weißen Substanz verglichen. Diese Bereiche wurden so ausgewählt, dass sie sich entfernt vom Phasensprung befinden. Betrachtet man die Differenz der Phasen mit und ohne Reiz, zeigt sich ein zeitlich veränderlicher Verlauf, der für Auf- und Abwärtsbewegung im Rahmen der Messgenauigkeit gegenphasig verläuft (Abb. 3.15). Die Differenz dieser Verläufe zeigt noch einmal deutlich ein zeitliches Verhalten, dass sowohl für die linke als auch für die rechte primäre Sehrinde zeitlich gut mit dem Signal der durchgeführten EEG-Messung übereinstimmt (Abb. 3.17). Kontrollregion 1 zeigt ein ähnliches Verhalten wie die primäre Sehrinde, Kontrollregionen 2-4, die weiter von der primären Sehrinde entfernt sind, zeigen diesen Verlauf nicht mehr.

Die gezeigten Phasenverläufe zeigen prinzipiell das erwartete Verhalten, die mit durchgeführten EEG-Messungen korrelieren. Allerdings sind die relativen Fehler noch groß. Dabei wurden nur statistische Fehler aus der Mittelung über jeweils

zehn unter gleichen Bedingungen aufgenommenen Bildern berücksichtigt. Die Messungen wurden mit einer Repetitionszeit von 8 s durchgeführt. Diese Zeit ergab sich aus dem Empfinden der Probanden, dass sie nach einem kurzen Lichtpuls kein Nachleuchten mehr wahrnehmen konnten. Bei einer Messung über mehrere Werte für τ , Auf- und Abwärtsbewegung unter vorheriger hoch aufgelöster Strukturmessung ergeben sich damit Messzeiten von ungefähr einer Stunde. Eine bessere Statistik wäre bei dem momentanen Entwicklungsstand nur mit einer den Probanden nicht zumutbaren Erhöhung der Messzeit möglich gewesen.

Die Entwicklung der Messtechnik wurde am 1,5 T-Tomographen durchgeführt, der zeitlich unbegrenzt zur Verfügung stand. Da die Messungen das erwartete Verhalten nur bedingt zeigen wurden Messungen am 3 T-Tomographen durchgeführt. Dabei ist eine Erhöhung der Sensitivität um einen Faktor vier zu erwarten. Zum Einen steigt durch die höhere Magnetisierung das Signal-Rausch-Verhältnis der Bildgebung etwa linear mit der Feldstärke, zum Anderen skaliert auch die Lorentzkraft, und damit auch die Gewebeverschiebung, linear mit der Feldstärke. Vergleicht man die Daten der Messungen bei 1,5 T und 3 T, fällt auf, dass bei 1,5 T die Phasendaten gleichphasig, bei 3 T gegenphasig zu den EEG-Daten verlaufen. Grundsätzlich sind die die Vorzeichen sowohl der EEG-Daten als auch der dargestellten Phasendaten willkürlich. In beiden Fällen ist eine Differenz dargestellt, im Falle des EEG eine Potentialdifferenz zwischen zwei Elektroden, im Falle der Phasendaten die Differenz der mittleren Phasendifferenz der Aufwärts- und der Abwärtsbewegung. Allerdings wurde die Differenz der Phasendaten für beide Messreihen gleich gebildet, deren unterschiedliches Vorzeichen lässt sich so nicht erklären. Das Vorzeichen der mittleren Phasendaten hängt zunächst von der Richtung der Lorentzkraft ab. Diese wiederum hängt von der Bewegungsrichtung und der Richtung des Magnetfeldes ab. Das Magnetfeld verläuft in beiden Tomographen in die gleiche Richtung, auch hier kann der Grund für das unterschiedliche Vorzeichen also nicht liegen. Allerdings wird die durch die Lorentzkraft verursachte Gewebeverschiebung durch Magnetfeldgradienten in der Phase des Kernspinsystems kodiert. Das Vorzeichen der Phasendaten hängt also auch von der Polung der Gradienten ab. Die beiden Tomographen verfügen über unterschiedliche Gradientensysteme, so dass ein direkter Vergleich der Daten grundsätzlich schwierig ist. Entscheidend ist der Unterschied zwischen den Bewegungsrichtungen, denn unabhängig von der Polung der Gradienten muss sich die Richtung der Phasendifferenz mit der Richtung der Lorentzkraft drehen. Bei 3 T ist dieser Unterschied gut zu sehen. Bei 1,5 T ist nur für eine Bewegungsrichtung ein Kontrast zu sehen. Allerdings ist bei halber Feldstärke auch eine Abnahme des Signales mindestens um einen Faktor vier zu erwarten, ein Faktor zwei aus der Bildgebung und ein Faktor zwei aus der Lorentzkraft, die mit der Feldstärke skaliert.

Auch wenn die vorgestellten Daten noch relativ große Fehler zeigen, zeigen sie doch sowohl räumlich als auch zeitlich das erwartete Verhalten. Es stellt sich allerdings noch die Frage, ob die gemessenen Effekte nicht Artefakte anderen Ursprungs sind. Zum Einen kann die im Tomographen durchgeführte Bewegung

zu Gewebeverschiebungen im Gehirn führen, deren zeitliches Verhalten in der gleichen Größenordnung liegt, wie ein optisch evoziertes Potential (Abb. 3.3, 3.10, 3.17). Die im Rahmen der Lorentzkraft-Bildgebung verwendeten Beschleunigungen sind allerdings so klein, dass sie zu keiner nennenswerten Anregung führen (Vgl. 3.1). Des Weiteren wurde die Bewegung immer zum gleichen Zeitpunkt relativ zur Sequenz durchgeführt und nur der Beginn des optische Reizes verschoben, der zeitlich Verlauf des Phasensignales lässt sich darauf also nicht zurück führen. Die Phase ist außerdem sehr empfindlich auf Inhomogenitäten im B_0 -Feld. Zu Beginn jeder Messung wird ein Shim bei fester Position des Probanden durchgeführt. Die Magnetfeldhomogenität kann unter der durchgeführten Bewegung leiden. Allerdings hat der Lichtpuls, der als optischer Reiz dient keinen Einfluss auf das Magnetfeld, zeitlich veränderliche, lokale Effekte lassen sich hierdurch nicht erklären.

