

**ENTWICKLUNG VON METHODEN  
ZUR EREIGNISGESTEUERTEN  
NEUROFUNKTIONELLEN KERNSPINTOMOGRAPHIE  
FÜR DIE MESSUNG DER GEHIRNAKTIVITÄT  
BEI DER SCHMERZVERARBEITUNG**

HEIKO MEYER  
2000



**ENTWICKLUNG VON METHODEN  
ZUR EREIGNISGESTEUERTEN  
NEUROFUNKTIONELLEN KERNSPINTOMOGRAPHIE  
FÜR DIE MESSUNG DER GEHIRNAKTIVITÄT  
BEI DER SCHMERZVERARBEITUNG**

Gutachter: Prof. Dr. Lothar Rudi Schad  
Prof. Dr. Josef Bille



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

vorgelegt von  
Dipl.-Phys. Heiko Meyer  
aus Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 2000



## **Entwicklung von Methoden zur ereignisgesteuerten neurofunktionellen Kernspintomographie für die Messung der Gehirnaktivität bei der Schmerzverarbeitung**

Die ereignisgesteuerte neurofunktionelle Magnetresonanztomographie ermöglicht die Darstellung der aktiven Gehirnareale, indem sie die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut ausnutzt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden vier ereignisgesteuerte FLASH-Meßsequenzen für die Untersuchung der Schmerzverarbeitung entwickelt und implementiert. Diese Methoden ermöglichen die Abbildung der Gehirnfunktion auf einen äußeren Reiz mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung. In Messungen am Phantom und am Probanden wurden die Techniken mit ereignisgesteuerten EPI-Aufnahmen verglichen.

Zur Lokalisation und Untersuchung der Dynamik der an der Schmerzverarbeitung beteiligten Areale wurden zwei Sequenzen bei phasischen und tonischen Reizen durch Thermoden- und CO<sub>2</sub>-Laserstimulation eingesetzt. Durch Implementierung eines randomisierten Stimulationsdesigns gelang die Evaluation der reizstärkenabhängigen Dynamik.

Der Einfluß von Kopfbewegungen des Probanden während der Datenaufnahme wurde mit Hilfe von Simulationsrechnungen für zwei Sequenztypen ermittelt. Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden für die Ableitung eines EEGs im Tomographen erlauben eine Messung der Hirnströme auch während funktioneller MR-Messungen. Damit können die Vorteile der hohen zeitlichen Auflösung des EEGs mit der guten räumlichen Auflösung der MRT kombiniert werden.

Mit Hilfe dieser Methoden gelingt es, die Prozesse der Schmerzverarbeitung zu untersuchen und der Neuropsychologie ein Werkzeug zur Erforschung der Mechanismen der Chronifizierung des Schmerzes zur Verfügung zu stellen.

## **Development of Methods for event-related Neurofunctional Magnetic Resonance Imaging for Measuring Brain Activity during the Processing of Pain**

Event-related neurofunctional magnetic resonance tomography allows to map brain activity by utilizing the different magnetic properties of oxygenated and deoxygenated blood.

In this work four event-related FLASH-sequences were developed and implemented. These methods permit imaging of brain activity induced by an external stimulus with high temporal and spatial resolution. The imaging techniques were compared to event-related EPI-sequences in measurements of phantoms and volunteers.

For localizing and investigating the dynamics of areas involved in pain processing two sequences were examined for tonic and phasic stimuli with thermode and CO<sub>2</sub>-laser impulses. The implementation of a randomized stimulus design allows to evaluate the stimulation level dependency.

To study the influence of head movements during the measurement, simulation studies were performed for two types of sequences. In addition methods were developed to acquire EEG data inside the bore to monitor brain activity even during MR scanning. This allows to combine the advantages of the high temporal resolution of EEG with the good spatial resolution of the MR technique.

With these methods it is now possible to study pain processing and to provide the neuro-psychologists with a tool for the examination of pain chronification mechanisms.





# INHALTSVERZEICHNIS

<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>KAPITEL 1 GRUNDLAGEN.....</b>	<b>5</b>
1.1 DER SPIN IM HOMOGENEN MAGNETFELD .....	5
1.2 DER SPIN IM ZUSATZFELD .....	7
1.3 BLOCHSCHE GLEICHUNGEN .....	10
1.4 T1 .....	12
1.5 T2 .....	13
1.6 T2* .....	14
<b>KAPITEL 2 PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN .....</b>	<b>15</b>
2.1 BOLD-EFFEKT .....	15
BOLD-Modelle.....	18
2.2 SCHMERZWahrnehmung .....	19
2.3 ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE .....	22
<b>KAPITEL 3 BILDERZEUGUNG .....</b>	<b>25</b>
3.1 GRUNDLAGEN DER BILDERZEUGUNG.....	25
3.1.1 Schichtselektion.....	25
3.1.2 Phasenkodierung.....	26
3.1.3 Frequenzkodierung.....	27
3.1.4 Bildrekonstruktion.....	28
3.1.4.1 Rekonstruktion bei vollständigen Rohdaten.....	29
3.1.4.2 Rekonstruktion bei unvollständigen Rohdaten.....	29
3.1.5 Spinecho .....	32
3.2 NEUROFUNKTIONELLE BILDGEBUNGSTECHNIKEN .....	34
3.2.1 FLASH.....	34
3.2.2 EPI .....	39
3.3 STIMULUSPRÄSENTATION .....	41
3.4 SYNCHRONISATION DER DATENAUFNAHME MIT DEM REIZ.....	43
<b>KAPITEL 4 AUSWERTETECHNIKEN .....</b>	<b>45</b>
4.1 STUDENT'S T-TEST .....	45
4.2 KORRELATIONSANALYSE.....	46
4.3 ANDERE STATISTISCHE VERFAHREN .....	47
<b>KAPITEL 5 SIMULATION VON BEWEGUNGSARTEFAKTEN.....</b>	<b>49</b>
5.1 BEWEGUNGSARTEFAKTE BEI DER EREIGNISGESTEUERTEN ER-FLASH .....	49
5.1.1 Periodische Bewegung .....	52
5.1.2 Transiente Bewegung .....	53
5.1.3 Persistente Bewegung .....	54

5.2 BEWEGUNGSARTEFAKTE BEI DER BEWEGUNGSDETEKTIERENDEN MD-FLASH-SEQUENZ .....	55
Drift der BOLD-Antwort .....	58
5.3 EINFLUß DES RAUSCHENS .....	58
5.4 VARIATION DER REFERENZFUNKTION .....	59
<b>KAPITEL 6 SEQUENZENTWICKLUNG UND -OPTIMIERUNG .....</b>	<b>61</b>
6.1 EREIGNISGESTEUERTE FLASH (ER-FLASH) .....	61
6.2 RANDOMISIERTE ER-FLASH .....	63
6.3 BEWEGUNGSDETEKTIERENDE FLASH (MD-FLASH).....	64
6.4 EREIGNISGESTEUERTE MEHRSCICHT-FLASH (ER-MUSIC-FLASH).....	71
<b>KAPITEL 7 MR-MESSUNGEN .....</b>	<b>75</b>
7.1 MESSUNGEN AM PHANTOM .....	75
7.1.1 Stabilitätsmessungen .....	75
7.1.2 Messung der Abhängigkeit der Signalintensität vom Flipwinkel .....	78
7.1.3 Messung des Signal-Rausch-Verhältnisses von FLASH und EPI.....	82
7.1.4 Vergleich verschiedener Rekonstruktionsmethoden.....	83
7.2 PROBANDENMESSUNGEN .....	85
7.2.1 T2-Messung .....	85
7.2.2 T2*-Messung .....	87
7.2.3 Optimale Parameterwahl .....	88
7.2.4 Vergleich von ereignisgesteuerter FLASH und ereignisgesteuerter EPI-Technik .....	89
7.2.5 Schmerzreizung .....	93
7.2.5.1 Tonische Reizung .....	96
7.2.5.2 Phasische Reizung .....	98
Reizung mit der Kontaktthermode.....	98
Lokalisation der Areale .....	98
Zeitliche Dynamik der Areale .....	100
Reizstärkenabhängigkeit der Areale.....	102
Reizung mit dem CO <sub>2</sub> -Laser.....	106
<b>KAPITEL 8 EEG-MESSUNGEN .....</b>	<b>109</b>
8.1 EEG-ABLEITUNG AUßERHALB DES TOMOGRAPHEN.....	109
8.2 EEG-ABLEITUNG INNERHALB DES TOMOGRAPHEN .....	112
<b>KAPITEL 9 DISKUSSION.....</b>	<b>117</b>
<b>KAPITEL 10 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....</b>	<b>127</b>
<b>ANHANG A KORRELATIONSKARTEN AUS DER SIMULATION.....</b>	<b>131</b>
A.1 ER-FLASH .....	131
A.2 MD-FLASH .....	142
<b>ANHANG B ANATOMISCHE ABBILDUNGEN.....</b>	<b>159</b>

<b>ANHANG C TECHNISCHE DATEN .....</b>	<b>163</b>
C.1 KERNSPINTOMOGRAPH.....	163
C.2 KONTAKTHERMODE .....	165
C.3 CO <sub>2</sub> -LASER .....	165
<b>ANHANG D ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>166</b>
<b>ANHANG E TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>170</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>171</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>181</b>



## Einleitung

Von der Entdeckung der Kernspinresonanz 1937 [RAB38] bis zu den heute für die medizinische Bildgebung eingesetzten Ganzkörpertomographen fand eine große technische Entwicklung statt. Während zu Beginn der 70er Jahre erste klinische Magnetresonanz-Spektrometer entwickelt und Untersuchungen der Relaxationszeiten von Blutproben durchgeführt wurden (vgl. [MEY70]), wurden 1973 erste orts aufgelöste Messungen realisiert [LAU73]. 1980 konnten bereits erste Tomographen für die Bildgebung eingesetzt werden (vgl. Abb. 0.1), die gegenüber heutigen Aufnahmen schon eine hohe Qualität aufwiesen .

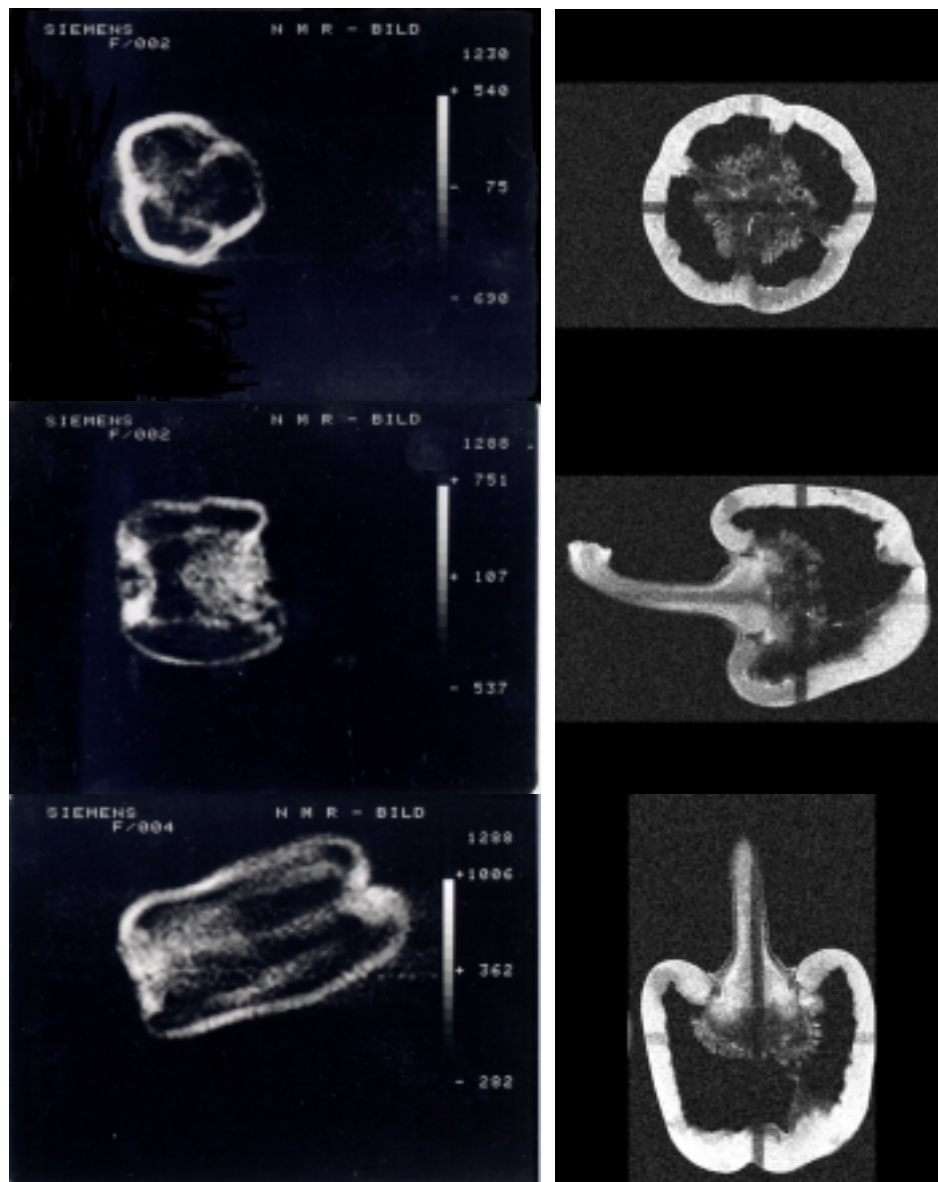


Abb. 0.1: Frühe [GAN80] (links) und aktuelle (rechts) Magnetresonanz-Aufnahme einer Paprika.

Mit der Entwicklung von Hochfeldgeräten Ende der 80er Jahre wurde die Aufnahme hochaufgelöster morphologischer Bilder möglich (vgl. Abb. 0.2). Kurze Zeit später entdeckte Ogawa [OGA90 a, b], daß sich bestimmte mit der Magnetresonanztomographie (MRT) meßbare Parameter abhängig von der Hirnaktivität ändern (sog. BOLD-Effekt). Damit begann eine Dekade der funktionellen Bildgebung, die neben der rein morphologischen Darstellung nun auch die Funktion von Organen abbilden konnte.

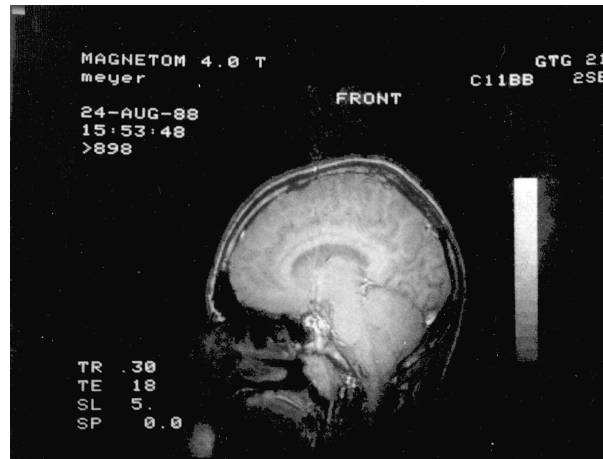


Abb. 0.2: Sagittalschnitt durch das Gehirn eines gesunden Probanden, aufgenommen mit einem 4T Ganzkörpertomographen [MEY88].

Seit der Entwicklung leistungsfähiger Ganzkörpertomographen sind Bildaufnahmegeschwindigkeiten von unter 100 ms pro Bild möglich, so daß sich auch dynamische Prozesse wie Diffusion, Perfusion und Blutfluß mit der MR-Tomographie darstellen lassen.

Die vorliegende Arbeit verwendet den von Ogawa entdeckten Zusammenhang zwischen Gehirnaktivität und MR-Signaländerung um mit Hilfe der sogenannten (neuro-) funktionellen MRT (fMRT, fMRI) den Prozeß der Schmerzverarbeitung im Gehirn zu untersuchen.

Für die Onkologie ist die Schmerzforschung ein sehr wichtiges Gebiet, da bei vielen Therapien nur noch eine palliative Behandlung realisiert werden kann. In diesem Fall ist für die Planung der Therapieform die oberste Prämisse, die Lebensqualität des Patienten zu erhalten oder zu verbessern. Das Schmerzempfinden des Patienten spielt hierfür eine entscheidende Rolle, jedoch sind bisher über die Schmerzverarbeitung nur wenige Erkenntnisse gewonnen worden (vgl. Kapitel 2.2). Insbesondere auf dem Gebiet der zerebralen Schmerzverarbeitung fehlt das Wissen über die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Hirnarealen.

Bisherige Untersuchungen basierten meist auf der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Lokalisation der an der Schmerzwahrnehmung beteiligten Areale, was allerdings mit der

Verabreichung von radioaktiven Substanzen verbunden und deshalb nicht für den Einsatz am gesunden Probanden geeignet ist.

Neben dem grundsätzlichen Interesse am Verständnis der Schmerzverarbeitung sucht die aktuelle Schmerzforschung geeignete Modelle, um die Mechanismen der Chronifizierung des Schmerzes verstehen zu können und neue Therapieformen bei chronisch schmerzkranken Patienten zu entwickeln.

Für diese Prozesse ist es nötig, zunächst die an der Schmerzverarbeitung beteiligten Areale zu lokalisieren und diese dann mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zu untersuchen. Die fMRT ist als nicht-invasives Bildgebungsverfahren für diese Fragestellung sehr gut geeignet, denn sie ermöglicht gegenüber Hirnstrommessungen eine sehr viel bessere räumliche und gegenüber PET-Untersuchungen eine höhere zeitliche Auflösung.

Ziel dieser Arbeit war, Bildgebungstechniken für die fMRT so zu entwickeln und zu optimieren, daß eine weitere Steigerung der räumlichen und zeitlichen Auflösung ermöglicht wird. Mit diesen sog. ereignisgesteuerten Methoden wurden dann die bei der Schmerzverarbeitung wirksamen Prozesse untersucht.

In Kapitel 1 werden zunächst die theoretischen Grundlagen der Kernspinresonanz erläutert, um anschließend in Kapitel 2 auf die für den BOLD-Effekt und die Schmerzverarbeitung wesentlichen Punkte der menschlichen Physiologie einzugehen. Kapitel 3 beschäftigt sich mit den Prinzipien der MR-Bildentstehung und -rekonstruktion; die Methoden zur Berechnung von Hirnaktivierungskarten werden in Kapitel 4 erläutert.

Die darauf folgenden vier Kapitel stellen die Ergebnisse dieser Arbeit vor. In Kapitel 5 werden die Ergebnisse von Simulationsrechnungen zum Einfluß von Kopfbewegungen auf die Parameterbilder präsentiert. Kapitel 6 stellt vier Bildgebungssequenzen vor, die für die ereignisgesteuerte fMRT entwickelt und implementiert wurden. Messungen der MR-Parameter  $T_2$ ,  $T_2^*$  sowie des Einflusses des Flipwinkels auf die Signalintensität werden in Kapitel 7 beschrieben. Die Kenntnis dieser Parameter ermöglicht die Bestimmung der optimalen Parameter für die ebenfalls in diesem Kapitel gezeigten Probandenmessungen. Im gleichen Kapitel werden die mit zwei verschiedenen ereignisgesteuerten MR-Techniken erzielten Ergebnisse zur visuellen Stimulation miteinander verglichen und die Untersuchung der zerebralen Schmerzverarbeitung zur Bestimmung der Lokalisation, zeitlichen Dynamik und Reizintensität dargestellt.

Zur Schmerzstimulation wurden neben Kontakthitzereizen auch Strahlungsreize mit einem CO<sub>2</sub>-Laser appliziert. Die Ergebnisse beider Modalitäten werden ebenfalls in Kapitel 7 verglichen.

Kapitel 8 präsentiert Messungen von Laser-evozierten Potentialen, aus denen nach einer Analyse der Quellen der elektrischen Aktivität die für die Schmerzverarbeitung verantwortlichen Areale lokalisiert werden können. Außerdem wird dort eine Methode vorgestellt, die es ermöglicht, die Artefakte, die bei der Hirnstrommessung im Tomographen auftreten, zu minimieren.

Die Arbeit schließt mit einer Diskussion der Ergebnisse in Kapitel 9 und einer Zusammenfassung der wesentlichen Punkte der Arbeit in Kapitel 10. Dort werden auch in Form eines Ausblicks mögliche künftige Weiterentwicklungen angesprochen.



# Kapitel 1

## Grundlagen

Die in dieser Arbeit eingesetzten und entwickelten Methoden verwenden als Signalquelle die Wasserstoffprotonen des menschlichen Körpers. Deshalb wird im Kapitel "Grundlagen" nur die Theorie für Spin-1/2-Teilchen entwickelt. Für eine Theorie anderer Kerne sei auf die einschlägige Literatur [ABR94] und [SLI90] verwiesen.

### 1.1 Der Spin im homogenen Magnetfeld

Wasserstoffkerne besitzen, wie alle Kerne mit ungerader Nukleonenzahl, die quantenmechanische Eigenschaft des von Null verschiedenen Kernspins  $S$ . Protonen sind Spin 1/2-Teilchen und erlauben die Einstellung des Spins bezüglich einer Quantisierungsachse (hier o.B.d.A. die  $z$ -Achse) in genau zwei Zustände: Spin = +1/2 und Spin = -1/2 in Einheiten des Planckschen Wirkungsquantums  $\hbar$ . Bezeichnen  $|+\rangle$  und  $|-\rangle$  die zu diesen Eigenzuständen gehörenden Eigenvektoren :

$$\begin{aligned} S_z |+\rangle &= +\frac{\hbar}{2} |+\rangle \\ S_z |-\rangle &= -\frac{\hbar}{2} |-\rangle \end{aligned} \quad (1.1)$$

so gilt für die Observablen  $S_x$ ,  $S_y$ ,  $S_z$ :

$$S_x = \frac{\hbar}{2} \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad (1.2a)$$

$$S_y = \frac{\hbar}{2} \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix}, \quad (1.2b)$$

$$S_z = \frac{\hbar}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}. \quad (1.2c)$$

Befindet sich ein Proton in einem Magnetfeld  $B$ , wird die Entartung der Energieniveaus ohne Magnetfeld aufgehoben (Zeeman-Aufspaltung), wobei der Abstand der Niveaus

$$\Delta E = \gamma \hbar B \quad (1.3)$$

ist und  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis des Kerns bezeichnet. Ist das Magnetfeld

$$\vec{B}_0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ B_0 \end{pmatrix} \quad (1.4)$$

homogen und entlang der  $z$ -Achse orientiert, wird der zugehörige Hamilton-Operator  $H$ :

$$H = -\gamma B_0 S_z. \quad (1.5)$$

Substituiert man  $\omega_0 = -\gamma B_0$ , ergeben sich die Eigenwerte von  $H$  zu:

$$\begin{aligned} H|+\rangle &= +\frac{\hbar\omega_0}{2}|+\rangle \\ H|-\rangle &= -\frac{\hbar\omega_0}{2}|-\rangle \end{aligned} \quad (1.6)$$

$\omega_0$  läßt sich als Frequenz interpretieren, mit deren Hilfe ein Übergang von einem Zustand in den anderen erzielt werden kann und wird auch als Larmorfrequenz bezeichnet.

Befindet sich ein System von Spin-1/2-Teilchen in einem Magnetfeld  $\vec{B}_0$  im thermodynamischen Gleichgewicht, so läßt sich aus der Boltzmann-Verteilung die Wahrscheinlichkeitsdichtematrix  $\rho$  bestimmen, mit der das System bei einer Temperatur  $T$  die Zustände  $|+\rangle$  und  $|-\rangle$  besetzt:

$$\rho = \frac{1}{e^{-\hbar\omega_0/2kT} + e^{+\hbar\omega_0/2kT}} \begin{pmatrix} e^{-\hbar\omega_0/2kT} & 0 \\ 0 & e^{+\hbar\omega_0/2kT} \end{pmatrix}. \quad (1.7)$$

Daraus errechnet sich der Erwartungswert für den Zustand  $S_i$  durch:

$$\langle S_i \rangle = Tr(\rho S_i), \quad (1.8)$$

wobei  $Tr$  die Spur der Matrix bedeutet.

Daraus ergibt sich:

$$\langle S_x \rangle = 0, \quad (1.9a)$$

$$\langle S_y \rangle = 0, \quad (1.9b)$$

$$\langle S_z \rangle = -\frac{\hbar}{2} \tanh\left(\frac{-\hbar\omega_0}{2kT}\right), \quad (1.9c)$$

was gleichbedeutend ist mit einer Polarisation entlang der Magnetfeldachse.

Berücksichtigt man, daß das magnetische Moment  $\langle \vec{M} \rangle = \gamma \langle \vec{S} \rangle$  ist, läßt sich aus Gl. (1.9c) die makroskopische Magnetisierung in  $z$ -Richtung  $\langle M_z \rangle$  für  $N$  Kerne berechnen:

$$\langle \mathbf{M}_z \rangle = -N\gamma \frac{\hbar}{2} \tanh\left(\frac{-\hbar\omega_0}{2kT}\right). \quad (1.10)$$

Für den Fall der Hochtemperaturnäherung  $kT \gg \hbar\omega_0$  kann Gl. (1.10) bis zur linearen Ordnung entwickelt werden:

$$\langle \mathbf{M}_z \rangle \cong -N\gamma \frac{\hbar}{2} \left(\frac{-\hbar\omega_0}{2kT}\right). \quad (1.11)$$

Ersetzt man  $\hbar\omega_0$  durch  $\hbar\gamma B_0$ , ergibt sich der Erwartungswert für die  $z$ -Komponente der makroskopischen Magnetisierung für  $N$  Spin-1/2-Teilchen in einem äußeren Magnetfeld  $\vec{B}_0$  zu:

$$\langle \mathbf{M}_z \rangle = N\gamma^2 \frac{\hbar^2 B_0}{4kT}. \quad (1.12)$$

Diese Magnetisierung dient als Meßgröße im Magnetresonanz-Experiment. Sie ist im thermodynamischen Gleichgewichtszustand parallel zum äußeren Magnetfeld und kann durch Hochfrequenzanregung (HF-Anregung) aus dieser Gleichgewichtslage ausgelenkt werden.

## 1.2 Der Spin im Zusatzfeld

Wird ein senkrecht zu  $\vec{B}_0$  orientiertes hochfrequentes Wechselfeld  $\vec{B}_1 = \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_1 t) \\ B_1 \sin(\omega_1 t) \\ 0 \end{pmatrix}$  mit der

Frequenz  $\omega_1$  eingestrahlt, ist der Hamilton-Operator aus Gl. (1.6) zeitabhängig [COH77]:

$$\mathbf{H}(t) = -\mathbf{M} \cdot \vec{B}(t) = -\gamma \mathcal{S} \cdot (\vec{B}_0 + \vec{B}_1(t)). \quad (1.13)$$

Die Zeitentwicklung des magnetischen Moments  $\langle \mathbf{M} \rangle(t) = \gamma \langle \mathcal{S} \rangle(t)$  läßt sich berechnen, wenn man berücksichtigt, daß im Heisenberg-Bild gilt:

$$i\hbar \frac{d}{dt} \langle \mathbf{M} \rangle(t) = \langle [\mathbf{M}, H(t)] \rangle + i\hbar \left\langle \frac{\partial \mathbf{M}}{\partial t} \right\rangle, \quad (1.14)$$

wobei  $\left\langle \frac{\partial \mathbf{M}}{\partial t} \right\rangle = 0$  ist.

Daraus ergibt sich [COH77]:

$$\frac{d}{dt} \langle \mathbf{M} \rangle(t) = \gamma \langle \mathbf{M} \rangle(t) \times \vec{B}(t). \quad (1.15)$$

Nach dem Ehrenfestschen Theorem entsprechen die quantenmechanischen Mittelwerte klassischen Beobachtungsgrößen, also läßt sich Gl. (1.15) schreiben als:

$$\frac{d}{dt} \bar{M}(t) = \gamma \bar{M}(t) \times \bar{B}(t) = \gamma \bar{M}(t) \times (\bar{B}_0 + \bar{B}_1(t)), \quad (1.16)$$

wobei  $\bar{M}(t)$  das klassische magnetische Moment beschreibt.

Durch Transformation in ein mit der Frequenz  $\omega$  um die  $z$ -Achse des Laborsystems rotierendes Koordinatensystem  $(x', y', z'=z)$  (vgl. Abb. 1.1), ergibt sich:

$$\left( \frac{d\bar{M}(t)}{dt} \right)_{rot} = \frac{d\bar{M}(t)}{dt} - \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \omega \end{pmatrix} \times \bar{M}(t). \quad (1.17)$$

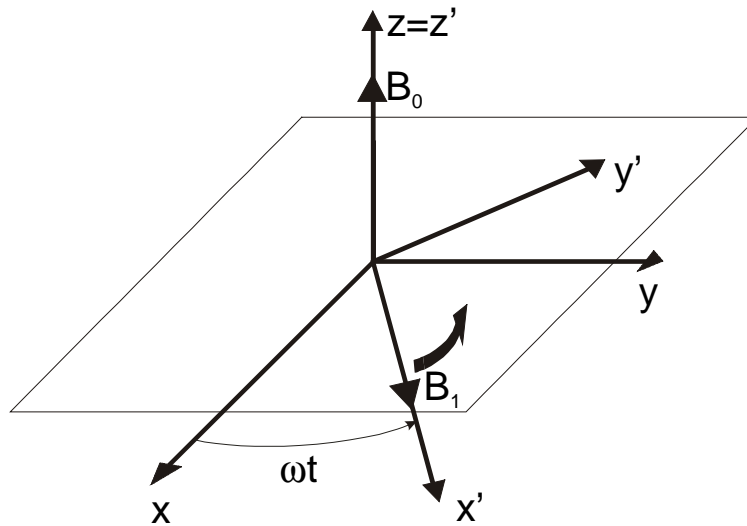


Abb. 1.1: Rotierendes Koordinatensystem  $(x', y', z')$ , das mit der Frequenz  $\omega$  gegenüber dem Laborsystem  $(x, y, z)$  rotiert.

Berücksichtigt man, daß  $\omega_0 = \gamma B_0$  ist, definiert  $\omega_1 = \gamma B_1$  und setzt Gl. (1.16) in Gl. (1.17) ein, dann gilt:

$$\left( \frac{d\bar{M}(t)}{dt} \right)_{rot} = \bar{M}(t) \times \begin{pmatrix} \omega_1 \\ 0 \\ \omega_0 - \omega \end{pmatrix}. \quad (1.18)$$

Die Koeffizienten dieser Differentialgleichung sind nicht mehr explizit zeitabhängig, so daß Gl. (1.18) die Bewegung des magnetischen Moments um ein effektives Feld  $\bar{B}_{eff}$ , das im rotierenden Koordinatensystem statisch ist, beschreibt (vgl. Abb. 1.2):

$$\vec{B}_{\text{eff}} = \frac{1}{\gamma} \begin{pmatrix} -\omega_1 \\ 0 \\ \omega - \omega_0 \end{pmatrix}. \quad (1.19)$$

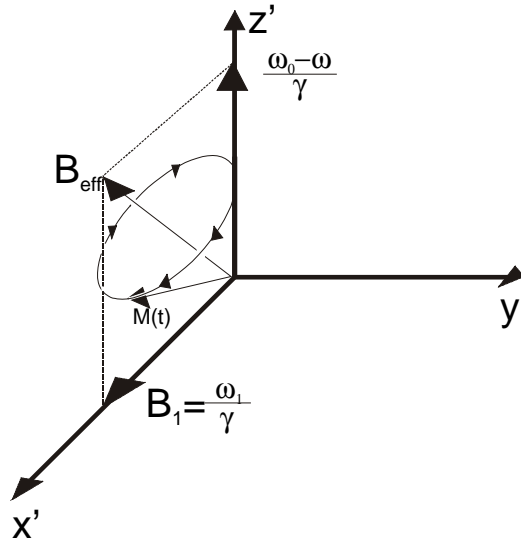


Abb. 1.2: Präzession des magnetischen Moments um ein effektives Feld  $B_{\text{eff}}$  im rotierenden Koordinatensystem.

Für den Fall, daß  $\omega = \omega_0$  ist, tritt Resonanz auf und  $\vec{M}(t)$  präzidiert mit  $\omega_1$  um die  $x'$ -Achse (vgl. Abb. 1.3).

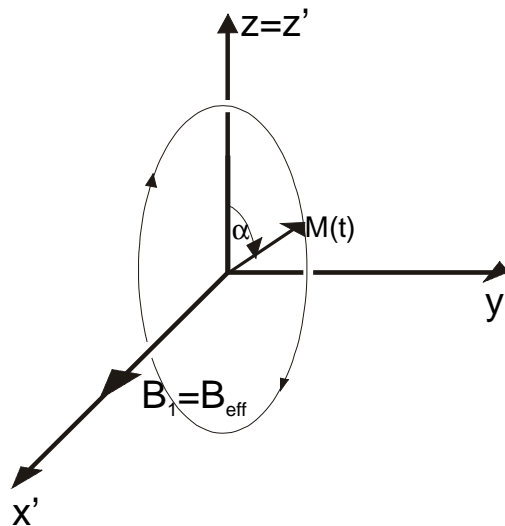


Abb. 1.3: Rotation des magnetischen Moments um die  $x'$ -Achse bei Resonanz.

Der Winkel  $\alpha$  zwischen der  $z$ -Achse und  $\vec{M}$  wird als "Flipwinkel" bezeichnet und berechnet sich in Abhängigkeit von der Zeit  $\tau$ , die das Hochfrequenzfeld geschaltet ist, zu:

$$\alpha = \gamma \int_0^{\tau} B_1(t) dt. \quad (1.20)$$

Ist  $\vec{M}$  zum Zeitpunkt  $t=0$  parallel zu  $\vec{B}_0$ , so befindet sich bei konstantem  $B_1$  die Magnetisierung nach

$$\tau_{\alpha=90^\circ} = \left(2n + \frac{1}{2}\right) \frac{\pi}{\gamma B_1}, \quad n \in \mathfrak{N}, \quad (1.21)$$

in der Transversalebene, entlang der positiven  $y'$ -Achse. Dies bezeichnet man als  $90^\circ$ - oder  $\frac{\pi}{2}$ -Puls.

Nach

$$\tau_{\alpha=180^\circ} = (2n + 1) \frac{\pi}{\gamma B_1}, \quad n \in \mathfrak{N}, \quad (1.22)$$

ist  $\vec{M}$  vollständig antiparallel zu  $\vec{B}_0$ , was als Inversionspuls oder  $180^\circ$ -Puls bezeichnet wird.

Die nach Abschalten des HF-Feldes im Laborsystem um  $\vec{B}_0$  präzedierende Magnetisierung  $\vec{M}$  läßt sich mit Hilfe einer senkrecht zu  $\vec{B}_0$  orientierten Empfangsspule detektieren und ist das Signal in der Magnetresonanz(MR)-Messung.

### 1.3 Blochsche Gleichungen

Bei der Durchführung eines solchen MR-Experiment beobachtet man entgegen der Erwartung aus Gl. (1.16) eine Reduktion der Transversalmagnetisierung und eine Zunahme der Longitudinalmagnetisierung. Bloch erklärte diese Beobachtung damit, daß durch die Anregung des Systems das thermische Gleichgewicht gestört wird und durch eine Relaxation das thermische Gleichgewicht wieder hergestellt wird. Zur Beschreibung dieses Prozesses führte er sogenannte Relaxationsterme in die Bewegungsgleichung (1.16) ein (vgl. [BLO46]):

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2}, \quad (1.23a)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2}, \quad (1.23b)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1}. \quad (1.23c)$$

Die Parameter  $T_1$  und  $T_2$  sind abhängig von der untersuchten Probe (vgl. Tab. 1.1) und charakterisieren den Relaxationsprozeß.

Tab. 1.1: Relaxationszeiten verschiedener Gewebe im menschlichen Körper bei  $B_0 = 1,5 \text{ T}$  und einer Temperatur von  $37^\circ\text{C}$  (nach [REI92], [HAA99]).

Gewebe	T1 (ms)	T2 (ms)
Graue Hirnsubstanz	$920 \pm 160$	$101 \pm 13$
Weißer Hirnsubstanz	$790 \pm 130$	$92 \pm 22$
Skelettmuskel	$870 \pm 160$	$47 \pm 13$
Cerebrospinale Flüssigkeit	4500	2200
Fett	$260 \pm 70$	$84 \pm 36$
Blut (arteriell)	1200	100
Blut (venös)	1200	200

Eine Lösung der Differentialgleichungen (1.23) ergibt sich, wenn man die Relaxation in

einem homogenen statischen Magnetfeld  $B_0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ B_z \end{pmatrix}$  betrachtet. Die Gl. (1.23) vereinfachen

sich dann zu:

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma M_y B_z - \frac{M_x}{T_2}, \quad (1.24a)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\gamma M_x B_z - \frac{M_y}{T_2}, \quad (1.24b)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1}. \quad (1.24c)$$

Führt man die komplexe Transversalmagnetisierung  $M_\perp = M_x + iM_y$  ein, wird Gl. (1.24) zu:

$$\frac{dM_\perp}{dt} = i\gamma M_\perp B_z - \frac{M_\perp}{T_2} = M_\perp \left( i\omega_0 - \frac{1}{T_2} \right), \text{ mit } \omega_0 = \gamma B_0, \quad (1.25a,b)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1}. \quad (1.25c)$$

Dann ergibt sich als Lösung:

$$M_\perp(t) = M_\perp(0) \cdot e^{(i\omega_0 - \frac{1}{T_2})t}, \quad (1.26a,b)$$

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}). \quad (1.26b)$$

Diese Lösung beschreibt den unter anderem in der MR-Bildgebung angewandten Fall, daß nach einem HF-Anregungspuls die Magnetisierung in den Gleichgewichtszustand relaxiert und die Transversalmagnetisierung mit der Frequenz  $\omega_0$  um die Grundfeldachse rotiert (vgl. Abb. 1.4). Dies bezeichnet man auch als freien Induktionszerfall ("free induction decay", FID).

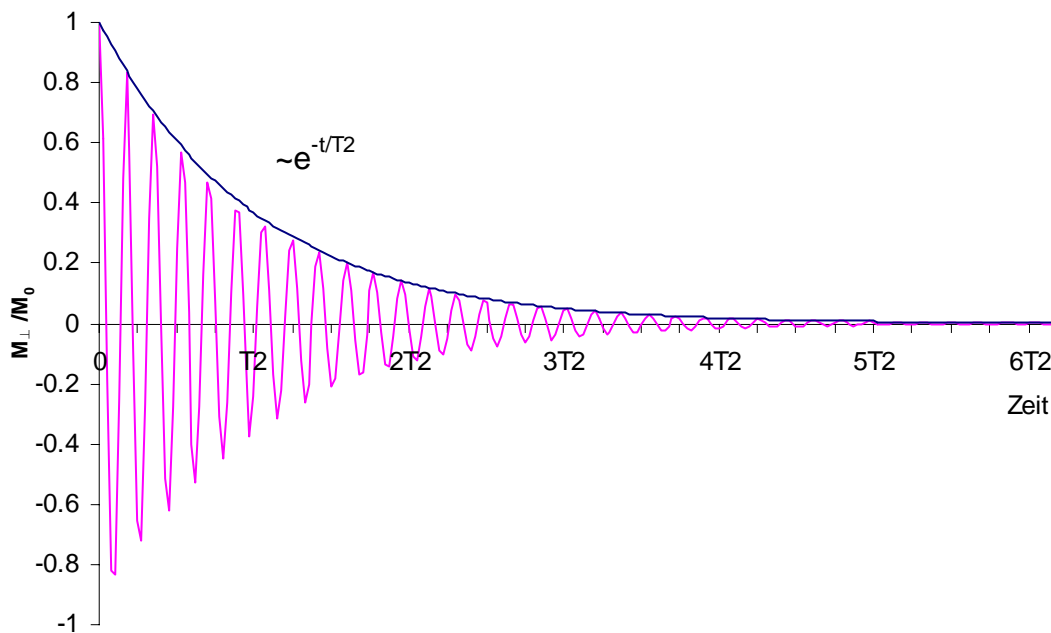


Abb. 1.4: Freier Induktionszerfall nach einer Anregung.

## 1.4 T1

$T_1$  ist die Zeitkonstante, mit der die Longitudinalmagnetisierung  $M_z$  wieder in den Gleichgewichtszustand relaxiert (vgl. Abb. 1.5). Die Zeitkonstante wird durch die "Spin-Gitter-Wechselwirkung" hervorgerufen, die unter Energieabgabe an das umliegende "Wärmebad" (das Gitter der umgebenden Atome) die Rückkehr in die Gleichgewichtsmagnetisierung verursacht. Die thermische Bewegung erzeugt dabei zeitlich fluktuierende Magnetfelder, deren Spektralkomponenten, sofern sie mit der Resonanzfrequenz übereinstimmen, einen Übergang zwischen den Energieniveaus der angeregten Kerne verursachen.



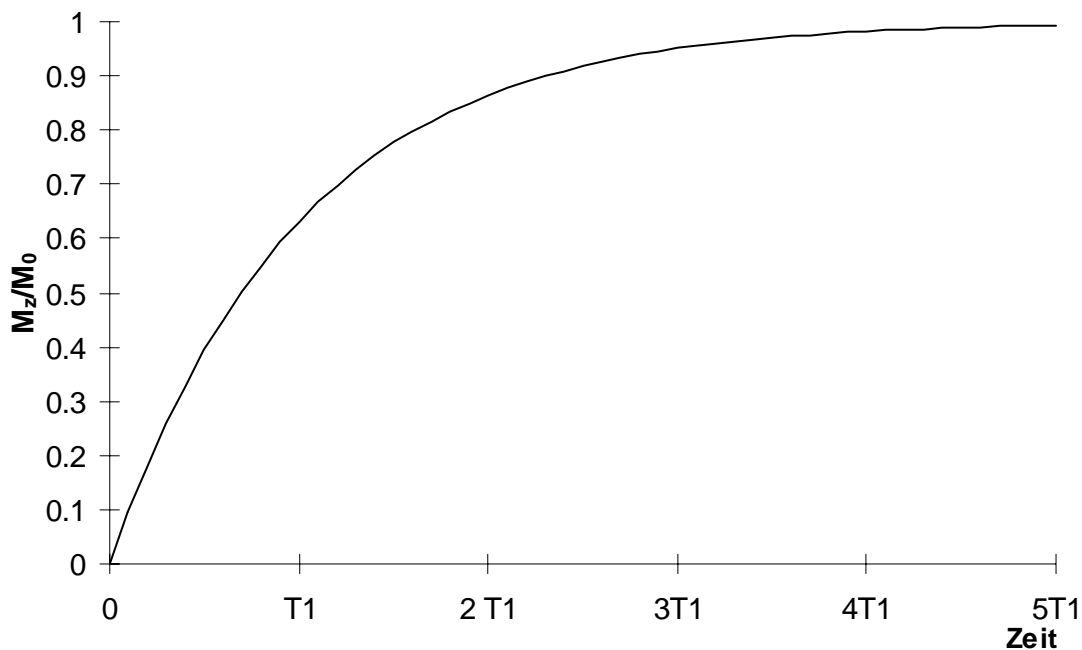


Abb. 1.5: T1-Relaxation nach einem 90°-Anregungspuls.