4.3 Ausblick

Die bisherigen Daten liefern eine vielversprechende Evidenz, die allerdings noch große statistische Fehler aufweisen. Die Messzeit lässt sich an Probanden allerdings nicht beliebig verlängern. Der limitierende Faktor in der Messzeit war dabei die Repetitionszeit von $T_E = 8$ s aufgrund von Nachbeleuchtungseffekten im Auge. Eine Möglichkeit wäre es, Messungen auf mehrere Termine zu verteilen. Allerdings ist aus EEG-Messungen bekannt, dass das gemessene Verhalten stark von der Tagesform des Probanden abhängt. Es ist also nicht klar, inwiefern Messergebnisse von unterschiedlichen Messtagen miteinander zu vergleichen sind. Alternativ können nach einer EEG-Messung weniger Zeitpunkte τ ausgewählt werden, für die dementsprechend mehr Messungen durchgeführt werden.

Grundsätzlich ist für höhere Feldstärken eine Verbesserung zu erwarten, zum Einen aufgrund des höheren Signal-Rausch-Verhältnisses bei der Bildgebung, zum Anderen wegen der mit der Feldstärke skalierenden Lorentzkraft. Der Schritt von 1,5 T auf 3 T wurde bereits ausprobiert, dabei gab es allerdings noch Software- und Hardwareprobleme. Die Rekonstruktion der Phase hat mit dem vierkanaligen Spulenarray zu nicht unwrappbaren Phasensprüngen geführt. Außerdem war mit den Daten der Aufnahme sequenz keine Bildregistrierung möglich, so dass eine Voxelweise Auswertung nicht möglich war. Die unter 1,5 T benutzte Sequenz sollte zunächst auf 3 T übertragen werden. Das ist problemlos möglich. Weitere Experimente sollten bei 3 T durchgeführt werden. Die bisherigen Daten zeigen den erwarteten größeren Effekt. Außerdem sollte eine sequenzzeitige Beschleunigung der Messung, z.B. über die Aufnahme mehrerer Schichten und mehrerer Werte für τ während einer Anregung angestrebt werden. Ähnliche Sequenzen wurden für die MR-Elastographie entwickelt [101] und lassen sich vermutlich auf die Lorentzkraftbildgebung übertragen

Bisher untersucht wurde nur die Verarbeitung visueller Reize. Diese wurde ausgewählt, weil zeitlicher Verlauf und Lokalisierung bekannt sind und die neuronale

Aktivierung groß ist. Auch die Verarbeitung anderer Reize, wie z.B. dem Hören oder durchgeführten Bewegungen bieten sich aus den gleichen Gründen an. Das applizieren gezielter akustischer Reize im Tomographen ist allerdings recht kompliziert, da der Tomograph selbst während der Aufnahmesequenz sehr laut ist. Über schallisolierte Kopfhörer ist es aber dennoch möglich. Der Ort der Verarbeitung von Bewegung im Gehirn ist wohlbekannt und insbesondere eine Bewegung der Finger erreicht ebenfalls eine hohe neuronale Aktivierung. Allerdings lässt sich der Beginn einer vom Probanden durchgeführten Bewegung nicht auf einer Millisekundenskala kontrollieren. Stattdessen könnte eine Steady-State-Messung durchgeführt werden, bei der ein Proband abwechselnd über einen längeren Zeitraum die Finger bewegt und nicht bewegt. Dabei würde zwar die Information über den zeitlichen Verlauf des Reizes nicht mit aufgenommen werden, dafür könnte aber die Repetitionszeit deutlich verringert und so mehr Messungen durchgeführt werden und so zumindest eine räumliche Korrelation des Lorentzkraft-Effektes mit der Verarbeitung der Bewegung vergleichen lässt.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde eine neue Methode zur Darstellung neuronaler Aktivität in Echtzeit vorgestellt. Dabei wird die Lorentzkraft, die auf die elektrischen Ladungsträger aktiver Nervenzellen im Magnetfeld eines MR-Tomographen wirkt, durch eine externe Bewegung, die die Geschwindigkeit der Ladungsträger im Laborsystem erhöht, verstärkt. Diese Lorentzkraft führt im weichen Hirngewebe zu einer Verschiebung, die mittels MR-Phasenbildgebung dargestellt wird.

Es wurde ein Prototyp zum induzieren dieser Bewegung im MR-System und die Ansteuerung und Synchronisierung der Bewegung beschrieben.

Als Proof of Principle wurde die Verarbeitung optischer Reize im Gehirn an zwei gesunden Probanden untersucht und mit unter gleichen Bedingungen durchgeführten EEG-Messungen verglichen. Dabei zeigen die Messungen die erwartete Gewebeverschiebung im Bereich der primären Sehrinde, deren zeitliches Verhalten mit dem der EEG-Messungen übereinstimmt.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die auf unterschiedliche Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Carsten Urbach und Prof. Dr. Karl Maier bedanken, die mich beim Anfertigen dieser Arbeit betreut haben. Sie haben es mir erst ermöglicht, an diesem spannenden Projekt zu arbeiten. Herr Urbach hat durch seine Art, alles kritisch zu hinterfragen und mit seiner Perspektive als Theoretiker immer wieder neue Ideen und Ansätze eingebracht. Herr Maier hat die Motivation mit seiner Neugier und seiner ansteckenden Freude an der Forschung laufend hoch gehalten. Von seinem unglaublich breiten Wissen habe ich immer wieder profitiert und in den letzten Jahren viel von ihm gelernt. Immer wieder hat er neue Ideen eingebracht und war immer mit Rat und Tat zur Stelle.