## 1.5 T2

T2 bezeichnet die Zeitdauer, bis die Transversalmagnetisierung durch die "Spin-Spin-Wechselwirkung" auf den Faktor  $\frac{1}{e}$  reduziert worden ist (vgl. Abb. 1.4). Diese Wechselwirkung beruht auf einem Entropieeffekt, einer Dephasierung der Spins aufgrund lokaler zufälliger Magnetfeldvariationen, die durch die umgebenden Spins verursacht werden. Die Brownsche Molekularbewegung bewirkt, daß es zu Stößen zwischen den Teilchen kommt, wobei die Zeit zwischen zwei Stößen als Korrelationszeit  $\tau_c$  bezeichnet wird. Die statistisch um den Betrag  $\pm B_{\text{flukt}}$  fluktuierenden Magnetfelder erzeugen, abhängig von der Korrelationszeit  $\tau_c$ , eine Präzession mit der Zusatzphase  $\delta\varphi = \pm \gamma B_{\text{flukt}} \tau_c$ . Nach  $n$  Stößen ergibt sich damit die Dephasierung um eine Winkleinheit, so daß man die Querrelaxationszeit T2 auch schreiben kann als:

$$T2 = n \tau_c = \frac{1}{\gamma^2 B_{\text{flukt}}^2 \tau_c}. \quad (1.27)$$

## 1.6 T2\*

Infolge externer Feldinhomogenitäten  $\Delta B$  läßt sich unter bestimmten Experimentbedingungen eine weitere Dephasierung der Transversalmagnetisierung beobachten. Berücksichtigt man diese Inhomogenitäten durch die Einführung eines zusätzlichen Parameters T2', so kann eine effektive Gesamtreaxationszeit T2\* für die Transversalmagnetisierung folgendermaßen definiert werden:

$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2} + \frac{1}{T2'} = \frac{1}{T2} + \gamma\Delta B . \quad (1.28)$$

In der neurofunktionellen Kernspintomographie spielt der Parameter T2\* eine entscheidende Rolle, da dort der Unterschied zwischen den T2\*-Zeiten von aktiven und inaktiven Hirnarealen als Kontrastparameter verwendet wird. Je nach Experimenttyp kann der Einfluß von T2' unterdrückt (sog. "Spinecho-Experiment") oder verstärkt (sog. "Gradientenecho-Experiment") werden, wobei die Echos bei Gradientenechoexperimenten durch Refokussierung der Spins mit Hilfe von Gradienten, bei Spinecho-Experimenten mit Hilfe eines Hochfrequenzpulses erzeugt werden.

## Kapitel 2

### Physiologische Grundlagen

Die in dieser Arbeit entwickelten neurofunktionellen Bildgebungstechniken beruhen auf der Messung und Darstellung der sich unter Gehirnaktivität ändernden Parameter. Die für das Verständnis der physiologischen Zusammenhänge nötigen Grundlagen werden in den folgenden beiden Abschnitten erläutert.

Eine ausführliche Beschreibung der Physiologie von Blut und Hämoglobin findet sich in [THE97], während die biochemischen Grundlagen des Sauerstofftransports in [LEH82] besprochen werden.

#### 2.1 BOLD-Effekt

Für die neurofunktionelle Bildgebung verwendet man Blut als intrinsisches Kontrastmittel, indem die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut ausgenutzt werden.

Blut besteht zu 30-50% aus Erythrozyten, die im proteinreichen Blutplasma suspendiert sind. Sie enthalten zu 34% den roten Blutfarbstoff Hämoglobin, der für den Sauerstofftransport verantwortlich ist. Das Hämoglobin ist ein aus je vier Polypeptidketten bestehendes Molekül, das mit einem Durchmesser von 5,5nm annähernd kugelförmig ist. Je zwei Polypeptidketten sind sich ähnlich, wobei jede der vier Ketten eine Farbstoffkomponente, das Häm, trägt. Das Häm befindet sich in einer Tasche im Außenbereich des Moleküls und kann als Protoporphyrin mit zentralem  $\text{Fe}^{2+}$  gekennzeichnet werden (vgl. Abb. 2.1).

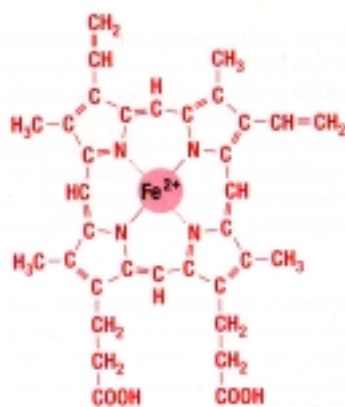


Abb. 2.1: Chemische Struktur des Hämoglobins. (Aus: [THE97]).

Beim Sauerstofftransport wird  $O_2$  locker koordinativ an das Häm angelagert, wodurch das Hämoglobin in das Oxyhämoglobin übergeht. Dieser Vorgang ist mit einer Änderung der Quartärstruktur verbunden (vgl. Abb. 2.2), so daß der Abstand zwischen den Eisenatomen der  $\beta$ -Ketten von 4,0 auf 3,3 nm reduziert wird und eine Rotation des  $\alpha_1\beta_1$  Paares relativ zum  $\alpha_2\beta_2$  um  $15^\circ$  hervorgerufen wird. Durch diese Umkonfiguration wird das Ligandenfeld verstärkt, weil der Sauerstoff nun die vorher freie sechste Koordinationsstelle des Eisens belegt. Dadurch besetzen die im schwachen Ligandenfeld auf alle 5 Orbitale des  $Fe^{2+}$  verteilten sechs 3d Elektronen jetzt nur noch 3 Orbitale, was zu einer Änderung des Spins des  $Fe^{2+}$  von  $S = 2$  zu  $S = 0$  führt (vgl. Abb. 2.3).

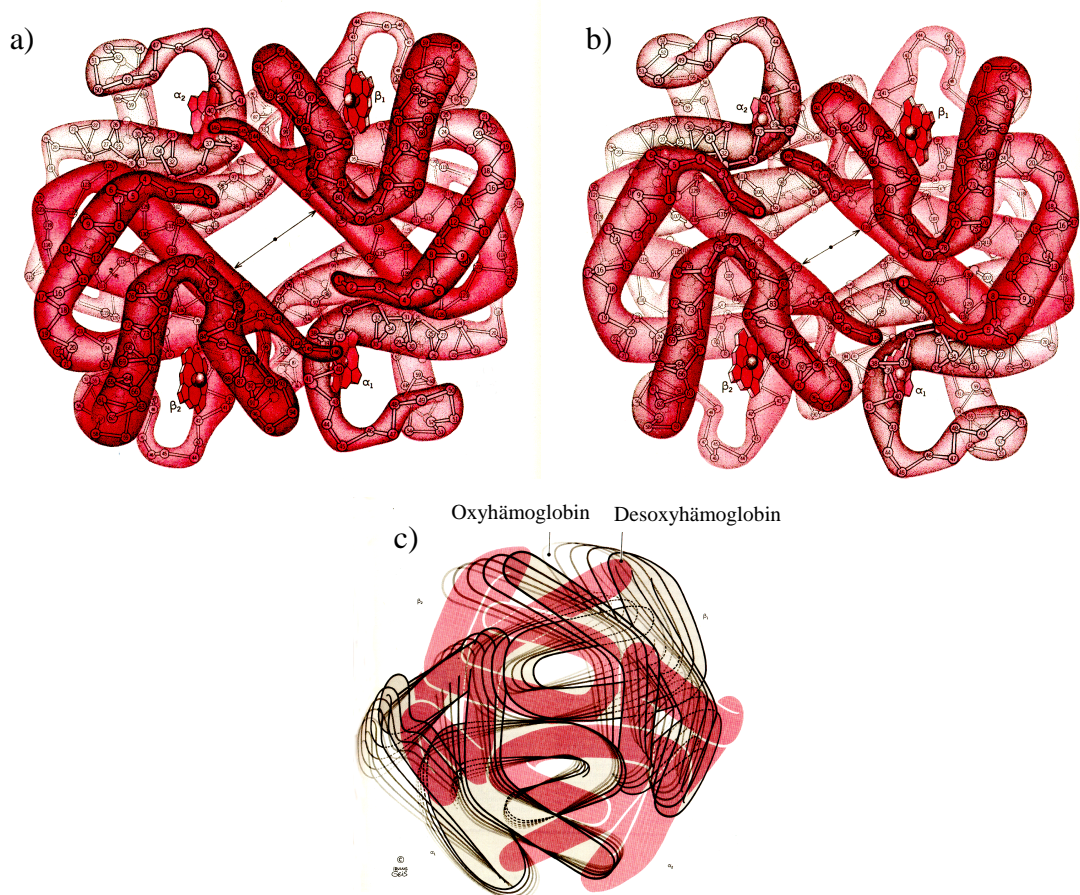


Abb. 2.2: Quartärstruktur von Hämoglobin in den unterschiedlichen Oxygenierungszuständen. a) Desoxyhämoglobin, b), Oxyhämoglobin c) Wechsel zwischen Oxy- und Desoxyhämoglobin. (Aus: [LEH82]).

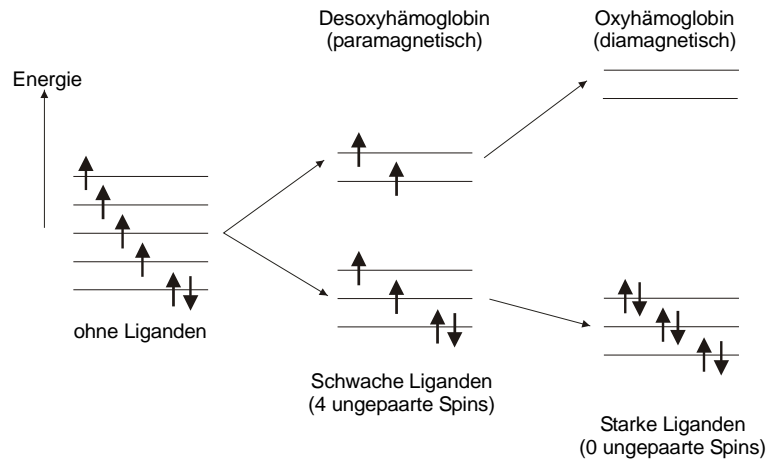


Abb. 2.3: Energiediagramm der 3d-Elektronen-Orbitale des Eisens mit verschiedenen Liganden. (Nach [THU89]).

Dadurch wird das paramagnetische (Desoxy)hämoglobin zu diamagnetischem Oxyhämoglobin, was den Feldverlauf eines äußeren Magnetfeldes ändert. Im menschlichen Körper entsteht so an Stellen, an denen ein Sauerstoffverbrauch stattfindet, ein zusätzlicher Feldgradient zwischen dem diamagnetischen Gewebe und Blutwasser und dem paramagnetischen (Desoxy)hämoglobin, der sich dem äußeren Feld überlagert. Damit geht eine Veränderung der effektiven Querrelaxationszeit  $T2^*$  infolge einer Änderung des Parameters  $T2'$  einher, die im MR-Experiment beobachtet werden kann.

Im Gehirn besteht ein Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und erhöhtem Sauerstoffverbrauch, da die Nervenzellen zur Energiegewinnung Sauerstoff und Glukose aus dem Blut benötigen. Diese neurovaskuläre Kopplung [VIL95] ist verbunden mit einer Erhöhung der lokalen Perfusion, des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF). Wie aus Positronen-Emissionstomographie-Studien bekannt ist, übersteigt diese Flußerhöhung die Zunahme an Sauerstoffverbrauch um ein Vielfaches [FOX86]. Fluß- und Sauerstoffsättigungsmessungen im Tierversuch zeigen, daß eine Zunahme der Desoxyhämoglobinkonzentration gleichzeitig mit dem Einsetzen der neuronalen Aktivität auftritt, der Anstieg des rCBF dagegen erst ein bis zwei Sekunden später beobachtet wird [MAL97]. Dieses Verhalten spiegelt sich auch in den  $T2^*$ -Zeiten wider: Ein bis zwei Sekunden nach Beginn einer neuronalen Stimulation wird infolge des nun herrschenden Überangebots an Oxyhämoglobin und der damit verbundenen Verringerung des Suszeptibilitätsunterschiedes zwischen Blut und Gewebe eine Verlängerung der  $T2^*$ -Zeit beobachtet. Dadurch dephasiert die transversale Magnetisierung weniger schnell, was bei  $T2^*$ -Messungen zu einem Signalanstieg im Vergleich zu nicht aktiviertem Gewebe

führt. Dieser Effekt wird als Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) Effekt bezeichnet [OGA90 a, b].

## BOLD-Modelle

Bisher gibt es kein exaktes Verständnis des BOLD-Effekts, allerdings existieren verschiedene Modelle [u.a. KEN94, YAB94, WEI94, BOX95, HOG98, OJA99, HOG99, MAN99]. Hier sollen exemplarisch die Ergebnisse von [HOG99] vorgestellt werden, die basierend auf dem Fickschen Gesetz der Massenerhaltung ein allgemeines Modell entwickelten.

Zerlegt man die Relaxationsrate  $R2^* = \frac{1}{T2^*}$  in einen Anteil der durch den BOLD-Effekt und einen Anteil der durch übrige Einflüsse verursacht wird:

$$R2^* = R2^{*(BOLD)} + R2^{*(Rest)}, \quad (2.1)$$

dann gilt:

$$R2^{*(BOLD)} = K \cdot rCBV (Hb(1-Y))^\beta, \quad (2.2)$$

mit  $K$ : feldstärken- und probenabhängige Konstante,  $\beta$ : allgemeine Konstante, abhängig vom durchschnittlichen Blutvolumen in der untersuchten Gewebeprobe,  $rCBV$ : regionales zerebrales Blutvolumen,  $dHb_v$ : venöse Konzentration von desoxygeniertem Hämoglobin,  $Hb$ : Hämoglobinkonzentration und  $Y$ : Sauerstoffsättigung.

Während einer Aktivierungsaufgabe ändert sich  $R2^*$  bezüglich eines  $R2^*(0)$  ohne Aktivierungsaufgabe, so daß sich die Änderung  $\Delta R2^*$  wie folgt schreiben läßt:

$$\Delta R2^* = R2^*(t) - R2^*(0) = K \cdot (rCBV \cdot (dHb_v)^\beta - rCBV(0) \cdot (dHb_v(0))^\beta). \quad (2.3)$$

Die dadurch in einem  $T2^*$ -sensitiven MR-Experiment mit einer Echozeit  $TE$  beobachtete Signaländerung ergibt sich zu:

$$\Delta S^{(BOLD)} = S(0) \cdot (e^{-TE \cdot \Delta R2^*} - 1). \quad (2.4)$$

Für kleine Signaländerungen, wie sie im BOLD-Experiment auftreten, kann man Gl. (2.4) linearisieren, so daß mit Gl. (2.3) folgt:

$$\begin{aligned} \Delta S^{(BOLD)} &\approx S(0) \cdot TE \cdot K (rCBV(0)(dHb_v(0))^\beta - rCBV(dHb_v)^\beta) \\ &\approx S(0) \cdot TE \cdot K \cdot rCBV(0) \cdot (dHb_v(0))^\beta \cdot \left( 1 - \frac{rCBV}{rCBV(0)} \left( \frac{dHb_v}{dHb_v(0)} \right)^\beta \right), \quad (2.5) \\ &\approx S(0) \cdot M \cdot \left( 1 - \frac{rCBV}{rCBV(0)} \left( \frac{dHb_v}{dHb_v(0)} \right)^\beta \right) \end{aligned}$$

mit  $M = TE \cdot K \cdot rCBV(0) \cdot (dHb_v(0))^\beta$ .

Nimmt man an, daß Blutfluß  $rCBF$  und -volumen  $rCBV$  miteinander verknüpft sind über die Gleichung

$$\frac{rCBV}{rCBV(0)} = \left( \frac{rCBF}{rCBF(0)} \right)^\alpha, \quad (2.6)$$

wobei  $\alpha$  eine empirische Konstante ist, läßt sich unter Berücksichtigung des Fickschen Gesetzes der Massenerhaltung und der Vernachlässigung von Desoxyhämoglobin im arteriellen Blut der regionale Sauerstoffverbrauch  $rCMRO_2$  einführen:

$$rCMRO_2 = 4 \cdot rCBF \cdot dHb_v, \quad (2.7)$$

wobei der Faktor 4 durch die Beladung jedes Hämoglobinmoleküls mit vier  $O_2$  bedingt ist.

Ist der Sauerstoffverbrauch konstant, so folgt:

$$\frac{dHb_v}{dHb_v(0)} = \frac{rCBF(0)}{rCBF} \quad (2.8)$$

und die Signaländerung vereinfacht sich zu

$$\Delta S^{(BOLD)} = S(0) \cdot M \cdot \left( 1 - \left( \frac{rCBF}{rCBF(0)} \right)^{\alpha-\beta} \right). \quad (2.9)$$

Geht man zu dem allgemeinen Fall über, daß der Sauerstoffverbrauch nicht konstant ist, so wird Gl. (2.8) zu

$$\frac{dHb_v}{dHb_v(0)} = \frac{rCMRO_2}{rCMRO_2(0)} \frac{rCBF(0)}{rCBF}, \quad (2.10)$$

womit folgt:

$$\Delta S^{(BOLD)} = S(0) \cdot M \cdot \left( 1 - \left( \frac{rCMRO_2}{rCMRO_2(0)} \right)^\beta \left( \frac{rCBF}{rCBF(0)} \right)^{\alpha-\beta} \right). \quad (2.11)$$

Mit den experimentellen Werten  $\alpha = 0,38$  [GRU74] und  $\beta = 1,5$  [DAV98a] ergibt sich der im Experiment [VIL95] beobachtete monotone Signalanstieg mit der Zunahme des Flusses.

## 2.2 Schmerzwahrnehmung

Für die Experimente in dieser Arbeit zur Schmerzstimulation sind die physiologischen Prozesse bei der Schmerzverarbeitung entscheidend. Die Schmerzwahrnehmung ist dabei als

subjektive Empfindung einer objektiven Messung nicht direkt zugänglich, bereits die Beschreibung des Schmerzerlebnisses bereitet Schwierigkeiten.

Als internationale Definition für Schmerz findet sich in [BON79]: "Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird". Dieses Erlebnis läßt sich nach der Art und der Dauer differenzieren. Bei der Art unterscheidet man zwei Qualitäten: Somatischen und Viszeralen (Eingeweide-) Schmerz, wobei der somatische in die Kategorien Oberflächen- und Tiefenschmerz unterteilt wird.

Über die Dauer des Erlebnisses wird zwischen akutem und chronischem Schmerz differenziert, wobei chronische Schmerzen auch nach der Beseitigung der Ursache oder ohne erkennbare organische oder periphere Ursache bestehen können.

Vermittelt wird die Schmerzempfindung durch die vier Komponenten "sensorisch", "affektiv", "vegetativ" und "motorisch", die in loser Beziehung zueinander stehen. Während die sensorische Komponente die Lokalisation, den Beginn, die Intensität und das Ende des Reizes erfaßt, löst die motorische Komponente über einen Schutz- oder Fluchtreflex eine Reaktion zur Vermeidung bzw. Reduzierung weiterer Schmerzen hervor, bevor der Schmerz bewußt wird. Die affektive oder emotionale Komponente erzeugt ein Unwohlsein, die vegetative Komponente bewirkt eine autonome Reaktion der Gefäße und Pupillen und eine Veränderung von Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung.

Für die Schmerzwahrnehmung verantwortlich sind sogenannte Nozizeptoren, die sich vor allem in der Haut, der Muskulatur, den Gelenken sowie im Bereich der Inneren Organe und Eingeweide befinden. Nozizeptoren sind Nervenendigungen, die meist polymodal, d.h. auf mechanische, thermische und chemische Reize reagieren. Innerviert werden sie durch markhaltige oder marklose afferente Axone, die sich in ihrer Reizleitungsgeschwindigkeit unterscheiden. Während die markhaltigen oder myelinisierten A $\delta$ -Fasern Leitungsgeschwindigkeiten von vorwiegend zwischen 2,5  $m/s$  und 20  $m/s$  besitzen, liegt der Durchschnittswert bei den marklosen oder unmyelinisierten C-Fasern bei 1  $m/s$ . Neben den Nozizeptoren finden sich auch Rezeptoren für die Warm- und Kaltempfindung, die ebenfalls durch die A $\delta$ - (warm) und C-Fasern (kalt) vermittelt werden. Diese Rezeptoren reagieren allerdings in einem anderen Intensitätsbereich als die Nozizeptoren.

Die Reizweiterleitung erfolgt durch ein Umschalten der im Rückenmark endenden nozizeptiven Afferenzen auf Neurone des Hinterhorns. Letztere sind Ausgangspunkt eines Teils der in den Hirnstamm aufsteigenden Vorderseitenstrangbahnen (*Tractus spinothalamicus*), welche



sich zusammen mit nozizeptiven Afferenzen aus dem Kopfbereich (*Nervus trigeminus*) im Thalamus vereinigen (vgl. Abb. 2.4). Vom lateralen Thalamus besteht über den *Tractus spinothalamicus* Verbindung zu den somatosensorischen Kortexarealen, wodurch sensorisch-diskriminative Funktionen erfüllt werden. Den nozizeptiven Neuronen in den anderen Thalamuskernen und den sekundären somatosensorischen Kortexarealen S2 kommt eher eine allgemeine "Weckreaktionsfunktion" zu. Oft wird ihnen auch Bedeutung bei affektiven Aspekten des Schmerzerlebnisses zugeschrieben.

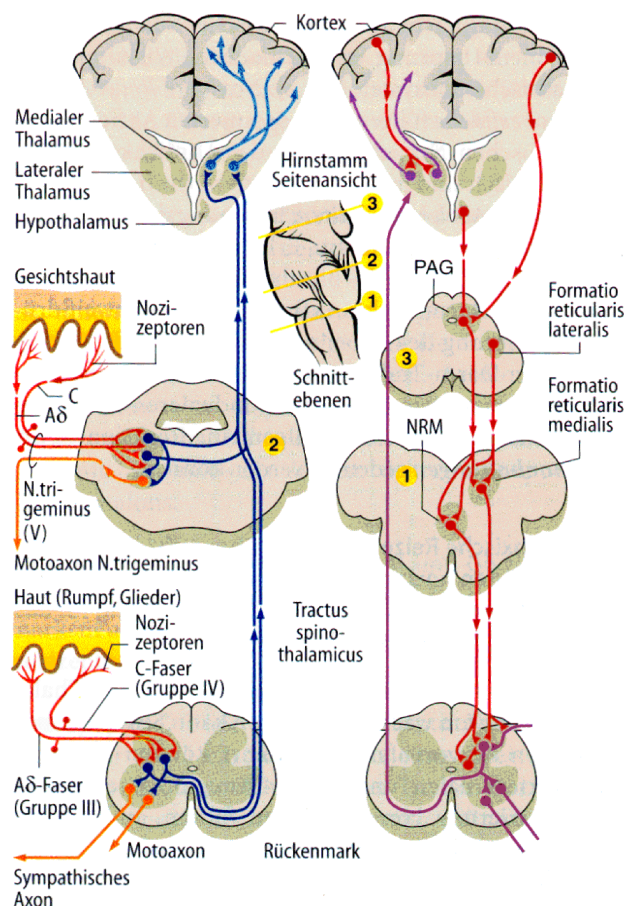


Abb. 2.4: Schematische Übersicht über den Verlauf der aufsteigenden nozizeptiven Bahnen (links) und der absteigenden Bahnsysteme, die den nozizeptiven Zustrom modulieren (rechts). (Aus [THE97]).

Ausgehend von den Kortexarealen projizieren aber auch Bahnsysteme von supraspinalen Kernen auf das Rückenmark, wodurch eine Modulation der Signalübertragung auf der Ebene des Rückenmarks erfolgt. Diese Modulation bewirkt im allgemeinen einen inhibitorischen Effekt, ausgelöst durch Areale im Hirnstamm (*periaquäduktales Grau PAG, Nucleus raphae magnus*), durch die die Verarbeitung nozizeptiver Information im Rückenmark gehemmt

wird. Dieser körpereigene Schmerzabwehrmechanismus kann auch von sensomotorischen Kortexarealen beeinflusst werden [SCH97].

Neben diesen Inhibitionsmechanismen treten aber auch Sensibilisierungsprozesse auf, die aufgrund einer permanenten Reizung der Nervenzellen eine Überempfindlichkeitsreaktion hervorrufen, so daß dann eine Schmerzempfindung bereits durch eine ansonsten nicht-schmerzhafte Stimulation erzielt werden kann. Entscheidend für diese Mechanismen sind neben der Reizstärke auch die vorangegangenen Reize, so hängt die subjektive Schmerzhaftigkeit invers mit der Anzahl, Applikationsrate und Intensität der vorigen Reizungen zusammen [LAM79]. Die Diskriminierung zwischen Sensibilisierung und Habituation (der Gewöhnung an den Schmerzreiz) läßt sich mit Hilfe von Empfindungsuntersuchungen evaluieren. Dabei wird die für eine bestimmte subjektive Empfindung (nicht schmerzhaft, gerade schmerzhaft, deutlich schmerzhaft) benötigte Temperatur eines Hitzereizes über einen längeren Zeitraum beobachtet. Steigt die Temperatur, so ist eine Habituation aufgetreten, fällt sie dagegen, handelt es sich um eine Sensibilisierung. Bei nicht schmerzhaften Reizen beobachtet man i.a. einen Anstieg der Temperatur, also eine Gewöhnung, während deutlich schmerzhafte Reize zu einer Reduktion der Reiztemperatur, also einer Sensibilisierung führen [SEV85].

## 2.3 Elektroenzephalographie

Nervenzellen besitzen bedingt durch einen Unterschied in der  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Konzentration zwischen Intra- und Extrazellulärraum ein Ruhepotential von ca. -70 mV. Wird eine Nervenzelle aktiv, indem ihr Membranpotential auf über -50 mV ansteigt, so läuft ein Aktionspotential ab. Dieses bewirkt zunächst eine Depolarisation zu positiven Werten von ca. +30 mV und nach einem typischen Zeitverlauf von 1 ms eine Repolarisation zum Ruhepotential, wobei die Depolarisation sehr schnell (0,2 - 0,5 ms) erfolgt [DUD97].

Die Weiterleitung der Reize an postsynaptische Zellen erfolgt mit Hilfe von Überträgerstoffen, die durch eine Depolarisation der präsynaptischen Nervenendigung ausgeschüttet werden. Diese Stoffe diffundieren durch den synaptischen Spalt und depolarisieren ihrerseits die postsynaptische Zellmembran, wodurch an ihr ein Aktionspotential ausgelöst wird. Man unterscheidet hierbei zwischen erregenden (EPSP) und hemmenden (IPSP) postsynaptischen Potentialen, die durch entsprechende Nervenfasern vermittelt werden. Liegen erregende und hemmende Potentiale gleichzeitig an einer Zelle an, ergibt sich eine Reduktion des depolari-

sierenden Potentials, so daß die Erregung der Synapse verringert oder verhindert werden kann.

Im menschlichen Gehirn gibt es  $10^9$ - $10^{10}$  Neurone, die sich in Pyramiden- (erregend) und Sternzellen (hemmend) unterteilen lassen und ein Ruhepotential von -50 bis -80 mV besitzen [BIR97]. Bei Erregung steigt das Aktionspotential in 0,5 bis 2 ms auf 60-100 mV an, was mit einer Frequenz von bis zu 100 Hz wiederholt werden kann. Die postsynaptischen Potentiale sind dagegen deutlich länger, wobei erregende Potentiale eine Anstiegszeit von mehreren Millisekunden und eine Abfallzeit von 10-30 ms besitzen und die hemmenden postsynaptischen Potentiale 70-150 ms dauern.

Liegen diese Potentiale synchron an vielen apikalen Dendriten an, kann dies an der Schädeloberfläche als Gleichspannungspotential oder langsames Hirnpotential registriert werden. Dazu werden auf die Kopfhaut der Schädeldecke knopfförmige Elektroden aus einer Ag-AgCl-Legierung aufgebracht, mit deren Hilfe der Potentialunterschied von jeder Elektrode zu einem Referenzpunkt gemessen werden kann. Diese Technik bezeichnet man als Elektroenzephalographie (EEG).

Dabei sind die gemessenen Spannungen durch die große Entfernung der Elektroden von den Potentialquellen um den Faktor 100-1000 kleiner als die an der Zelle auftretenden Potentiale. Man schätzt, daß eine 1 mm<sup>2</sup> große Elektrode die Potentiale von einer Million Neuronen bis zu einer Tiefe von 0,5 mm ableitet, so daß nur dann ein genügend großes Signal aufgezeichnet wird, wenn ein wesentlicher Prozentsatz der Neurone unter der Elektrode synchron aktiviert oder gehemmt wird.

Die Interpretation der abgeleiteten Potentialschwankungen gestaltet sich schwierig, da eine positive Schwankung sowohl durch erregende synaptische Potentiale in den tieferen Schichten, als auch durch nachlassende oder hemmende Potentiale in den oberen Schichten hervorgerufen werden kann. Man separiert nach der Frequenz des Auftretens der Potentialschwankungen vier Wellentypen:  $\alpha$ -(8-13Hz),  $\beta$ -(14-30Hz),  $\theta$ -(4-7Hz) und  $\delta$ -Wellen (0,5-3,5Hz) (vgl. Abb. 2.5).

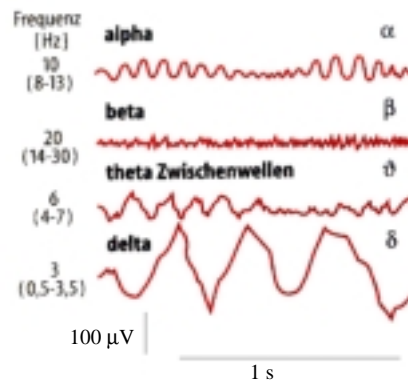


Abb. 2.5: Hauptformen des EEG. (Aus: [BIR97]).

Neben diesen Grundschwankungen existieren sogenannte ereigniskorrelierte Hirnpotentiale (EKP), die reizspezifisch sind, aber eine wesentlich geringere Amplitude aufweisen, da an ihrer Entstehung weniger Neurone beteiligt sind. Um diese Variationen dennoch sichtbar zu machen, bedient man sich der Methode der evozierten Potentiale (EP). Hierbei werden die Hirnströme über viele Reize gemittelt, wodurch sich zufällige Schwankungen und die oben beschriebenen Wellentypen herausmitteln, wenn die Reizapplikation mit keiner dieser Wellenfrequenzen synchronisiert ist.

# Kapitel 3

## Bilderzeugung

### 3.1 Grundlagen der Bilderzeugung

In den folgenden Abschnitten werden die für die Kernspinresonanz-Bildgebung eingesetzten Techniken der Bilderzeugung dargestellt. Um die Information über die Signalstärke an einem bestimmten Ort des Objektes zu erhalten, muß gegenüber dem klassischen MR-Experiment eine zusätzliche Ortskodierung vorgenommen werden. Dazu muß für jede der drei Raumdimensionen eine Kodierung erfolgen, wobei man Schichtselektion, Phasenkodierung und Frequenzkodierung unterscheidet.

#### 3.1.1 Schichtselektion

Um aus einem Volumen eine bestimmte Schicht zu selektieren, bedient man sich des Zusammenhangs zwischen Resonanzfrequenz  $\omega_0$  der Protonen und der Stärke  $B_0$  eines äußeren Magnetfeldes:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0. \quad (3.1)$$

Überlagert man dem statischen Magnetfeld  $B_0$  ein ortsabhängiges Magnetfeld  $B_G(\bar{x})$ , so wird auch die Resonanzfrequenz ortsabhängig:

$$\omega(\bar{x}) = \gamma \cdot (B_0 + B_G(\bar{x})). \quad (3.2)$$

Ist  $\vec{B}_0$  parallel zur  $z$ -Achse und der sogenannte Schichtselektionsgradient  $G_{SS} = \frac{dB_G(\bar{x})}{d\bar{x}}$

o.B.d.A. nur von  $z$  abhängig ( $B_G(\bar{x}) = G_{SS} \cdot z$ ), gilt:

$$\omega(z) = \gamma \cdot (B_0 + G_{SS} \cdot z). \quad (3.3)$$

Dann läßt sich durch Einstrahlen eines Hochfrequenzpulses mit der breitbandigen Frequenz  $\omega(z_0) \pm \delta\omega$  eine Schicht der Dicke

$$\Delta z = \frac{2 \cdot \delta\omega}{\gamma \cdot G_{SS}} \quad (3.4)$$

um die Position

$$z_0 = \frac{\omega - \gamma \cdot B_0}{\gamma \cdot G_{SS}} \quad (3.5)$$

anregen.

Die Art und Dauer des HF-Pulses bestimmen dabei das Schichtprofil, weshalb man, um rechteckige Schichtprofile zu erhalten, HF-Pulse der Form

$$B_1(t) = B_1 \cdot \sin(\omega(z_0)) \cdot \frac{\sin(2\delta\omega t)}{2\delta\omega t} = B_1 \cdot \sin(\omega(z_0)) \cdot \text{sinc}(2\delta\omega t) \quad (3.6)$$

verwendet.

Nach der Anregung liegen die Spins in Gruppen mit gleicher Phase, sogenannten Isochromaten, vor.

### 3.1.2 Phasenkodierung

Legt man nach Abschalten des Schichtselektionsgradienten ein ortsabhängiges Magnetfeld  $B_G(\bar{x})$  an, das o.B.d.A. nur von  $y$  abhängt ( $B_G(\bar{x}) = G_{Ph} \cdot y$ ), wobei  $G_{Ph}$  der sogenannte Phasenkodiergradient ist, präzedieren die Isochromaten mit einer von  $y$  abhängenden Frequenz:

$$\omega(\bar{x}) = \omega(y) = \gamma \cdot (B_0 + G_{Ph} \cdot y) \quad (3.7)$$

und es gilt:

$$M_{\perp}(\bar{x}, t) = M_{\perp}(y, t) = M_{\perp}(y, t = 0) \cdot e^{(i\omega(y) - \frac{1}{T_2})t}. \quad (3.8)$$

Vernachlässigt man die Teilchenbewegung, berechnet sich die Phase der Spinpakete zur Zeit  $t$  bezüglich der Zeit  $t_0$ , zu dem das Gradientenfeld angeschaltet wird, aus:

$$\varphi(y) = \int_{t_0}^t \omega(y) dt'. \quad (3.9)$$

Die relative Phase  $\Delta\varphi(y)$  bezüglich eines mit  $\omega = \gamma \cdot B_0$  präzedierenden Spinpaketes ist dann gegeben durch:

$$\Delta\varphi(y) = \varphi(y) - \varphi(0) = \int_{t_0}^t \gamma \cdot G_{Ph}(t') \cdot y dt'. \quad (3.10)$$

Wird das Gradientenfeld zum Zeitpunkt  $t = t_{Ende}$  abgeschaltet und ist  $G_{Ph}(t')$  für  $t_0 \leq t' \leq t_{Ende}$  konstant, läßt sich die Phasenverschiebung schreiben als:

$$\Delta\varphi(y) = \gamma \cdot G_{Ph} \cdot y \cdot (t_{Ende} - t_0) = \gamma \cdot G_{Ph} \cdot y \cdot \tau. \quad (3.11)$$

Durch diese Phasenverschiebung treten konstruktive und destruktive Interferenzen auf, so daß unter Vernachlässigung der Relaxation die Transversalmagnetisierung in der angeregten Schicht zur Zeit  $t$  ausgedrückt werden kann durch:

$$M_{\perp}(\bar{x}, t) = |M_{\perp}(\bar{x}, t)| \cdot e^{i\Delta\varphi} = |M_{\perp}(\bar{x}, t)| \cdot e^{ik_y(G_{Ph}, \tau)y}, \quad (3.12)$$

$$\text{mit } k_y(G_{Ph}, \tau) = \int_{t_0}^{t_0+\tau} \gamma \cdot G_{Ph} dt.$$

Interpretiert man  $k_y$  als eine räumliche Wellenzahl des Objekts in  $y$ -Richtung, läßt sich das Objekt in dieser Richtung durch die Messung und Überlagerung mehrerer Wellenzahlen rekonstruieren. Dies läßt sich z.B. dadurch realisieren, daß  $\tau$  für jede Messung konstant gehalten wird, während man  $G_{Ph}$  bei jeder Signalaufnahme variiert. Damit ist  $k_y$  nur noch von  $G_{Ph}$  abhängig:

$$k_y(G_{Ph}) = \int_{t_0}^{t_0+\tau} \gamma \cdot G_{Ph} dt, \quad (3.13)$$

und es gilt:

$$M_{\perp}(\bar{x}, t) = |M_{\perp}(\bar{x}, t)| \cdot e^{ik_y(G_{Ph})y}. \quad (3.14)$$

Um die Beziehung zwischen  $y$  und der akkumulierten Phasendifferenz  $\Delta\varphi$  eindeutig zu halten, muß  $\Delta\tilde{\varphi} = \Delta\varphi(y_{\max}) - \Delta\varphi(y_{\min}) \leq 2\pi$  sein, wenn  $y_{\max}$  und  $y_{\min}$  die zwei äußersten Punkte entlang der  $y$ -Achse des abzubildenden Objektes sind. Damit folgt aus Gl. (3.11):

$$(y_{\max} - y_{\min}) \cdot \int_{t_0}^{t_0+\tau} \gamma \cdot G_{Ph} dt \leq 2\pi, \quad (3.15)$$

$$\int_{t_0}^{t_0+\tau} G_{Ph} dt \leq \frac{2\pi}{\gamma \cdot (y_{\max} - y_{\min})}. \quad (3.16)$$

### 3.1.3 Frequenzkodierung

Die Frequenzkodierung erfolgt nach dem gleichen Prinzip wie die Phasenkodierung, allerdings wird der Frequenzkodiergradient  $G_F$  während der kompletten Auslesedauer  $T_{Auslese}$  des Signals geschaltet. Dadurch erhält man, analog zur Phasenkodierung, die Transversalmagnetisierung in der angeregten Schicht zur Zeit  $t_0 \leq t \leq (t_0 + T_{Auslese})$ :

$$M_{\perp}(\bar{x}, t) = |M_{\perp}(\bar{x}, t)| \cdot e^{ik_x(G_F, t)x}, \quad (3.17)$$

$$\text{mit } k_x(B_F, t) = \int_{t_0}^t \gamma \cdot G_F dt'.$$

Interpretiert man  $k_x$  als räumlichen Wellenzahlvektor in  $x$ -Richtung, läßt sich durch Fouriertransformation des in einer Spule induzierten Signals eine Projektion des Objektes auf die  $x$ -Achse rekonstruieren.

Bei der Frequenzkodierung hält man für jede Projektion  $G_F$  konstant, so daß  $k_x$  nur noch von  $t$  abhängt:

$$k_x(t) = \gamma G_F t \quad (3.18)$$

und somit

$$M_{\perp}(\bar{x}, t) = |M_{\perp}(\bar{x}, t)| \cdot e^{ik_x(t)x}. \quad (3.19)$$

Führt man nach einer schichtselektiven Anregung Phasen- und Frequenzkodierung durch, so ergibt sich das in einer Spule zur Zeit  $t_0 \leq t \leq (t_0 + T_{\text{Auslese}})$  induzierte Signal zu:

$$S(t, G_{Ph}) = \iint_{\text{Schicht}} |M_{\perp}(\bar{x}, t)| \cdot e^{i\gamma(G_{Ph}x\tau + G_F y t)} dx dy = \iint_{\text{Schicht}} |M_{\perp}(\bar{x}, t)| \cdot e^{i(k_x(t)x + k_y(G_{Ph})y)} dx dy. \quad (3.20)$$

Sind die Signale für alle  $t_0 \leq t \leq (t_0 + T_{\text{Auslese}})$  und  $\int_{t_0}^{t_0+\tau} G_{Ph} dt \leq \frac{2\pi}{\gamma \cdot (y_{\max} - y_{\min})}$  bekannt, kann

der zum Ortsraum reziproke "k-Raum" vollständig akquiriert werden. Man erhält eine zweidimensionale Fläche, die durch die Vektoren  $k_x$  und  $k_y$  aufgespannt wird und ein "Hologramm" des Objektes darstellt. Diese kann durch Fouriertransformation in die Protonendichteverteilung des Objektes umgerechnet werden.

### 3.1.4 Bildrekonstruktion

In der Realität erfolgt die Signalaufnahme nicht kontinuierlich, sondern in diskreten Schritten, wobei die Maximalwerte von  $k_i, (i \in \{x, y\})$  die Bildauflösung und die Stärke der Gradienten das Gesichtsfeld (Field of View, FOV), die Größe des Bildausschnitts, bestimmen. Je größer der Maximalwert von  $k_i$ , desto höher die Bildauflösung, je größer die Gradientenstärke, desto kleiner ist das FOV.

Zur Rekonstruktion der Protonenverteilung aus den gemessenen Signalen bedient man sich der Fouriertransformation.



### 3.1.4.1 Rekonstruktion bei vollständigen Rohdaten

Das Signal  $S(k_x, k_y)$  im k-Raum ist nach Gl. (3.20):

$$S(k_x, k_y) = \iint_{\text{Schicht}} |M_{\perp}(x, y)| \cdot e^{i(k_x x + k_y y)} dx dy. \quad (3.21)$$

Durch zweidimensionale Fouriertransformation erhält man die Intensität der Transversalmagnetisierung für jedes Volumenelement (Voxel) des FOV ( $x_{\min} < x < x_{\max}$ ,  $y_{\min} \leq y \leq y_{\max}$ ):

$$\tilde{S}(x, y) = 2\pi \iint_{\text{k-Raum}} S(k_x, k_y) \cdot e^{-i(k_x x + k_y y)} dk_x dk_y. \quad (3.22)$$

Erfolgt die Abtastung auf einem diskreten kartesischen Gitter im k-Raum, wird das kontinuierliche Fourierintegral zu einer diskreten Summe:

$$\tilde{S}(x, y) = 2\pi \sum_{\text{alle } k_x} \sum_{\text{alle } k_y} S(k_x, k_y) \cdot e^{-i(k_x x + k_y y)} \Delta k_x \Delta k_y. \quad (3.23)$$

In der MR-Bildgebung wählt man aus Gründen der Vereinfachung häufig  $N_i$  als Werte einer Zweierpotenz. Die Berechnungszeit für die Fouriertransformation ist nämlich für beliebige  $N_i$  proportional zum Quadrat der Anzahl der transformierten Punkte  $P = N_i^2$  [BRI85]. Ist  $N_i = 2^j$ ,  $j \in \mathbb{N}$ , so kann ein spezieller Algorithmus, die "fast fourier transform, FFT", verwendet werden. Hierbei ist die Rechenzeit nur noch proportional zu  $P \log_2 P$  [COO65].

Die verwendeten Größen für  $N_i$  liegen im allgemeinen zwischen 64 und 512, wobei  $N_x$  nicht notwendigerweise gleich  $N_y$  sein muß. Ist  $N_x \neq N_y$  und o.B.d.A.  $N_x > N_y$ , wird eine Matrix der Größe  $N_x \cdot N_x$  rekonstruiert, wobei die Elemente  $(N_x - N_y) \cdot (N_x - N_y)$  vor der Fouriertransformation auf Null gesetzt werden. Dies entspricht dem Fall, daß eine Matrix der Größe  $N_x \cdot N_x$  in y-Richtung mit einer Rechteckfunktion der Breite  $N_y$  multipliziert wird. Durch die Fouriertransformation wird nach dem Faltungssatz der Fouriertransformation:

$$FT(f \cdot g) = FT(f) \otimes FT(g) \quad (3.24)$$

aus der Rechteckfunktion eine Sinc-Funktion und aus der Multiplikation eine Faltung, so daß durch das Erweitern der Matrix in y-Richtung im Ortsraum eine Sinc-Interpolation in dieser Richtung durchgeführt wird.

### 3.1.4.2 Rekonstruktion bei unvollständigen Rohdaten

Aus der Tatsache, daß das abzubildende Objekt rein reell ist, folgt, daß die Fouriertransformierte des Objekts, das Hologramm, rein hermitesch ist. Das bedeutet, daß im k-Raum die

Hälfte der Information redundant ist. Dies läßt sich ausnutzen, indem man nur eine Hälfte des  $k$ -Raums aufnimmt und die andere Hälfte rekonstruiert, wodurch die Meßzeit ebenfalls um die Hälfte reduziert wird (sog. Half-Fourier-Technik).

Aus diesen Daten können nun auf verschiedene Methoden Bilder rekonstruiert werden. Bei der einfachsten Technik, dem sogenannten "Zero-Filling", wird vor der Fouriertransformation die fehlende Hälfte des  $k$ -Raums mit Nullen aufgefüllt.

Nutzt man die Hermitizität des  $k$ -Raums, indem man die fehlenden Daten durch Punktspiegelung der konjugiert komplexen Meßwerte am Zentrum der Matrix rekonstruiert, spricht man von der eigentlichen "Half-Fourier-Technik".

Beide Verfahren leiden jedoch an dem in der Praxis auftretenden Problem von Phasenvariationen der Meßsignale, die die Hermitizität des  $k$ -Raums stören. Deshalb wird für alle fourierbasierten Rekonstruktionsmethoden, die nur einen Teil der  $k$ -Rauminformation berücksichtigen, eine niederfrequente Phasenkorrektur benötigt, um die Phasenfehler bei der Datenaufnahme zu korrigieren.

Um diese durchzuführen, akquiriert man anstelle von 50% des  $k$ -Raums 58-65%, also

$$\frac{\max(N_x, N_y)}{2} + L = \frac{N}{2} + L \text{ und errechnet aus diesen zusätzlichen Daten eine Phasenkorrektur.}$$

Bei der Rekonstruktion mit Hilfe der Phasenkorrektur gibt es zwei grundlegende Ansätze, die nicht-iterative und die iterative Rekonstruktion. Für die in dieser Arbeit eingesetzten Bildgebungstechniken erweist sich die iterative Methode als den übrigen Techniken überlegen [MAR96], weshalb hier nur einer der iterativen Ansätze, die Cuppen-POCS-Methode [CUP87], erläutert wird.

Bei dieser Methode wird das Objekt nicht mehr durch eine rein reelle, sondern durch den Betrag einer komplexwertigen Funktion repräsentiert. Die Technik basiert auf der Ausnutzung von Randbedingungen (hier den Phaseninformationen) und projiziert Funktionen  $\hat{\rho}$  (hier die gemessenen Daten), die außerhalb einer konvexen Menge von Funktionen  $\{\hat{u}\}$  liegen, in diese Menge (hier die nicht gemessenen Daten) [PRE92]. Deshalb wird die Methode als "projection onto convex sets (POCS)" bezeichnet.

In der MR-Bildgebung verwendet man als Ausgangsdatensatz einen in der vollständig aufgenommenen Richtung  $x_1$ , bzw.  $k_1$  fouriertransformierten Datensatz  $D(x_1, k_2)$ , der in  $k_2$ -Richtung noch unvollständig ist. Aus diesem wird zunächst eine Phasenkorrekturmatrix  $\phi_L(x_1, x_2)$

mit Hilfe der Matrix  $P(k_1, k_2)$  aus den zentralen  $2L$  Zeilen errechnet, die die Randbedingung im Sinne des POCS-Algorithmus darstellt (vgl. Abb. 3.1). Für  $P(k_1, k_2)$  gilt:

$$\begin{aligned} P(x_1, k_2) &= D(x_1, k_2) \cdot H(k_2) & -L \leq k_2 \leq +L \\ P(x_1, k_2) &= 0 & \text{sonst} \end{aligned} \quad (3.25)$$

$H(k_2)$  ist eine Filterfunktion (z.B. Hanning), durch die die gemessenen Daten stetig differenzierbar nach  $P(x_1, k_2) = 0$  übergehen. Ohne diese Filterfunktion würden die Daten wie nach einer Multiplikation mit einer Rechteckfunktion fouriertransformiert werden (vgl. Gl. 3.24). Die Kanten der Rechteckfunktion wirken sich nach der Fouriertransformation als oszillierende Artefakte, sogenannte Gibbs-Ringing-Artefakte, im Bild aus.

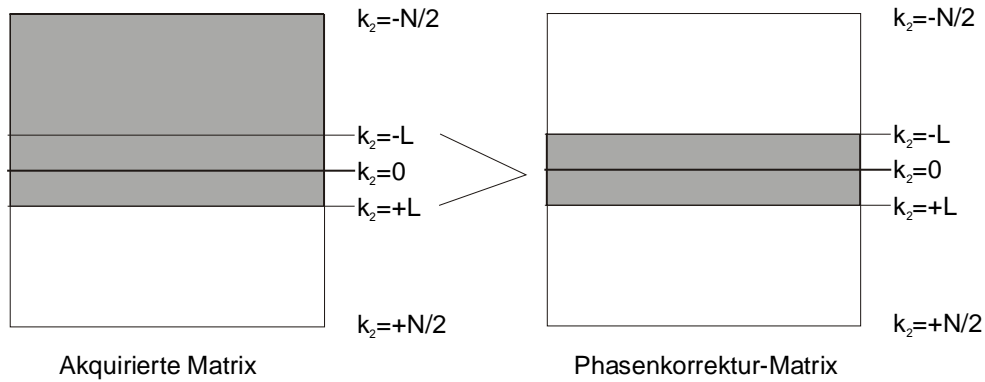


Abb. 3.1: Bildmatrix bei der POCS-Rekonstruktion.

Indem man  $P(x_1, k_2)$  fouriertransformiert:

$$p(x_1, x_2) = FT_{k_2} [P(x_1, k_2)], \quad (3.26)$$

läßt sich daraus eine niederfrequente Phasenkarte berechnen:

$$\phi_L(x_1, x_2) = \arctan \left[ \frac{\text{Im}(p(x_1, x_2))}{\text{Re}(p(x_1, x_2))} \right]. \quad (3.27)$$

Damit kann nun eine iterative Rekonstruktion des Bildes  $r_m(x_1, x_2)$  erfolgen, indem die fehlenden Daten durch sukzessiv optimierte synthetische Daten  $R(x_1, k_2)$  ersetzt werden.

Für den Start der Iteration  $m=1$  gilt:

$$R_0(x_1, k_2) = 0, \quad +L \leq k_2 \leq \frac{N}{2} \quad (3.28)$$

In einem Iterationsschritt werden die folgenden Operationen durchgeführt:

$$D_m(x_1, k_2) = D(x_1, k_2), \quad -\frac{N}{2} \leq k_2 \leq +L \quad (3.29)$$

$$D_m(x_1, k_2) = R_{m-1}(x_1, k_2), \quad +L \leq k_2 \leq \frac{N}{2} \quad (3.30)$$

$$d_m(x_1, x_2) = FT_{k_2}[D_m(x_1, k_2)], \quad (3.31)$$

$$r_m(x_1, x_2) = |d_m(x_1, x_2)| \cdot e^{-i\phi_L(x_1, x_2)}, \quad (3.32)$$

$$R_m(x_1, k_2) = FT_{x_2}[r_m(x_1, x_2)]. \quad (3.33)$$

Nach drei bis vier Iterationen liegt das rekonstruierte Bild  $r(x_1, x_2)$  vor.

### 3.1.5 Spinecho

Für die Abbildung eines Objekts mit der Magnetresonanz-Tomographie werden die in den vorangegangenen Abschnitten vorgestellten Verfahren, d.h. Schaltung von HF-Pulsen und Gradientenfeldern in sogenannten Pulssequenzen kombiniert. Eine der einfachsten Sequenzformen stellt die "Spinecho-Sequenz" dar, die von [HAH50] entwickelt wurde. Hierbei wird durch einen initialen 90°-HF-Puls die Magnetisierung in die Transversalebene geklappt (vgl. Abb. 3.2a). Die dadurch in Phase befindlichen Isochromaten dephasieren nun durch die Spin-Spin-Wechselwirkung (vgl. Abb. 3.2b), bis sie durch einen 180°-Puls nach der Zeit  $TE/2$  wieder zur Rephasierung gebracht werden. Nach der Zeit  $TE$ , der sogenannten Echozeit, sind sie dann vollständig rephasiert und erzeugen ein "Spinecho" (vgl. Abb. 3.3). Durch Einstrahlen eines weiteren 180°-Pulses zur Zeit  $3/2TE$  kann die bis dahin wieder dephasierende Magnetisierung erneut rephasiert und so ein weiteres Echo erzeugt werden.

Werden nach einem 90°-Puls mehrere 180°-Pulse appliziert, so spricht man von einer Multi-Spinecho-Sequenz. Da von Echo zu Echo die Signalamplitude mit der Spin-Spin-Relaxationszeit  $T_2$  zerfällt, ist es mit dieser Art von Sequenz möglich,  $T_2$  zu bestimmen, indem die Signalamplituden von  $n$  Echos aufgezeichnet werden und mit Hilfe von

$$T_2 = \frac{TE_i}{\ln \frac{S(t=0)}{S(TE_i)}}, \quad i=1 \dots n \quad (3.34)$$

der  $T_2$ -Wert ermittelt wird.

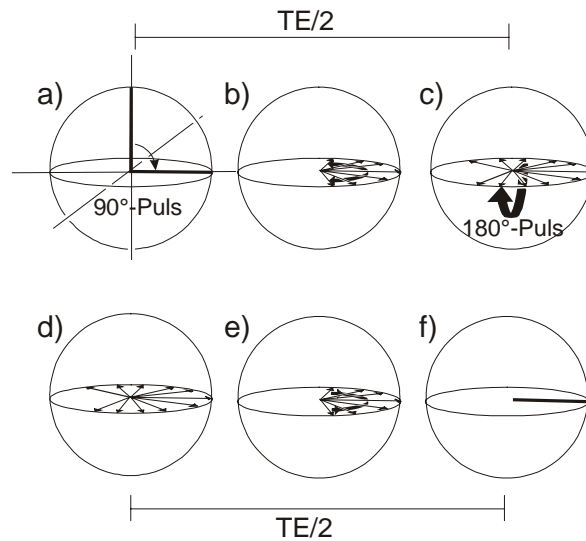


Abb. 3.2: Nach dem  $90^\circ$ -Puls befindet sich die Magnetisierung in der Transversalebene (a). Dort dephasiert sie aufgrund der Spin-Spin-Wechselwirkung (b). Durch einen  $180^\circ$ -Puls zum Zeitpunkt  $TE/2$  (c) wird die Dephasierung wieder rückgängig gemacht (e), und nach der Zeit  $TE$  ist die Magnetisierung wieder vollständig rephasiert (f).

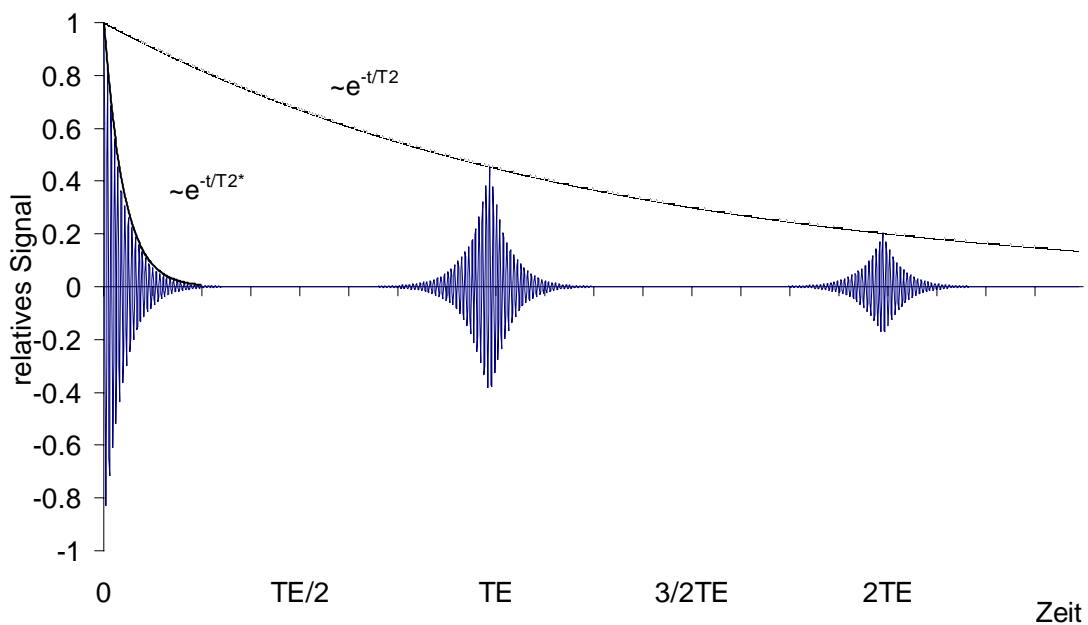


Abb. 3.3: Die durch den  $90^\circ$ -Puls in die Transversalebene geklappte Magnetisierung zerfällt mit  $T_2^*$ . Durch die Rephasierung mit Hilfe des  $180^\circ$ -Pulses zur Zeit  $TE/2$  wird zur Echozeit  $TE$  ein Spin-Echo erzeugt. Wird nach der Zeit  $3/2TE$  ein weiterer  $180^\circ$ -Puls appliziert, wird die nach dem Echo wieder dephasierte Magnetisierung erneut rephasiert und man erhält ein weiteres Spin-Echo zur Zeit  $2TE$ . Die maximalen Signalamplituden klingen von Echo zu Echo mit der charakteristischen Spin-Spin-Relaxationszeit  $T_2$  ab.

Um ortsauflösend zu messen, wird während und nach dem Einstrahlen des  $90^\circ$ -Pulses der Schichtselektionsgradient angelegt. Danach erfolgt die Schaltung des Phasenkodiergradienten und nach der Zeit  $TE/2$  die Einstrahlung des  $180^\circ$ -Pulses bei gleichzeitiger Schaltung des Schichtselektionsgradienten. Während der Auslese wird der Frequenzkodiergradient geschaltet und damit eine Projektion des Objekts akquiriert. Bei der Schaltung der Gradienten ist zu berücksichtigen, daß auch durch die Gradienten eine de- oder rephasierende Wirkung auf die Spinpakete ausgeübt werden kann. Deshalb müssen die Gradientenstärken und -längen so gewählt werden, daß sich die de- und rephasierenden Wirkungen der Schichtselektions- und Frequenzkodiergradienten zum Zeitpunkt  $TE$  aufheben. Ist dies der Fall, wird das Echo und damit eine Zeile des zum Ortsraum reziproken  $k$ -Raums aufgezeichnet.

Wiederholt man die Pulsfolge  $N$  mal, lassen sich so  $N$  Zeilen akquirieren. Nach der Fouriertransformation kann dann ein Bild mit  $N$  Zeilen rekonstruiert werden.

## 3.2 Neurofunktionelle Bildgebungstechniken

Um die Suszeptibilitätsunterschiede zwischen aktiven und inaktiven Hirnregionen mit maximalem Kontrast abzubilden, setzt die neurofunktionelle Bildgebung vorwiegend  $T2^*$ -gewichtete Sequenzen ein. Zwei Vertreter dieser sog. Gradientenecho-Sequenzen sind die "*fast low angle shot*" (FLASH)- und die "*echo planar imaging*" (EPI)-Technik, die in den folgenden Abschnitten vorgestellt werden.

### 3.2.1 FLASH

Neben der Spinecho-Technik gibt es eine weitere Möglichkeit, die Dephasierung der Spinpakete wieder rückgängig zu machen. Anstelle der Einstrahlung eines  $180^\circ$ -HF-Pulses verwendet die Gradientenecho-Technik ein Gradientenfeld, um die Spinpakete zu rephasieren.

Während die Spinecho-Sequenzen eine suszeptibilitätsbedingte Dephasierung der Spinpakete kompensieren und einen reinen  $T2$ -Kontrast liefern, hängt bei Gradientenecho-Sequenzen die akquirierte Signalamplitude von der effektiven Querrelaxationszeit  $T2^*$  ab.

Abb. 3.4 zeigt das Zeitschema einer solchen Gradientenecho-Pulssequenz. Nach einem initialen  $90^\circ$ -HF-Puls, der durch gleichzeitige Schaltung eines Gradienten in Schichtselektionsrichtung nur eine Schicht des Volumens anregt, wird die Magnetisierung dieser Schicht in die Transversalebene geklappt.

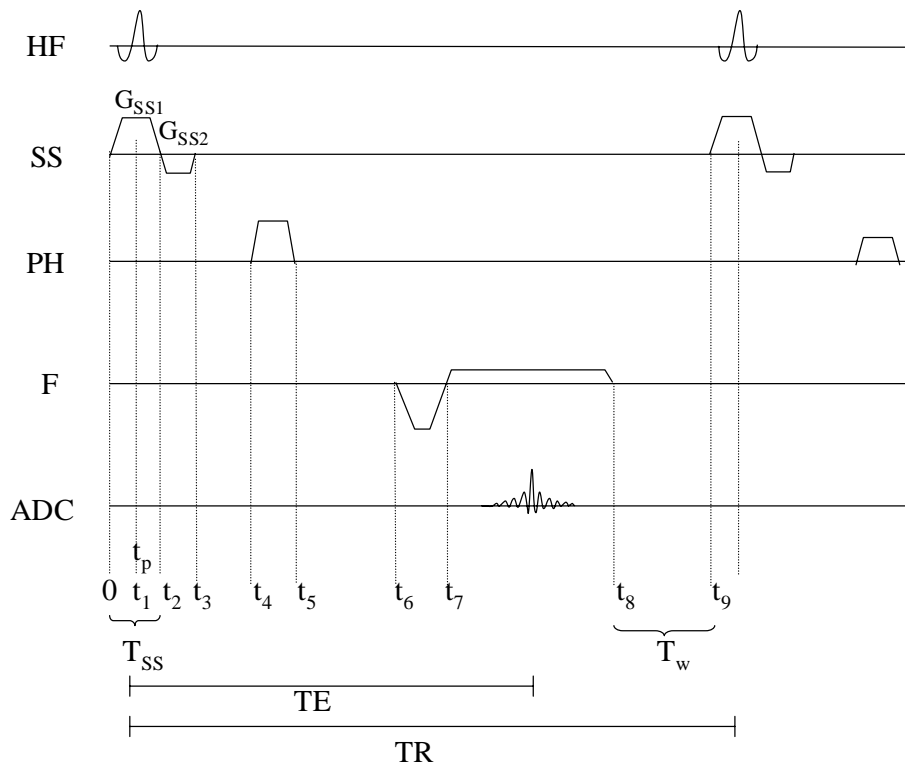


Abb. 3.4: Sequenzschema einer FLASH-Sequenz. HF: eingestrahlte Hochfrequenzpulse, SS: Schichtselektionsgradienten, PH: Phasenkodiergradienten, F: Frequenzkodiergradient. ADC: Empfangenes Signal.

Durch den Einfluß des Gradientenfeldes auf die ab dem Zeitpunkt  $t_p$  in der Transversalebene befindlichen Anteile der Magnetisierung, erfolgt eine Dephasierung der Spins für die Zeitdauer  $\frac{T_{SS}}{2}$ , die mit einem weiteren Gradienten in Schichtselektionsrichtung folgendermaßen kompensiert werden muß:

$$\int_{t_1}^{t_2} G_{SS1} dt = \int_{t_2}^{t_3} G_{SS2} dt . \quad (3.35)$$

In Phasenkodierrichtung wird für die Akquisition jeder der  $i$  k-Raumzeilen eine entsprechende Gradientenstärke  $G_{Ph}(i)$  gewählt, wobei nach Gl. (3.13)

$$k_y(i) = \int_{t_4}^{t_5} \gamma G_{Ph}(i) dt \quad (3.36)$$

ist.

Veranschaulicht man sich die Gradientenschaltungen im k-Raum, so entspricht dies einem Start bei  $k_x = k_y = 0$  und einer Bewegung entlang der  $k_y$ -Achse bis  $k_y(i)$  (Schritt (A) in Abb. 3.5).

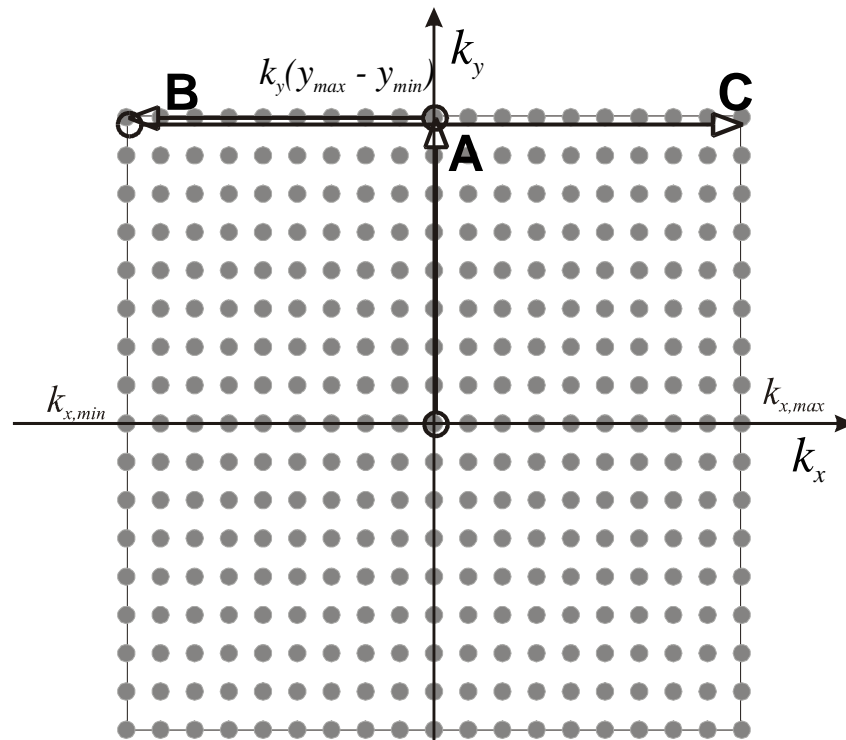


Abb. 3.5: Repräsentation der Gradientenschaltungen im  $k$ -Raum. Die Abtastung des Signals erfolgt an diskreten Punkten.

In Frequenzkodierrichtung erfolgt nun eine Dephasierung der Spins durch:

$$\int_{t_6}^{t_7} \gamma G_{F1} dt = k_{x,\min}, \quad (3.37)$$

was im  $k$ -Raum-Bild eine Bewegung entlang der  $k_x$ -Achse zu  $k_{x,\min}$  bedeutet (Schritt (B) in Abb.3.5). Durch Schaltung des Frequenzkodiergradienten

$$\int_{t_7}^{t_8} \gamma G_{F2} dt = k_{x,\max} - k_{x,\min} \quad (3.38)$$

werden die Spins wieder rephasiert und bei  $k_x = 0$  entsteht ein Echo, das anschließend wieder dephasiert wird. Im  $k$ -Raum-Bild stellt dies eine Bewegung entlang der  $k_x$ -Achse von  $k_{x,\min}$  zu  $k_{x,\max}$  dar (Schritt (C) in Abb. 3.5). Während dieser Zeit erfolgt auch die Datenaufnahme, so daß nach diesem Zyklus eine  $k$ -Raumzeile akquiriert ist. Zur Aufnahme des kompletten Bildes mit  $N$  Zeilen wird dieser Zyklus  $N-1$  mal mit

$$G_{Ph}(i) < G_{Ph}(i-1), \quad i=2\dots N \quad (3.39)$$

wiederholt (vgl. Abb.3.4), wobei nach jeder Zeile eine Wartezeit  $T_w = t_9 - t_8$  verstreichen muß, bis ein wesentlicher Teil der Magnetisierung wieder relaxiert ist. Die Zeit zwischen zwei anregenden HF-Pulsen wird als Repetitionszeit TR bezeichnet.



Um die Wartezeit  $T_w$  zu vermeiden, setzt man eine Technik der Kleinwinkel Anregung ein, die sogenannte "*fast low angle shot* (FLASH)"-Sequenz [HAA86].

Hierbei bewirkt der HF-Anregungspuls nur eine kleine Auslenkung der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  um einen Flipwinkel  $\alpha < 90^\circ$ , so daß die Longitudinalmagnetisierung auf  $M_z = M_0 \cos(\alpha)$  reduziert wird und nur der Anteil  $M_\perp = M_0 \sin \alpha$  in der Transversalebene vorliegt. Der Longitudinal-Anteil relaxiert in die Gleichgewichtslage zurück (vgl. Gl. (1.26b)), wobei gilt:

$$M_z(t) = M_0 \cos(\alpha) e^{-t/T_1} + M_0 (1 - e^{-t/T_1}). \quad (3.40)$$

Wird nach der Repetitionszeit  $t = TR$  ein weiterer HF-Puls mit dem gleichen Flipwinkel eingestrahlt, reduziert sich die Longitudinalmagnetisierung von

$$M_z(TR-) = M_0 \cos(\alpha) e^{-TR/T_1} + M_0 (1 - e^{-TR/T_1}) \quad (3.41)$$

unmittelbar vor dem Puls auf

$$M_z(TR+) = (M_0 \cos(\alpha) e^{-TR/T_1} + M_0 (1 - e^{-TR/T_1})) \cdot \cos(\alpha) e^{-TR/T_1} + M_0 (1 - e^{-TR/T_1}) \quad (3.42)$$

unmittelbar nach dem Puls.

Die Longitudinalmagnetisierung nach dem  $i$ -ten HF-Puls des Flipwinkels  $\alpha$ , berechnet sich dann zu:

$$M_z(iTR+) = M((i-1)TR) \cos(\alpha) e^{-TR/T_1} + M_0 (1 - e^{-TR/T_1}). \quad (3.43)$$

Mit  $a = \cos(\alpha) e^{-TR/T_1}$  und  $b = M_0 (1 - e^{-TR/T_1})$  gilt:

$$M_z(iTR+) = M((i-1)TR) \cdot a + M_0 b, \quad (3.44a)$$

$$M_z(iTR+) = M((i-2)TR) \cdot a^2 + M_0 ab + M_0 b, \quad (3.44b)$$

$$M_z(iTR+) = M((i-3)TR) \cdot a^3 + M_0 a^2 b + M_0 ab + M_0 b, \quad (3.44c)$$

⋮

$$M_z(iTR+) = M_0 a^i + M_0 b \left( \sum_{n=0}^{i-1} a^n \right), \quad (3.44d)$$

$$M_z(iTR+) = M_0 \left( b \frac{1-a^i}{1-a} + a^i \right), \quad (3.44e)$$

Die Zeitentwicklung für verschiedene Flipwinkel bei festem TR und T1 ist in Abb. 3.6 dargestellt.

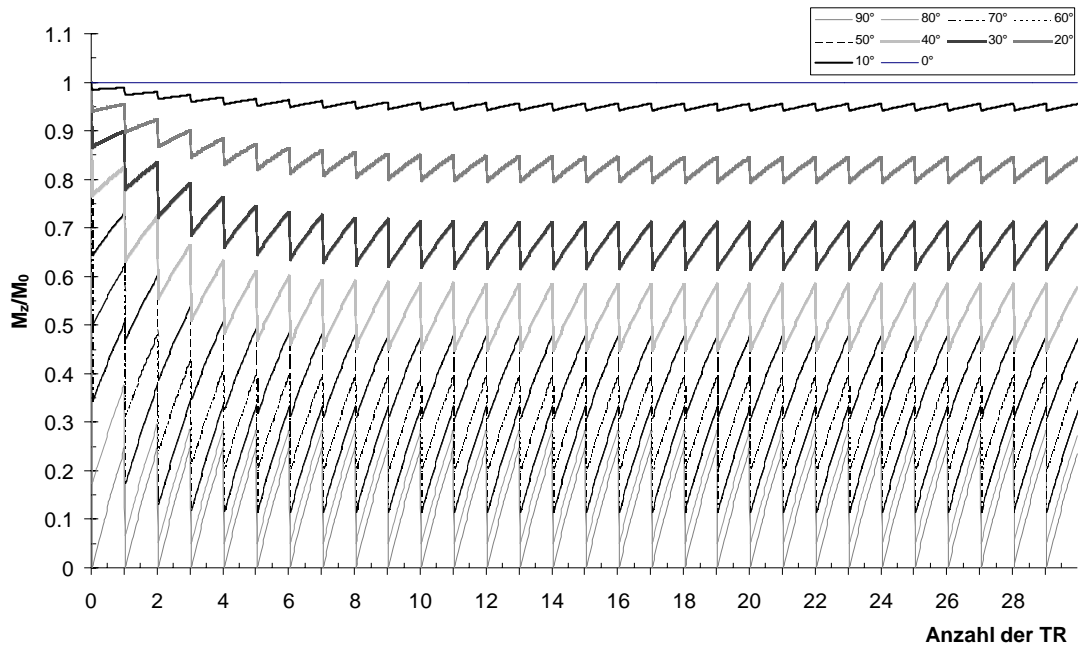


Abb. 3.6: Entwicklung der Magnetisierung nach einer Vielzahl von HF-Pulsen für verschiedene Flipwinkel.  $T_1 = 1200$  ms,  $TR = 350$  ms.

Man beobachtet, daß  $M_z$  einem Gleichgewichtswert zustrebt, der sich berechnen läßt, wenn  $i \rightarrow \infty$  geht. Da  $|a| < 1$  und damit  $\lim_{i \rightarrow \infty} (a^i) \rightarrow 0$ , wird die sogenannte "Steady State Magnetisierung"  $M_z^\infty(\alpha)$  zu:

$$M_z^\infty(\alpha) = M_0 \left( \frac{b}{1-a} \right) = M_0 \left( \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - \cos(\alpha) e^{-TR/T_1}} \right). \quad (3.45)$$

Betrachtet man die zeitliche Entwicklung der Transversalmagnetisierung, so ergibt sich  $M_\perp(i, t, \alpha)$  zur Zeit  $t$  nach dem  $i$ -ten HF-Puls zu:

$$M_\perp(i, t, \alpha) = \left( M_z(iTR+) e^{-t/T_1} + M_0 (1 - e^{-t/T_1}) \right) \cdot \sin(\alpha) \cdot e^{-t/T_2^*}, \quad (3.46)$$

wenn man voraussetzt, daß die Transversalmagnetisierung innerhalb eines  $TR$  vollständig zerfällt [ERN94].

Dadurch wird zur Echozeit  $TE$  das Signal  $S(i \rightarrow \infty, \alpha)$ :

$$S(\alpha) = M_\perp(\infty, TE, \alpha) = M_z^\infty \sin(\alpha) \cdot e^{-TE/T_2^*} \quad (3.47)$$

(vgl. Abb. 3.7).

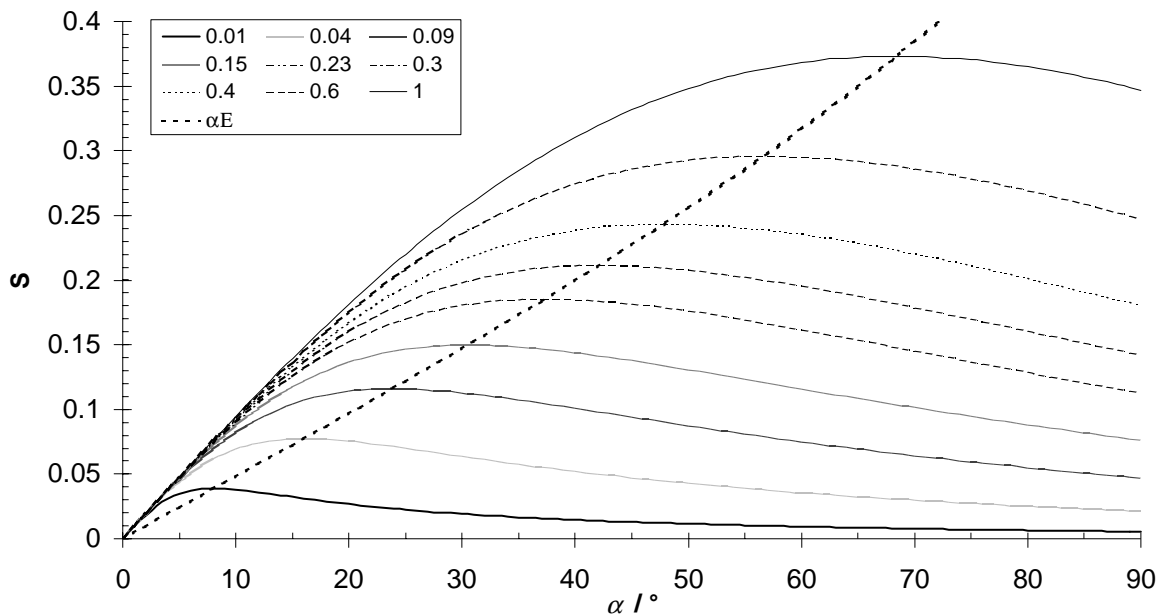


Abb. 3.7: Magnetisierung in Abhängigkeit vom Flipwinkel und der Echozeit. Die Zahlen in der Legende geben den Quotienten  $\frac{TE}{T_2^*}$  an.

Der optimale Flipwinkel  $\alpha_E$ , für den das Signal  $S(\alpha)$  maximal wird, läßt sich berechnen zu:

$$\alpha_E = \arccos\left(e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \quad (3.48)$$

und wird als Ernst-Winkel bezeichnet.

Die Bedingung, daß die Transversalmagnetisierung innerhalb eines  $TR$  vollständig zerfällt, ist nur dann erfüllt, wenn  $TR \gg T_2^*$  ist. Gilt dies nicht, läßt sich den Spinpaketen durch Schalten von sogenannten Spoiler-Gradienten vor jedem HF-Puls eine zusätzliche ortsabhängige Phase aufprägen. Dadurch mitteln sich die Beiträge dieser Magnetisierung zur nächsten Signalakquisition weg.

### 3.2.2 EPI

Bereits 1977 wurde von Mansfield [MAN77] eine weitere Gradientenecho-Methode vorgeschlagen, die eine deutlich kürzere Akquisitionszeit ermöglicht: Echoplanare Bildgebung (EPI). Im Gegensatz zur FLASH-Technik wird dabei nicht für jede ausgelesene Zeile im k-Raum ein HF-Puls verwendet, sondern nach einem initialen HF-Puls der komplette k-Raum akquiriert, indem die Zeilen mäanderförmig ausgelesen werden. Um von einer k-Raumzeile zur nächsten zu gelangen, kann ein konstanter Gradient in Phasenkodierrichtung gefahren

werden. Dadurch liegen die Auslesepunkte allerdings nicht mehr auf dem kartesischen Gitter (vgl. Abb. 3.8 b), wodurch eine Interpolation auf die nächsten Nachbarpunkte nötig wird. Abb. 3.8 zeigt das Sequenzschema und die Repräsentation im k-Raum.

Die Gradientenstärken können nochmals erhöht und die Anstiegszeiten weiter verkürzt werden, wenn die Frequenzkodiergradienten nicht trapezförmig sondern sinusförmig gefahren werden. Dies kann durch ein resonantes System erfolgen, so daß Bildaufnahmezeiten von unter 100 ms für Matrixgrößen von 128x128 Pixeln möglich sind.

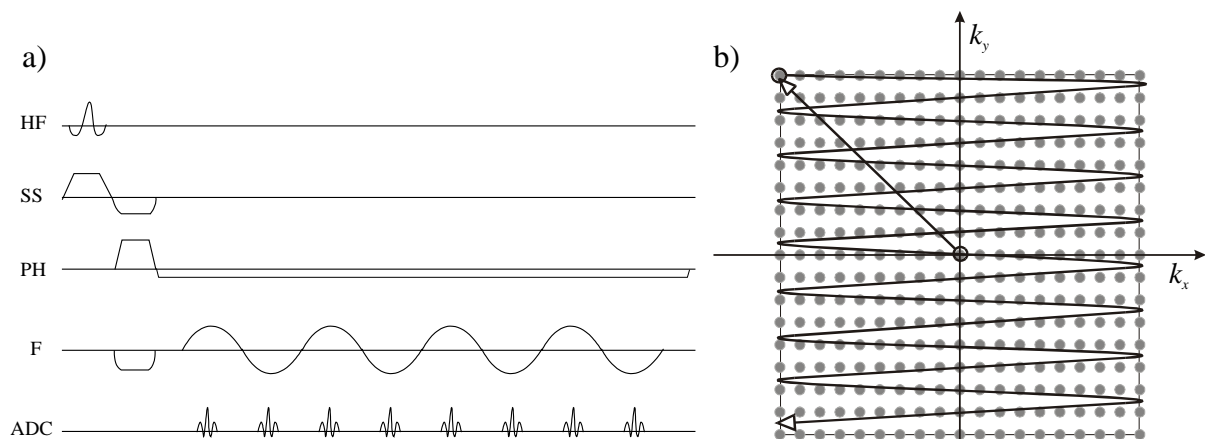


Abb. 3.8: Mäanderförmige Auslese des k-Raums mit der resonanten EPI-Technik und konstanten Phasenkodiergradienten. HF: Hochfrequenzanregung, SS: Schichtselektion, PH: Phasenkodierung, F: Frequenzkodierung, ADC: Empfangenes Signal.

Anstelle eines konstanten Gradienten in Phasenkodierichtung kann der Schritt von einer k-Raumzeile zur nächsten mit Hilfe eines kleinen Phasenkodierschritts, eines sogenannten "Blips", erzeugt werden, was jedoch zu längeren Echozeiten führt. Um die Probleme zu vermeiden, die durch die Auslese bei konstantem Phasenkodiergradienten infolge der nicht-kartesischen Datenaufnahme entstehen, benutzen die in dieser Arbeit eingesetzten Sequenzen ausschließlich die "Blipped"-Technik.

Obwohl die EPI-Methode bereits 1977 vorgeschlagen wurde, ist sie erst seit einigen Jahren im Einsatz, weil sie zum Einen sehr hohe Anforderungen an die Gradientenhardware stellt, zum Anderen eine sehr gute Homogenität des Grundfeldes  $B_0$  erfordert. Kleine Schwankungen in der  $B_0$ -Feldstärke führen bei EPI zu massiven Abbildungsfehlern, da sich durch die Länge der Auslese kleine Fehler in der Phasenkodierung akkumulieren. Erst mit den jüngsten Gerätegenerationen ist eine EPI-Bildgebung möglich.

Sehr empfindlich ist die Methode auch auf Suszeptibilitätsunterschiede, die zwar bei der BOLD-Technik gewünscht sind, aber an Grenzflächen zwischen Knochen und Weichteilen, bzw. Luftraum und Weichteilen zu starken Auslöschungen und Verzerrungen führen kön-

nen. Die Verzeichnungen lassen sich zum Teil korrigieren [BAU98a], nicht jedoch die Auslöschungen, so daß die EPI-Technik im Bereich von starken Suszeptibilitätsunterschieden (wie z.B. im Abdomen) nur bedingt eingesetzt werden kann.

### 3.3 Stimuluspräsentation

In der funktionellen Bildgebung bestehen grundsätzlich zwei verschiedene Möglichkeiten, den BOLD-Effekt zu nutzen, um funktionelle Areale abzubilden. Zum Einen kann die Stimulation im sogenannten Blockdesign erfolgen, d.h. der Stimulus (z.B. Fingerbewegung, Betrachtung eines alternierenden Schachbrettmusters) wird über einen Zeitraum vom 30-40 Sekunden präsentiert, alternierend mit einer ebensolangen Ruhephase (vgl. Abb. 3.9).

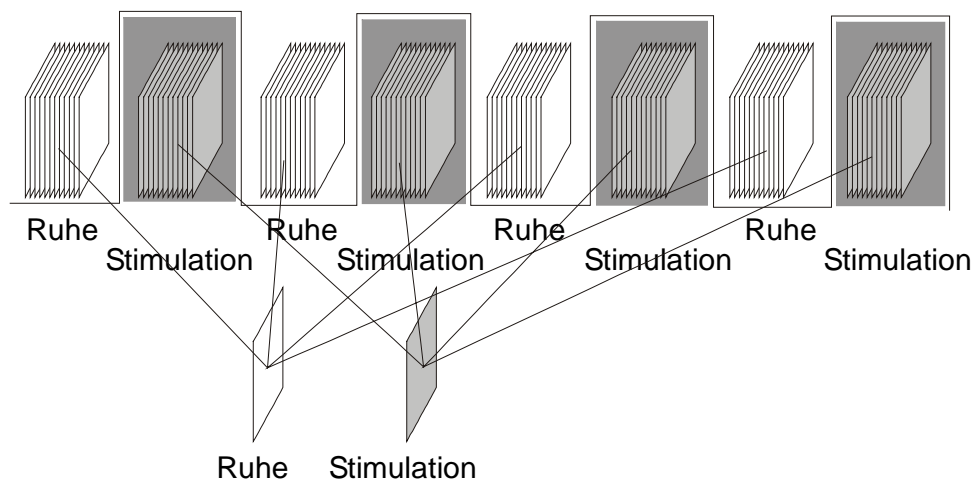


Abb. 3.9: Stimulation im Blockdesign: Die Bilder unter Ruhe und unter Stimulation werden jeweils gemittelt.

Während dieser Phasen werden mit relativ geringer Zeitauflösung von 3-4 Sekunden (EPI-Technik), bzw. 8-14 Sekunden (konventionelle FLASH-Technik) Bilder aufgenommen, die entsprechend des Aktivierungszustandes zu einem Ruhe- und einem Stimulationsbild gemittelt werden. Dadurch, daß der BOLD-Effekt 4-6 Sekunden nach Beginn des Aktivierungsparadigmas sein Maximum erreicht, dieses bis zur Beendigung des Paradigmas beibehält und 5-10 Sekunden nach Beendigung auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt ist, zeigen nur die aktiven Areale in den beiden gemittelten Bildern einen Signalunterschied.

Da der Bildverarbeitungsrechner keine Informationen über die Struktur des Paradigmas besitzt, erfolgt bei den Sequenzen keine Mittelung der Daten während der Messung, sondern erst in Nachverarbeitungsprogrammen wie "u3fmri" [BAU97], "fmri" [MEY98a] oder "AFNI98"

[AFN98]. Durch die geringe Zeitauflösung spielen zusätzliche tomographenbedingte Verzögerungszeiten zwischen den einzelnen Messungen von einigen 10-100 ms keine Rolle.

Wird der Stimulationsreiz nicht für eine längere Zeit, sondern nur für 0,1-2 Sekunden appliziert und danach mit hoher Zeitauflösung eine Zeitserie gemessen, spricht man von ereignisgesteuerter fMRI (vgl. Abb. 3.10).