Prof. Dr. Ulrike Thoma und Prof. Dr. Michael Hoch danke ich für ihre Mitwirkung in der Prüfungskommission.

Bei Prof. Dr. Klaus Lehnertz bedanke ich mich für viele konstruktive Diskussionen und für die tatkräftige Unterstützung bei den EEG-Messungen.

Ich danke Prof. Dr. Elke Hattingen und Dr. Theodor Rüber für ihre Hilfe bei dieser Arbeit, für ihr Interesse und die geduldigen Erklärungen medizinischer Zusammenhänge, die sicher viel Geduld gefordert haben und für die Orientierungshilfen im Gehirn.

Prof. Dr. Bernd Weber und den Mitarbeitern des Life & Brain, insbesondere Frau Mahlow, Frau Schinabeck, Herrn Dr. Trautner und Marcel Bartling danke ich für die angenehme Zusammenarbeit und die vielen Stunden Messzeit an den Tomographen.

Prof. Dr. Christian Elger danke ich dafür, dass er sich für unsere Messzeit am Tomographen eingesetzt hat.

Dr. Jürgen Finsterbusch danke ich für die Entwicklung und der genutzten MR-Sequenz und dafür, dass er bei Problemen immer zur Stelle war.

Herrn Wied danke ich für die praktische Hilfe bei der Anpassung der Messeinrichtung für drei Tesla.

Prof. Dr. Reinhard Beck danke ich für sein Interesse und dafür, dass trotz lange

emeritiertem Gruppenleiter immer Räumlichkeiten und Sachmittel zur Verfügung standen.

Ein herzlicher Dank geht an alle, die sich als Probanden zur Verfügung gestellt haben, für ihre große Geduld und ihr Interesse an diesem Projekt.

Den Mitarbeitern der feinmechanischen Werkstatt und des Elektronik Labors des HISKP danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Entwicklung des Prototypes in Tat und Rat. Mein ganz besonderer Dank gilt dabei Herrn Klaes, Herrn Kunz Herrn Wolf und Herrn Kerp. Auch den Mitarbeitern der Verwaltung, Frau Anderson, Frau Balci, Frau Kehr, Herrn Leiendecker, Frau Paus, Frau Ruland und Herrn Dr. Peithmann danke ich für die freundliche und reibungslose Unterstützung in allen organisatorischen Belangen.

Ich danke allen ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für viele Interessante und zielführende Diskussionen, aber ganz besonders für die schöne Zeit, die ich hier dank ihnen erlebt habe. Anna-Lisa, Sebastian, Judith, Niels, Deniz, Pascal, Alexandra, Birgit, Björn, Johannes Simon, Elisabeth, Hanna, Johanna, Julius, Lino, Max, Nicolai, Roberto, Markus, Anne, Marius, Michi und Henning (auch wenn letztere nur inoffiziell zur Gruppe gehörten), es war schön mit euch. Timo und Sylvia danke ich dabei besonders für die Hilfe bei der Entwicklung des Prototypen. Niels danke ich für seine Arbeit als Systemadministrator und seine Hilfe bei technischen Schwierigkeiten, auch über seine Zeit im Institut hinaus. Ganz besonders Danke ich auch Sebastian für die Entwicklung des Softwarepaketes, seine Unterstützung, das Korrekturlesen dieser Arbeit und für schöne Konferenzen, die wir zusammen erlebt haben. Auch Frau Maier darf an dieser Stelle nicht fehlen, die mit ihrer herzlichen Art und ihrer Gastfreundschaft viele schöne Abende beschert hat.

Ich danke auch allen, die mich abseits der Arbeit unterstützt und begleitet haben. Mica, Margarethe, Philipp und Oli danke ich für die vielen lustigen Stunden, die wir gemeinsam verbracht haben. Lilli danke ich zusätzlich für ihre geduldige und interessierte Unterstützung. Ganz besonders bedanke ich mich bei Achim. Unsere gemeinsamen Kaffeepausen waren mir eine besondere Freude und haben den Stresspegel gerade in der finalen Phase der Arbeit immer wieder abgesenkt.

Ich danke Johanna für den Rückhalt, den sie mir in unserer gemeinsamen Zeit geboten hat. Meiner Familie danke ich für die Unterstützung und den Rückhalt, die sie mir immer geboten haben und dafür, dass sie immer für mich da waren.