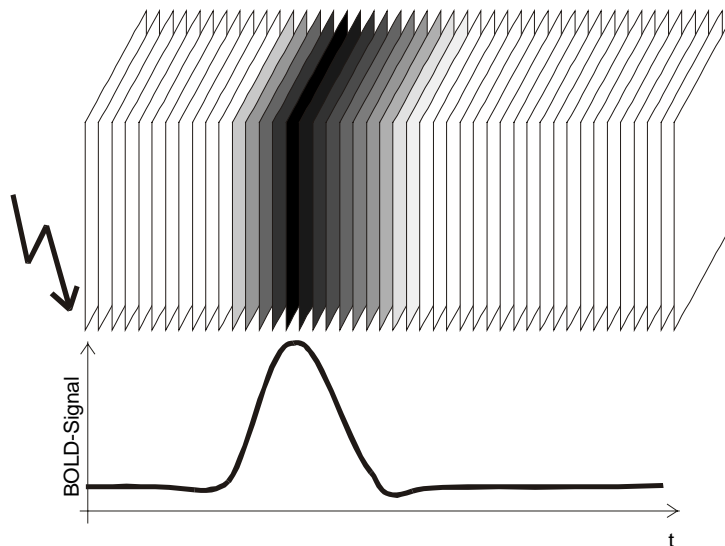


Abb. 3.10: Ereignisgesteuerte Stimulation: Nach einem Reiz wird die BOLD-Antwort mit hoher Zeitauflösung abgetastet.

Voraussetzung dafür ist allerdings, daß genügend viele Meßpunkte nach dem Stimulus mit ausreichender Zeitauflösung aufgenommen werden, um die BOLD-Antwort genau abtasten zu können. Hierfür scheidet die konventionelle FLASH-Technik, die für die Akquisition eines einzelnen Bildes zwischen 8 und 14 Sekunden benötigt, aus. Die ereignisgesteuerte FLASH verwendet ein modifiziertes Akquisitionsschema, so daß eine Zeitauflösung von unter 100 ms möglich wird (vgl. Kapitel 6.1).

Die EPI-Technik erlaubt zwar die Aufnahme eines Bildes in ca. 150 ms, für die Anwendung bei ereignisgesteuerten Messungen muß jedoch eine Sequenz eingesetzt werden, die die Verzögerungen zwischen den Messungen eliminiert. Die von [BAU98b] entwickelte Sequenz, die gleichzeitig eine Parameterkarte der aktivierten Regionen berechnet, erfüllt diese Bedingung und wurde deshalb als ereignisgesteuerte EPI (event-related-EPI, er-EPI) für die Vergleichsuntersuchungen zwischen ereignisgesteuerter FLASH und EPI-Technik eingesetzt.

### 3.4 Synchronisation von Datenaufnahme und Reiz

Für die ereignisgesteuerten Verfahren ist es von entscheidender Bedeutung, daß die Stimuluspräsentation synchron mit der Datenaufnahme erfolgt.

Es existieren prinzipiell zwei Möglichkeiten um dies zu gewährleisten. Zum Einen kann die Datenaufnahme synchron mit der Reizpräsentation gestartet werden. Hierzu steht am Tomographen ein externer Triggereingang zur Verfügung, der auf ein TTL-Signal hin eine Messung startet.

Zum Anderen kann ein Signal, das bei jeder Datenaufnahme erzeugt wird, aufgezeichnet und der Reiz synchron zu diesem Signal abgegeben werden.

Die erste Methode hat den Nachteil, daß die Magnetisierung nach dem Start der Messung über mehrere Bilder hinweg in einen Gleichgewichtszustand einschwingt. Daher müssen die ersten 10-15 Bilder für die Auswertung verworfen werden. Da diese Bilder aber bereits Teile der BOLD-Antwort beinhalten, verfälscht dies die Auswertung. Deshalb wurde keine externe Triggerung eingesetzt, sondern alle Untersuchungen so durchgeführt, daß bei einer kontinuierlichen Messung die Reizabgabe synchron zur Aufnahme bestimmter Datenpunkte erfolgt.

Um die Zeitpunkte der Reizabgabe zu definieren, wurde ein Synchronisationssignal (OSC0) in die Sequenz integriert, das ein invertiertes TTL-Signal von vorgegebener Länge auf einen Ausgang im Steuerschrank des Tomographen legt. Dieses Signal wird mit Hilfe des Programms "stimulus" [MEY98b] über den Parallelport eines PCs mitprotokolliert und nach einer vorgegebenen Anzahl von OSC0-Signalen eine bestimmte Anzahl von Stimulussignalen abgegeben (vgl. Abb. 3.11). Dabei können bis zu fünf verschiedene Stimuli mit unterschiedlichen Verzögerungszeiten definiert werden, die für eine bestimmte Zahl von Reizen oder OSC0-Signalen appliziert werden. Die Anzahl der OSC0-Signale, die bis zum nächsten Stimulationsblock gewartet wird, ist für jeden Reiz frei wählbar, ebenso das Interstimulus-Intervall und die Pulsbreite des einzelnen Reizes.

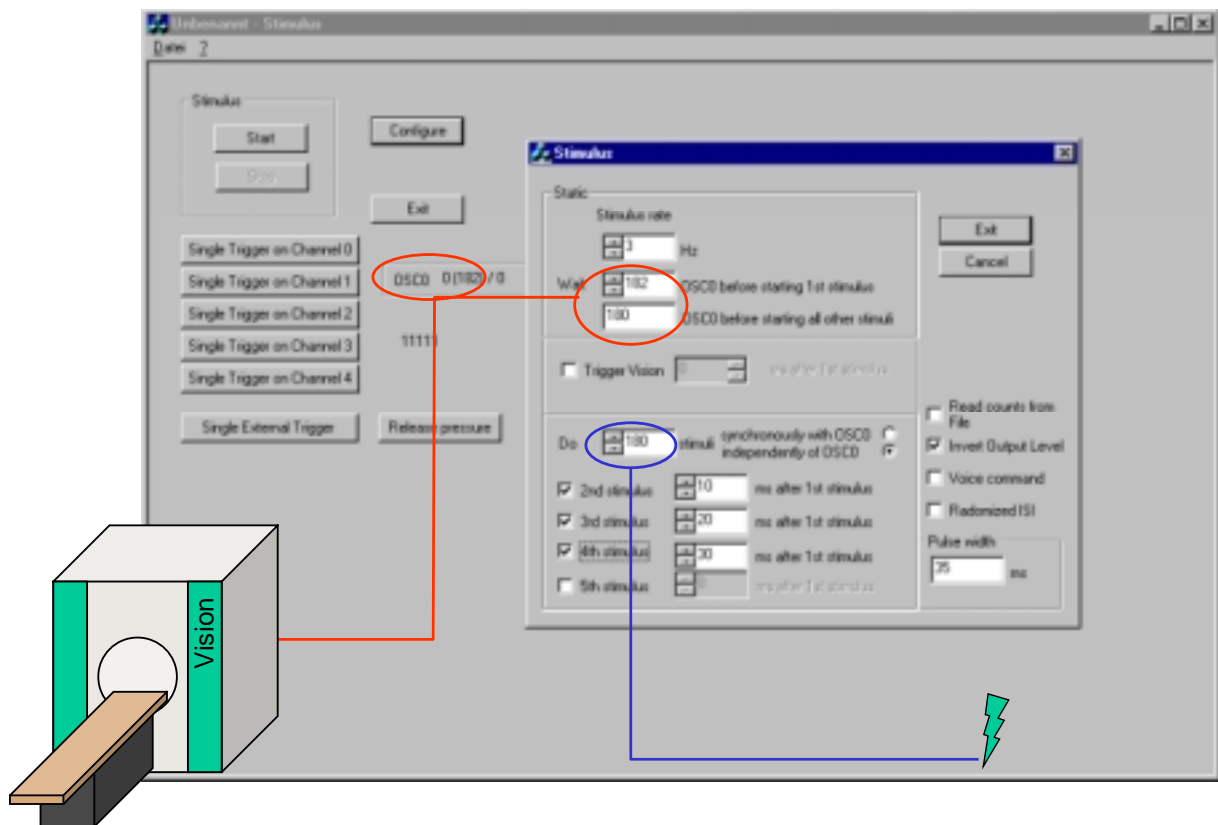


Abb. 3.11: Benutzeroberfläche des Programms "stimulus", das die Steuerung der Reize synchron zur Datenaufnahme übernimmt.



## Kapitel 4

### Auswertetechniken

Um die Signalunterschiede, die durch eine Aktivierung bestimmter Hirnregionen hervorgerufen werden, sichtbar zu machen, müssen die Daten nachverarbeitet werden. Da die Signaldifferenz zwischen aktiven und inaktiven Hirnregionen bei 2 - 8 % liegt [TUR93], werden MR-Aufnahmen unter Stimulation von denen in Ruhe subtrahiert, wobei das Rauschen durch Mittelung mehrerer Meßzyklen reduziert wird. Neben der Subtraktionsmethode stehen eine Reihe statistischer Testmethoden zur Verfügung, die die Schwankungen des Signalverlaufs berücksichtigen und objektive Parameter für die Signifikanz eines Signalunterschiedes liefern. Diese Parameter werden für jeden Punkt eines Bildes berechnet, so daß dann ein Parameterbild, das die aktivierten Areale wiedergibt, entsteht.

#### 4.1 Student's t-Test

Einer dieser Tests ist der Student's t-Test, der voraussetzt, daß zwei Stichproben annähernd normalverteilt sind und sich nicht in ihren Varianzen unterscheiden. Nach

$$\hat{t} = \frac{|\bar{x}_{aktiv} - \bar{x}_{Ruhe}|}{\sqrt{\left(\frac{n_{aktiv} + n_{Ruhe}}{n_{aktiv}n_{Ruhe}}\right) \left(\frac{\sum_{i=1}^{n_{aktiv}} (x_{i,aktiv} - \bar{x}_{aktiv})^2 + \sum_{i=1}^{n_{Ruhe}} (x_{i,Ruhe} - \bar{x}_{Ruhe})^2}{n_{aktiv} + n_{Ruhe} - 2}\right)}} \quad (4.1)$$

läßt sich ein Wert berechnen, der die Hypothese  $H_0$ : "Die Mittelwerte beider Verteilungen sind gleich" ( $\mu_{aktiv} = \mu_{Ruhe}$ ) gegen die Hypothese  $H_1$ : "Die Mittelwerte beider Verteilungen unterscheiden sich" ( $\mu_{aktiv} \neq \mu_{Ruhe}$ ) überprüft [SAC92].  $n_{aktiv}$  bezeichnet die Anzahl der Meßpunkte während einer Aktivierungsaufgabe, während  $n_{Ruhe}$  die Anzahl der Meßpunkte unter der Ruhebedingung ist.  $\bar{x}_{aktiv}$  und  $\bar{x}_{Ruhe}$  sind die Mittelwerte der Meßwerte  $x_{i,aktiv}$  und  $x_{i,Ruhe}$  unter Aktivierung, bzw. Ruhe. Der Ausdruck

$$FG = n_{aktiv} + n_{Ruhe} - 2 \quad (4.2)$$

gibt die Zahl der Freiheitsgrade an.

Dabei wird die Signifikanz des  $\hat{t}$ -Wertes für ein  $x$

$$x = \frac{\frac{1}{2}FG}{\frac{1}{2}FG + \hat{t}^2}, \quad (4.3)$$

d.h. eine bestimmte Anzahl von Freiheitsgraden und ein spezielles  $\hat{t}$  durch die Irrtumswahrscheinlichkeit

$$\alpha = I_x(a, b) = \frac{\int_0^x t^{a-1} (1-t)^{b-1} dt}{\int_0^1 t^{a-1} (1-t)^{b-1} dt} \quad (4.4)$$

mit

$$a = \frac{1}{2}FG \quad (4.5)$$

$$b = \frac{1}{2} \quad (4.6)$$

berechnet. Dieses  $\alpha$  bezeichnet den Fehler erster Art, d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß die Nullhypothese abgelehnt wird, obwohl sie zutrifft. Üblicherweise wählt man ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ .

## 4.2 Korrelationsanalyse

Um zu untersuchen, ob der gemessene Signalverlauf einem Referenzverlauf entspricht, kann als statistische Größe der Korrelationskoeffizient  $cc$  berechnet werden [BAN93]:

$$cc = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(r_i - \bar{r})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (r_i - \bar{r})^2}}. \quad (4.7)$$

$x_i$  und  $\bar{x}$  sind die Meßwerte und der Mittelwert,  $r_i$  und  $\bar{r}$  sind die Referenzwerte und deren Mittelwert bei  $N$  Meßpunkten.

Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei  $cc = -1$  dem Fall entspricht, daß der Signalverlauf dem Referenzverlauf genau entgegengesetzt ist, während  $cc = 1$  eine exakte Übereinstimmung zwischen den beiden Verläufen widerspiegelt.

Setzt man als Referenzfunktion eine Rechteckfunktion ein, die für alle Datenpunkte  $x_{i,Ruhe}$  gleich null und für alle Datenpunkte  $x_{i,aktiv}$  gleich eins ist, läßt sich der Korrelationskoeffizient  $cc$  in einen  $\hat{t}$ -Wert umrechnen [PRE92]:

$$\hat{t} = cc \sqrt{\frac{FG}{1 - cc^2}} \quad (4.8)$$

mit 
$$FG = n_{aktiv} + n_{Ruhe} - 2. \quad (4.9)$$

Gl. (4.7) und (4.8) setzen die Kenntnis des kompletten Datensatzes voraus, bevor mit der Berechnung begonnen werden kann. [COX95] entwickelte einen iterativen Algorithmus, der bei jedem neu hinzugekommenen Datenpunkt eine Aktualisierung des  $cc$ -, bzw.  $\hat{t}$ -Wertes liefert. Damit ist es möglich, die Datenverarbeitung in Echtzeit durchzuführen und mit jedem neu gemessenen Bild ein aktualisiertes Parameterbild zu erzeugen.

## 4.3 Andere statistische Verfahren

Neben den Verfahren des Student's t-Tests und der Korrelationsanalyse wurden in der letzten Zeit weitere Methoden vorgeschlagen, um Aktivierungskarten zu berechnen. So bietet sich die Frequenzanalyse [BAN93] insbesondere bei periodischen Signal-Zeit-Verläufen an, da hier die Frequenzverteilung der Periodizitäten mit einer Referenzfrequenzverteilung korreliert werden kann.

Eine weitere Methode, "Fuzzy Clustering", ordnet die Signal-Zeit-Verläufe nach bestimmten Ähnlichkeitskriterien  $G$  vorher festgelegten Klassen zu, wobei die Minimierung eines bestimmten Fehlerwertes als Kriterium für die Zugehörigkeit zu einer Klasse dient. Ein Signal-Zeit-Verlauf wird so lange einem anderen Cluster zugeordnet, bis das Fehlerkriterium, beispielsweise der euklidische Abstand jedes Punktes zum Cluster-Zentrum, nicht mehr weiter reduziert werden kann. Ein Problem stellt dabei allerdings die Wahl der  $G$  Cluster da. Insbesondere ist in der fMRT die Anzahl der Cluster a priori nicht bekannt, so daß das Fuzzy Clustering für eine beliebige Anzahl von Clustern durchgeführt und danach die geeigneten Signalformen extrahiert werden müssen (vgl. [FIL99]).

Einen ähnlichen Ansatz verfolgt die Methode der "principal component analysis"(PCA). Sie geht davon aus, daß im Datenraum der Signal-Zeit-Verlauf der Aktivierung orthogonal zu den Zeitverläufen von Artefakten wie Atmung, Herzschlag und Gehirnbewegungen ist und trennt durch eine Eigenwertzerlegung die einzelnen Komponenten. Da diese Orthogonalität jedoch

bei langen MR-Messungen nicht unbedingt gewährleistet ist, wird in vielen Fällen vor der Anwendung der PCA auf die Selektierung von Pixeln durch andere statistische Verfahren zurückgegriffen, um so die Mehrdeutigkeiten bei der PCA zu reduzieren (vgl. [LAI99]).

Alle diese Verfahren benötigen einen großen Nachverarbeitungsaufwand und sind durch die subjektive Auswahl der Cluster bzw. die Definition von zu Aktivierungsmustern gehörenden Zeitverläufen in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Deshalb wurde den Analysen im Rahmen dieser Arbeit die Korrelationsanalyse zugrunde gelegt, da dabei auch immer ein Maß für die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnet und bei der Auswertung berücksichtigt werden kann.

## Kapitel 5

### Simulation von Bewegungsartefakten

Da die Meßzeiten für die Aufnahme eines funktionellen Datensatzes mit der FLASH-Technik bei typischerweise 15 Minuten liegen, sind Kopfbewegungen des Probanden nicht auszuschließen. Diese können das Signal in bestimmten Voxeln beeinflussen, so daß ein zeitlicher Signalverlauf entsteht, der dem Signalverlauf des BOLD-Effekts ähnlich ist. Da die statistischen Tests nicht auf die Ursache, sondern nur auf den Signalverlauf selbst testen, können Bewegungen des Probanden zu falsch-positiv aktivierten Arealen führen. Um den Einfluß einer typischen Bewegung auf die Aktivierungskarten zu untersuchen, wurde ein künstlicher Datensatz erzeugt, mit dem typische Kopfbewegungen simuliert wurden. Dadurch können die zu erwartenden Bewegungsartefakte und die resultierenden Fehler in den Aktivierungskarten untersucht werden.

#### 5.1 Bewegungsartefakte bei der ereignisgesteuerten er-FLASH

Die ereignisgesteuerte er-FLASH-Sequenz verwendet ein Akquisitionsschema, bei dem die für ein einzelnes Bild benötigten Daten über den gesamten Meßvorgang akquiriert werden, wobei ein direkter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Datenaufnahme und der Zeilennummer des akquirierten Datensatzes besteht (vgl. Kapitel 6.1). Das bedeutet, daß eine Kopfbewegung des Probanden je nach Zeitpunkt des Auftretens unterschiedliche Einflüsse auf die Bildqualität hat.

Um dies zu untersuchen, wurden Simulationen für drei verschiedene typische Bewegungsarten durchgeführt: Periodische, persistente und transiente Bewegungen. In allen Fällen wurde ein anatomischer Datensatz der Matrixgröße 128 x 128 verwendet und aus diesem eine Zeitserie mit 45 Bildern erzeugt. Die Signalintensität wurde in einem 4 x 4 Pixel großen Areal variiert, um eine künstliche Aktivierung zu simulieren. Abb. 5.1 zeigt diesen Datensatz, Abb. 5.2 gibt den Zeitverlauf der Aktivierung wieder. Zur Simulation der kompletten Messung wurde dieser Datensatz 128 mal reproduziert, wobei die Bewegung durch eine Rotation bestimmter Bilder um bis zu 5° in der Transversalebene simuliert wurde (vgl. Abb. 5.1). Die

Rotation erfolgte so, daß vom Startzeitpunkt der Bewegung der Drehwinkel von Bild zu Bild linear geändert wurde.

Aus den 128 x 45 Bildern wurde entsprechend der FLASH Aufnahmetechnik eine Zeitserie von 45 Bildern rekonstruiert, indem nach der Fouriertransformation jedes Bildes die dem Meßzeitpunkt entsprechende Zeile in diesen Zieldatensatz übernommen wurde. Um das Rauschen bei der Messung zu simulieren, wurde jeder Bildpunkt mit einem gauss-verteiltern Rauschen von 2% der Signalamplitude versehen. Nach der Rücktransformation der so konstruierten 45 Bilder in den Ortsraum läßt sich durch Korrelation mit der Aktivierungsfunktion eine Korrelationskarte erstellen. Diese gibt Aufschluß darüber, an welchen Stellen eine "künstliche" Aktivierung durch die Bewegung auftritt.

Die Karten finden sich im Anhang A.

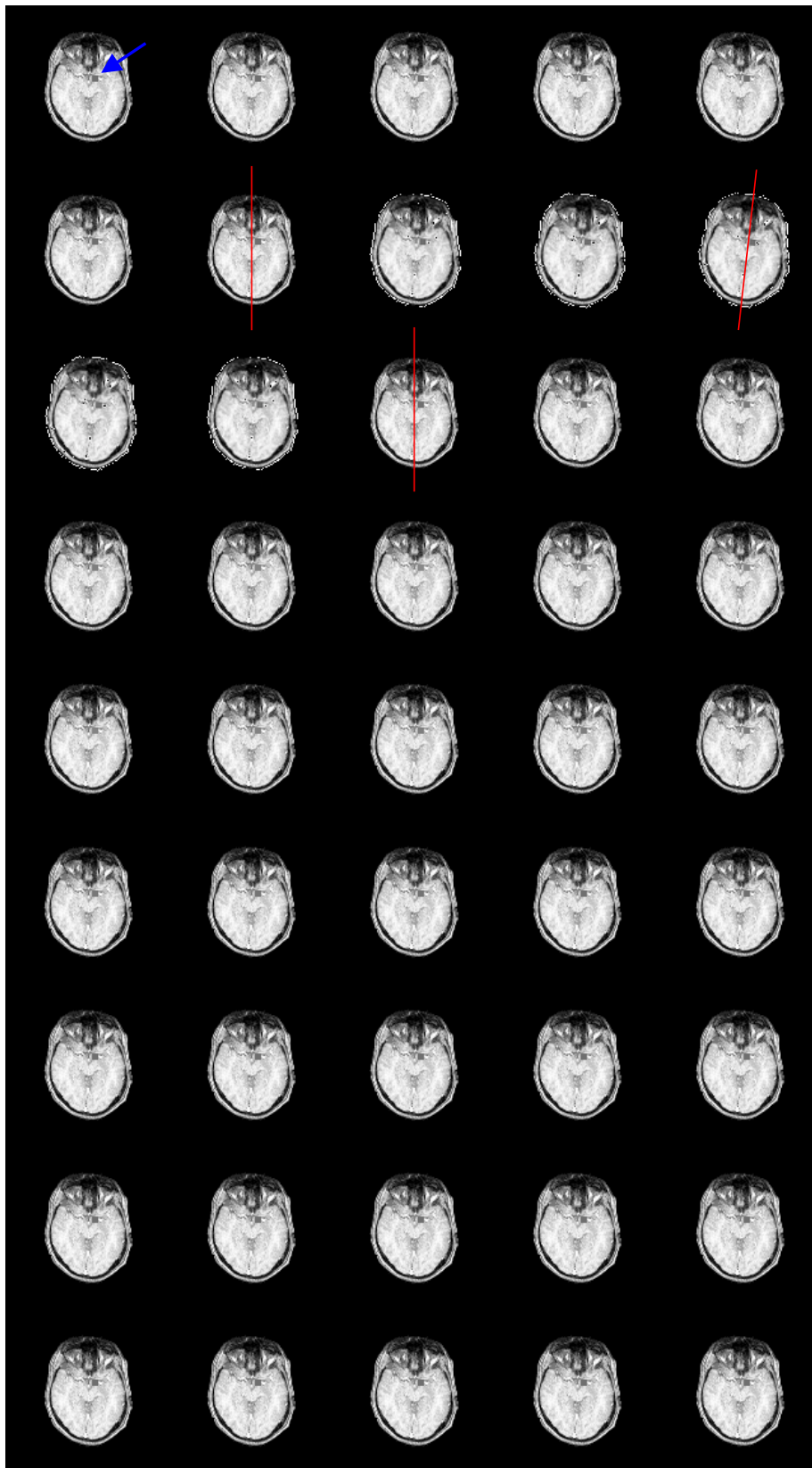


Abb. 5.1: Zeitserie einer Drehung um  $5^\circ$  zwischen dem 7. und 13. Bild. Die rote Linie dient zur Veranschaulichung des Drehwinkels. Eine  $4 \times 4$  Pixel große Region (blauer Pfeil) wurde zur Simulation einer Aktivierung variiert.

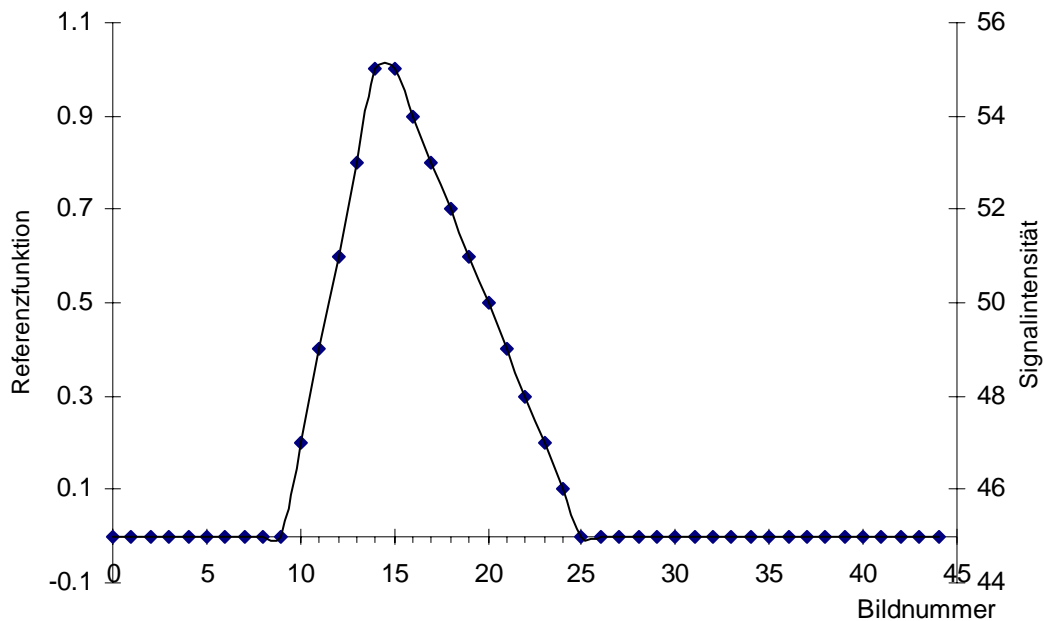


Abb. 5.2: Referenzfunktion, die zur Korrelationsanalyse verwendet wurde (Linie). Signalintensität des in der Simulation aktivierten Areal (Punkte).

### 5.1.1 Periodische Bewegung

Periodische Bewegungen sind dadurch gekennzeichnet, daß die Kopfbewegung nach jedem Stimulus zum gleichen Zeitpunkt auftritt und die gleiche Amplitude besitzt. Diese treten im Experiment beispielsweise auf, wenn der Proband auf den Reiz mit einer Bewegung des Kopfes reagiert.

Für die Simulation wurde der Abstand zwischen Stimulationsbeginn und Startzeitpunkt der Kopfbewegung variiert, so daß im ersten Simulationslauf die Bewegung gleichzeitig mit dem Stimulus beginnt, während beim letzten Lauf die Bewegung kurz vor dem darauffolgenden Stimulationsreiz stattfindet. Die Dauer der Bewegung wurde auf drei Bilder für die Hin- und drei Bilder für die Rückbewegung festgelegt. Dies entspricht im Experiment einer Bewegungsdauer von 1 Sekunde, was die typische Zeitskala für derartige Bewegungen ist.

Für jeden der 45 Simulationsläufe wurde eine Aktivierungskarte (siehe Anhang A.1) und die Häufigkeitsverteilung der aktivierten Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten berechnet und als Histogramm aufgetragen (vgl. Abb. 5.3).

Aus dieser Darstellung erkennt man, daß zur Vermeidung fehlerhafter Aktivierungen, insbesondere bei Bewegungen im Bereich des Zeitpunkts des BOLD-Maximums, ein Schwellwert



von  $cc > 0,8$  gewählt werden müßte. Dies führt jedoch dazu, daß die Areale der tatsächlichen Aktivierung stark reduziert werden.

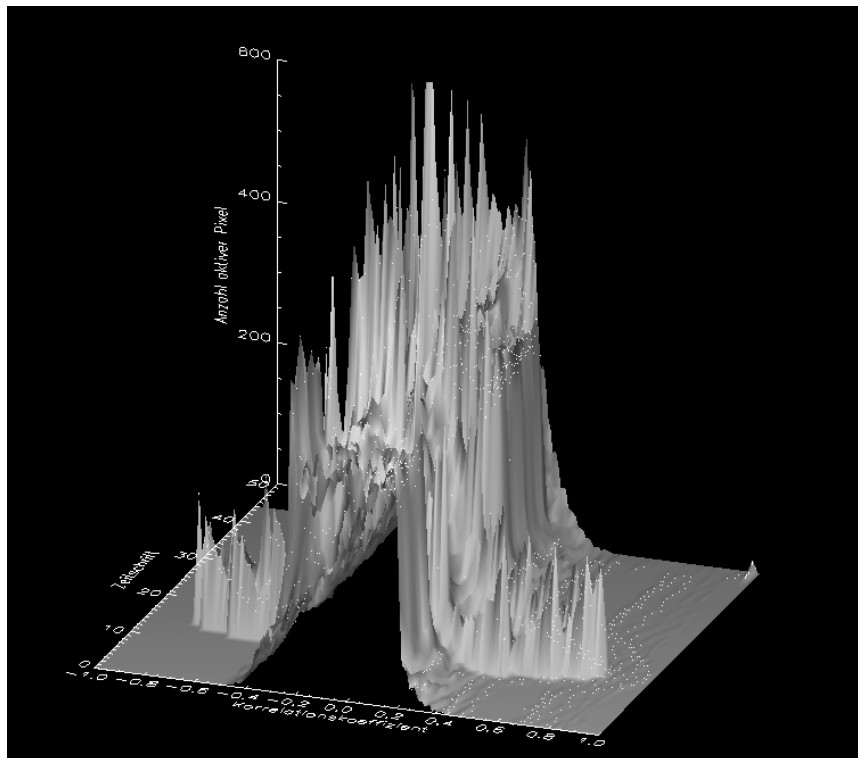


Abb. 5.3: Histogramm der Anzahl der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten für eine periodische Bewegung. Die hellen Punkte geben die richtig-positiven Pixel an.

### 5.1.2 Transiente Bewegung

Die transiente Bewegung verläuft ähnlich der periodischen, mit dem Unterschied, daß die Bewegung nur einmal während der kompletten Meßserie auftritt. Dies ist z.B. der Fall, wenn der Proband schluckt, oder auf einen einzelnen Reiz mit einer Kopfbewegung reagiert.

Der Startzeitpunkt der Bewegung wurde für die Simulation in 100 Schritten variiert, deren Abstand bei einer Experimentdauer von 32 Minuten jeweils 19 Sekunden entspricht. Die übrigen Parameter wurden wie in der periodischen Simulation gewählt. Die Korrelationskarten finden sich im Anhang A.1, in Abb. 5.4 ist die Häufigkeitsverteilung der aktivierten Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten dargestellt. Man erkennt, daß die Abgrenzung zwischen der durch die Bewegung und der durch die Aktivierung selektierten Areale sehr einfach möglich ist, wenn der Schwellwert von  $cc > 0.7$  gewählt wird.

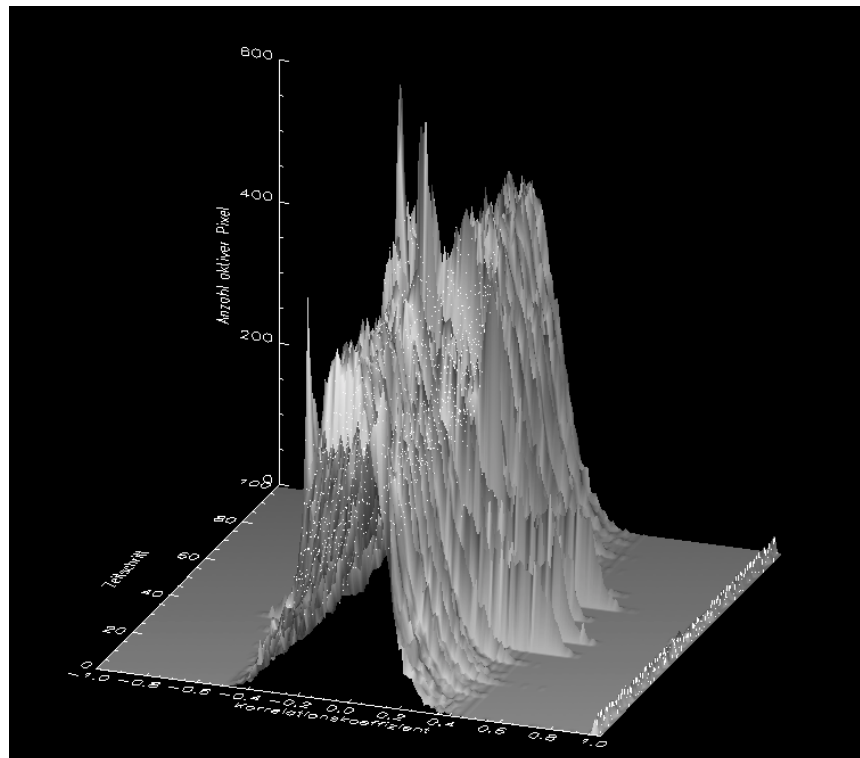


Abb. 5.4: Histogramm der Anzahl der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten für eine transiente Bewegung. Die hellen Punkte geben die richtig-positiven Pixel an.

### 5.1.3 Persistente Bewegung

Die persistente Bewegung verläuft ähnlich der transienten, mit dem Unterschied, daß die Bewegung nur in einer Richtung, d.h. nur eine Hinbewegung, auftritt. Dies ist z.B. der Fall, wenn der Proband nach einer gewissen Zeit die Nackenmuskulatur entspannt oder aufgrund einer unangenehm werdenden Liegeposition den Kopf dreht.

Auch hier wurde der Startzeitpunkt für die Kopfbewegung in der Simulation in 100 Schritten variiert, deren Abstand entspricht bei einer Experimentdauer von 32 Minuten jeweils 19 Sekunden. Die übrigen Parameter wurden wie in der periodischen Simulation gewählt. Abb. 5.5 zeigt die Häufigkeitsverteilung der aktivierten Pixel, wobei ersichtlich ist, daß Bewegungen zu Beginn der Messung geringeren Einfluß auf die Parameterkarten haben als gegen Ende. Die Aktivierung ist insbesondere dann nur noch teilweise zu detektieren, wenn die Bewegung während der Aufnahme der mittleren k-Raumzeilen, also in der Mitte der Meßzeit, stattfindet.

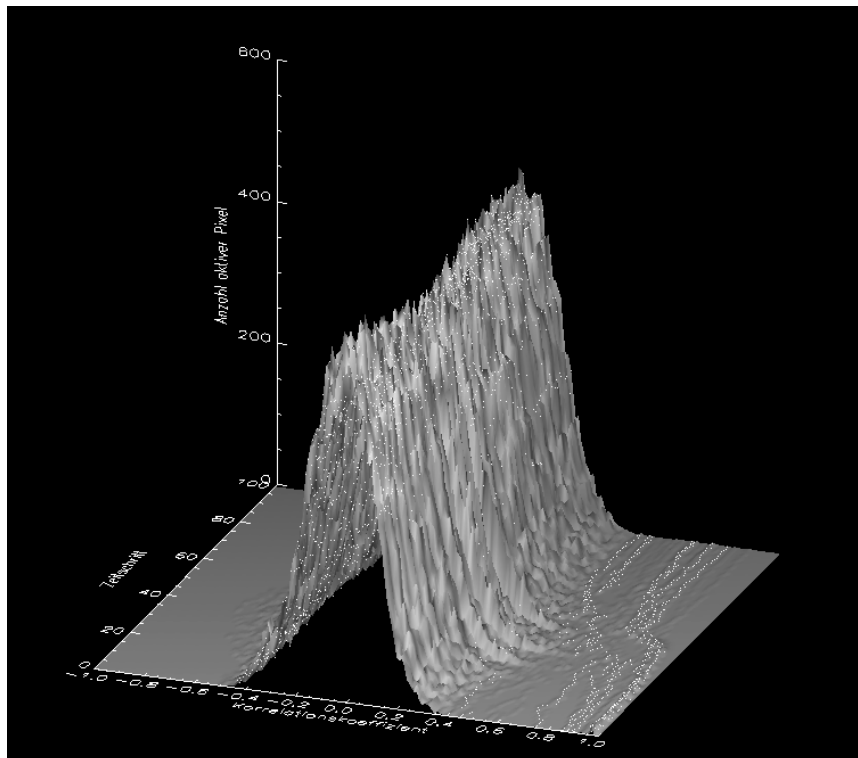


Abb. 5.5: Histogramm der Anzahl der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten für eine persistente Bewegung. Die hellen Punkte geben die richtig-positiven Pixel an.

## 5.2 Bewegungsartefakte bei der bewegungsdetektierenden MD-FLASH-Sequenz

Die bewegungsdetektierende (motion detecting) MD-FLASH-Sequenz verwendet ein gegenüber der ereignisgesteuerten er-FLASH-Sequenz modifiziertes Akquisitionsschema, so daß nach Ablauf der kompletten Messung zwei Datensätze vorliegen (vgl. Kapitel 6.3). Ein Datensatz enthält eine Zeitserie mit niedriger zeitlicher Auflösung (8-15 Sekunden), die dem Meßverlauf einer konventionellen Aufnahmetechnik entspricht. Der andere Datensatz beinhaltet die funktionellen Daten mit hoher zeitlicher Auflösung gemäß der ereignisgesteuerten er-FLASH-Sequenz. Um diese Datensätze zu gewinnen muß das Aufnahmeschema so modifiziert werden, daß im Gegensatz zur er-FLASH-Technik nun kein direkter Zusammenhang mehr zwischen Aufnahmezeitpunkt und Zeilennummer des Datensatzes besteht. Das bedeutet, daß dies je nach Zeitpunkt der Bewegung des Probanden unterschiedliche Auswirkungen gegenüber der er-FLASH auf die Bilder hat. Der Zeitpunkt und die Stärke der Bewegung können jedoch aus dem ersten Datensatz extrapoliert werden.

Um den Einfluß einer Bewegung zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu simulieren, wurden die gleichen Verfahren wie bei der ereignisgesteuerten FLASH-Sequenz angewendet, jedoch wurde zusätzlich der Einfluß einer Verschiebung des BOLD-Signalverlaufs in der Zeit simuliert.

Abb. 5.6 zeigt die Häufigkeitsverteilung der aktivierten Pixel bei der periodischen Bewegung, Abb. 5.7 bei einer persistenten und Abb. 5.8 bei einer transienten Bewegung.

Für die periodische Bewegung besteht kein signifikanter Unterschied zur er-FLASH-Technik, im Bereich des BOLD-Maximums ist auch hier ein hoher Schwellwert von  $cc > 0,8$  nötig um falsch-positive Areale zu unterdrücken, was aber die Areale der tatsächlichen Aktivierung stark verringert.

Wählt man bei der transienten Bewegung eine Schwelle von  $cc > 0,8$ , lassen sich alle falsch-positiven Areale unterdrücken, ohne die richtig-positiven stark zu vermindern.

Bei der persistenten Bewegung reduzieren bereits Bewegung zu Beginn der Messung den Wert des Korrelationskoeffizienten für die aktiven Areale, dafür bleibt auch bei Bewegungen gegen Ende der Messungen noch ein Großteil des aktiven Areals detektierbar.

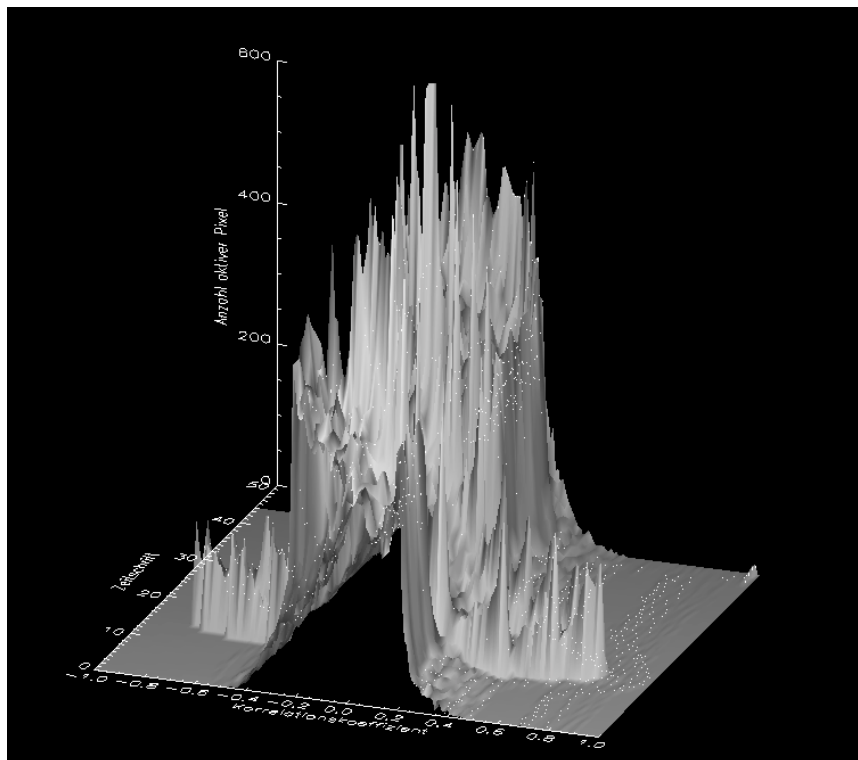


Abb. 5.6: Histogramm der Anzahl der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten für eine periodische Bewegung bei der MD-FLASH. Die hellen Punkte geben die richtig-positiven Pixel an.

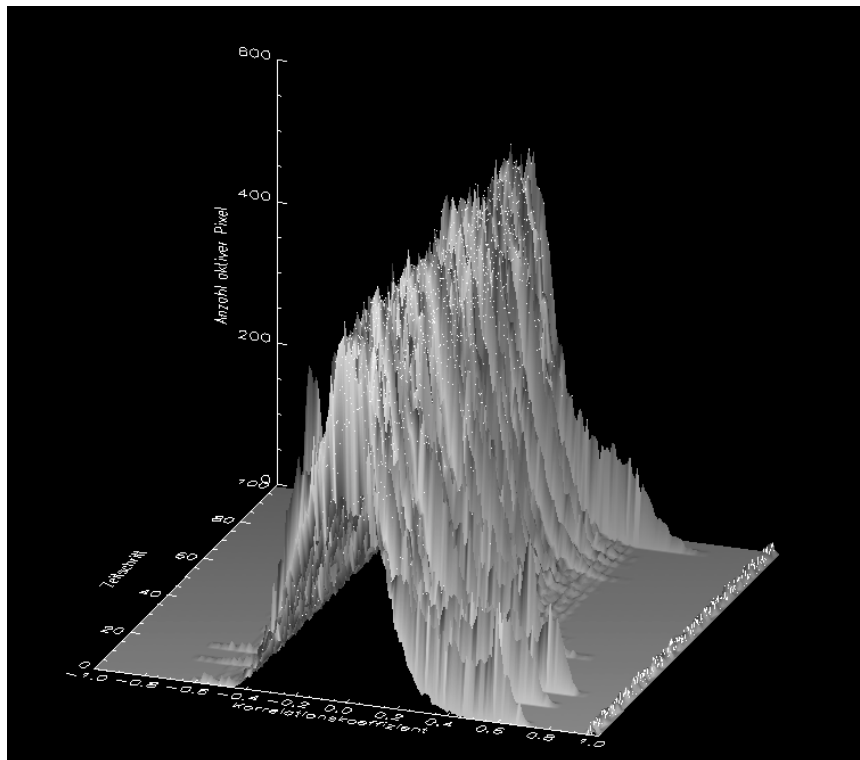


Abb. 5.7: Histogramm der Anzahl der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten für eine transiente Bewegung bei der MD-FLASH. Die hellen Punkte geben die richtig-positiven Pixel an.

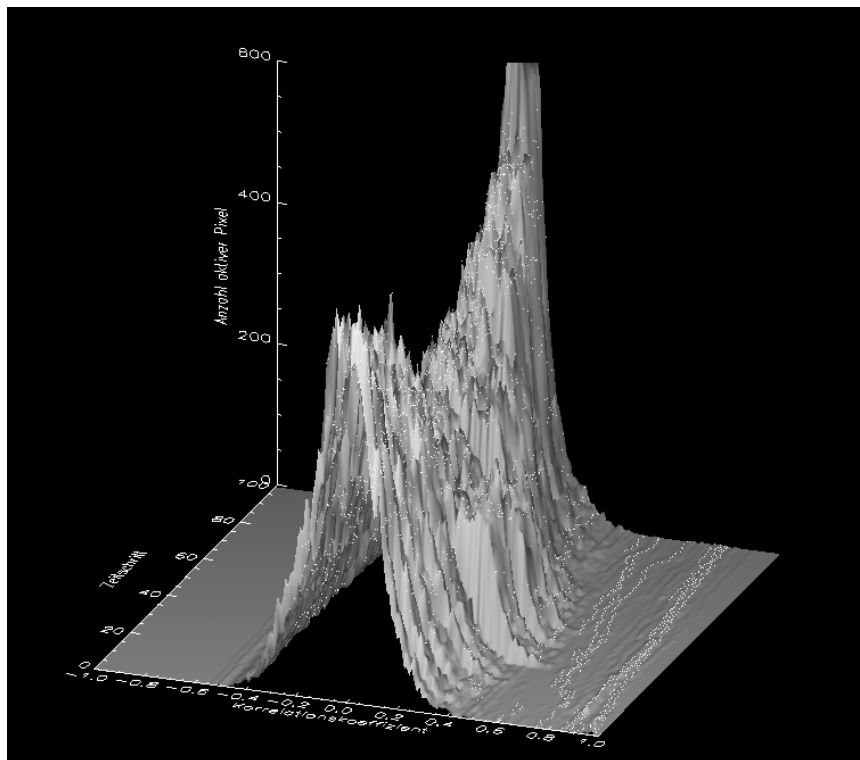


Abb. 5.8: Histogramm der Anzahl der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten für eine persistente Bewegung. Die hellen Punkte geben die richtig-positiven Pixel an.

## Drift der BOLD-Antwort

Da das Aufnahmeschema der MD-FLASH- von dem der er-FLASH-Sequenz abweicht, kann eine zeitliche Variation des BOLD-Effektes deutliche Auswirkungen auf die Korrelationskarten haben. Deshalb wurde der Vorgang simuliert, daß sich nach einer bestimmten Anzahl von Reizen die BOLD-Antwort um 3 Sekunden verschiebt. Dies wurde für 128 verschiedene Zeitpunkte durchgeführt, wobei der erste Zeitschritt eine Verschiebung des BOLD-Effekts beim ersten Stimulus, der zweite eine Drift beim zweiten Reiz simuliert. Abb. 5.9 zeigt ein Histogramm der Anzahl der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten.

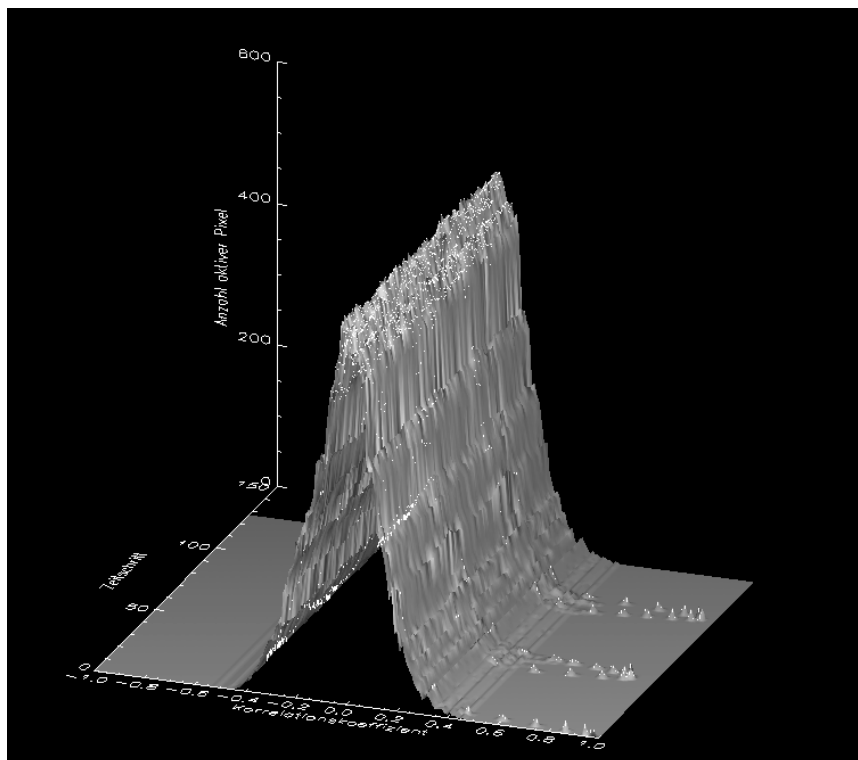


Abb. 5.9: Histogramm der Anzahl der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten für eine Drift der BOLD-Antwort während der Aufnahme. Die hellen Punkte geben die richtig-positiven Pixel an.

Es zeigt sich, daß eine Drift erst dann eine Maskierung der aktiven Areale verhindert, wenn die Drift zwischen dem 27. und 39. oder 74. und 85. oder nach dem 123. Stimulus auftritt.

## 5.3 Einfluß des Rauschens

Durch das vor der Rücktransformation addierte Rauschen treten in den Bildern Fluktuationen auf, deren Einfluß in den Parameterbildern unterdrückt werden muß. Um zu überprüfen, wie hoch die Schwelle bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten sein muß, wurde eine

mit einer künstlichen Aktivierung versehene Zeitserie von 45 Bildern fouriertransformiert. Nach der Addition eines gauss-verteiltern Rauschens von 2% und der Rücktransformation wurde die Häufigkeitsverteilung für die Korrelation mit der Referenzfunktion in 45 Durchgängen ermittelt (vgl. Abb. 5.10). Man erkennt, daß bei der Wahl der Schwelle  $cc > 0,5$  eine sichere Unterdrückung falsch-positiver Pixel gegeben ist.

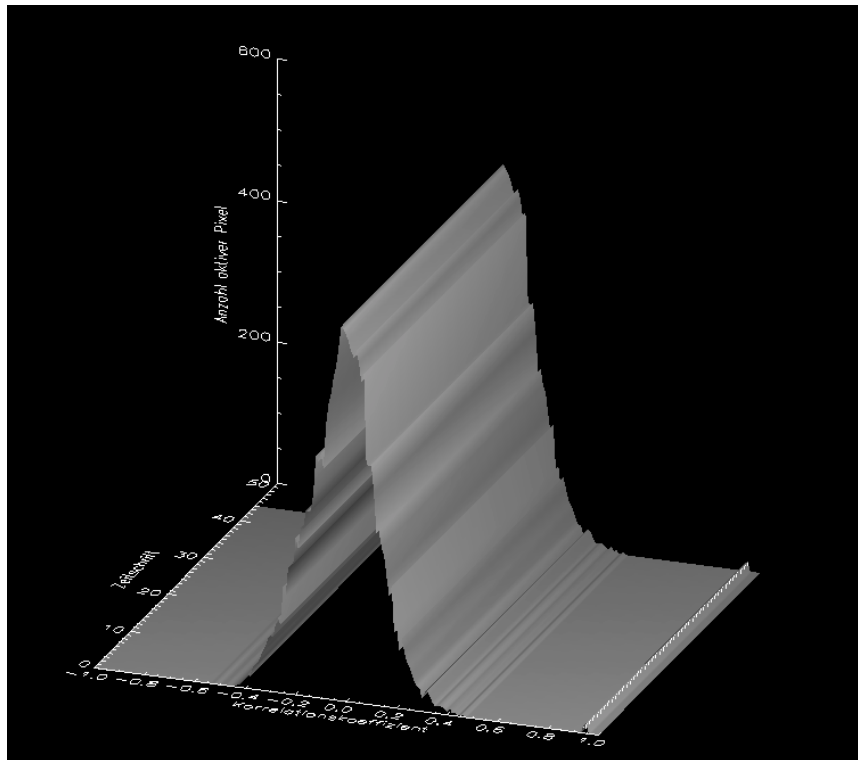


Abb. 5.10: Einfluß des addierten Rauschens: Histogramm der Anzahl der aktiven Pixel für eine Zeitserie von 45 Bildern. Die hellen Punkte geben die richtig-positiven Pixel an.

## 5.4 Variation der Referenzfunktion

Der Wahl der Referenzfunktion kommt bei der Korrelationsanalyse eine entscheidende Bedeutung zu. Um zu untersuchen, wie stark der Korrelationskoeffizient variiert, wenn Referenz- und BOLD-Funktion zeitlich nicht exakt übereinstimmen, wurde die Verschiebung der Referenzfunktion gegenüber der BOLD-Antwort simuliert. Für jeden Simulationsdurchgang wurde dabei die Referenzfunktion um einen Zeitschritt verschoben, so daß sich die in Abb. 5.11 dargestellte Häufigkeitsverteilung ergibt. Es zeigt sich, daß Verschiebungen um mehr als fünf Zeitschritte dazu führen, daß die Aktivierung nicht mehr zu erkennen ist.

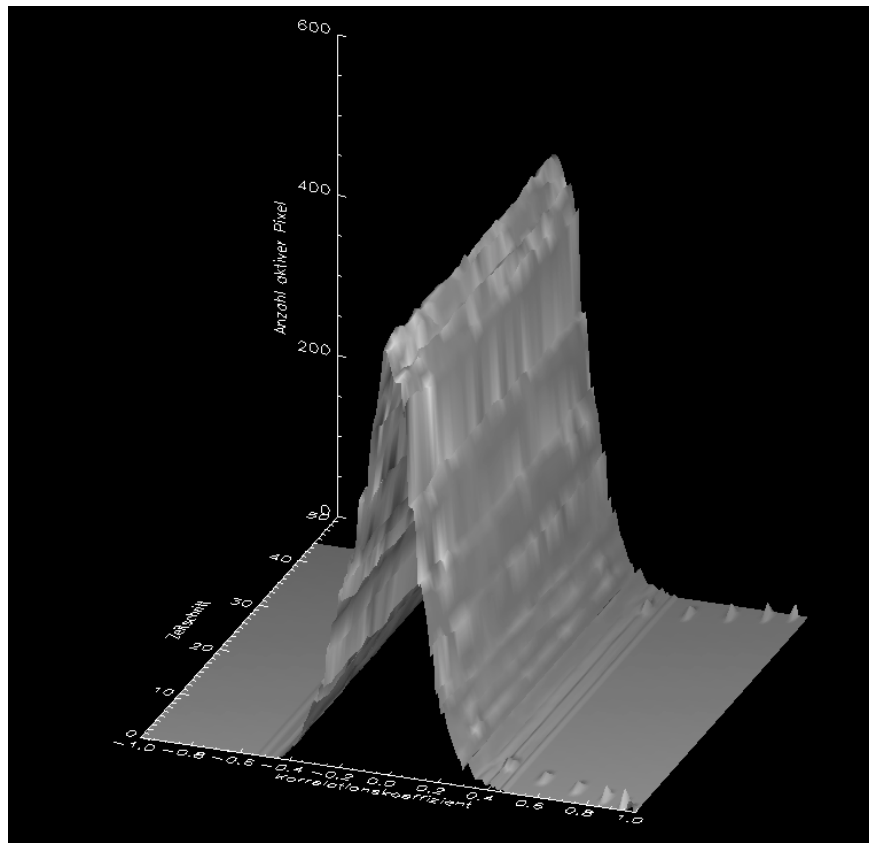


Abb. 5.11: Histogramm der Anzahl der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten für die Verschiebung der Referenzfunktion gegenüber dem BOLD-Effekt.



## Kapitel 6

### Sequenzentwicklung und -optimierung

Kommerziell sind für die neurofunktionelle Kernspintomographie nur Echoplanar-Bildgebungssequenzen mit einer geringen Zeitauflösung von 300 ms pro Schicht und nicht primär für die fMRI konzipierte FLASH-Sequenzen (kurze Echozeiten, geringe Auslesezeiten) mit Zeitauflösungen von 15 s pro Schicht zu erhalten. Deshalb war es nötig, vorhandene EPI-Techniken so zu modifizieren, daß eine hohe Zeitauflösung erreicht und die Stimuluspräsentation mit der Datenaufnahme synchronisiert werden kann. Zusätzlich wurden FLASH-Techniken implementiert und optimiert, die eine gegenüber der EPI-Sequenz doppelt so hohe Zeitauflösung erlauben und den verschiedenen Reizparadigmen angepaßt werden können.

Die Entwicklung einer bewegungsdetektierenden FLASH-Sequenz erlaubt durch ein modifiziertes Akquisitionsschema, neben den funktionellen Daten mit hoher zeitlicher Auflösung die Erzeugung eines Datensatzes, der mit einer geringeren Auflösung die Bewegung des Meßobjektes aufzeichnet. Eine Erweiterung dieser Methode auf die "gleichzeitige" Aufnahme von 5 Schichten bietet die in Abschnitt 6.4 beschriebene Sequenz.

#### 6.1 Ereignisgesteuerte FLASH (er-FLASH)

Die konventionelle FLASH-Technik beruht darauf, daß nach einem HF-Anregungspuls eine Zeile des k-Raumes ausgelesen wird. Nach  $N_{ph}$  Phasenkodierschritten (i.d.R. 128) ist die Matrix für ein Bild gefüllt und das nächste Bild wird aufgenommen. So läßt sich eine Zeitserie akquirieren, deren zeitlicher Abstand  $\Delta t$  von der Repetitionszeit  $TR$  abhängt, wobei gilt:

$$\Delta t = N_{ph} \cdot TR. \quad (6.1)$$

Für ein minimales  $TR = 84$  ms und 96 Phasenkodierschritte ergibt sich so eine Zeitauflösung von ca. 8 Sekunden pro Schicht.

Um diese Auflösung zu erhöhen, wurde eine Technik basierend auf Sequenzen von [MER95] und [WIE96] implementiert. Diese nimmt nach einem Reiz nur einen Teil der für ein komplettes Bild nötigen Daten auf. Dazu wird zunächst eine bestimmte k-Raumzeile aller  $M$  Bilder der Zeitserie aufgenommen, um danach eine weitere Zeile aller Bilder zu akquirieren. Nach  $N_{ph}$  Phasenkodierschritten (i.d.R. 128) steht dann die Zeitserie zur Verfügung.

Synchron mit der Aufnahme jeder Zeile des ersten Bildes wird ein Stimulus appliziert, so daß die Zeitserie den Verlauf des BOLD-Effektes wiedergibt. Die Zahl  $M$  der Bilder muß dazu allerdings so groß gewählt werden, daß  $M \cdot TR$  länger als die Dauer eines BOLD-Zyklus ist. Bei einer typischen Länge von 10-15 s und einem  $TR$  von 336 ms für vier Schichten ergibt sich  $M \geq 30$ . Abb 6.1 zeigt das Akquisitionsschema, Abb. 6.2 das Sequenzschema.

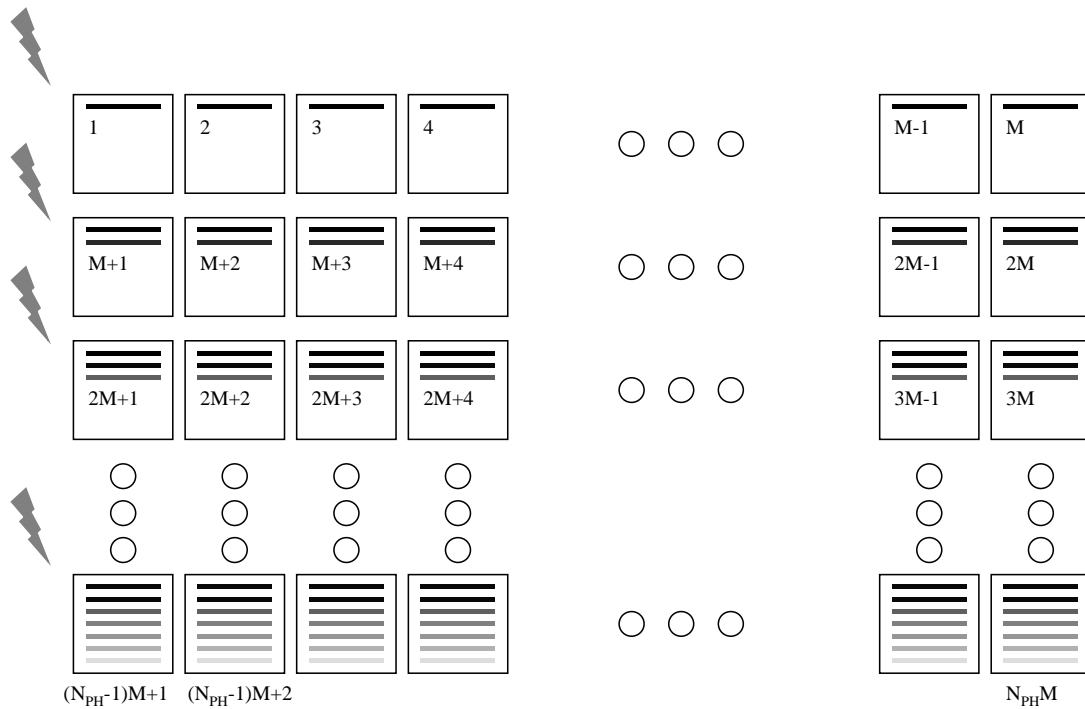


Abb. 6.1 Akquisitionsschema der er-FLASH-Sequenz. Die Zahlen geben an, in welcher Reihenfolge die Daten aufgenommen werden.

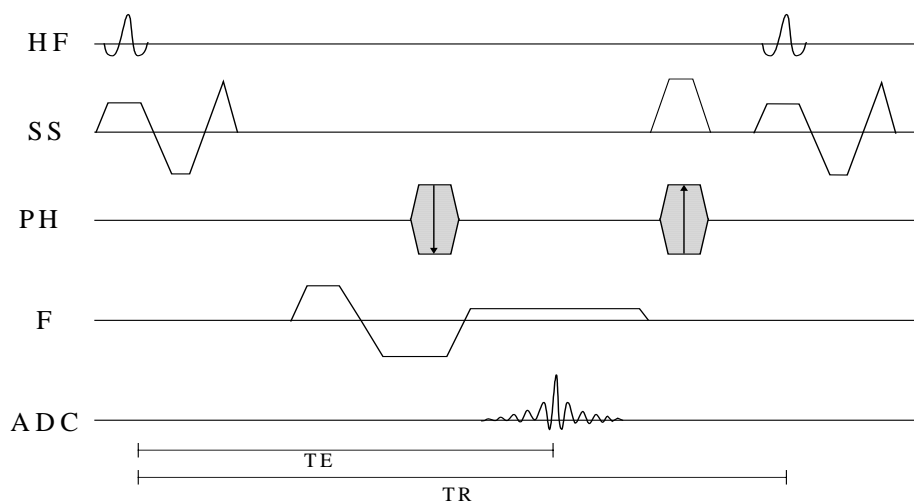


Abb. 6.2: Sequenzschema der er-FLASH-Sequenz. HF: eingestrahlte Hochfrequenzpulse, SS: Schichtselektionsgradienten, PH: Phasenkodiergradienten, F: Frequenzkodiergradient. ADC: Empfangenes Signal.

## 6.2 Randomisierte er-FLASH

Um Gewöhnungseffekte auf das BOLD-Signal infolge der hohen Reizzahl bei der er-FLASH zu reduzieren wurde die Sequenz so modifiziert, daß eine randomisierte Reizapplikation erfolgen kann. Damit ist es möglich, verschiedene Reizstärken innerhalb eines Experiments zu untersuchen. Dazu werden  $m \cdot M$  Datensätze aufgenommen, wobei  $m$  die Anzahl der verschiedenen Reizstärken darstellt. Nach einem der Reizapplikation folgenden vorbestimmten Muster wird jede aufgenommene k-Raumzeile in den entsprechenden Datensatz integriert. Zur optimalen Ausnutzung der Meßzeit wird die Reihenfolge der Reize zufällig permutiert, so daß immer  $m$  verschiedene Reize hintereinander auftreten. Abb. 6.3 zeigt das Akquisitionsschema für das vorgegebene Muster bei drei Reizklassen. Die Zuordnung der aktuell aufgenommenen k-Raumzeile in den entsprechenden Datensatz kann aufgrund technischer Limitationen nicht mit Hilfe einer externen Tabelle während der Messung durchgeführt werden. Deshalb muß vor der Messung eine pseudo-randomisierte Reiztabelle erzeugt werden, die in das Sequenzprogramm integriert und übersetzt wird.

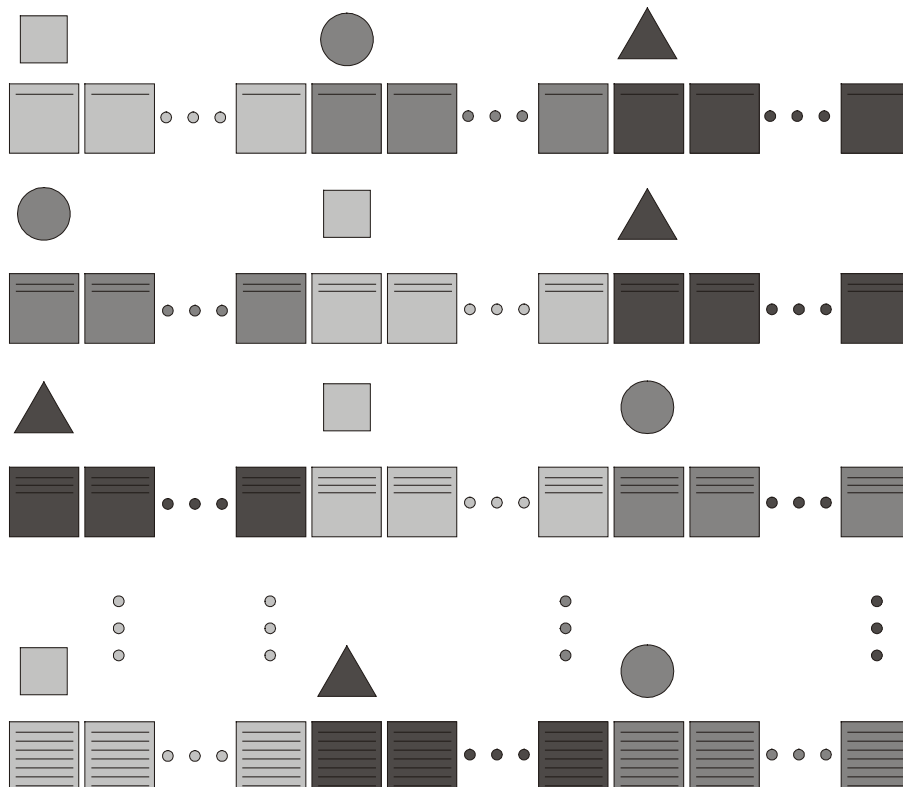


Abb. 6.3: Datenaufnahmeschema mit der randomisierten er-FLASH-Technik bei drei Reizklassen (●,■,▲). Je nach Klasse des aktuellen Reizes werden die Daten in die entsprechende Zeile des zugehörigen Bildes geschrieben.

Da für die Randomisierung ein  $m$ -faches der Datensätze der er-FLASH-Sequenz aufgenommen wird, verlängert sich die Meßzeit ebenfalls um das  $m$ -fache. Damit wird eine Messung spätestens ab 3 Reizklassen unpraktikabel. Um die Meßzeit zu reduzieren, wurde eine Half-Fourier-Aufnahmetechnik integriert, die die Zahl der Phasenkodierschritte von 128 auf 64 reduziert. Durch die Implementation der Rekonstruktion mit Hilfe des POCS-Algorithmus ist gewährleistet, daß die räumliche Auflösung erhalten bleibt, die Meßzeit jedoch um den Faktor 2 verringert wird.

### 6.3 Bewegungsdetektierende FLASH (MD-FLASH)

Da die ereignisgesteuerten FLASH-Sequenzen zwar eine hohe zeitliche Auflösung bezüglich des BOLD-Effekts besitzen, die Reihenfolge der Bilder aber nicht mit der Meßreihenfolge übereinstimmt, sind Bewegungen des Objekts während der Meßzeit nicht direkt zu erkennen. Wie in Kapitel 5 beschrieben, hängt der Einfluß von Bewegungen stark vom Zeitpunkt des Auftretens ab. Da bei der randomisierten Reizapplikation eine  $m$ -fach längere Gesamtmeßzeit benötigt wird, ist hier besonders mit Bewegungsartefakten zu rechnen. Um diese zu quantisieren und zu korrigieren wurde eine FLASH-Technik entwickelt, die zwei Datensätze gleichzeitig akquiriert. Ein Datensatz enthält die funktionellen Daten mit der hohen zeitlichen Auflösung der er-FLASH-Sequenz, der andere Datensatz beinhaltet mit der Zeitauflösung der konventionellen FLASH-Technik eine Aufnahmeserie, die dem Zeitverlauf des gesamten Experiments entspricht.

Dies wurde erzielt, indem die er-FLASH um einen Echodatensatz erweitert wurde, der die anatomischen Informationen aufnimmt. Das Akquisitionsschema wurde gegenüber der er-FLASH so verändert, daß bei der Aufnahme nicht zunächst alle ersten und dann alle zweiten  $k$ -Raumzeilen aufgenommen werden, sondern die Technik in Anlehnung an die der konventionellen FLASH-Sequenzen erfolgt. Für  $M$  Bilder einer Zeitserie mit jeweils  $N$  Phasenkodierschritten wird zunächst jeweils die  $n$ -te Zeile des  $n$ -ten Bildes aufgenommen, bis  $M$  Zeilen aufgenommen sind. Danach erfolgt die Aufnahme der  $n+1$ -sten Zeile des ersten Bildes. Abb. 6.4 und 6.5 zeigen das Akquisitionsschema. Durch Rekonstruktion eines Datensatzes entlang der Diagonalen des Ereignisraumes ergibt sich der Datensatz mit der geringeren zeitlichen Auflösung, der dem Experimentverlauf entspricht. Die Rekonstruktion entlang der Spalten des Ereignisraumes liefert den "ereignisgesteuerten" Datensatz für den BOLD-Effekt.

Eine Schwierigkeit bei der Konzeption der MD-FLASH-Sequenz stellt die Sicherstellung der kompletten Füllung aller k-Raumzeilen aller Datensätze dar. Die prinzipielle Füllstruktur zeigt der Ablaufplan in Abb. 6.5.

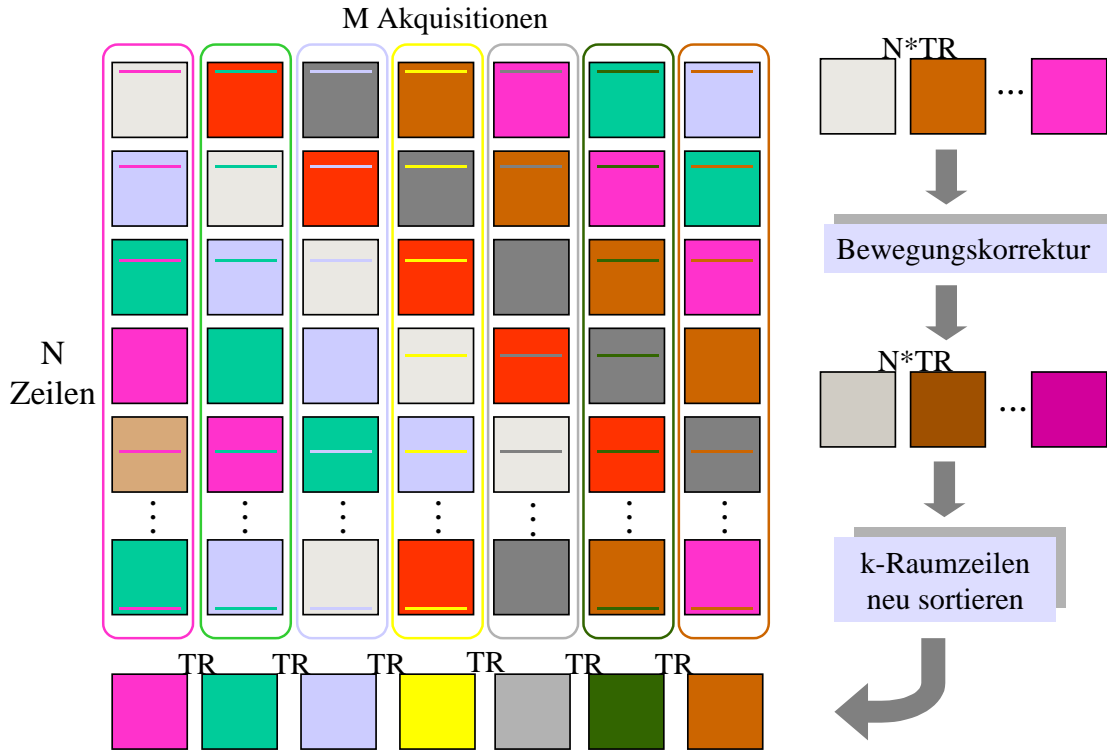


Abb. 6.4: Aufnahmeschema bei der bewegungsdetektierenden MD-FLASH-Sequenz. Die Datenaufnahme erfolgt entlang der Diagonalen (gleiche Hintergrundfarbe), so daß aus diesen Datensätzen Bilder für eine Bewegungskorrektur rekonstruiert werden können. Aus den Spalten (gleiche Zeilenfarbe) lassen sich Datensätze mit hoher Auflösung berechnen.

M Datensätze							N Phasenkodierschritte
1	51	31	11	61	41	21	
22	2	52	32	12	62	42	
43	23	3	53	33	13	63	
64	44	24	4	54	34	14	
15	65	45	25	5	55	35	
36	16	66	46	26	6	56	
57	37	17	67	47	27	7	
8	58	38	18	68	48	28	
29	9	59	39	19	69	49	
50	30	10	60	40	20	70	

Abb. 6.5: Aufnahmeschema bei der bewegungsdetektierenden MD-FLASH-Sequenz. Die Zahlen geben an, zu welchem Zeitpunkt die entsprechende k-Raumzeile gefüllt wird.

Haben die Anzahl der Datensätze und die Anzahl der aufgenommenen  $k$ -Raumzeilen gemeinsame Vielfache, werden nach einer bestimmten Anzahl von Aufnahmeschritten bereits akquirierte  $k$ -Raumzeilen überschrieben, während am Ende der Messung bestimmte Zeilen ungefüllt bleiben (vgl. Abb. 6.6).

		$M$ Datensätze											
$N$ Phasenkodierschritte	1, 31, 61, 91, 121					16, 46, 76, 106, 136							
		2, 32, 62, 92, 122					17, 47, 77, 107, 137						
			3, 33, 63, 93, 123					18, 48, 78, 108, 138					
				4, 34, 64, 94, 124					19, 49, 79, 109, 139				
					5, 35, 65, 95, 125						20, 50, 80, 110, 140		
		21, 51, 81, 111, 141					6, 36, 66, 96, 126						
			22, 52, 82, 112, 142					7, 37, 67, 97, 127					
				23, 53, 83, 113, 143					8, 38, 68, 98, 128				
					24, 54, 84, 114, 144					9, 39, 69, 99, 129			
						25, 55, 85, 115, 145						10, 40, 70, 100, 130	
		11, 41, 71, 101, 131					26, 56, 86, 116, 146						
			12, 42, 72, 102, 132						27, 57, 87, 117, 147				
				13, 43, 73, 103, 133						28, 58, 88, 118, 148			
					14, 44, 74, 104, 134						29, 59, 89, 119, 149		
						15, 45, 75, 105, 135						30, 60, 90, 120, 150	

Abb. 6.6: Füllmuster bei der MD-FLASH-Sequenz, wenn Gl. (6.2) nicht berücksichtigt wird. Die Zahlen geben an, zu welchem Zeitpunkt die entsprechende  $k$ -Raumzeile gefüllt wird.

Dies hat in den "ereignisgesteuert" rekonstruierten Bildern massive Geisterartefakte zur Folge (vgl. Abb. 6.7).

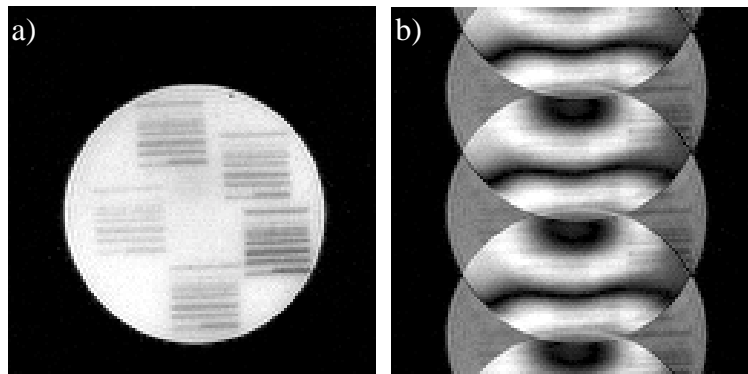


Abb. 6.7: a) Bild mit hoher Zeitauflösung bei vollständiger Füllung des  $k$ -Raums, b) Bild mit hoher Zeitauflösung bei unvollständiger Füllung des  $k$ -Raums. Die Geisterartefakte kommen dadurch zustande, daß zwischen den gefüllten  $k$ -Raumzeilen mit Phaseninformationen Zeilen ohne Information liegen. Deshalb ergibt sich ein periodisches Muster im  $k$ -Raum, was einer Verschiebung im Ortsraum entspricht.

Um die komplette Füllung sicherzustellen, wird vor Beginn der Messung das kleinste gemeinsame Vielfache  $kgV$  zwischen Datensatzanzahl  $M$  und  $k$ -Raumzeilenzahl  $N$  berechnet. Erhöht man nun nach jeweils  $N$  aufgenommenen Zeilen den Datensatzzähler  $Z_{alt}$  zu

$$Z_{neu} = (Z_{alt} + P) \bmod M, \quad (6.2)$$

$$\text{mit } P = kgV + 1,$$

wird jede Zeile der  $M$  Datensätze gefüllt (vgl. Abb. 6.8).

1	16	31	46	61	76	91	106	121	136
137	2	17	32	47	62	77	92	107	122
123	138	3	18	33	48	63	78	93	108
109	124	139	4	19	34	49	64	79	94
95	110	125	140	5	20	35	50	65	80
81	96	111	126	141	6	21	36	51	66
67	82	97	112	127	142	7	22	37	52
53	68	83	98	113	128	143	8	23	38
39	54	69	84	99	114	129	144	9	24
25	40	55	70	85	100	115	130	145	10
11	26	41	56	71	86	101	116	131	146
147	12	27	42	57	72	87	102	117	132
133	148	13	28	43	58	73	88	103	118
119	134	149	14	29	44	59	74	89	104
105	120	135	150	15	30	45	60	75	90

Abb. 6.8: Füllmuster bei der MD-FLASH-Sequenz, wenn Gl. (6.2) berücksichtigt wird. Hier liegt der Offset bei  $5+1=6$ . Die Zahlen geben an, zu welchem Zeitpunkt die entsprechende  $k$ -Raumzeile gefüllt wird.

Rekonstruiert man aus den mit niedriger Zeitauflösung gemessenen die "ereignisgesteuerten" Datensätze, müssen dazu die Rohdaten umsortiert werden. Da der Bildrechner des Tomographen entweder nur Rohdaten oder nur Bilddaten archivieren kann, zur direkten Weiterverarbeitung jedoch die Bilddaten interessant sind, werden neben den Amplitudenbildern der Messung auch die Phasenbilder gespeichert. Aus der Kombination beider Bilder kann dann wieder ein komplexes Bild berechnet werden. Diese Berechnung sowie die Umsortierung erfolgen mit Hilfe des Programms "resort\_evrel.pro" unter IDL5.2 [IDL99]. Um zu überprüfen, ob durch die Umsortierung aufgrund von Signalfluktuationen des Tomographen Artefakte produziert werden, wurde eine Zeitserie einer Messung eines BANG-Gel-Phantoms [AHL98] umsortiert. Abb. 6.9 zeigt einige Bilder aus der Serie von 45 Bildern vor (a) und nach (b) der Umsortierung, sowie eine Umsortierung ohne Berücksichtigung der Phaseninformation (c), die Akquisitionsparameter sind in der Bildlegende angegeben.



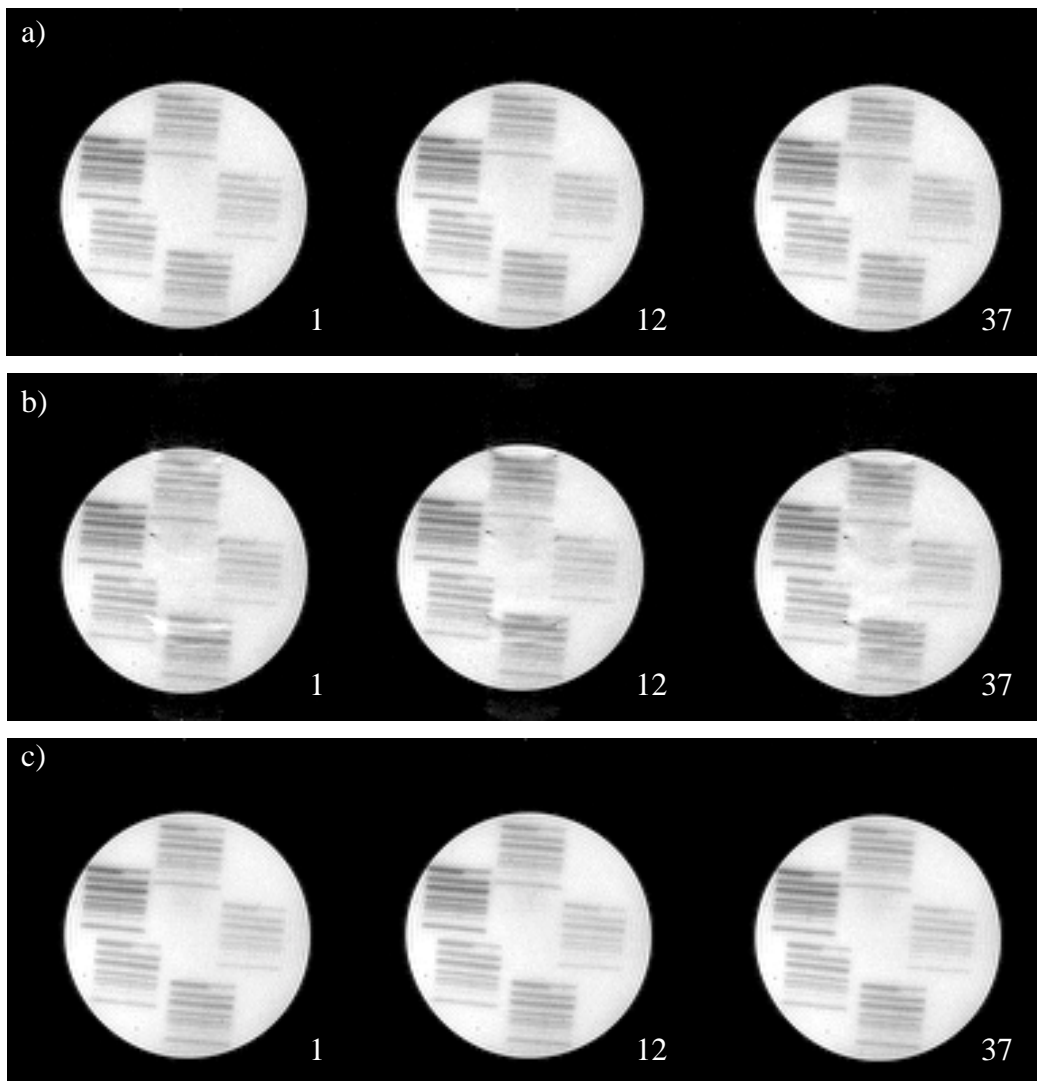


Abb. 6.9: Zeitserie von 45 Bildern mit geringer Zeitauflösung vor der Umsortierung (a), mit hoher Zeitauflösung nach der Umsortierung (b), nach der Umsortierung, ohne Berücksichtigung der Phaseninformation (c). Die Zahlen in den Bildern geben die Bildnummer aus der Zeitserie an. Akquisitionsparemeter:  $TR = 84 \text{ ms}$ ,  $TE = 56 \text{ ms}$ ,  $\alpha = 30^\circ$ ,  $\text{Matrix} = 128 \times 128$ ,  $\text{FOV} = 240 \times 240 \text{ mm}^2$ ,  $\text{Schichtdicke} = 4 \text{ mm}$ .

Findet während der Datenaufnahme eine Bewegung des Meßobjektes statt, werden im Gegensatz zur konventionellen Aufnahmetechnik alle Bilder der ereignisgesteuerten Messung gestört. Zur Untersuchung der Effizienz des Resortierungs-Algorithmus wurde das Phantom nach 194 Sekunden, während der Aufnahme des 19. konventionellen Bildes, um  $14,5^\circ$  gedreht. Mit Hilfe des Programms "imreg" aus dem Programmpaket AFNI98 [AFN98] wurden die Bewegungsparameter für jedes Bild der konventionellen Zeitserie bezüglich des ersten Bildes der Serie ermittelt und sowohl die Phasen- als auch die Amplitudenbilder entsprechend korrigiert. Aus diesen wurde dann mit dem Programm "resort\_evrel.pro" eine "ereignisgesteu-

erte" Zeitserie rekonstruiert, aus der einige Bilder in Abb. 6.10 a, b dargestellt sind. Abb. 6.10 c zeigt als Vergleich die mit der er-FLASH-Technik aufgenommenen Bilder bei einer Drehung des Objekts, Abb. 6.11 zeigt den Signal-Zeitverlauf einer ausgewählten Region.