A Anhang

A.1 Phasenverläufe 3T

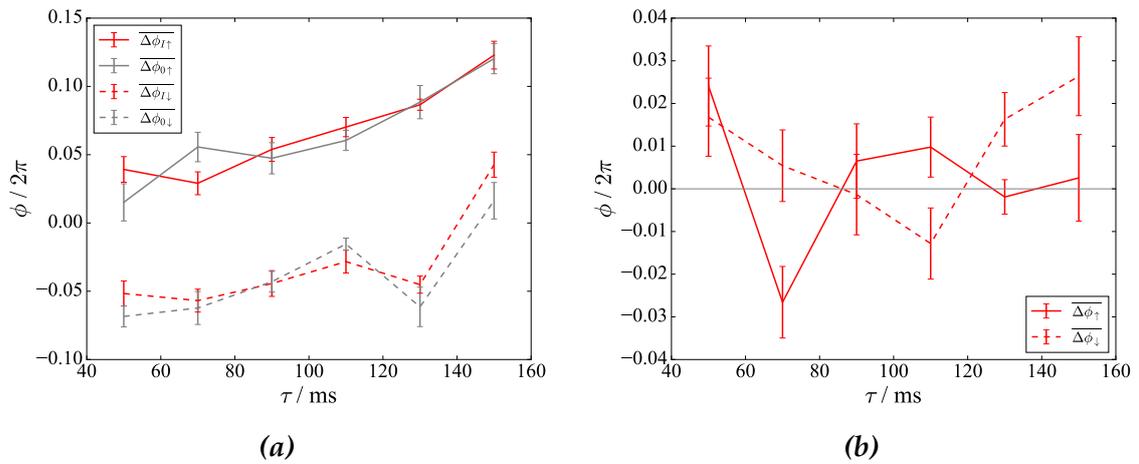


Abbildung A.1: V1 rechts

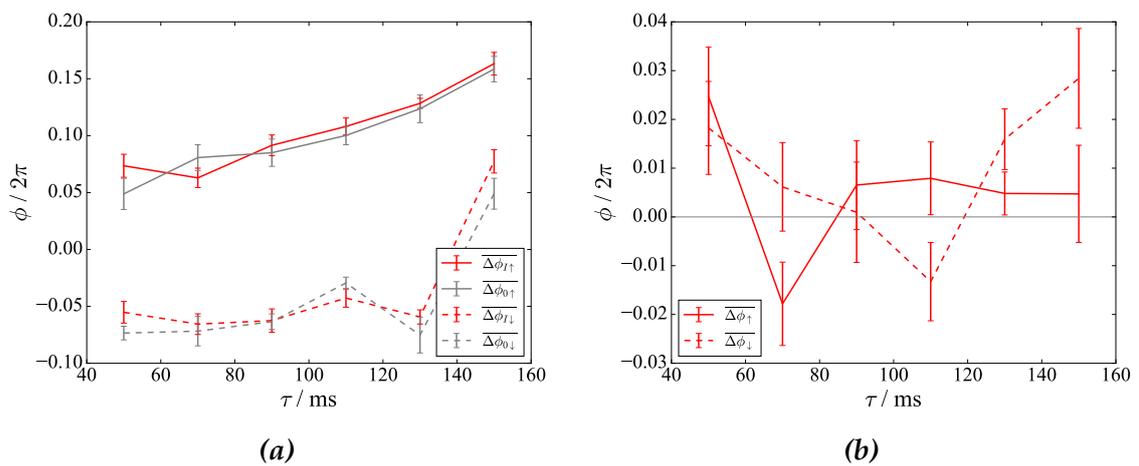
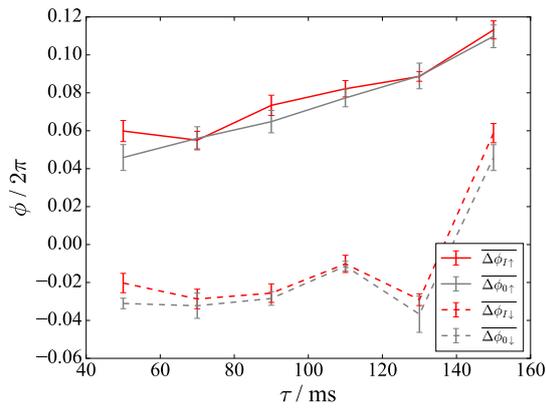
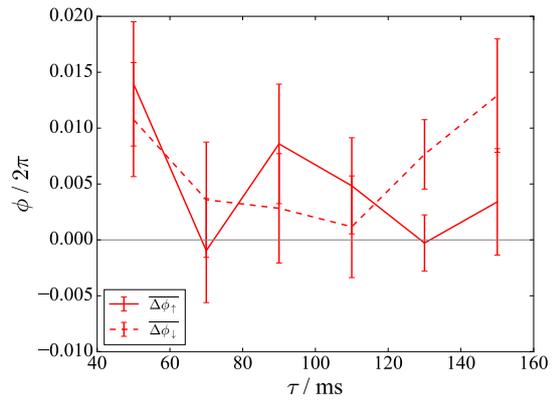


Abbildung A.2: Kontrolle 1

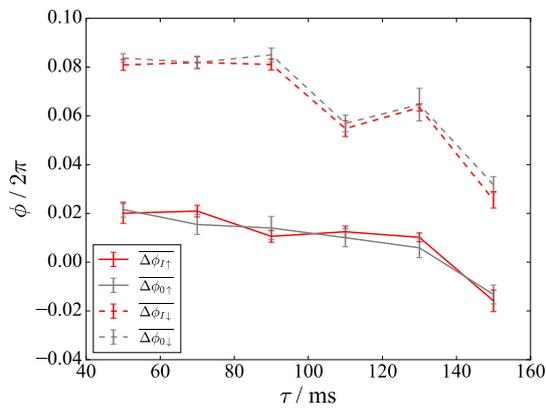


(a)

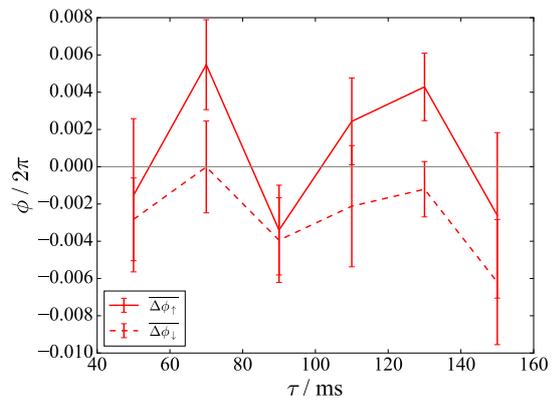


(b)