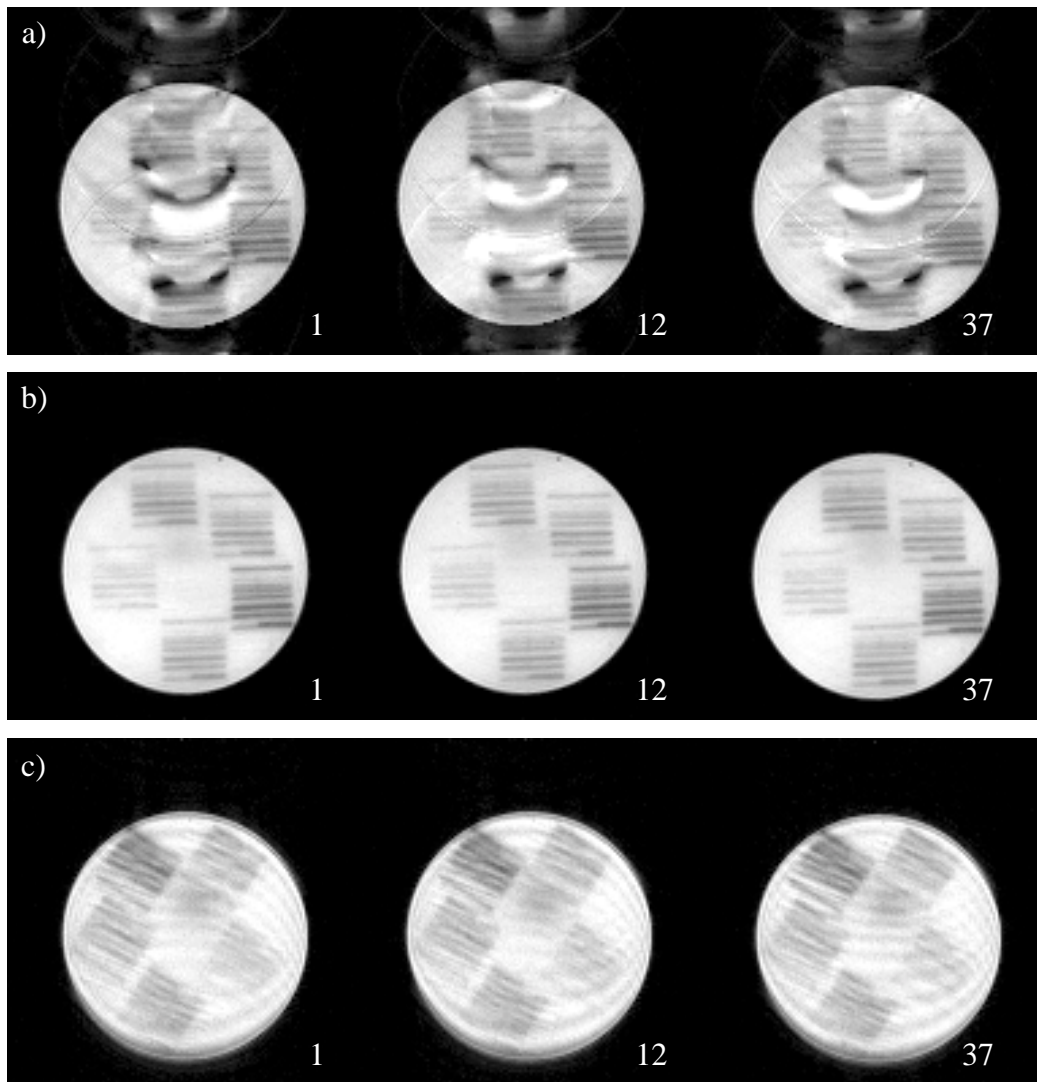


Abb. 6.10: Aus den bewegungskorrigierten Daten rekonstruierte Bilder mit hoher Zeitauflösung, a) mit Berücksichtigung der Phaseninformation, b) ohne Berücksichtigung der Phaseninformation. c) Bilder aus einer Zeitserie der er-FLASH-Sequenz, bei einer Drehung um ca.  $15^\circ$  während der Messung. Die Zahlen in den Bildern geben die Bildnummer aus der Zeitserie an.

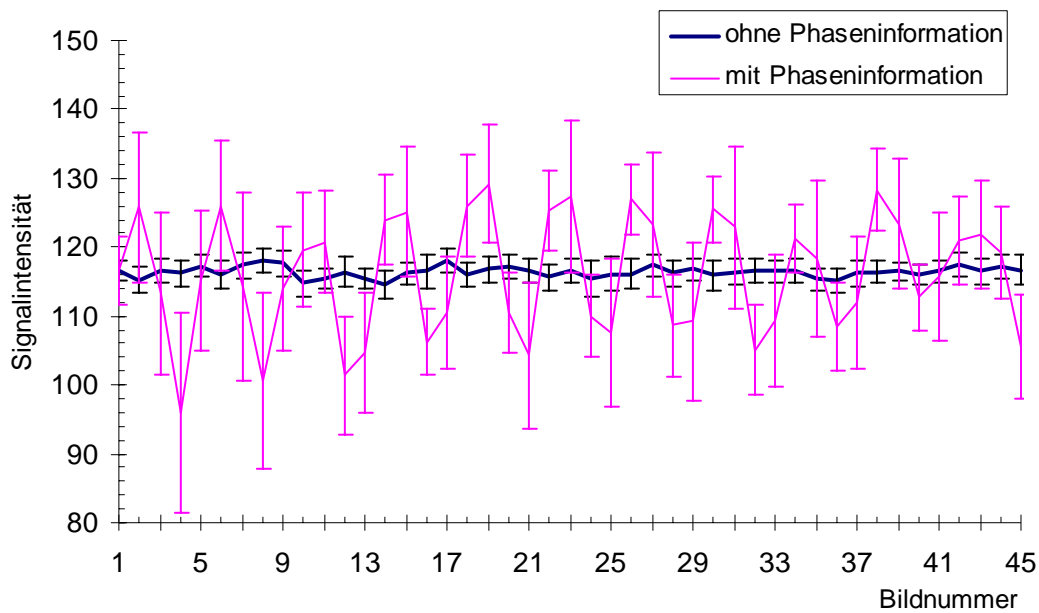


Abb. 6.11: Zeitverlauf in einer Region des bewegungskorrigierten Datensatzes.

Der mit Phaseninformationen rekonstruierte bewegungskorrigierte Datensatz zeigt periodische Schwankungen, die von Artefakten in den Bildern herrühren. Dies liegt daran, daß bei großen Drehungen Phasenfehler, die nicht aus dem Objekt stammen, durch die Bewegungskorrektur mitgedreht werden. Dadurch kommt es zu destruktiven und konstruktiven Interferenzen, was bei der Rekonstruktion Artefakte in den Bildern hervorruft.

## 6.4 Ereignisgesteuerte Mehrschicht-FLASH (er-MUSIC-FLASH)

Die bisher vorgestellten Techniken benötigen eine vergleichsweise lange Meßzeit

$$T_{Me\beta} = N_{Ph} \cdot M \cdot TR. \quad (6.3)$$

Mit typischen Werten für die Anzahl Phasenkodierschritte  $N_{Ph}=96$ , Anzahl Bilder in der Zeitserie  $M=45$  und  $TR=336$  ms ergibt sich damit eine Gesamtmeßzeit für vier Schichten von ca. 24 min. Da zwischen der Aufnahme zweier k-Raumzeilen des gleichen Bildes abgewartet werden muß, bis die BOLD-Antwort abgeklungen ist, ist eine Reduktion der Meßzeit nur durch eine Verringerung der Anzahl der Phasenkodierschritte möglich. Dagegen läßt sich die Anzahl der akquirierten Schichten  $Z_{Schicht}$  auf Kosten der Zeitauflösung  $TR$  steigern. Es gilt:

$$Z_{Schicht} = \frac{T_{Me\beta}}{TR \cdot M} \quad (6.4)$$

Um die Schichtzahl weiter zu erhöhen, ohne auf die gute Zeitauflösung zu verzichten, wurde eine weitere Sequenz implementiert und für die ereignisgesteuerte Aufnahmetechnik modifiziert. Diese Sequenz nutzt, nach einer Idee von Loenneker et al. [LOE96], die Zeit zwischen Anregung und Auslese einer Schicht dazu, weitere Schichten anzuregen. Durch die Verkürzung der Auslesezeit  $T_{Readout}$  von  $40960 \mu s$  auf  $10240 \mu s$  gelingt es, die vergleichsweise lange Echozeit von  $TE = 54 \text{ ms}$  zur Anregung von vier Schichten bei einem  $TR = 100 \text{ ms}$  zu verwenden. Bei einer Echozeit  $TE = 62 \text{ ms}$  und einem  $TR = 117 \text{ ms}$  können sogar fünf Schichten aufgenommen werden. Abb. 6.12 zeigt das Sequenzschema.

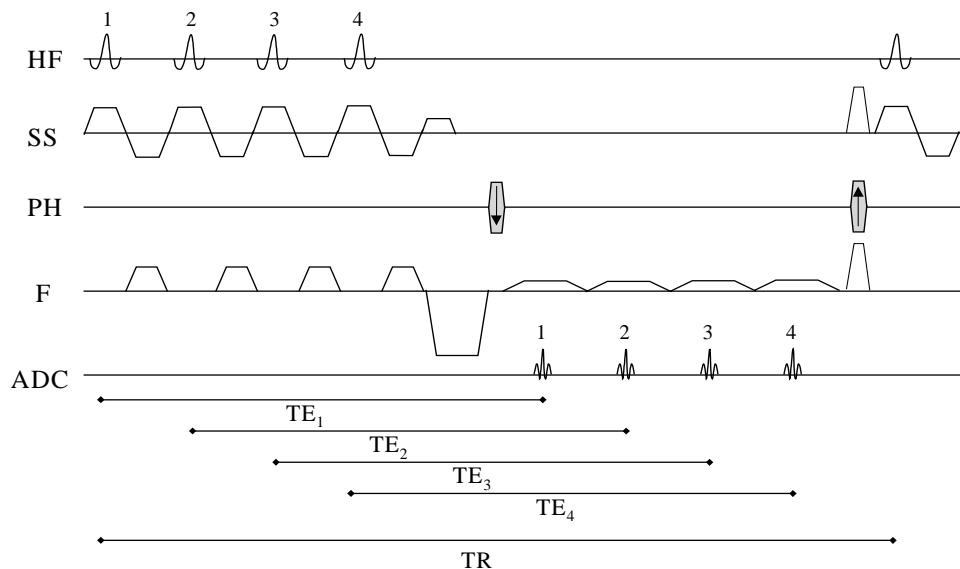


Abb. 6.12: Sequenzschema der er-MUSIC-FLASH-Sequenz mit Anregung von vier Schichten. Alle Echozeiten sind gleich lang.

Diese Erhöhung der Schichtanzahl geht jedoch durch die Verkürzung der Auslesezeit auf Kosten des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR). Für das Signal-Rausch-Verhältnis pro Voxel

$\frac{SNR}{\text{voxel}}$  gilt für 2d-Messungen [HAA99]:

$$\left. \frac{SNR}{\text{voxel}} \right|_{2D} \propto \Delta x \Delta y TH \sqrt{N_{Ph} T_{Readout}}, \quad (6.5)$$

wobei  $\Delta x, \Delta y$  die Abmessungen des Voxels in der Schichtebene,  $TH$  die Schichtdicke und  $N_{Ph}$  die Anzahl der Phasenkodierschritte angeben.

Bei einer Verringerung der Auslesezeit um den Faktor 4 erwartet man also eine Reduktion des SNR um den Faktor 2.

Abb. 6.13 zeigt vier Schichten des Präzisionsphantoms, aufgenommen mit der er-FLASH (a) sowie der MUSIC-FLASH (b).

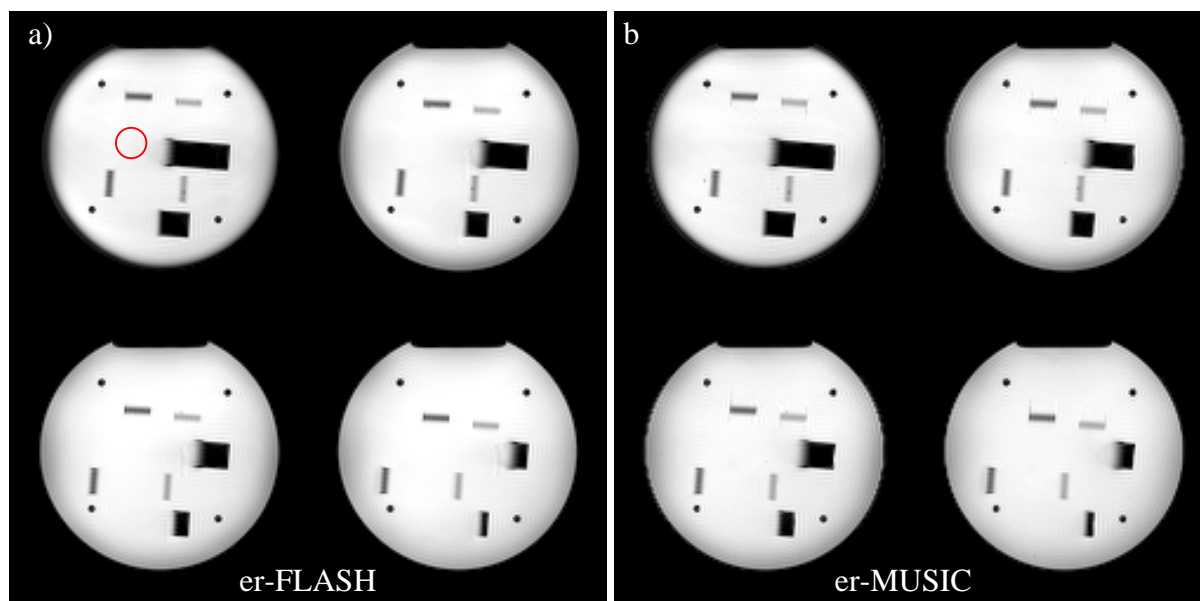


Abb. 6.13: Vier Schichten des Präzisionsphantoms, aufgenommen mit der er-FLASH (a) und der MUSIC-FLASH (b). Der Kreis gibt die Lage der zur Auswertung verwendeten Region an.

Die SNR-Werte (vgl. Tab. 6.1) wurden aus einer jeweils 180 mm<sup>2</sup> großen Region im homogenen Bereich innerhalb des Phantoms sowie außerhalb des Phantoms bestimmt.

Tab. 6.1: Signal-Rausch-Verhältnisse von vier Schichten des Präzisionsphantoms verschiedener Sequenzen. Akquisitionsparameter:  $TR = 334$  ms,  $TE = 56$  ms,  $\alpha = 30^\circ$ , Schichtdicke = 4 mm, Schichtabstand = 6 mm,  $FOV = 240 \times 240$  mm<sup>2</sup>, Matrix = 128 x 128.

Schicht	er-FLASH		MUSIC-FLASH		$\frac{SNR_{er-FLASH}}{SNR_{MUSIC-FLASH}}$	Mittelwert
	Signal	SNR	Signal	SNR		
1	Signal	$982,6 \pm 5,8$	491,3	$854,9 \pm 3,6$	185,8	$2,07 \pm 0,38$
	Rauschen	$2,0 \pm 1,6$		$4,6 \pm 2,8$		
2	Signal	$996,0 \pm 5,2$	335,7	$858,2 \pm 3,8$	165,0	
	Rauschen	$2,8 \pm 2,1$		$5,2 \pm 2,7$		
3	Signal	$1009,9 \pm 4,9$	374,0	$865,5 \pm 5,9$	227,8	
	Rauschen	$2,7 \pm 2,3$		$3,8 \pm 2,1$		
4	Signal	$1116,6 \pm 5,4$	348,9	$862,4 \pm 8,2$	191,6	
	Rauschen	$3,2 \pm 3,0$		$4,5 \pm 2,6$		



# Kapitel 7

## MR-Messungen

### 7.1 Messungen am Phantom

#### 7.1.1 Stabilitätsmessungen

Um zu überprüfen, welchen Einfluß maschinenabhängige Instabilitäten auf die funktionellen Analysen haben, wurde eine Messung über die Zeitdauer einer vergleichbaren funktionellen Messung durchgeführt. Dazu wurden 90 Meßpunkte einer Zeitserie mit einer Zeitauflösung von 336 ms bzw. 270 Meßpunkte mit einer Zeitauflösung von 100 ms aufgenommen. Die verwendeten Parameter sind in Tab. 7.1 wiedergegeben.

Tab. 7.1: Parameter, die für die Stabilitätsmessungen bei den verschiedenen Sequenztypen verwendet wurden.

Parameter	er-FLASH	MD-FLASH	er-MUSIC
TR	336 ms	336 ms	100 ms
TE	56 ms	56 ms	56 ms
Schichtzahl	1	1	4
Schichtdicke	4 mm	4 mm	4 mm
FOV	240 x 240 mm <sup>2</sup>	240 x 240 mm <sup>2</sup>	240 x 240 mm <sup>2</sup>
Matrix	128 x 128	128 x 128	128 x 128
Flipwinkel	40°	40°	30°

Tab. 7.2: Signalschwankungen der verschiedenen Sequenztypen über die Meßzeit von ca. 1h.

	er-FLASH	MD-FLASH		er-MUSIC	konventionell
		er-Messung	er-Sortiert		
Drift pro Bild	-0,014%	-0,0079 %	0,0042 %	-0,0003 %	-0,0042%
Schwankung	0,86%	3,20%	1,79 %	0,90%	0,80%
Mittlere Streuung der Meßwerte	2,3%	3,5%	2,9%	4,1%	2,1%

Die Abb. 7.1 - 7.5 stellen die Signal-Zeitverläufe mit den Schwankungsbreiten in einer repräsentativen, 636,3 mm<sup>2</sup> großen Region dar. Man erkennt, daß die mittlere Streuung mit 2,1-4,1 % jeweils über den Schwankungen der einzelnen Meßwerte liegt, die Drift pro Bild liegt im Bereich des Rauschens.

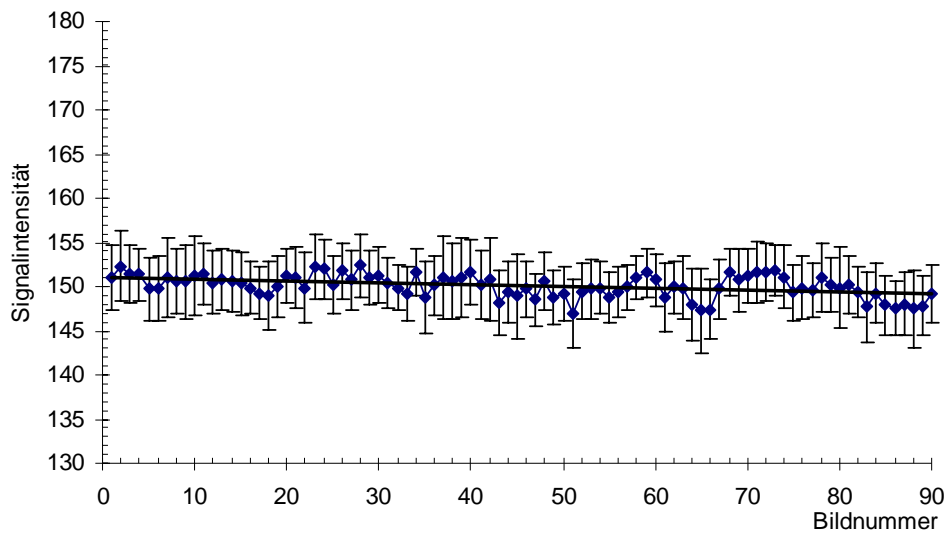


Abb. 7.1: Signal-Zeitserie der er-FLASH-Sequenz.

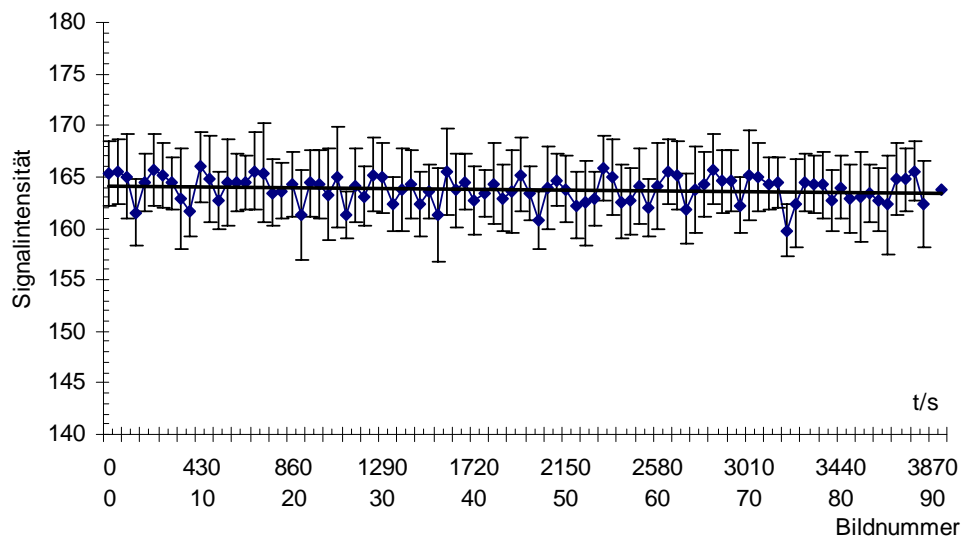


Abb. 7.2: Signal-Zeitserie der konventionellen FLASH-Sequenz. Sie ermöglicht einen direkten Eindruck von der Stabilität des Tomographen.



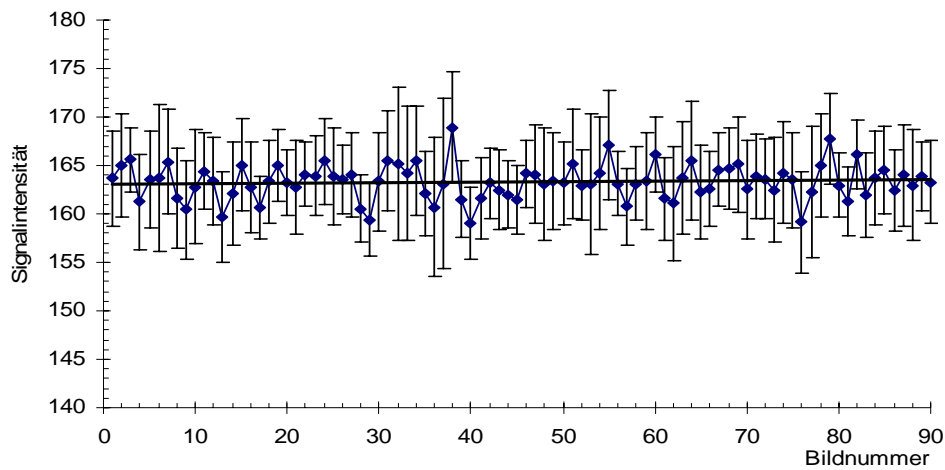


Abb. 7.3: Zeitserie der MD-FLASH-Sequenz in nachträglicher ereignisgesteuerter Sortierung.

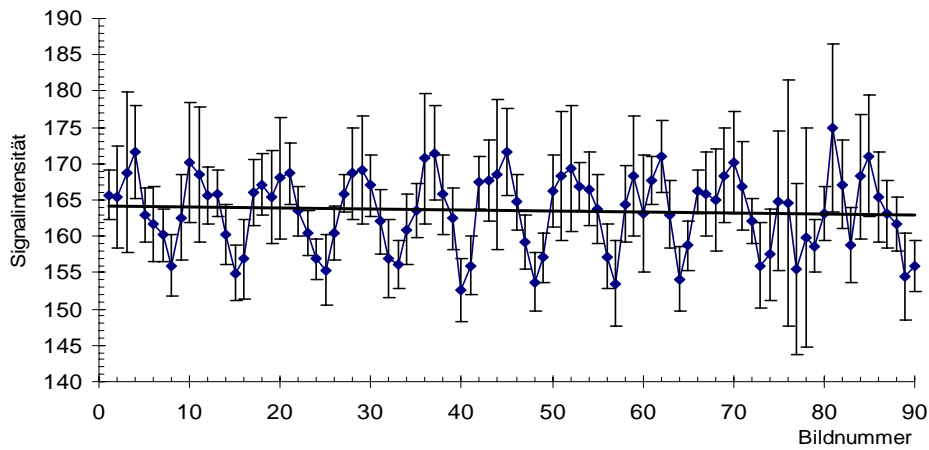


Abb. 7.4: Signal-Zeitserie der aus der MD-FLASH-Sequenz gemessenen ereignisgesteuerten Sortierung.

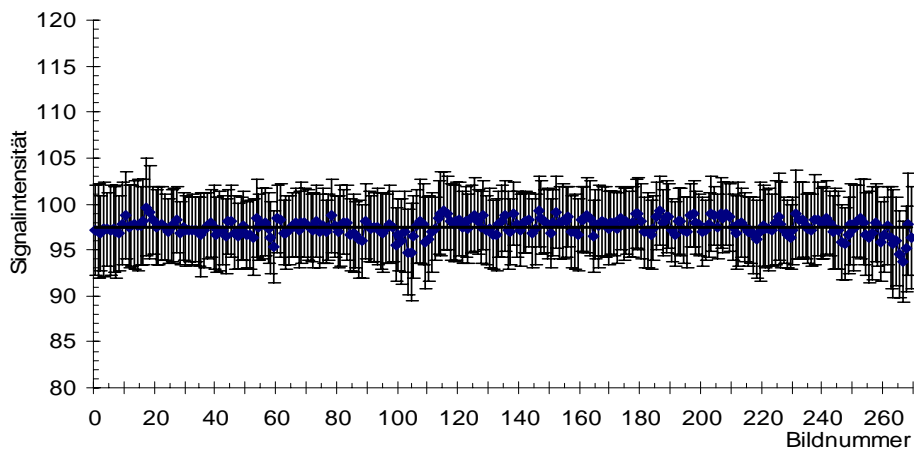


Abb. 7.5: Signal-Zeitserie aus der er-MUSIC-FLASH-Sequenz.

Vergleicht man die ereignisgesteuerten Messungen mit einer Zeitserie einer konventionellen FLASH-Sequenz, wie sie aus der MD-FLASH-Sequenz rekonstruierbar ist, zeigt sich, daß die Schwankungen für er-FLASH und er-MUSIC-FLASH in der gleichen Größenordnung liegen. Bei der MD-FLASH sind die Schwankungen doppelt so groß, wobei die gemessene er-Sortierung periodische Oszillationen aufweist, die bei der nachträglichen Resortierung deutlich geringer ausfallen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß in der Rekonstruktionsroutine des Tomographen vor der Fouriertransformation eine Phasenkorrektur durchgeführt wird, die davon ausgeht, daß zwei benachbarte k-Raumzeilen kurz hintereinander aufgezeichnet worden sind. Durch die Modifikation des Aufzeichnungsschemas sind die Zeitabstände zwischen den Aufnahmen zweier nebeneinanderliegender k-Raumzeilen unterschiedlich groß (vgl. Abb. 7.6), so daß die Phasenkorrektur versagt und das Ergebnis verschlechtert.

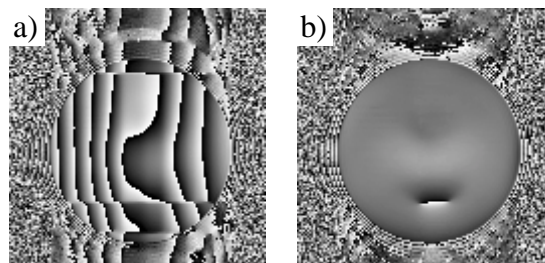


Abb. 7.6: a) Phasenbild eines gemessenen MD-FLASH-Bildes, b) Phasenbild eines rekonstruierten MD-FLASH-Bildes.

## 7.1.2 Messung der Abhängigkeit der Signalintensität vom Flipwinkel

Bei der Anwendung der Sequenzen kommt der Wahl des optimalen Flipwinkels eine entscheidende Bedeutung zu. Wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben, hängt das MR-Signal von Flipwinkel, Repetitionszeit und T1-Zeit der untersuchten Probe nach Gl. (3.47) ab. Für die in der funktionellen Bildgebung interessante graue Hirnsubstanz und das oxygenierte Blut liegt nach Gl. (3.48) der optimale Flipwinkel  $\alpha_E$  mit den T1-Werten aus Tab. 1.1 bei folgenden angegebenen Werten (vgl. Tab. 7.3).

Tab. 7.3: Ernstwinkel  $\alpha_E$  für verschiedene TR- und T1-Werte.

TR	Ernstwinkel für	
	graue Hirnsubstanz (T1 = 950 ms)	oxygeniertes Blut (T1 = 1200 ms)
84 ms	23,7°	21,2°
100 ms	25,8°	23,1°
336 ms	45,4°	40,9°

Zur Überprüfung, ob die theoretischen Ernstwinkel mit den Winkeln, bei denen das Signal in der Messung maximal wird, übereinstimmen, wurde eine Serie von 18 MD-FLASH-Messungen mit Flipwinkeln zwischen 5° und 90° an einem T1-Phantom aufgenommen. Die Fläschchen in dem Phantom enthalten Flüssigkeiten mit verschiedenen T1-Zeiten zwischen (114±1) ms und (1081±38) ms (vgl. [BOC97a,GÜN00]). Abb. 7.7 a-d zeigen die Meßwerte für vier ausgewählte T1-Zeiten (vgl. Tab. 7.4) im Bereich der grauen Hirnsubstanz und des oxygenierten Blutes sowie die für diese Zeiten theoretisch zu erwartenden Kurven. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung der zur Auswertung herangezogenen Region des Bildes wieder.

Tab. 7.4: T1-Zeiten des verwendeten T1-Phantoms aus [BOC97a,GÜN00].

Flasche	T1-Zeit / ms
Korpus	1017 ± 14
1	1081 ± 38
2	938 ± 24
3	763 ± 13

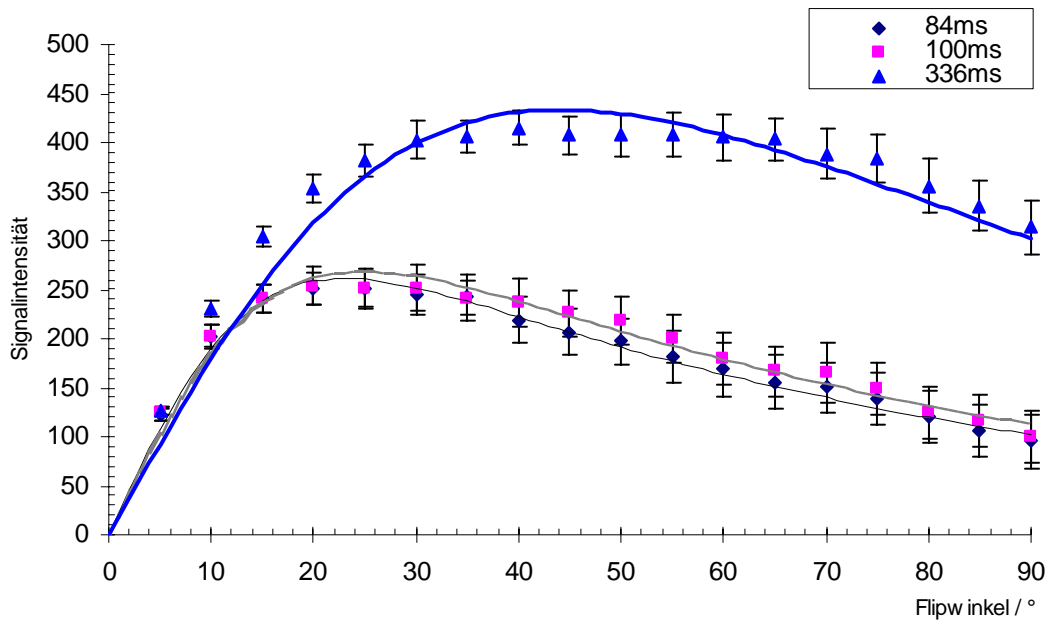


Abb. 7.7 a): Signalkurven in Abhängigkeit vom verwendeten Flipwinkel, der Repetitionszeit TR und der T1-Zeit.  $T_1 = 1017 \text{ ms}$ ,  $\text{ROI} = 179,2 \text{ mm}^2$ . Die Legende gibt TR an.

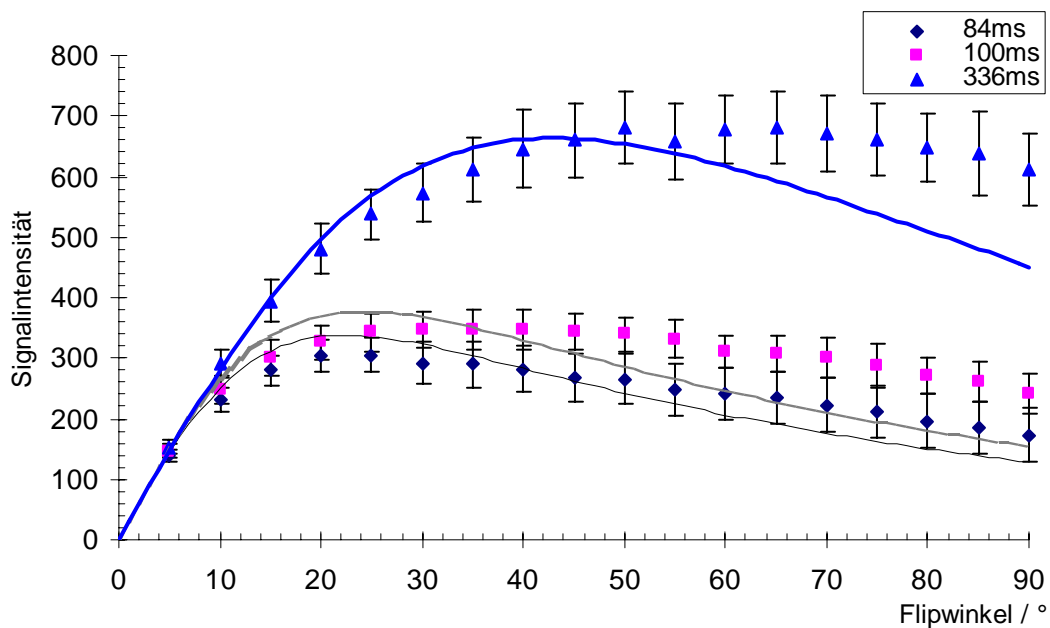


Abb. 7.7 b): Signalkurven in Abhängigkeit vom verwendeten Flipwinkel, der Repetitionszeit TR und der T1-Zeit.  $T_1 = 1081 \text{ ms}$ ,  $\text{ROI} = 42,2 \text{ mm}^2$ . Die Legende gibt TR an.

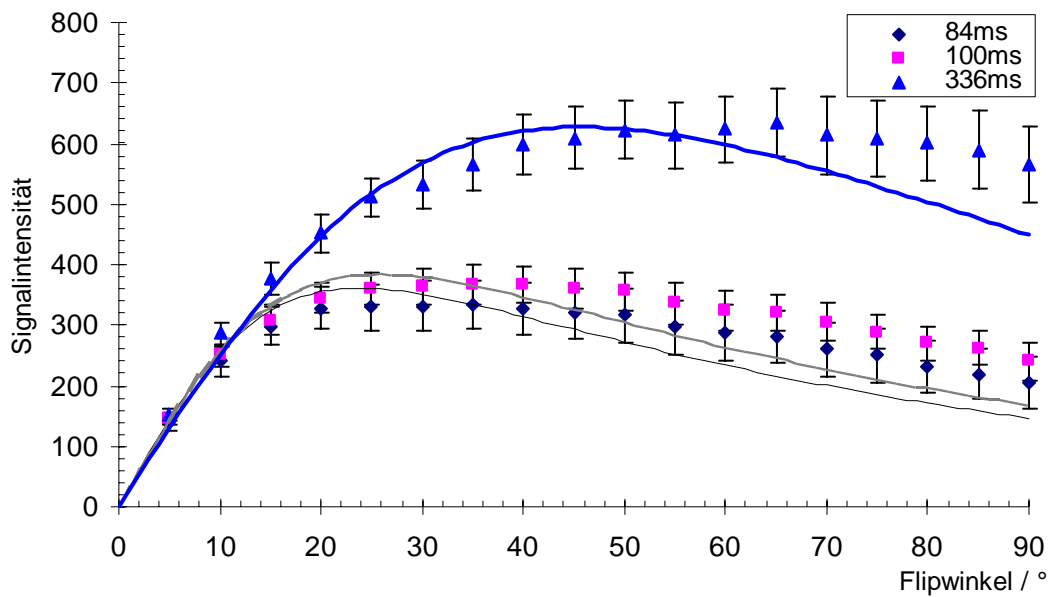


Abb. 7.7 c): Signalkurven in Abhängigkeit vom verwendeten Flipwinkel, der Repetitionszeit TR und der T1-Zeit.  $T_1 = 938 \text{ ms}$ ,  $\text{ROI} = 42,2 \text{ mm}^2$ . Die Legende gibt TR an.

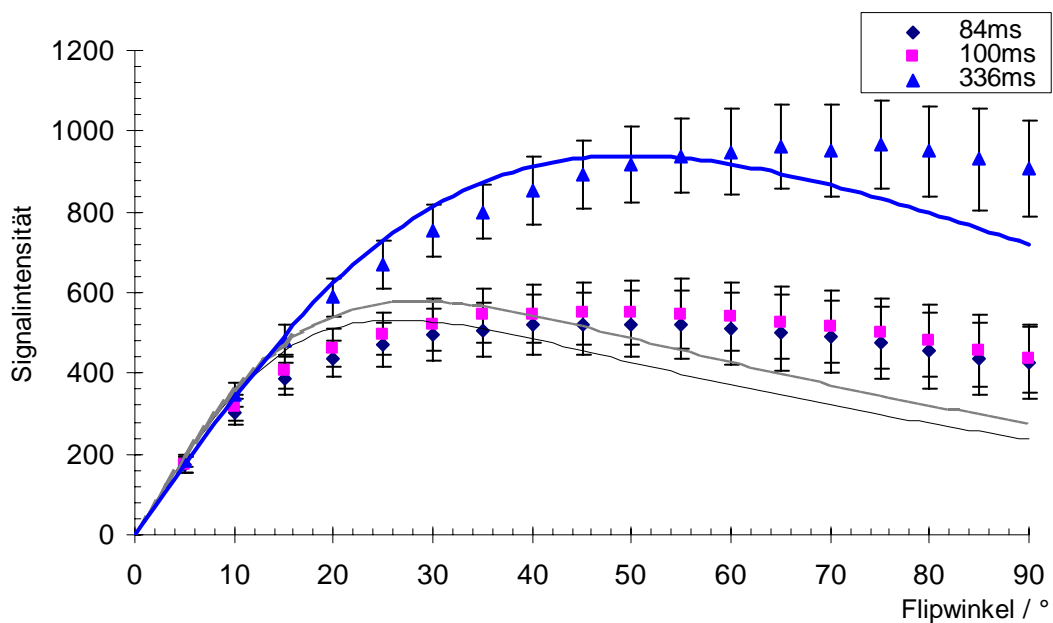


Abb. 7.7 d): Signalkurven in Abhängigkeit vom verwendeten Flipwinkel, der Repetitionszeit TR und der T1-Zeit.  $T_1 = 763 \text{ ms}$ ,  $\text{ROI} = 42,2 \text{ mm}^2$ . Die Legende gibt TR an.

Bei langen Repetitionszeiten beobachtet man eine starke Abweichung des gemessenen Verlaufes vom theoretisch erwarteten Verlauf. Dies ist darauf zurückzuführen, daß bei großen

Flipwinkeln der tatsächlich realisierte Winkel über das Schichtprofil hinweg variiert, so daß das Signal aus dem Voxel eine Mittelung aus Signalen unterschiedlicher Flipwinkel darstellt.

### 7.1.3 Messung des Signal-Rausch-Verhältnisses von FLASH und EPI

Das Signal-Rausch-Verhältnis pro Voxel  $\frac{SNR}{voxel}$  hängt neben den Voxeldimensionen in der Schicht  $\Delta x, \Delta y$ , der Schichtdicke  $TH$ , der Anzahl der Phasenkodierschritte  $N_{Ph}$  und der Auslesezeit  $T_{Readout}$  auch von der Anzahl der Mittelungen  $N_{Acq}$  ab (vgl. [HAA99]):

$$\left. \frac{SNR}{voxel} \right|_{2D} \propto \Delta x \Delta y TH \sqrt{N_{Ph} T_{Readout} N_{Acq}} \quad (7.1)$$

Bei den für die Vergleichsmessungen zwischen ereignisgesteuerter er-FLASH- und ereignisgesteuerter EPI-Messung verwendeten Parametern ist die Auslesezeit  $T_{Readout,EPI} = 723 \mu s$  im Vergleich zu  $T_{Readout,FLASH} = 40960 \mu s$  um den Faktor 56,7 kleiner. Dadurch wird das SNR um den Faktor 7,5 reduziert. Um mit der EPI-Sequenz das gleiche Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen, müssen also mindestens 57 EPI-Messungen gemittelt werden.

Einerseits ist der Speicher des Bildrekonstruktionsrechners des Tomographen auf 2000 Bilder beschränkt. Pro Stimulus müssen jedoch 150 Bilder für eine vollständige Zeitserie aufgenommen werden, so daß pro Meßzyklus nur 13 Mittelungen durchgeführt werden können. Andererseits beträgt die Rekonstruktions- und Archivierungsdauer je nach Tomographenauslastung, maximal 3,5 Bilder pro Sekunde, so daß nach einem Meßzyklus mindestens etwa 10 Minuten gewartet werden muß, bis ein weiterer Zyklus gestartet werden kann. Das bedeutet, daß in einer Probandenuntersuchung maximal zwei Meßzyklen durchgeführt werden können, wodurch sich eine theoretische Reduktion des SNR um  $\sqrt{\frac{56,7}{26}} = 1,48$  ergibt. In den meisten Fällen wird man jedoch nur einen Meßzyklus anwenden, so daß eine theoretische Reduktion des SNR um  $\sqrt{\frac{56,7}{13}} = 2,09$  zu erwarten ist. Um dies zu überprüfen und mit den SNR-Werten einer einzelnen Mittelung zu vergleichen, wurden mit der er-EPI-Sequenz 20 Bilder des Präzisionsphantoms aufgenommen und gemittelt (vgl. Tab. 7.5).

Tab. 7.5: Vergleich der gemessenen mit den theoretisch erwarteten SNR-Werten von FLASH- und er-EPI-Sequenz bei 20 Mittelungen.

	<b>FLASH-Messung</b>	<b>Gemittelter EPI-Datensatz</b>	<b>Mittelwert einer einzelnen EPI-Messung</b>
Signal	$888,1 \pm 4,9$	$874,6 \pm 13,8$	$875,3 \pm 26,4$
Rauschen	$2,6 \pm 1,7$	$7,7 \pm 2,2$	$18,3 \pm 9,7$
SNR <sub>gemessen</sub> auf FLASH normiert	1	0,33	0,14
SNR <sub>theoretisch</sub> auf FLASH normiert	1	0,59	0,13

Beim gemittelten Datensatz sind Abweichungen vom theoretisch zu erwartenden Wert zu erkennen. Die Größe der Standardabweichung von Signal und Rauschen zeigt jedoch den zu erwartenden Faktor vier zwischen den beiden EPI-Messungen.

### 7.1.4 Vergleich verschiedener Rekonstruktionsmethoden

Zum Vergleich verschiedener Rekonstruktionsalgorithmen wurde die er-FLASH-Sequenz mit 128 und 72 Phasenkodierschritten aufgenommen, wobei letztere eine komplette Hälfte des k-Raums füllen (vgl. Abb. 3.1). Für die Rekonstruktion der Half-Fourier-Aufnahmen, also der mit 72 Phasenkodierschritten, gibt es zwei Möglichkeiten. Zum Einen können die restlichen 56 Zeilen mit Nullen aufgefüllt werden (sogenanntes "Zerofilling"), wodurch nach einer 2d-Fouriertransformation ein Bild mit gleicher räumlicher Auflösung wie bei 128 Phasenkodierschritten entsteht. Allerdings rufen Phasenfehler bei der Datenaufnahme durch das Fehlen der 56 Zeilen verstärkt Artefakte im Bild hervor, die das SNR verringern (vgl. Abb.7.8b).

Rekonstruiert man dagegen vor der Fouriertransformation die fehlenden Zeilen mit Hilfe des POCS-Algorithmus, lassen sich die Phasenfehler deutlich reduzieren (vgl. Abb. 7.8c)

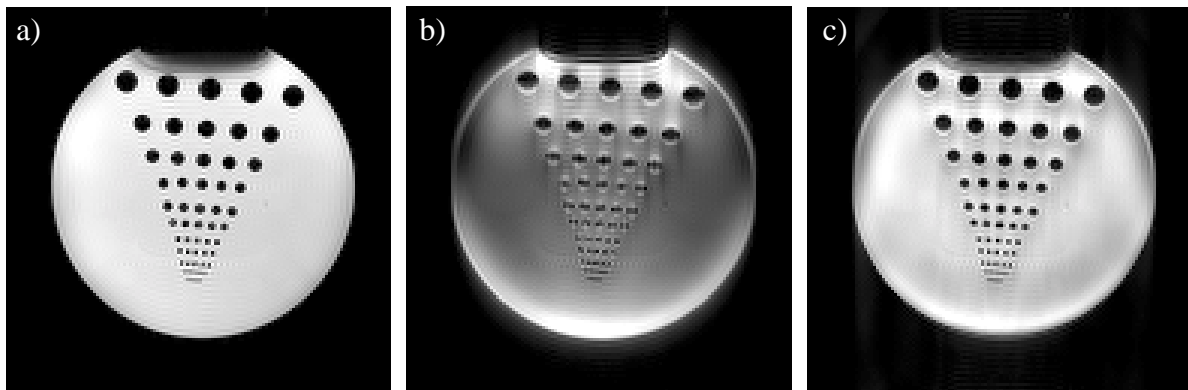


Abb. 7.8: a) Volle Matrix, b) Half-Fourier mit "Zero-filling", c) Half-Fourier mit "POCS"-Rekonstruktion.

Das SNR hängt nach Gl. (6.5) von der Anzahl  $N_{Ph}$  der Phasenkodierschritte ab:

$$\frac{SNR}{\text{voxel}} \Big|_{2D} \propto \Delta x \Delta y T H \sqrt{N_{Ph} T_{Readout}} \quad (7.2)$$

Um die zwei Rekonstruktionsmethoden miteinander zu vergleichen, wurde das SNR für eine ausgewählte Region einer Messung des Präzisionsphantoms bestimmt (vgl. Tab. 7.6).

Tab. 7.6: Vergleich der gemessenen mit den theoretisch erwarteten SNR-Werten verschiedener Rekonstruktionsmethoden bei Half-Fourier-Messungen.

	128 Phasenkodierschritte	72 Phasenkodierschritte, Zero-filling	72 Phasenkodierschritte, POCS
Signal	$643,7 \pm 14,8$	$180,8 \pm 8,1$	$658,4 \pm 23,3$
Rauschen	$2,5 \pm 1,6$	$2,5 \pm 1,3$	$3,1 \pm 1,7$
SNR <sub>gemessen</sub> auf 128 Phasenkodierschritte normiert	1	0,27	0,82
SNR <sub>theoretisch</sub> auf 128 Phasenkodierschritte normiert	1	0,75	0,75



## 7.2 Probandenmessungen

Um die optimalen Meßparameter für Probanden- und Patientenuntersuchungen zu evaluieren und die Praxistauglichkeit der entwickelten Sequenzen zu überprüfen, wurden verschiedene Probandenmessungen durchgeführt.

### 7.2.1 T2-Messung

Da der BOLD-Effekt auf den unterschiedlichen Suszeptibilitäten von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin beruht, sollte sich die T2-Zeit unter Aktivierung nicht ändern. Zur Überprüfung dieser Annahme wurde eine T2-Messung unter Ruhe und unter Stimulation durchgeführt.

Die Aktivierungsaufgabe bestand aus einem mit 8 Hz alternierenden Schachbrettmuster, das auf eine Leinwand am Kopfende des Tomographen projiziert wurde. Über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel konnte der Proband diese im ansonsten abgedunkelten Raum beobachten (vgl. Abb.7.9). Die Präsentation des Reizes erfolgte mit Hilfe des Programms "vision" [MEY97]. Während der Ruhephase wurde der Projektor ausgeschaltet.

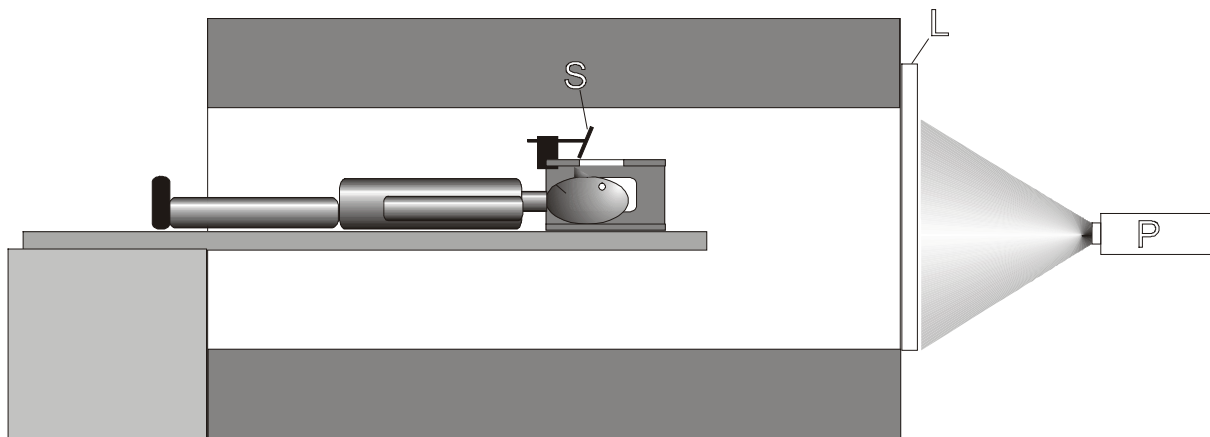


Abb. 7.9: Versuchsaufbau bei visueller Stimulation. Der Proband beobachtet über einen Spiegel (S) eine am Kopfende befestigte Leinwand (L), auf der der Reiz mit einem Projektor (P) dargeboten wird.

Während der Ruhe- und der Stimulationsphase wurden jeweils 32 Bilder einer Multispinecho-Sequenz [DRÖ99] mit einem Echoabstand von 10 ms aufgenommen. Die übrigen Parameter wurden mit  $TR = 1800$  ms, Matrixgröße =  $128 \times 128$ ,  $FOV = 240 \times 240$  mm<sup>2</sup>, Schichtdicke = 4 mm festgelegt. Abb. 7.10 zeigt einen typischen Kurvenverlauf einer ausgewählten, 45,7 mm<sup>2</sup> großen Region, als Fehlerbalken sind die Standardabweichungen der Meßwerte angesetzt.

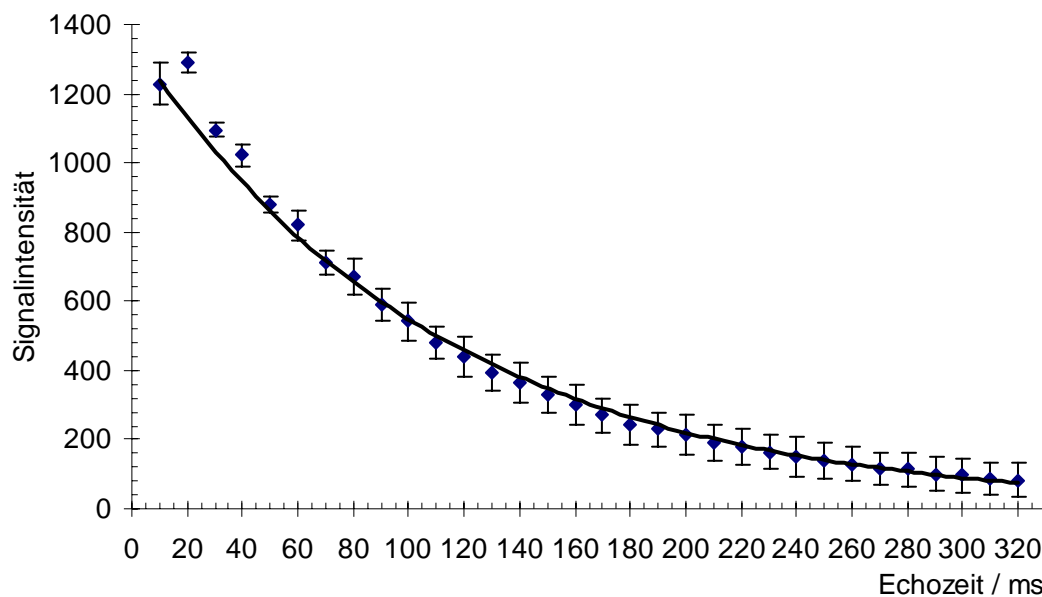


Abb. 7.10: T2-Relaxationskurve eines Probanden unter Ruhe. Die Linie zeigt eine nach Gl. (7.3) angepasste Kurve.

Aus diesen Bildern wurde durch pixelweises Anpassen der Parameter der Referenzfunktion

$$S(TE_x) = S_0 e^{-\frac{TE_x}{T_2}} \quad (7.3)$$

eine T2-Karte bestimmt (vgl. Abb. 7.11).

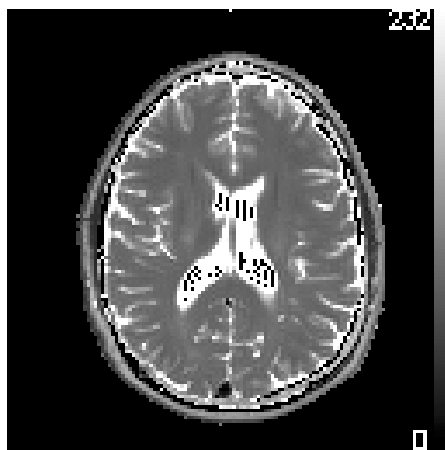


Abb. 7.11: T2-Karte: Die T2-Werte in Millisekunden sind als Graustufen kodiert. Die schwarzen Punkte innerhalb der Ventrikel entsprechen Pixeln, an denen die Parameteranpassung keine zuverlässigen Werte lieferte oder die T2-Werte größer als 3000 ms sind. Diese Pixel wurden in der Karte auf 0 gesetzt.

In dieser Karte wurde eine Region ausgewählt, die anhand einer fMRT-Messung als aktiv charakterisiert werden konnte. Die Meßwerte dieser Region für fünf Probanden sind in Tab. 7.7 zusammengefaßt.

Tab. 7.7: T2-Zeiten unter Ruhe und Stimulation bei fünf Probanden.

T2 / ms	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5
Stimulation	92,4 ± 3,3	107,9 ± 19,2	103,1 ± 15,0	101,5 ± 9,4	102,8 ± 11,7
Ruhe	92,4 ± 4,9	107,5 ± 18,3	104,6 ± 16,6	100,0 ± 9,7	99,9 ± 11,1
Stimulation – Ruhe	0%	0,3%	-1,5%	1,5%	2,9%
Ruhe					

## 7.2.2 T2\*-Messung

Nach Gl. (3.47) hängt das empfangene Signal von der T2\*- und der Echozeit TE ab. Für einen optimalen Bildkontrast ist es erforderlich, den Signalunterschied  $\Delta S$  zwischen aktivem und inaktivem Gewebe zu maximieren. Es gilt dann:

$$\Delta S = S_{\text{aktiv}} - S_{\text{Ruhe}} = M_{z,\text{aktiv}}^{\infty} \sin(\alpha) \cdot e^{-TE/T2^*,\text{aktiv}} - M_{z,\text{Ruhe}}^{\infty} \sin(\alpha) \cdot e^{-TE/T2^*,\text{Ruhe}}. \quad (7.4)$$

Das Maximum der Signaldifferenz errechnet sich aus der Bedingung

$$\frac{\partial(\Delta S)}{\partial(TE)} = 0, \quad (7.5)$$

$$\frac{M_{z,\text{Ruhe}}^{\infty} \sin(\alpha) \cdot e^{-TE/T2^*,\text{Ruhe}}}{T2^*_{\text{Ruhe}}} - \frac{M_{z,\text{aktiv}}^{\infty} \sin(\alpha) \cdot e^{-TE/T2^*,\text{aktiv}}}{T2^*_{\text{aktiv}}} = 0. \quad (7.6)$$

Daraus ergibt sich die optimale Echozeit  $TE_{\text{opt}}$  zu

$$TE_{\text{opt}} = \frac{\ln\left(\frac{M_{z,\text{aktiv}}^{\infty} \cdot T2^*_{\text{Ruhe}}}{M_{z,\text{Ruhe}}^{\infty} \cdot T2^*_{\text{aktiv}}}\right) \cdot T2^*_{\text{Ruhe}} \cdot T2^*_{\text{aktiv}}}{T2^*_{\text{Ruhe}} - T2^*_{\text{aktiv}}}. \quad (7.7)$$

Geht man davon aus, daß die Steady-State-Magnetisierung unabhängig von der T2\*-Zeit des Gewebes ist, müssen für die Berechnung von  $TE_{\text{opt}}$  nur noch  $T2^*_{\text{Ruhe}}$  und  $T2^*_{\text{aktiv}}$  gemessen werden. Dies erfolgte bei den gleichen fünf Probanden unter dem gleichen Paradigmenaufbau wie bei der T2-Messung.

Als Meßsequenz diente eine Multi-Gradientenecho-Sequenz [BOC97b]. Insgesamt wurden 12 Bilder mit Echozeiten von 6,8 ms, 14,2 ms, 21,6 ms, 29,0 ms, 36,5 ms, 43,9 ms, 51,3 ms, 58,7 ms, 66,1 ms, 73,5 ms, 80,9 ms und 88,3 ms aufgenommen. Die übrigen Parameter wurden mit TR = 110 ms, Matrixgröße = 128 x 128, FOV = 240 x 240 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke = 4 mm, Flipwinkel = 30° festgelegt.

Aus diesen Bildern wurde durch pixelweises Anpassen der Parameter der Referenzfunktion

$$S(TE_x) = S_0 e^{-\frac{TE_x}{T2^*}} \quad (7.8)$$

eine T2\*-Karte bestimmt (vgl. Abb. 7.12).

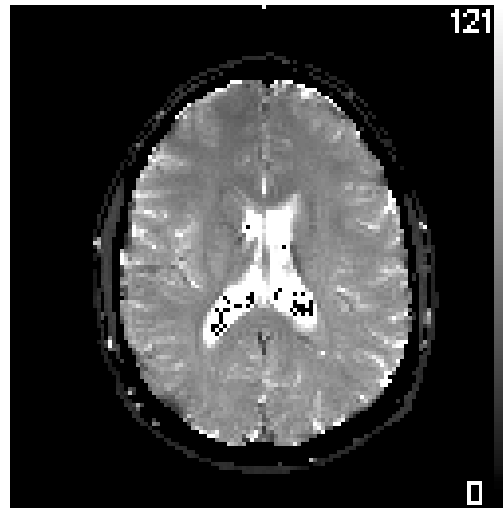


Abb. 7.12: T2\*-Karte: Die T2\*-Werte in Millisekunden sind als Grauwerte kodiert. Die schwarzen Punkte innerhalb der Ventrikel entsprechen Pixeln, an denen die Anpassung nicht konvergierte oder die T2\*-Werte größer als 3000 ms sind. Diese Pixel wurden in der Karte zu 0 gesetzt.

In dieser Karte wurde ebenfalls eine Region ausgewählt, die anhand einer fMRT-Messung als aktiv charakterisiert werden konnte. Die Meßwerte dieser Region sind in Tab. 7.8 zusammengefaßt.

Tab. 7.8: T2\*-Werte aktiver Regionen unter Ruhe und Stimulation.

T2* / ms	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5
Stimulation	67,46 ± 4,58	71,08 ± 5,44	66,69 ± 9,31	75,00 ± 3,46	70,38 ± 6,20
Ruhe	64,77 ± 4,04	68,54 ± 6,64	63,62 ± 10,94	72,46 ± 5,09	63,31 ± 6,95
$\frac{\text{Stimulation} - \text{Ruhe}}{\text{Ruhe}}$	4,2%	3,7%	4,8%	3,5%	11,2%

### 7.2.3 Optimale Parameterwahl

Für die folgenden Messungen gilt es, die optimalen Parameter zu bestimmen. Die optimale Echozeit  $TE_{opt}$  wurde mit den Meßwerten aus Abschnitt 7.2.2 mit Gl. (7.7) berechnet.

Tab. 7.9: Die aus Gl. (7.7) berechneten optimalen TE-Werte für die T2\*-Werte der Probandenmessung aus Abschnitt 7.2.2.

	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4	Proband 5
$TE_{opt} / \text{ms}$	66,10	69,80	65,13	73,72	66,72

Daraus berechnet sich ein mittleres  $\overline{TE}_{opt} = (68,29 \pm 3,13) \text{ ms}$ .

Da für die fMRI-Messungen nicht maximale Signalunterschiede sondern maximale Kontraste erforderlich sind, muß das sogenannte Kontrast-Rausch-Verhältnis (CNR) betrachtet werden. Während die Signalintensität mit zunehmender Echozeit abnimmt, bleibt das Rauschen annähernd konstant [BAU98a]. Diese Tatsache wird durch das CNR berücksichtigt, indem die Signaldifferenz zwischen Stimulation  $S_{aktiv}$  und Ruhe  $S_{Ruhe}$  durch das Rauschen  $R$  dividiert wird:

$$CNR = \frac{|S_{aktiv} - S_{Ruhe}|}{R} \quad (7.9)$$

Nach Messungen von [BAU98a] bei 29 ms, 54 ms und 66 ms ergibt sich eine optimale Echozeit zwischen 50 ms und 60 ms. Als Echozeit wurde für die folgenden Experimente 56 ms gewählt, da für diesen Wert das CNR nahezu maximal ist.

Als optimaler Flipwinkel wurde ein Flipwinkel in der Größenordnung des Ernstwinkels zwischen grauer Hirnsubstanz und arteriellem Blut mit  $\alpha_E \approx 30^\circ - 40^\circ$  gewählt.

## 7.2.4 Vergleich von ereignisgesteuerter FLASH und ereignisgesteuerter EPI-Technik

Neben der ereignisgesteuerten FLASH-Methodik besteht prinzipiell auch die Möglichkeit, mit Hilfe der EPI-Technik Bilder mit hoher Zeitauflösung aufzunehmen. Allerdings ist die Zeitauflösung um den Faktor 1,7 geringer als bei der FLASH-Technik. Hinzu kommt, daß das SNR bei einer einzelnen Messung um den Faktor 7,5 unter dem der FLASH-Sequenz liegt. Dafür reduziert sich die Gesamtmeßzeit bei 26 Mittelungen auf 8-10 Minuten gegenüber 24 Minuten bei FLASH.

Um zu untersuchen, inwiefern die EPI-Technik eine alternative Möglichkeit zur Messung der Gehirnaktivität bei Fragestellungen bietet, die keine extrem hohe Zeitauflösung erfordern, wurde eine Vergleichsmessung zwischen der EPI- und der er-FLASH-Methode durchgeführt. Hierzu wurde als Reiz ein doppelter Lichtblitz aus einem Stroboskop (Brüel & Kjær) mit ei-

ner Dauer von je 0,125 ms verwendet und mit Hilfe des Programms "stimulus" synchron zur MR-Messung im ansonsten abgedunkelten Raum appliziert. Diese Pulslänge zeigt einerseits eine genügende Aktivierung [SCH95, FRA99], andererseits ist der Stimulus hinreichend scharf begrenzt, so daß die gemessene Funktion als BOLD-Antwort auf einen  $\delta$ -förmigen Puls angesehen werden kann.

Die verwendeten Sequenzparameter sind in Tab. 7.10 gegenübergestellt.

Tab. 7.10: Sequenzparameter für den Vergleich er-EPI mit er-FLASH.

	<b>er-EPI</b>	<b>er-FLASH</b>
TE	54 ms	66 ms
TR	145 ms	145 ms
Schichtdicke	4 mm	4 mm
FOV	240 x 240 mm <sup>2</sup>	240 x 180 mm <sup>2</sup>
Flipwinkel	30°	30°
Anzahl der Meßpunkte	150	70
Matrixgröße	128 x 128	128 x 128
Schichtanzahl	1	1
Zahl der Messungen	26 Messungen in 2 Durchgängen	1

Die Anzahl der Meßpunkte bei der EPI-Technik übersteigt deshalb die der er-FLASH-Messung, weil die Stimulusapplikation bei der EPI-Messung mit einem zufälligen Offset zwischen 0 und 40 Zeitschritten bezüglich des Starts des jeweiligen Meßdurchgangs erfolgt, was bei der Auswertung entsprechend berücksichtigt wird. Diese Vorgehensweise reduziert periodische Artefakte, die dadurch zustande kommen, daß bei einem Flipwinkel von 30° nach sechs Anregungen die nach jeder Auslese in der Transversalebene verbliebene Magnetisierung um 180° gedreht worden ist, so daß sie dann mit der Transversalmagnetisierung aus der sechsten Anregung destruktiv interferiert (vgl. Abb. 7.13). Durch die zufällige Verschiebung des Startpunkts mitteln sich diese Interferenzen heraus.

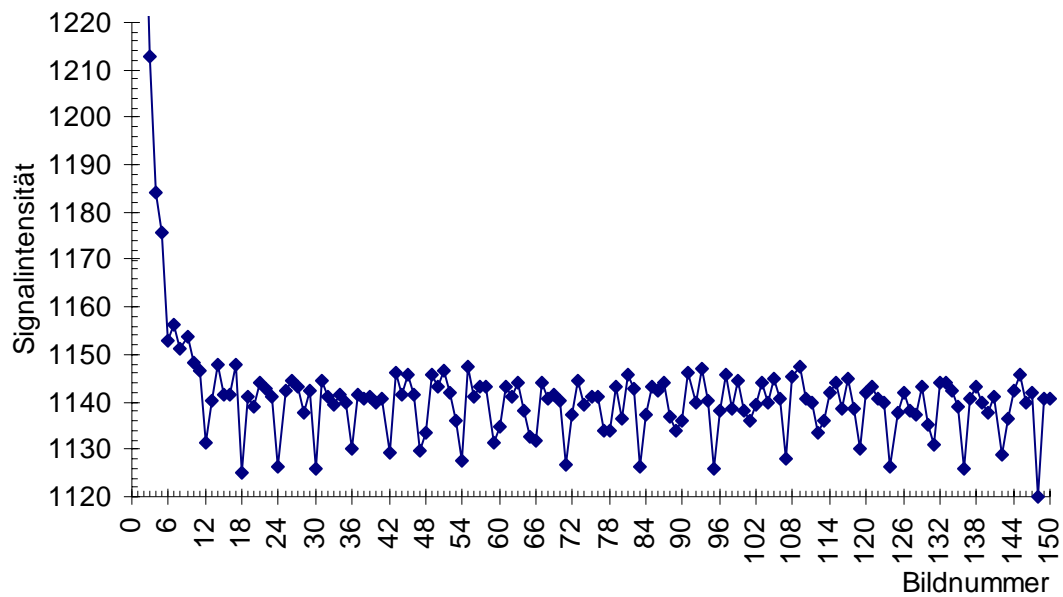


Abb. 7.13: Signalschwankungen bedingt durch die nach der Auslese vorhandene restliche Transversalmagnetisierung.

Die Schichtwahl erfolgte so, daß der primäre visuelle Kortex abgedeckt wurde, aus dem eine 42 mm<sup>2</sup> große Region für die Auswertung ausgewählt wurde. Die Zeitverläufe der EPI-Technik wurden auf den Beginn des Reizes synchronisiert, wobei jeweils die ersten 3 Messungen eines Durchgangs verworfen wurden, um den Einfluß des Einschwingens der Magnetisierung zu reduzieren. Diese 20 Messungen wurden gemittelt und mit denen der FLASH-Technik verglichen. Abb. 7.14 zeigt den Zeitverlauf der EPI- (a) und den der FLASH-Technik (b).

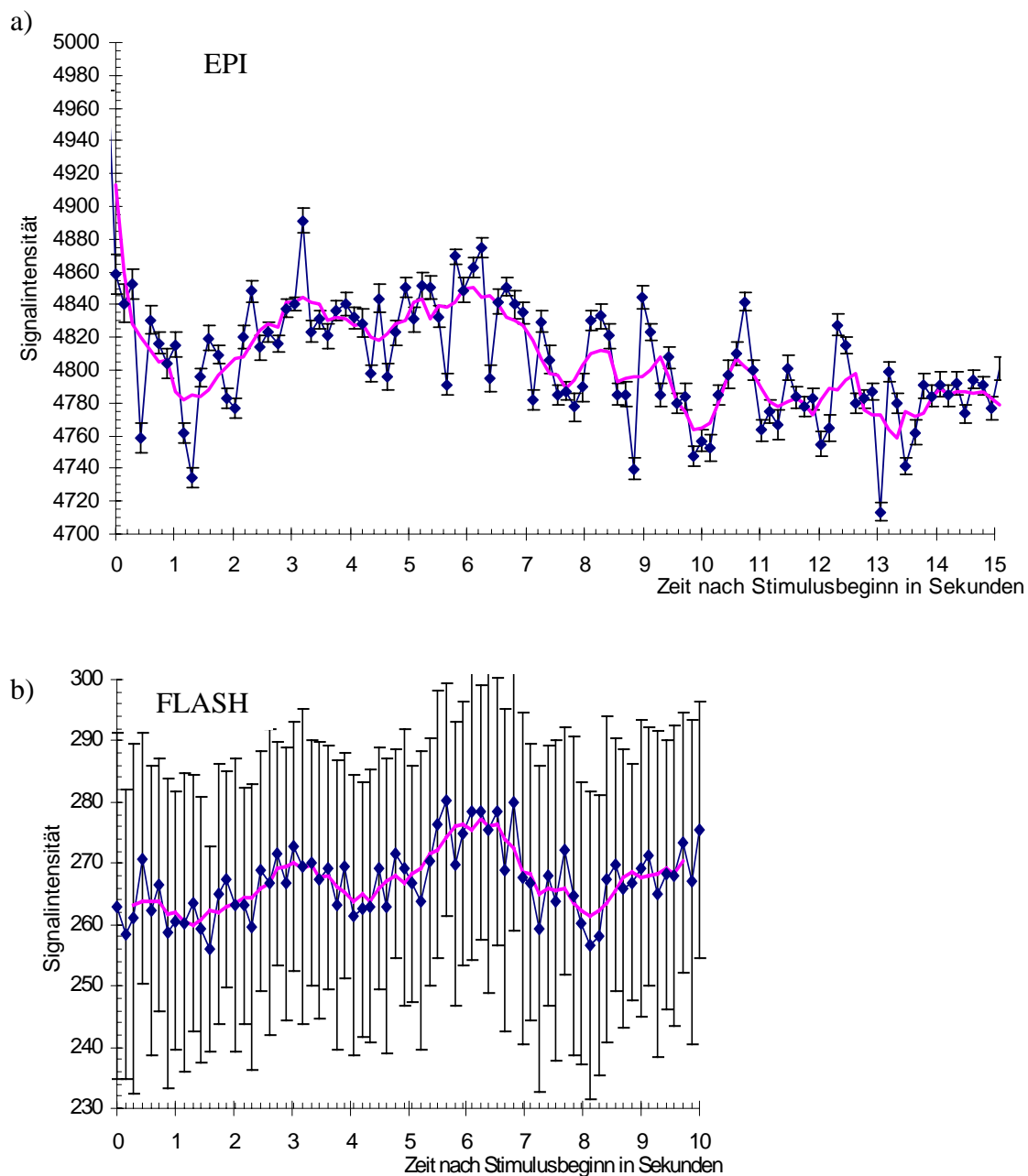


Abb. 7.14: Zeitverlauf der Aktivierung in der Region im visuellen Kortex. Die ausgezogene Linie gibt den Mittelwert von jeweils 5 benachbarten Punkten wieder. a) EPI-Technik (20 Mittelungen), b) FLASH-Technik.

Aus den Messungen ergibt sich, daß die BOLD-Maxima in beiden Fällen bei 6 s liegen und der Kurvenverlauf qualitativ vergleichbar ist. Berechnet man jedoch die prozentuale Signalzunahme aufgrund des Reizes, indem man die Signaländerung auf das Signalmaximum normiert, so zeigt sich, daß bei der EPI-Technik eine Steigerung von 1,3% und bei der FLASH-Technik eine Steigerung von 5,6% erzielt wird.



### 7.2.5 Schmerzreizung

Die Schmerzforschung stellt sowohl für die Onkologie als auch für die Grundlagenforschung ein wichtiges Gebiet dar, denn bisher konnten über die Schmerzverarbeitung nur wenige Erkenntnisse gewonnen werden (vgl. Kapitel 2.2). Insbesondere auf dem Gebiet der zerebralen Schmerzverarbeitung fehlt das Wissen über die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Hirnarealen. Bisherige Untersuchungen verwendeten meist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Lokalisation der an der Schmerzwahrnehmung beteiligten Areale (u.a. [JON91], [CAS94], Übersicht in [DER97], [DER98]). Die daneben in jüngerer Zeit entstandenen fMRI-Studien [OSH98, DAV98b] reproduzieren zwar in einigen Punkten die PET-Ergebnisse, konnten aber bisher auch widersprüchliche Berichte insbesondere über die Aktivierung des somatosensorischen Areals S1 bei schmerzhafter Stimulation nicht zweifelsfrei aufklären [DIS98, BEC99].

Für die Erforschung dieser Prozesse ist es nötig, zunächst die an der Schmerzverarbeitung beteiligten Areale zu lokalisieren und diese dann mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zu untersuchen. Zur Lokalisation wurde ein tonisches, d.h. ein über etliche Sekunden andauerndes Reizparadigma verwendet, während für die dynamischen Untersuchungen ein phasisches, d.h. ein  $\delta$ -förmiges Reizmodell implementiert wurde.

Bei der Applikation von Schmerzreizen gibt es verschiedene Verfahren, wobei in dieser Arbeit Hitzereize verwendet wurden, da sie eine Variation der Reizstärke zulassen und die psychophysikalischen Randbedingungen für diese Reize hinreichend gut bekannt sind [KLE96]. Der Hitzereiz kann dabei als Kontakt- oder Strahlungsreiz appliziert werden. Die Kontaktreizung erfolgte in dieser Arbeit mit Hilfe einer Thermode (vgl. Abb. 7.14) der Firma Medoc, Israel, die Temperaturen zwischen  $0^\circ\text{C}$  -  $50^\circ\text{C}$  mit Anstiegsraten von maximal  $10^\circ\text{C}$  pro Sekunde erzielen kann. Der Applikator, ein wassergekühltes Peltierelement, befindet sich am Ende einer 5 m langen Zuführungsleitung, die über ein Filterelement in die HF-Kabine des Tomographen eingekoppelt wird (Abb. 7.15).

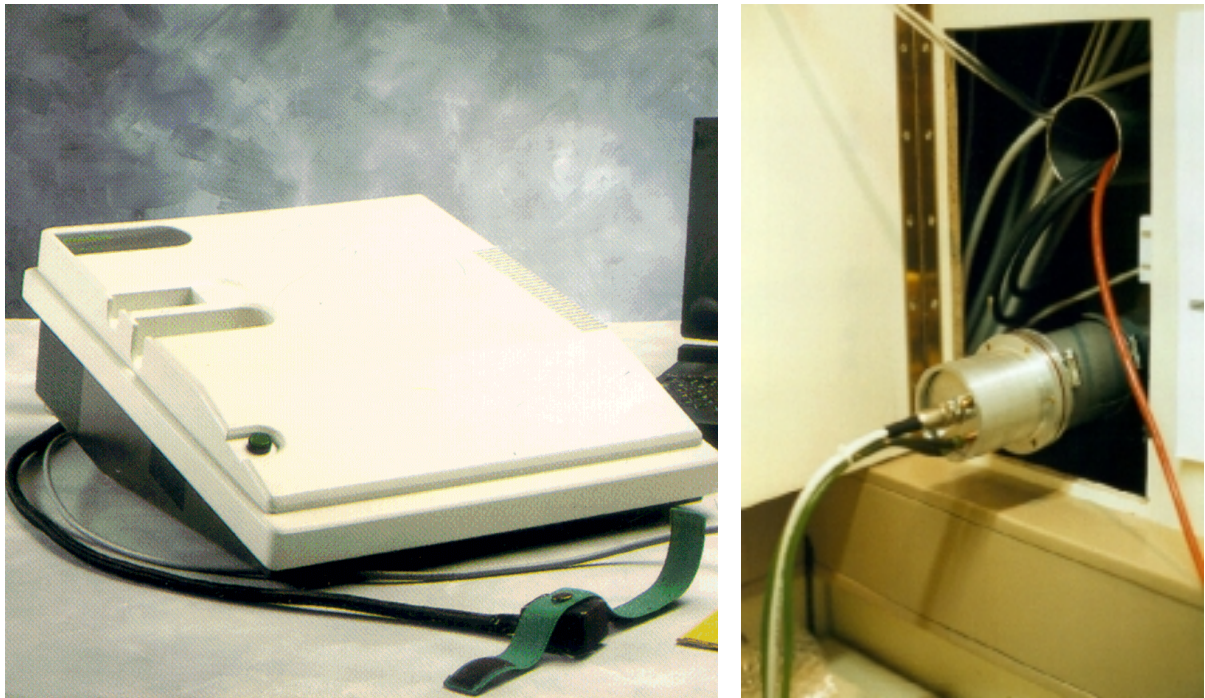


Abb. 7.15: Kontakthermode, Steuergerät mit Applikationskopf. Rechts die Durchführung in die HF-Kabine.

Für die Strahlungsreizung kommt ein CO<sub>2</sub>-Laser (Synrad, 48-2-28) zum Einsatz, dessen Strahl mit einer Wellenlänge von  $10,6 \mu\text{m}$  in den obersten Hautschichten absorbiert wird. Abb. 7.16 zeigt den Versuchsaufbau: Der Laser befindet sich in einem Baustativ innerhalb der HF-Kabine, der Strahl wird über einen Spiegelarm auf den Fuß des Probanden gelenkt. Zur Fixation der Strahlaustrittsposition wird das Endstück des Spiegelarms in einem Abflußrohr DN120, das den Unterschenkel des Probanden umschließt, verankert.

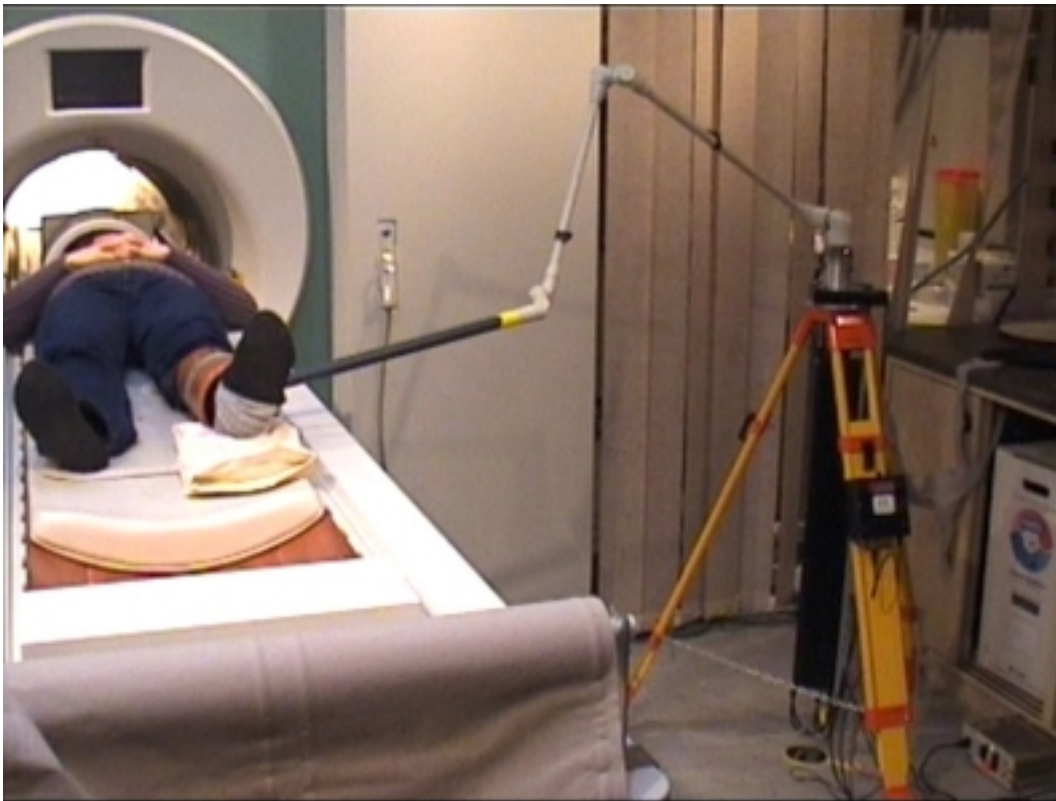


Abb. 7.16: Versuchsaufbau bei Reizung mit dem CO<sub>2</sub>-Laser.

Um die Reizstärke zu variieren, gibt es zwei Möglichkeiten. Zum Einen kann die Dauer des Hitzereizes verändert werden (vgl. [LAM79], [SEV85]), denn die Schmerzempfindung wird zeitlich summiert, zum Anderen kann die Temperatur geändert werden. Um ein Maß für die Schmerzempfindung zu erhalten, wird eine sogenannte visuelle Analogskala (VAS) [PRI83, PRI87, KLE96] eingesetzt (vgl. Abb. 7.17), weil die damit ermittelten Werte sehr gut reproduzierbar sind und eine Kontrolle für Habituations- und Sensibilisierungsprozesse darstellen.

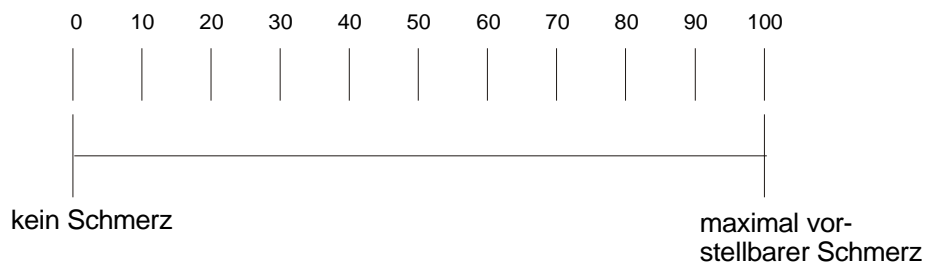


Abb. 7.17: Visuelle Analogskala mit zusätzlichen absoluten Zahlen, die für den Probanden nicht sichtbar sind.

Auf dieser Skala setzt der Proband eine Marke an dem Ort, der nach seiner subjektiven Einschätzung der Schmerzintensität entspricht. Der Abstand zur Marke "Kein Schmerz" wird als VAS-Wert erhoben. Zu Versuchsbeginn erhält der Proband Reize mit zunehmender Temperatur (sog. aufsteigende Serie). Ab der Temperatur, die er subjektiv als "schmerzhaft" bewertet (sog. Schmerzschwelle), wird jede weitere Empfindung auf der VAS eingeschätzt, bis die höchste vom Probanden tolerierte Temperatur (sog. Toleranzschwelle) erreicht ist. Für die folgenden Untersuchungen wurde jeweils die Temperatur als Schmerzreiztemperatur gewählt, die dem vorletzten noch tolerierten VAS-Wert entsprach.

### 7.2.5.1 Tonische Reizung

Die Lokalisation der schmerzrelevanten Areale setzt voraus, daß die Daten eines möglichst großen Volumens mit adäquater räumlicher Auflösung aufgezeichnet werden. Da die FLASH-Techniken die Akquisition nur weniger Schichten erlauben, wurde für die tonische Reizung auf eine vom Tomographenhersteller mitgelieferte EPI-Sequenz zurückgegriffen [NUM97]. Hier läßt sich in 4,5 s mit 25 Schichten nahezu das komplette Großhirn mit 128 x 128 Bildpunkten pro Schicht abtasten. Bei der Lokalisationsstudie wurde die Kontaktthermode eingesetzt, weil mit dem CO<sub>2</sub>-Laser zu hohe Leistungsdichten erreicht werden, so daß eine schwerwiegende Schädigung der Haut auftreten würde.

Die Stimulation wurde im Blockdesign durchgeführt und jeweils 45 Sekunden gereizt, gefolgt von einer Ruhephase von 45 Sekunden. Da die Anstiegsrate der Thermode bei maximal 10°C pro Sekunde liegt und sich die Ausgangstemperatur mit 34°C um 12-15°C unterhalb der Schmerzschwelle befindet, dauert die eigentliche Reizung nur 42 Sekunden (vgl. Abb. 7.18). Dies wird bei der Auswertung entsprechend berücksichtigt. Für die Aufnahme wurden folgende Parameter verwendet: TE = 54 ms, TR = 4,5 s, Schichtdicke = 4 mm, Schichtanzahl = 25, FOV = 240 x 240 mm<sup>2</sup>, Flipwinkel = 90°, Matrixgröße = 128 x 128.

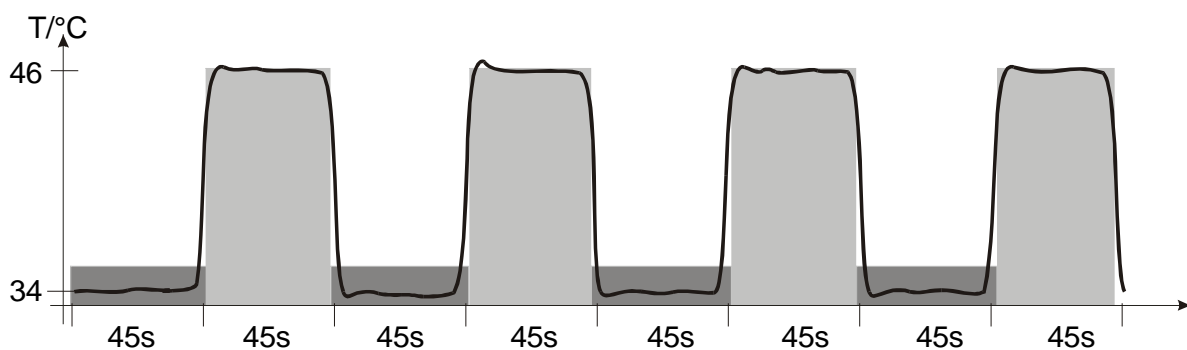


Abb. 7.18: Temperatur am Thermodenkopf bei tonischer Reizung. Die Blöcke geben die Dauer der Reize an, die Zahlen an der x-Achse die Länge der MR-Aufnahme pro Bedingung.