Abbildung A.3: Kontrolle 2

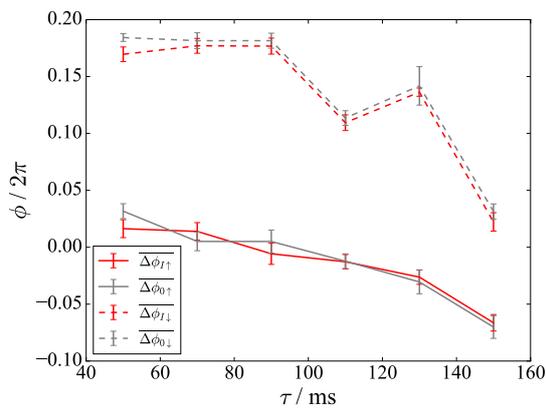


(a)

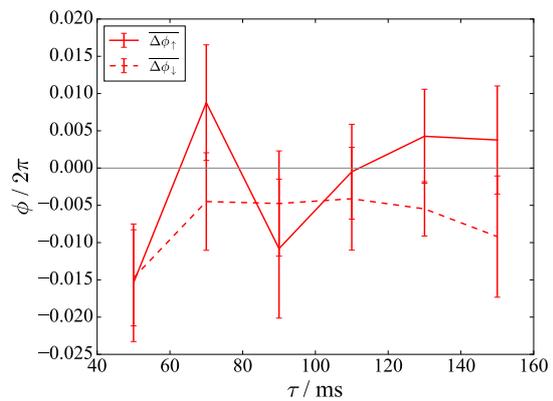


(b)

Abbildung A.4: Kontrolle 3



(a)



(b)

Abbildung A.5: Kontrolle 4

Literatur

- [1] Richard Caton. „Electrical currents of the brain“. In: *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2.4 (1875), S. 610 (siehe S. 1, 7).
- [2] David Cohen. „Magnetoencephalography: Evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents“. In: *Science* 161.3843 (1968), S. 784–786. ISSN: 0036-8075 (siehe S. 1, 9).
- [3] Martin Reivich u. a. „The [18F] fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man“. In: *Circulation research* 44.1 (1979), S. 127–137 (siehe S. 1).
- [4] M. E. Phelps u. a. „Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method“. In: *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 6.5 (1979), S. 371–388 (siehe S. 1).
- [5] J. W. Belliveau u. a. „Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging“. In: *Science* 254.5032 (1991), S. 716–719. ISSN: 0036-8075 (siehe S. 1, 10).
- [6] Keith R. Thulborn u. a. „Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field“. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 714.2 (1982), S. 265–270 (siehe S. 1, 9).
- [7] Seiji Ogawa u. a. „Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation“. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87.24 (1990), S. 9868–9872 (siehe S. 1, 10).
- [8] Jens Frahm u. a. „Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man“. In: *Magnetic resonance in medicine* 35.2 (1996), S. 143–148 (siehe S. 1, 10).
- [9] Richard B. Buxton u. a. „Modeling the hemodynamic response to brain activation“. In: *NeuroImage* 23 (2004), S220–S233. ISSN: 1053-8119 (siehe S. 1, 10).
- [10] Ravi S. Menon und Seong-Gi Kim. „Spatial and temporal limits in cognitive neuroimaging with fMRI“. In: *Trends in cognitive sciences* 3.6 (1999), S. 207–216 (siehe S. 2, 10).
- [11] David J. Heeger und David Ress. „What does fMRI tell us about neuronal activity?“ In: *Nature Reviews Neuroscience* 3.2 (2002), S. 142 (siehe S. 2, 10).
- [12] P. A. Bandettini, N. Petridou und J. Bodurka. „Direct detection of neuronal activity with MRI: Fantasy, possibility, or reality?“ In: *Applied Magnetic Resonance* 29.1 (2005), S. 65–88 (siehe S. 2).

- [13] Laura M. Parkes u. a. „Inability to directly detect magnetic field changes associated with neuronal activity“. In: *Magnetic resonance in medicine* 57.2 (2007), S. 411–416 (siehe S. 2).
- [14] M. Singh. „Sensitivity of MR phase shift to detect evoked neuromagnetic fields inside the head“. In: *IEEE Transactions on Nuclear Science* 41.1 (1994), S. 349–351. ISSN: 00189499 (siehe S. 2).
- [15] J. Bodurka u. a. *Current-induced magnetic resonance phase imaging*. 1999 (siehe S. 2).
- [16] Jerzy Bodurka und Peter A. Bandettini. „Toward direct mapping of neuronal activity: MRI detection of ultraweak, transient magnetic field changes“. In: *Magnetic resonance in medicine* 47.6 (2002), S. 1052–1058 (siehe S. 2).
- [17] Jinhui Xiong, Peter T. Fox und Jia-Hong Gao. „Directly mapping magnetic field effects of neuronal activity by magnetic resonance imaging“. In: *Human brain mapping* 20.1 (2003), S. 41–49. ISSN: 1065-9471 (siehe S. 2).
- [18] Renxin Chu u. a. „Hunting for neuronal currents: Absence of rapid MRI signal changes during visual-evoked response“. In: *NeuroImage* 23.3 (2004), S. 1059–1067. ISSN: 1053-8119 (siehe S. 2).
- [19] Padmavathi Sundaram u. a. „Fast human brain magnetic resonance responses associated with epileptiform spikes“. In: *Magnetic resonance in medicine* 64.6 (2010), S. 1728–1738 (siehe S. 2).
- [20] Allen W. Song und Atsushi M. Takahashi. „Lorentz effect imaging“. In: *Magnetic Resonance Imaging* 19.6 (2001), S. 763–767 (siehe S. 2, 10).
- [21] Trong-Kha Truong und Allen W. Song. „Finding neuroelectric activity under magnetic-field oscillations (NAMO) with magnetic resonance imaging in vivo“. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103.33 (2006), S. 12598–12601. ISSN: 0027-8424 (siehe S. 2, 11).
- [22] J. L. Hoorweg. „Ueber die elektrischen Eigenschaften der Nerven“. In: *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 71.3-4 (1898), S. 128–157 (siehe S. 6).
- [23] Max Cremer. *Zum kernleiterproblem*. 1899 (siehe S. 6).
- [24] Ludimar Hermann. „Zur Theorie der Erregungsleitung und der elektrischen Erregung“. In: *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 75.11-12 (1899), S. 574–590 (siehe S. 6).
- [25] J. J. Lussier und W. A.H. Rushton. „The relation between the space constant and conduction velocity in nerve fibres of the A group from the frog’s sciatic“. In: *The Journal of physiology* 114.3 (1951), S. 399–409 (siehe S. 6).
- [26] W. A.H. Rushton. „A theory of the effects of fibre size in medullated nerve“. In: *The Journal of physiology* 115.1 (1951), S. 101–122 (siehe S. 6).
- [27] Wilfrid Rall. „Electrophysiology of a dendritic neuron model“. In: *Biophysical journal* 2.2 Pt 2 (1962), S. 145 (siehe S. 6).
- [28] Hans-Christian Pape u. a. *Physiologie*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. [s.l.]: Georg Thieme Verlag KG, 2014. ISBN: 978-3137960072 (siehe S. 6, 20, 22).
- [29] Richard Caton. „Researches on electrical phenomena of cerebral grey matter“. In: *Ninth International Medical Congress*. Bd. 3. 1887, S. 246 (siehe S. 7).

-
- [30] Wladimir W. Prawdycz-Neminski. „Zur Kenntnis der elektrischen und der Innervationsvorgänge in den funktionellen Elementen und Geweben des tierischen Organismus. Elektrocerebrogramm der Säugetiere“. In: *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 209.1 (1925), S. 362–382 (siehe S. 7).
- [31] Hans Berger. „Über das elektroencephalogramm des menschen“. In: *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten* 87.1 (1929), S. 527–570 (siehe S. 7).
- [32] Choh-Luh Li und Herbert Jasper. „Microelectrode studies of the electrical activity of the cerebral cortex in the cat“. In: *The Journal of physiology* 121.1 (1953), S. 117–140 (siehe S. 8).
- [33] Herbert H. Jasper und Theodore Rasmussen. „Studies of clinical and electrical responses to deep temporal stimulation in man with some considerations of functional anatomy“. In: *Research Publications of the Association for Research in Nervous & Mental Disease* (1958) (siehe S. 8).
- [34] Ray Cooper, John W. Osselton und John C. Shaw. *Elektroencephalographie: Technik u. Methoden ; [mit] 5 Tab.* Stuttgart: Fischer, 1974. ISBN: 978-3437103438 (siehe S. 8 f.).
- [35] Werner Buckel und Reinhold Kleiner. *Supraleitung: Grundlagen und Anwendungen.* 6., vollständig überarbeitete und erw. Aufl. Lehrbuch Physik. Weinheim: Wiley-VCH, 2004. ISBN: 3527403485 (siehe S. 9).
- [36] D. Brenner, S. Williamson und L. Kaufman. „Visually evoked magnetic fields of the human brain“. In: *Science* 190.4213 (1975), S. 480–482. ISSN: 0036-8075 (siehe S. 9).
- [37] Timothy J. Teyler, B.Neil Cuffin und David Cohen. „The visual evoked magnetoencephalogram“. In: *Life Sciences* 17.5 (1975), S. 683–691. ISSN: 00243205 (siehe S. 9).
- [38] H. Helmholtz. „Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern, mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche (Schluss.)“ In: *Annalen der Physik und Chemie* 165.7 (1853), S. 353–377. ISSN: 00033804 (siehe S. 9).
- [39] Peter C. Hansen, Hrsg. *MEG: An introduction to methods.* Oxford: Oxford University Press, 2010. ISBN: 978-0195307238 (siehe S. 9).
- [40] Matti Hämäläinen u. a. „Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain“. In: *Reviews of modern Physics* 65.2 (1993), S. 413 (siehe S. 9).
- [41] Linus Pauling und Charles D. Coryell. „The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin“. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 22.4 (1936), S. 210–216 (siehe S. 9).
- [42] Trong-Kha Truong, Alexandru Avram und Allen W. Song. „Lorentz effect imaging of ionic currents in solution“. In: *Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif. : 1997)* 191.1 (2008), S. 93–99. ISSN: 1090-7807 (siehe S. 11).
- [43] I. I. Rabi u. a. „A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment“. In: *Physical Review* 53.4 (1938), S. 318 (siehe S. 12).

- [44] F. Bloch. „Nuclear Induction“. In: *Physical Review* 70.7-8 (1946), S. 460–474 (siehe S. 12, 14).
- [45] E. M. Purcell, H. C. Torrey und R. V. Pound. „Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid“. In: *Physical Review* 69.1-2 (1946), S. 37–38 (siehe S. 12).
- [46] P. C. Lauterbur. „Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance“. In: *Nature* 242.5394 (1973), S. 190–191 (siehe S. 12).
- [47] P. Mansfield und P. K. Grannell. „NMR ‘diffraction’ in solids?“ In: *Journal of Physics C: Solid State Physics* 6.22 (1973) (siehe S. 12).
- [48] R. Damadian. „Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance“. In: *Science* 171.3976 (1971), S. 1151–1153. ISSN: 0036-8075 (siehe S. 12).
- [49] Ian R. Young. „Significant events in the development of MRI“. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 20.2 (2004), S. 183–186. ISSN: 1053-1807 (siehe S. 12).
- [50] Charles Kittel. *Einführung in die Festkörperphysik*. 14., überarb. und erw. Aufl. München: Oldenbourg, 2006. ISBN: 3486577239 (siehe S. 12).
- [51] Eiichi Fukushima und Stephen B. W. Roeder. *Experimental pulse NMR: A nuts and bolts approach*. 1st pbk. ed. Advanced book program. Reading, Mass.: Addison-Wesley Pub. Co., Advanced Book Program, 1993. ISBN: 9780201104035 (siehe S. 12).
- [52] Olaf Dössel. *Bildgebende Verfahren in der Medizin: Von der Technik zur medizinischen Anwendung*. Elektrotechnik. Berlin: Springer, 2000. ISBN: 9783540660149 (siehe S. 12).
- [53] M. A. Flower. *Webb’s Physics of Medical Imaging, Second Edition*. 2nd ed. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering. Hoboken: CRC Press, 2012. ISBN: 0750305738 (siehe S. 12).
- [54] Marinus T. Vlaardingerbroek. *Magnetresonanzbildgebung: Theorie und Praxis*. Springer. ISBN: 9783540200284 (siehe S. 12).
- [55] Matt A. Bernstein, Kevin Franklin King und Xiaohong Joe Zhou. *Handbook of MRI pulse sequences*. Amsterdam und Boston: Academic Press, 2004. ISBN: 9781281038135 (siehe S. 12).
- [56] Anna-Lisa Kofahl. „Magnetic Resonance Rheology on Phantoms and Human Brains“. Dissertation. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, 2016. URL: <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2017/4730/4730.pdf> (siehe S. 13, 24 f.).
- [57] Sebastian Theilenberg. „Imaging Meningiomas: The Road to the First Medical Application of the Novel Magnetic Resonance Rheology“. Dissertation. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, 2017. URL: <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2017/4667/4667.pdf> (siehe S. 14, 16, 19, 24).
- [58] Dominik Weishaupt u. a. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung; mit ... 9 Tabellen*. 7., überarb.

-
- und erg. Aufl. Berlin und Heidelberg: Springer, 2014. ISBN: 3642416160 (siehe S. 16).
- [59] E. L. Hahn. „Spin Echoes“. In: *Physical Review* 80.4 (1950), S. 580–594 (siehe S. 16).
- [60] Jürgen Finsterbusch. *Bewegungssensitive SE-EPI-Sequenz* (siehe S. 19).
- [61] E. O. Stejskal und J. E. Tanner. „Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient“. In: *The Journal of Chemical Physics* 42.1 (1965), S. 288–292. ISSN: 0021-9606 (siehe S. 19).
- [62] Henry Gray. *Anatomy of the human body*. 2000. ISBN: 1-58734-102-6 (siehe S. 20–23).
- [63] Karol Miller. *Biomechanics of the brain*. Biological and medical physics, bio-medical engineering. New York: Springer, op. 2011. ISBN: 978-1-4419-9996-2 (siehe S. 21).
- [64] Martin Trepel. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; [Online-Zugang + interaktive Extras]*. 4., neubearb. Aufl., [Nachdr.] StudentConsult. München: Elsevier, 20]09. ISBN: 3437412981 (siehe S. 22).
- [65] Robert H. Pudenz und C. Hunter Shelden. „The lucite calvarium—a method for direct observation of the brain: II. Cranial trauma and brain movement“. In: *Journal of neurosurgery* 3.6 (1946), S. 487–505 (siehe S. 23).
- [66] Ayub K. Ommaya. „Mechanical properties of tissues of the nervous system“. In: *Journal of Biomechanics* 1.2 (1968), S. 137–138 (siehe S. 23).
- [67] G. T. Fallenstein, Verne D. Hulce und John W. Melvin. „Dynamic mechanical properties of human brain tissue“. In: *Journal of Biomechanics* 2.3 (1969), S. 217–226 (siehe S. 23).
- [68] James E. Galford und James H. McElhaney. „A viscoelastic study of scalp, brain, and dura“. In: *Journal of Biomechanics* 3.2 (1970), S. 211–221 (siehe S. 23).
- [69] Simon Chatelin, André Constantinesco und Rémy Willinger. „Fifty years of brain tissue mechanical testing: From in vitro to in vivo investigations“. In: *Biorheology* 47.5-6 (2010), S. 255–276 (siehe S. 23).
- [70] Shaokoon Cheng, Elizabeth C. Clarke und Lynne E. Bilston. „Rheological properties of the tissues of the central nervous system: A review“. In: *Medical engineering & physics* 30.10 (2008), S. 1318–1337 (siehe S. 23).
- [71] Giulia Franceschini u. a. „Brain tissue deforms similarly to filled elastomers and follows consolidation theory“. In: *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 54.12 (2006), S. 2592–2620 (siehe S. 23).
- [72] Ted W. Barber, Judith A. Brockway und Lawrence S. Higgins. „The density of tissues in and about the head“. In: *Acta neurologica scandinavica* 46.1 (1970), S. 85–92 (siehe S. 23).
- [73] M. Scholz u. a. „Current status of intraoperative real-time vibrography in neurosurgery“. In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 28.5 (2007), S. 493–497. ISSN: 0172-4614 (siehe S. 23).

- [74] P. Schiavone u. a. „In vivo measurement of human brain elasticity using a light aspiration device“. In: *Medical image analysis* 13.4 (2009), S. 673–678 (siehe S. 23).
- [75] Howard Metz, James McElhaney und Ayub K. Ommaya. „A comparison of the elasticity of live, dead, and fixed brain tissue“. In: *Journal of Biomechanics* 3.4 (1970), S. 453–458 (siehe S. 24).
- [76] R. Muthupillai u. a. „Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves“. In: *Science* 269.5232 (1995), S. 1854–1857. ISSN: 0036-8075 (siehe S. 24).
- [77] Yogesh K. Mariappan, Kevin J. Glaser und Richard L. Ehman. „Magnetic resonance elastography: A review“. In: *Clinical anatomy* 23.5 (2010), S. 497–511 (siehe S. 24).
- [78] Kevin J. Glaser, Armando Manduca und Richard L. Ehman. „Review of MR elastography applications and recent developments“. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 36.4 (2012), S. 757–774 (siehe S. 24).
- [79] L. Xu u. a. „Magnetic resonance elastography of the human brain: A preliminary study“. In: *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 48.1 (2007), S. 112–115. ISSN: 0284-1851 (siehe S. 24).
- [80] Scott A. Kruse u. a. „Magnetic resonance elastography of the brain“. In: *NeuroImage* 39.1 (2008), S. 231–237. ISSN: 1053-8119 (siehe S. 24).
- [81] Michael A. Green, Lynne E. Bilston und Ralph Sinkus. „In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography“. In: *NMR in biomedicine* 21.7 (2008), S. 755–764. ISSN: 0952-3480 (siehe S. 24).
- [82] Jürgen Braun u. a. „High-resolution mechanical imaging of the human brain by three-dimensional multifrequency magnetic resonance elastography at 7T“. In: *NeuroImage* 90 (2014), S. 308–314. ISSN: 1053-8119 (siehe S. 24).
- [83] Daniel Gallichan u. a. „TREM: Table-resonance elastography with MR“. In: *Magnetic resonance in medicine* 62.3 (2009), S. 815–821 (siehe S. 24).
- [84] John B. Weaver u. a. „Brain mechanical property measurement using MRE with intrinsic activation“. In: *Physics in medicine and biology* 57.22 (2012), S. 7275–7287 (siehe S. 24).
- [85] Anna-Lisa Kofahl u. a. „MR-Rheology - A feasibility study with phantoms“. In: *Proceedings of the Joint Annual ISMRM-ESMRMB*. Bd. 2014, S. 1689 (siehe S. 24).
- [86] Sebastian Theilenberg u. a. „Magnetic Resonance Rheology of the human brain“. In: *Proceedings of the Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB*. 2014. Bd. 2014, S. 1690 (siehe S. 24).
- [87] Deniz Ulucay. „Rheologie im Kopf“. Dissertation. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, 2015. URL: <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2015/3925/> (siehe S. 24).
- [88] Anna-Lisa Kofahl u. a. „Combining rheology and MRI: Imaging healthy and tumorous brains based on mechanical properties“. In: *Magnetic resonance in medicine* 78.3 (2017), S. 930–940 (siehe S. 24).

-
- [89] Hans O. Mahn GmbH & Co. KG. *Technisches Datenblatt Rollei RPX 25*. Hrsg. von MACO PHOTO PRODUCTS. 2015. URL: https://www.fotoimpex.de/shop/images/products/media/55010_4_PDF-Datenblatt.pdf (siehe S. 30).
- [90] Abraham. Savitzky und M. J. E. Golay. „Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures“. In: *Analytical Chemistry* 36.8 (1964), S. 1627–1639. ISSN: 0003-2700 (siehe S. 31).
- [91] W. S. Rasband. *ImageJ*. URL: <http://imagej.nih.gov/ij/> (siehe S. 33).
- [92] Caroline A. Schneider, Wayne S. Rasband und Kevin W. Eliceiri. „NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis“. In: *Nature Methods* 9.7 (2012), S. 671–675. ISSN: 1548-7091 (siehe S. 33).
- [93] Sebastian Theilenberg. *PyMRR*. URL: <https://github.com/theilen/PyMRR> (siehe S. 33).
- [94] Dennis. C. Ghiglia und Mark. D. Pritt. *Two-dimensional phase unwrapping: Theory, algorithms and software*. New York: Wiley, 1998. ISBN: 0471249351 (siehe S. 34).
- [95] Richard M. Goldstein, Howard A. Zebker und Charles L. Werner. „Satellite radar interferometry: Two-dimensional phase unwrapping“. In: *Radio Science* 23.4 (1988), S. 713–720. ISSN: 00486604 (siehe S. 34).
- [96] Stephen M. Smith u. a. „Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL“. In: *NeuroImage* 23 Suppl 1 (2004), S208–19. ISSN: 1053-8119 (siehe S. 40).
- [97] Mark W. Woolrich u. a. „Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL“. In: *NeuroImage* 45.1 Suppl (2009), S173–86. ISSN: 1053-8119 (siehe S. 40).
- [98] Douglas N. Greve und Bruce Fischl. „Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration“. In: *NeuroImage* 48.1 (2009), S. 63–72. ISSN: 1053-8119 (siehe S. 40).
- [99] Mark Jenkinson u. a. „Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images“. In: *NeuroImage* 17.2 (2002), S. 825–841. ISSN: 1053-8119 (siehe S. 40).
- [100] Mark Jenkinson und Stephen Smith. „A global optimisation method for robust affine registration of brain images“. In: *Medical image analysis* 5.2 (2001), S. 143–156 (siehe S. 40).
- [101] Curtis L. Johnson u. a. „3D multislabs, multishot acquisition for fast, whole-brain MR elastography with high signal-to-noise efficiency“. In: *Magnetic resonance in medicine* 71.2 (2014), S. 477–485 (siehe S. 54).