Abb. 7.19 zeigt die Ergebnisse dieser Studie, die mit dem Programm AFNI98 [AFN98] ausgewertet wurde. Dieses Programmpaket wurde gewählt, weil es die Möglichkeit bietet, durch eine Bewegungskorrektur mögliche Fehlaktivierungen infolge einer Kopfbewegung des Probanden zu unterdrücken.

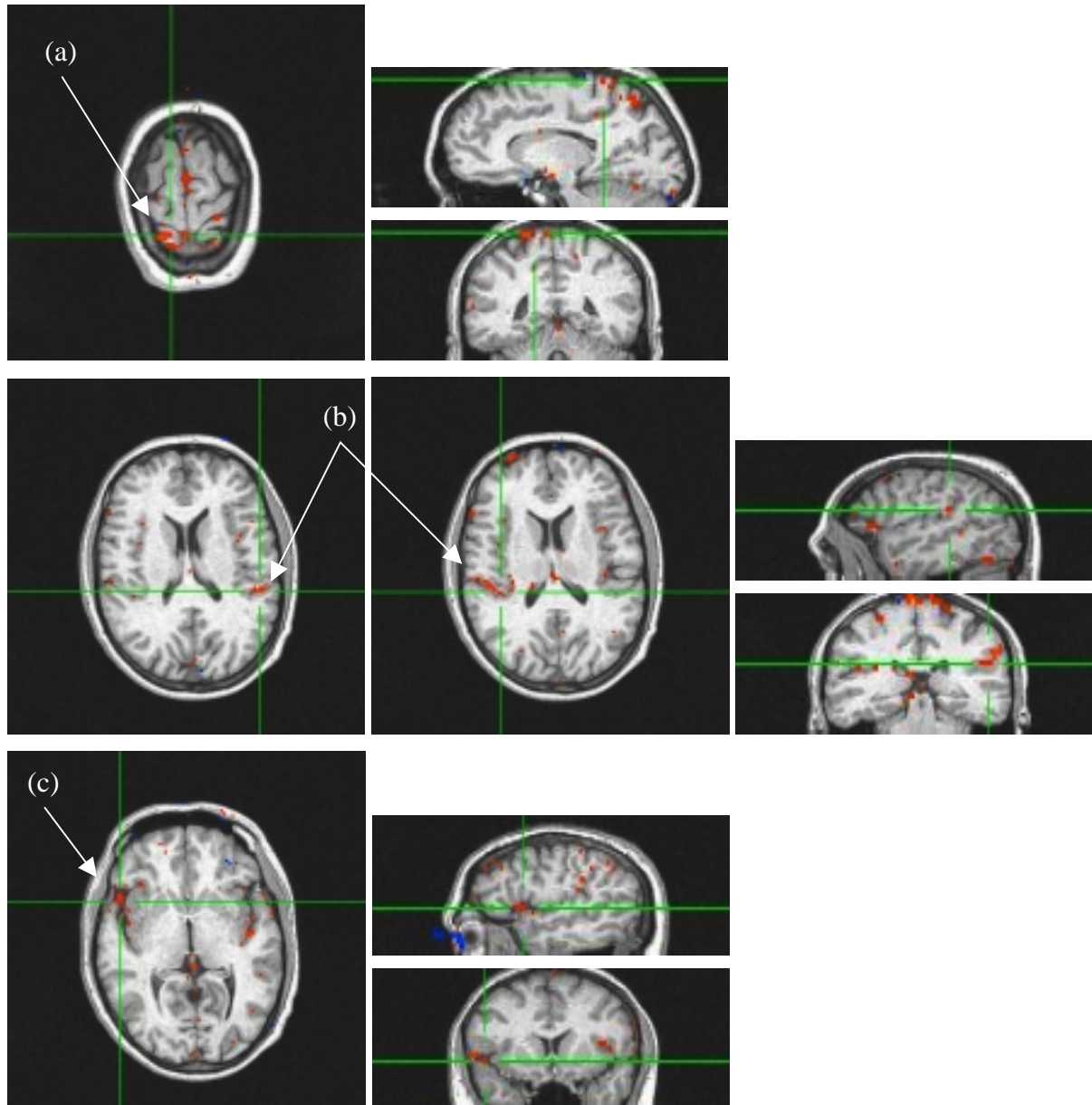


Abb. 7.19: Aktivierungskarten ausgewählter Schichten im Bereich S1 (a), S2 (b) und Insula (c) für das tonische Reizparadigma. Die Karten sind anatomischen Spinecho-Aufnahmen überlagert.

In den ausgewählten Schichten erkennt man deutlich eine kontralaterale Aktivierung des Areals S1 sowie eine bilaterale Aktivierung des somatosensorischen Areals S2 und der Insula-region.

### 7.2.5.2 Phasische Reizung

Um die Reizverarbeitung mit hoher Zeitauflösung untersuchen zu können, muß zum Einen eine Datenaufnahmetechnik angewandt werden, die funktionelle Bilder in sehr kurzen Zeitabständen generieren kann, zum Anderen muß die Stimulusapplikation auf einen eng begrenzten Zeitraum reduziert werden. Für diese Untersuchungen eignen sich sogenannte ereignisgesteuerte Techniken, da sie die BOLD-Antwort auf einen einzelnen, kurzen Reiz abtasten. Für die folgenden Untersuchungen wurde die in Kapitel 6.1 vorgestellte er-FLASH- sowie die randomisierte er-FLASH-Methode verwendet, da sie neben der hohen Zeitauflösung den Vorteil bieten, weniger anfällig für Verzeichnungsartefakte in der Schichtebene zu sein als die EPI-Technik.

#### Reizung mit der Kontaktthermode

##### *Lokalisation der Areale*

Während in den Arealen Thalamus, Insula, S1 und S2 für tonische und phasische Reize ähnliche Verhalten berichtet werden (vgl. [DER98]), sind die Ergebnisse im Anterioren Cingulären Kortex uneinheitlich. Deshalb wurde in einer Meßreihe untersucht, ob die aus der Literatur bekannten Areale mit Hilfe der er-FLASH-Methodik identifiziert werden können.

Als Paradigma wurde ein phasischer Temperaturanstieg von 34°C auf 43°C mit einer Plateaudauer von einer Sekunde gewählt (vgl. Abb. 7.20); insgesamt wurden 128 Reize am linken Handballen appliziert. Die vier axial akquirierten Schichten wurden dabei so positioniert, daß zwei Schichten den Bereich der Insula, Thalamus und Teile des Cingulären Kortex abdeckten und zwei weitere Schichten im Bereich des somatosensorischen Areals S1 lokalisiert waren.

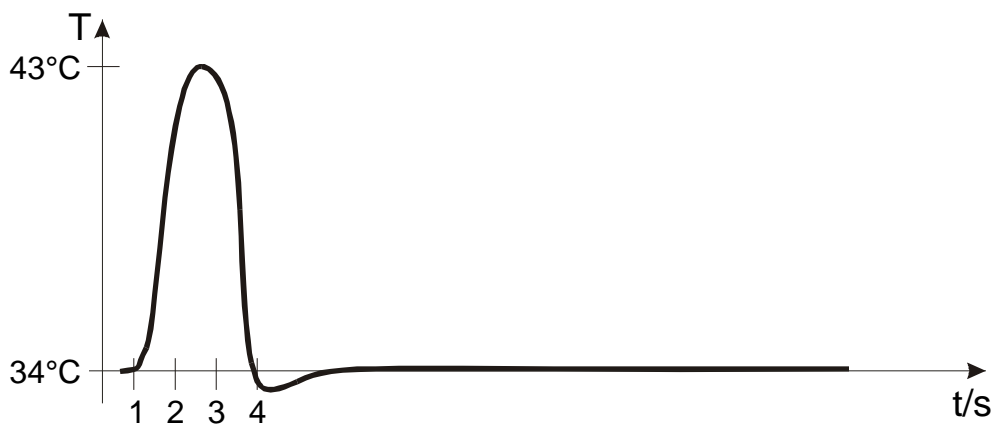


Abb. 7.20: Temperatur-Zeitverlauf bei phasischer Reizung.

Die Parameter für die er-FLASH-Sequenz sind in Tab. 7.11 zusammengefaßt.

Tab. 7.11: Parameter der er-FLASH-Messung zur Lokalisation schmerzrelevanter Areale bei phasischer Reizung.

TE	56 ms
TR	336 ms
Flipwinkel	40°
Schichtanzahl	4
FOV	240 x 240 mm <sup>2</sup>
Schichtdicke	4 mm
Matrixgröße	128 x 128
Anzahl der Akquisitionen	36

Aus der Zeitserie wird mit dem Programm "fmri" [MEY98a] durch pixelweise Korrelation mit einer Referenzfunktion (vgl. Abb. 7.21) eine Korrelationskarte erstellt, die dann einer anatomischen Spinecho-Aufnahme farblich überlagert wird. Die Schwelle für die Darstellung des Korrelationswertes liegt bei  $cc > 0,8$ .

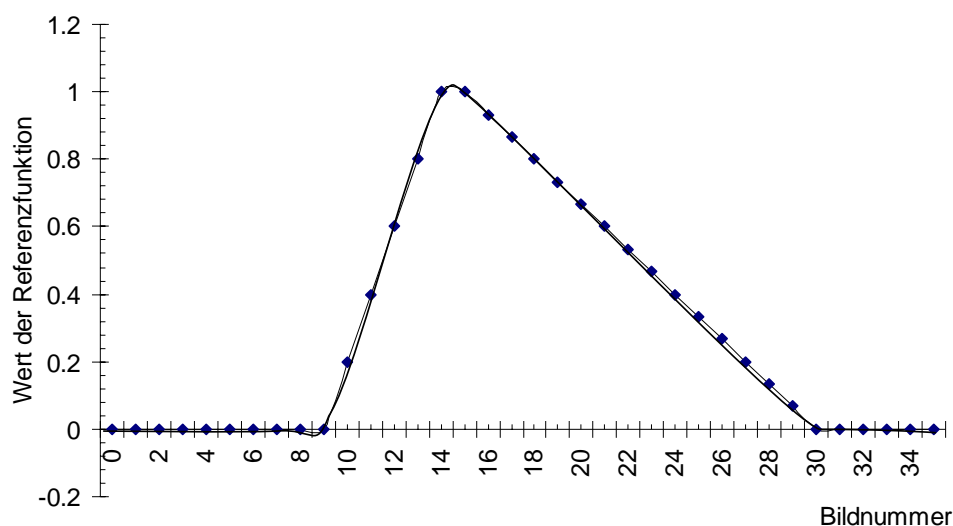


Abb. 7.21: Referenzfunktion für die Korrelationsanalyse, die Linie gibt die zugrundeliegende erwartete BOLD-Antwort an.

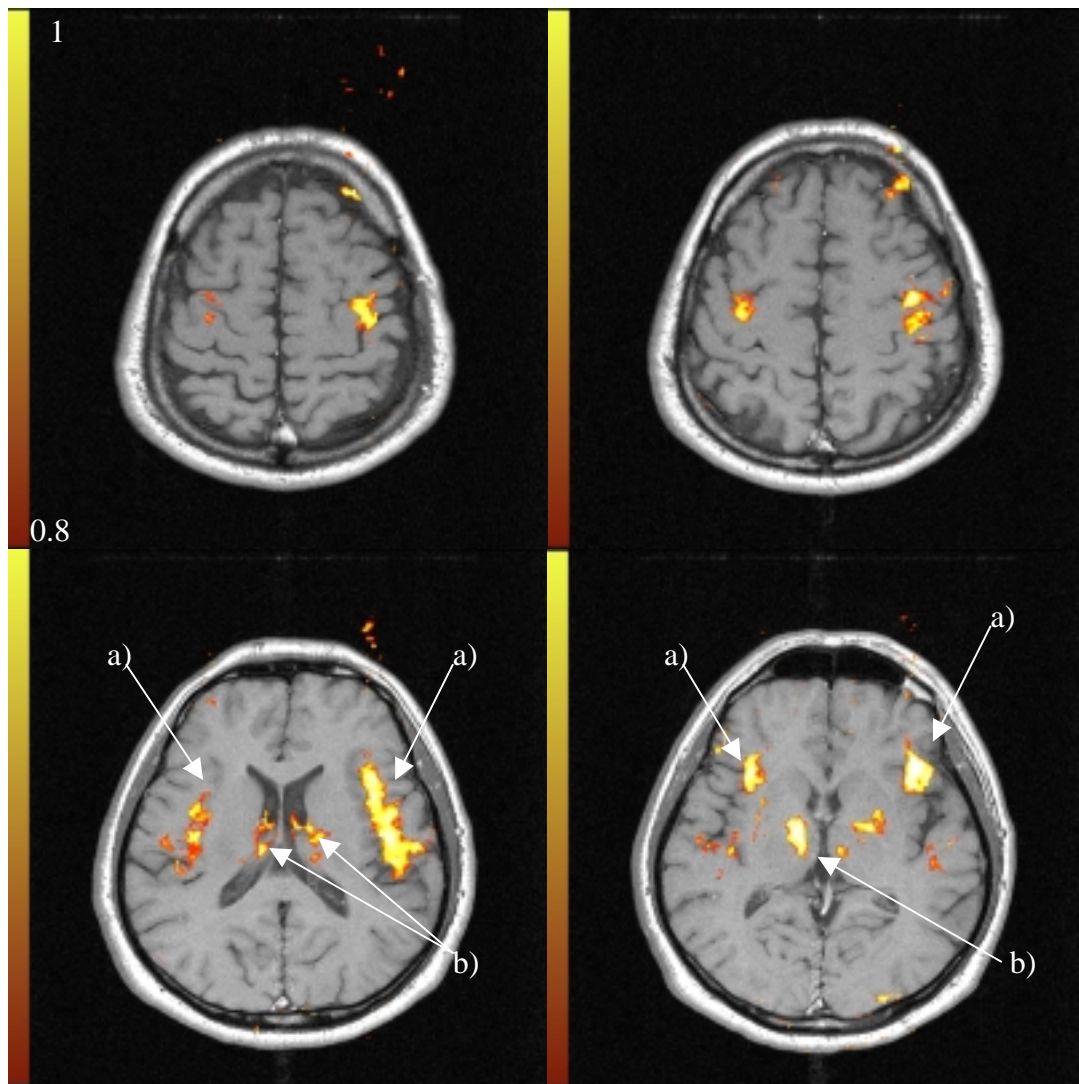


Abb. 7.22: Auf anatomische Spinecho-Aufnahmen überlagerte Aktivierungskarten vier transversaler Schichten bei schmerzhafter phasischer Stimulation. Aktivierung der Insularegion (a), und der Thalamuskern (b). Die Zahlen geben den Wert des Korrelationskoeffizienten an.

Die Aktivierungskarten (Abb. 7.22) zeigen, daß sowohl die Insularegion bilateral (Pfeil a) als auch die Thalamuskern (Pfeil b) an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind. Im Anterioren Cingulären Kortex konnte in diesen Schnittebenen keine Aktivität festgestellt werden.

#### *Zeitliche Dynamik der Areale*

Für die Dynamik der Aktivierung werden aus der Zeitserie sogenannte Lag-Maps erstellt, Karten, die den Zeitpunkt des Maximums der BOLD-Antwort kodieren. Dazu wird die Zeitserie aus  $M$  Zeitpunkten wie im vorangegangenen Abschnitt mit der Referenzfunktion pixelweise korreliert. Allerdings wird nicht eine, sondern  $M$  Korrelationen durchgeführt, wobei für jede Korrelation die Referenzfunktion um ein Element in der Zeitachse verschoben wird. Der



Zeitpunkt, bei dem ein Pixel den maximalen Korrelationskoeffizienten zeigt, wird als Maximum der BOLD-Antwort interpretiert. Dies erlaubt, Rückschlüsse darauf zu ziehen, welche Region zu welchem Zeitpunkt aktiv wird.

Abb. 7.23 zeigt eine solche Lag-Map für die vier Schichten aus der Untersuchung im vorangegangenen Abschnitt.

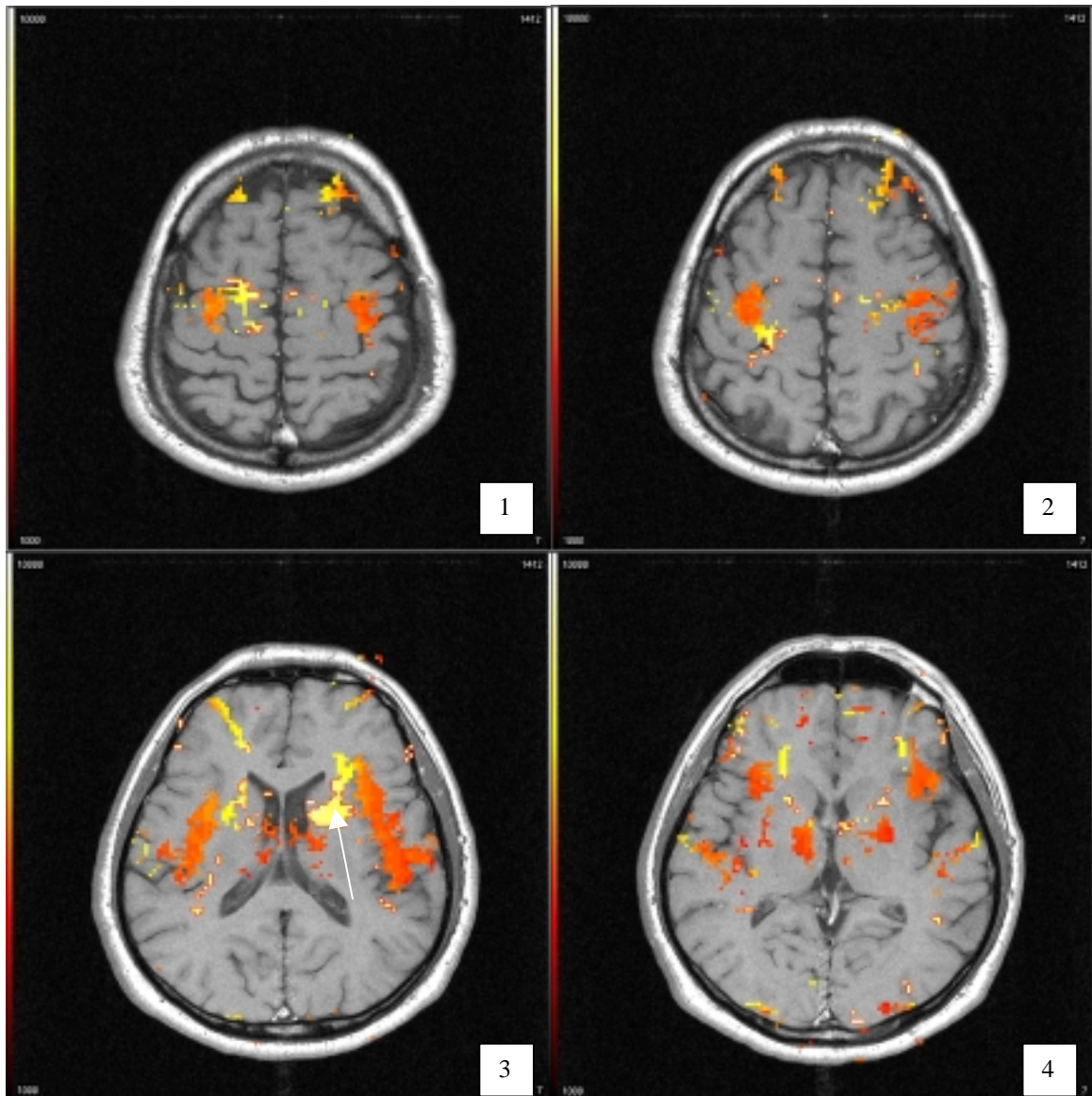


Abb. 7.23: Lag-Map für die Untersuchung aus dem vorangegangenen Abschnitt überlagert auf eine T1-gewichtete Spinecho-Aufnahme. Bemerkenswert ist die späte Aktivierung des Putamens (Pfeil). Die Zahlen am Farbbalken geben den Zeitpunkt des Maximums der BOLD-Antwort in Millisekunden an, die Zahlen am Graustufenbalken geben die Intensität des anatomischen Bildes wieder. Die Schichtnummer ist im weißen Quadrat angegeben.

Man erkennt, daß die Aktivierung der Insularegion von posterior nach anterior erfolgt, ebenso bei den Thalamikernen. Bemerkenswert ist, daß der Bereich des Putamens um 2-3 s später als

die übrigen Regionen aktiviert wird was darauf hindeutet, daß dieses Gebiet eine besondere Rolle bei der Schmerzverarbeitung zu spielen scheint. Die Identifikation der Aktivierung mit Lokalisationsstudien unter Zuhilfenahme ereignisgesteuerter Meßtechniken mißlingt jedoch infolge der zeitlich fixierten Referenzfunktion. Die Aktivierung im primärmotorischen Kortex läßt sich darauf zurückführen, daß eine Art "Flucht-Reflex" (vgl. auch [GRA89]) ausgelöst wird.

Das Histogramm in Abb. 7.24 veranschaulicht, mit welcher Häufigkeit Pixel zu einem bestimmten Zeitpunkt aktiviert werden. Das Maximum liegt bei der typischen BOLD-Latenzzeit von 5-6 s, wobei einige Areale auch deutlich später, 8-9 s nach Stimulusbeginn, aktiviert werden. Die vergleichsweise hohen Zahlen bei Pixeln mit Latenzzeiten von mehr als 11 s und unter 1,5 s rühren daher, daß zur Korrelation die ersten beiden Bilder der Zeitserie ignoriert werden, um Steady-State-Effekte auf die Ergebnisse auszuschließen. Befindet sich das Maximum der Referenzfunktion gerade in diesem Bereich, wird mit einer vergleichsweise flachen Kurve korreliert, so daß auch Areale, die nicht aktiv sind, als aktiviert eingestuft werden.

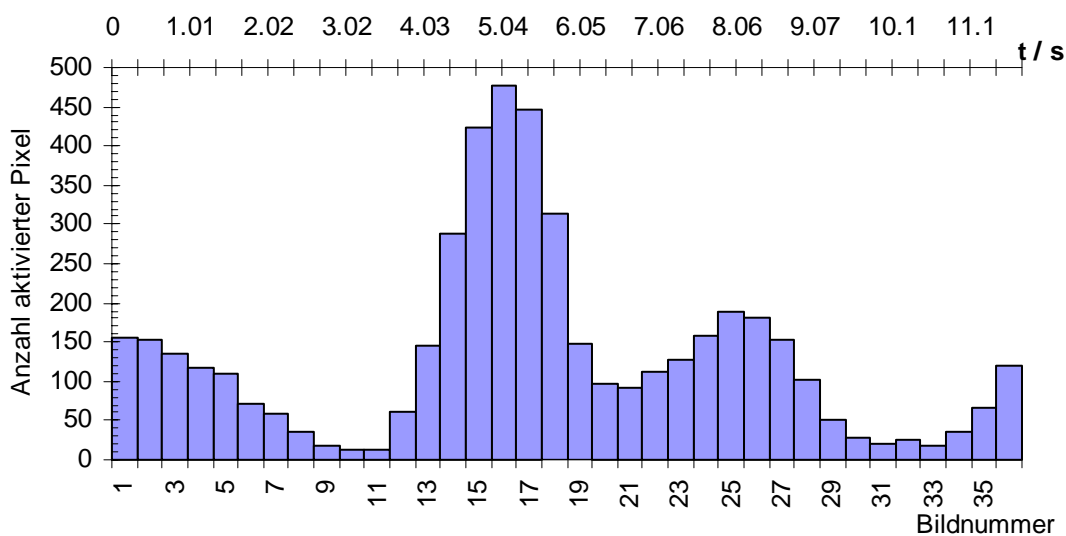


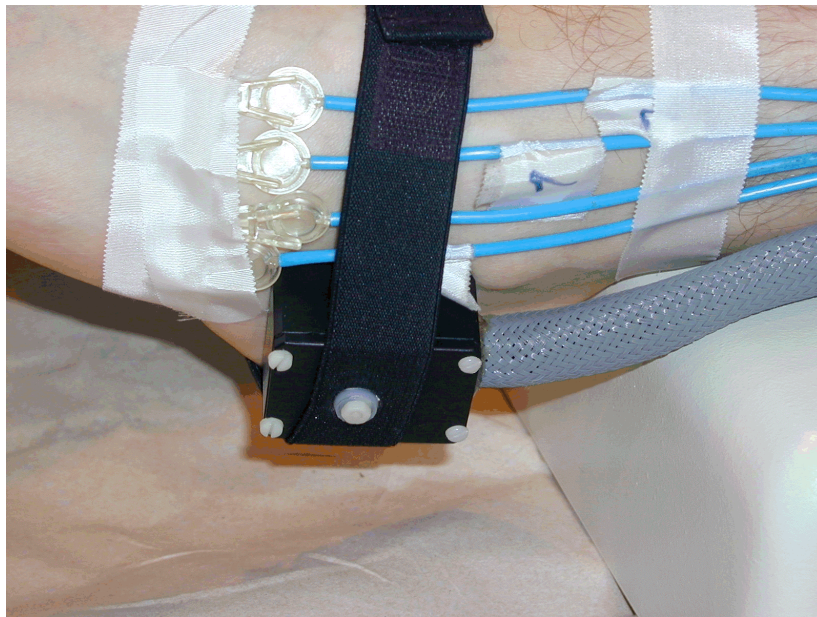
Abb. 7.24: Histogramm der aktivierten Pixel aus Abb. 7.23, Schicht 3, bei einem Schwellwert des Korrelationskoeffizienten  $cc \geq 0.8$ .

#### Reizstärkenabhängigkeit der Areale

Um die widersprüchlichen Berichte über die Aktivierung des somatosensorischen Areals S1 zu überprüfen (vgl. [DIS98, BEC99]) und die Abhängigkeit der aktiven Areale von der Reiz-

stärke zu untersuchen, wurden weitere Versuche durchgeführt, die durch ein verändertes Stimulationsdesign einen besseren Zugang zur Verifikation der Areale erlauben. Da bei dem ereignisgesteuerten Design eine hohe Reizzahl nötig ist, um die komplette Zeitserie zu akquirieren, besteht die Gefahr einer Habituation, d.h. einer Gewöhnung des Probanden an den Reiz, so daß alle weiteren Reize als nicht mehr so intensiv empfunden werden wie die vorangegangenen. Durch die in Abschnitt 6.2 vorgestellte Aufnahmetechnik gelingt es, die Habituation zu reduzieren, allerdings müssen mehrere Reizbedingungen verwendet werden, so daß sich die Gesamtmeßzeit stark erhöht. Dies läßt sich dadurch kompensieren, daß eine geringere Anzahl von Phasenkodierschritten gewählt und die Matrix in Half-Fourier-Technik aufgezeichnet wird.

In dem hier verwendeten Design wurden vier verschiedene Reizstärken am linken Fuß appliziert, die nach den subjektiven Empfindungen der Probanden ausgewählt wurden. Eine Reizstärke wurde bei einem als "warm" eingestuften Reiz, eine bei einem als "gerade schmerzhaft" und eine beim vorletzten noch tolerierten Reizniveau durchgeführt. Die vierte Bedingung diente als Kontrollbedingung, hier wurde mit vier pneumatischen Clipsen ein taktiler Reiz am Fuß gesetzt (vgl. Abb. 7.25, 7.26).



*Abb. 7.25: Positionierung der Thermode am Fuß des Probanden, vier pneumatische Clipse erzeugen in der vierten Reizbedingung einen Druckpuls.*

Nach jeweils drei verschiedenen Schmerzreizen, die in randomisierter Reihenfolge appliziert werden, wird der Proband durch die taktilen Pulse aufgefordert, die Reihenfolge der Reize durch Betätigen der Tasten einer modifizierten Computermaus wiederzugeben. Dadurch wird

die Aufmerksamkeit des Probanden auf die Reize gesteigert und über eine Messung der Reaktionszeiten und eine Analyse der wiedergegebenen Reizreihenfolge kann auf Veränderungen in der Reizempfindung geschlossen werden.

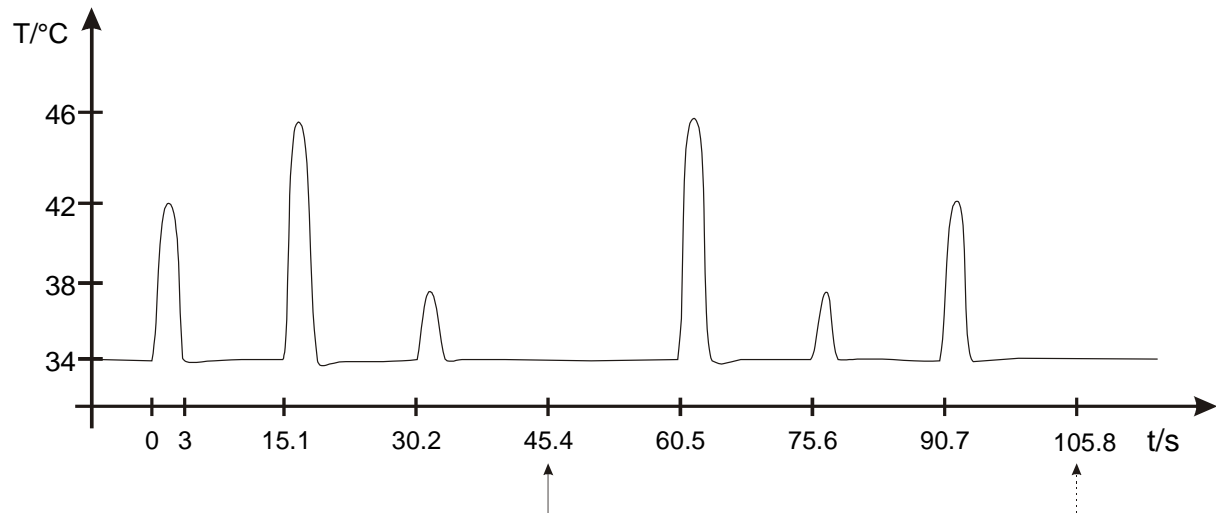


Abb. 7.26: Reizschema der ersten sechs Hitzereize mit anschließendem taktilen Puls (Pfeile).

Es wurden vier Schichten mit folgenden Parametern akquiriert:  $TE = 56$  ms,  $TR = 336$  ms,  $\alpha = 40^\circ$ , Schichtdicke = 4 mm,  $FOV = 240 \times 180$  mm<sup>2</sup>, Zahl der Phasenkodierschritte = 56, Matrixgröße: 128 x 128, 45 Zeitschritte, Gesamtmeßzeit = 56,5 min. Die Schichtpositionierung erfolgte dabei so, daß zwei Schichten axial den Bereich der Amygdala abdecken, während zwei sagittale Schichten 1 mm links und rechts des Inter-Hemisphärenspalts eine Beobachtung des Cingulären Kortex und des somatosensorischen Areals S1 für den Fuß zulassen. In Abb. 7.27 sind die Aktivierungskarten für die vier Reizklassen im rechten sagittalen Schnitt dargestellt.

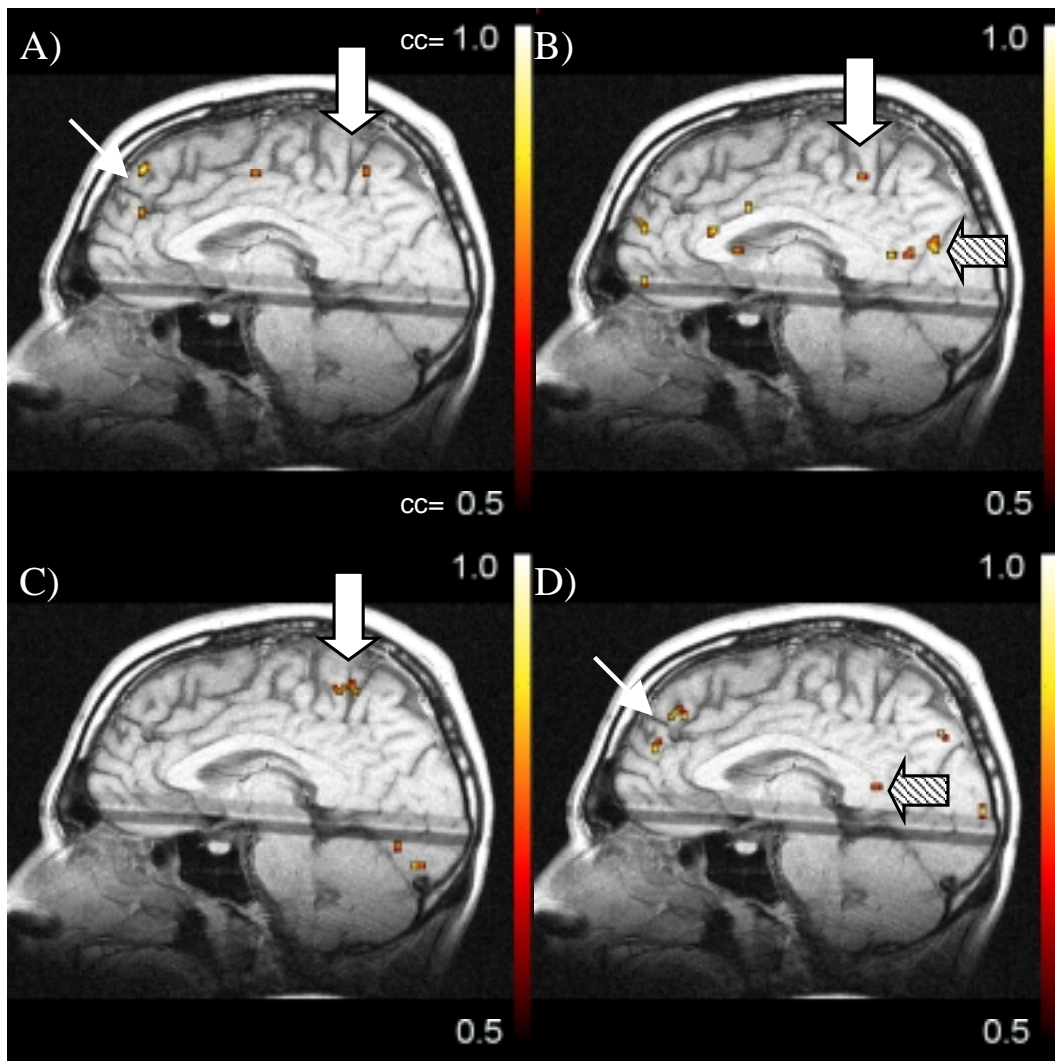


Abb. 7.27: Aktivierungskarten der vier Reizklassen: A) taktil, B) warm, C) schwelennah, D) schmerzhaft. Die Zahlen geben den Wert des Korrelationskoeffizienten an.

Man erkennt, daß die Aktivierung des Areals S1 von taktil über warm bis schwelennah zunimmt und großflächiger wird (  $\Downarrow$  ). Aktivität im Posterioren Cingulären Kortex tritt nur bei warmer und schmerzhafter Reizung auf (  $\Leftarrow$  ), während das Frontalhirn nur bei schmerzhafter Reizung aktiv ist (  $\blacktriangleright$  ). Die Aktivierung des Frontalbereichs während der taktilen Phase läßt sich darauf zurückführen, daß der Proband während dieser Phase die Reizreihenfolge wiedergeben muß, so daß eine Erinnerungsleistung nötig ist, die u.a. im Frontalhirn stattfindet [BEL95].

### **Reizung mit dem CO<sub>2</sub>-Laser**

Für die ereignisgesteuerte Meßtechnik sollten die Reize so kurz wie möglich sein [COX98], weil jede Verlängerung der Stimulationsdauer eine Verlängerung der Gesamtmeßzeit bedeutet, da nach jedem Reiz abgewartet werden muß, bis die BOLD-Antwort wieder abgeklungen ist. Da die Temperaturanstiegsrate der Thermode insbesondere für vergleichende Untersuchungen mit ereigniskorrelierten evozierten Potentialen zu gering ist (vgl. [BRO98]), ist es nötig, Reize mit kürzerer Dauer einzusetzen. Hier bietet sich der CO<sub>2</sub>-Laser an, da er Pulsdauern zwischen 20 ms und 200 ms erlaubt und die Reizstärke über die Leistung des Lasers variiert werden kann.

Um zu untersuchen, ob die kurzen Reize des Lasers ebenfalls mit Hilfe der fMRI dargestellt werden können, wurde eine er-FLASH-Messung durchgeführt bei der eine kreisförmige Fläche mit einem Durchmesser von 20 mm am linken Unterschenkel des Probanden mit einer Leistung von 1,1 Joule für jeweils 100 ms bestrahlt wurde. Insgesamt wurden 56 Reize appliziert um einen Datensatz mit 45 Bildern in Half-Fourier-Technik aufzunehmen. Wie bei der randomisierten Thermodentechnik wurden vier Schichten akquiriert, wobei zwei Schichten axial den Bereich der Amygdala abdeckten, während durch die zwei anderen Schichten sagittal 1 mm rechts und links des Inter-Hemisphärenspalts Teile des Cingulären Kortex und des somatosensorischen Areals S1 aufgezeichnet werden konnten. Die übrigen Meßparameter lauteten: TE = 56 ms TR = 336 ms, Schichtdicke = 4 mm, FOV = 240 x 180 mm<sup>2</sup>, Matrixgröße = 128 x 128, Flipwinkel = 40°.

In Abb. 7.28 sind die aus der Korrelationsanalyse gewonnenen Aktivierungskarten der vier Schichten dargestellt. Man erkennt, daß eine Aktivierung im Bereich des Frontalhirns auftritt und ebenso im Areal S1. Eine Aktivierung der Amygdala konnte bei dieser Reizung nicht festgestellt werden. Die Artefakte im Bereich der Augen kommen durch Augenbewegungen während der Messung zustande.

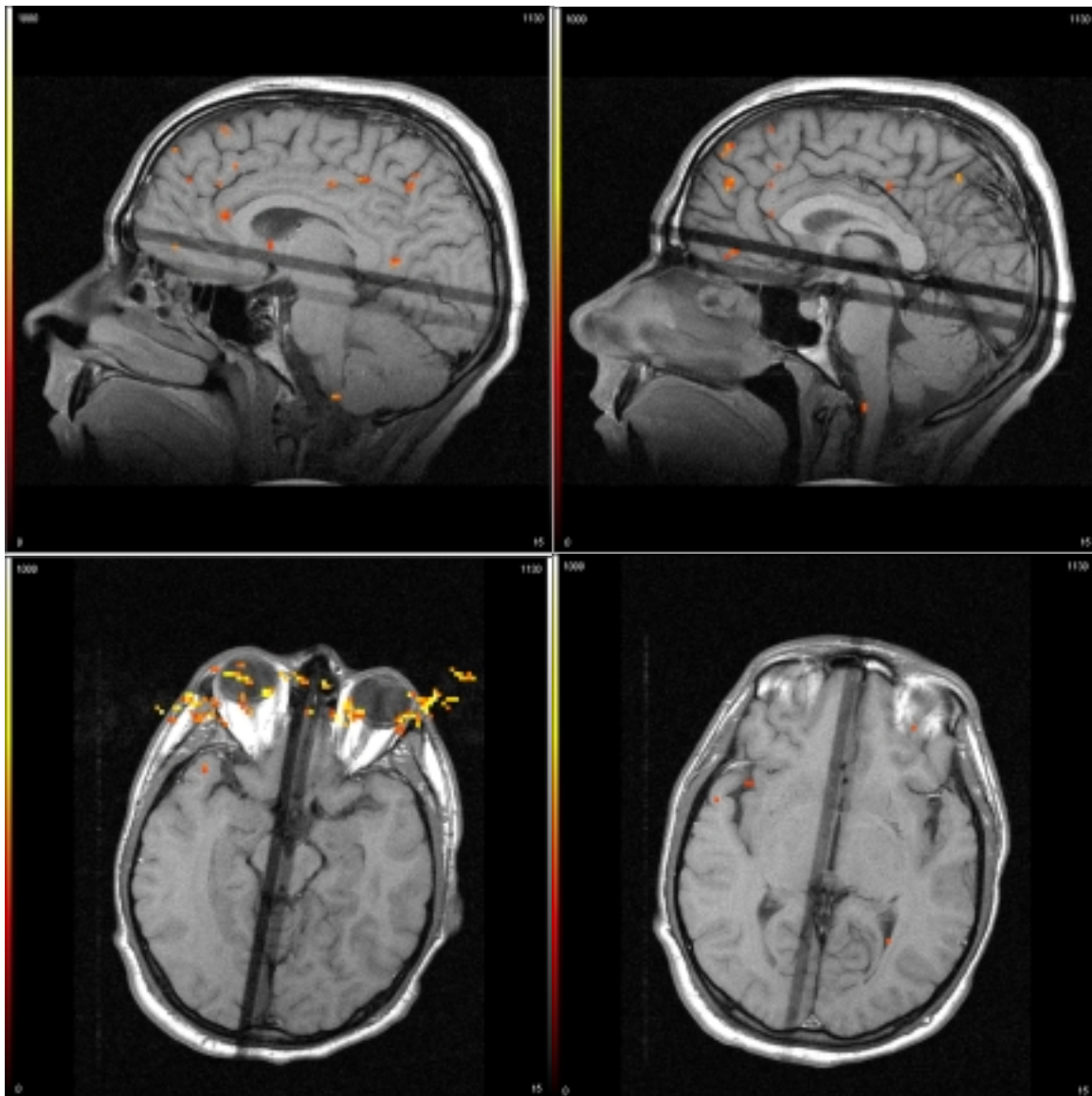


Abb. 7.28: Anatomischen T1-gewichteten Spinecho-Aufnahmen überlagerte Parameterkarten bei Reizung mit dem CO<sub>2</sub>-Laser. Die Zahlen am Farbbalken geben den Wert des Korrelationskoeffizienten\*1000 an.





# Kapitel 8

## EEG-Messungen

Neben der fMRI gibt es noch eine Reihe anderer Methoden, um die Hirnaktivität zu messen. Sie beruhen entweder auf indirekten Messungen durch Detektion des erhöhten Glucoseverbrauchs oder einer Flußerhöhung mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie, oder auf der direkten Aufzeichnung der durch die aktiven Neurone verursachten elektrischen (Elektro-Encephalographie, EEG) und magnetischen Felder (Magneto-Encephalographie, MEG). Die letztgenannten Techniken bieten den Vorteil einer sehr hohen Zeitauflösung von einigen Millisekunden (vgl. [BIR97]), allerdings mit dem Nachteil, daß mindestens 500 Mittelungen nötig sind, um die für einen Reiz spezifischen Signale von den Untergrundsignalen zu trennen [DRU00].

Durch die hohe zeitliche Auflösung bieten sich EEG- und MEG-Messungen als Vergleich zu fMRI-Untersuchungen an. Aufgrund der hohen Verfügbarkeit und der im Vergleich zum MEG großen Signalamplituden wird für den Vergleich die EEG-Technik eingesetzt. Zusätzlich besteht mit dem EEG auch prinzipiell die Möglichkeit, eine Aufzeichnung der Hirnaktivität im Tomographen und während der funktionellen Bildgebung vorzunehmen.

### 8.1 EEG-Ableitung außerhalb des Tomographen

Um die fMRI-Messungen bei Schmerzreizung mit EEG-Messungen zu vergleichen, wurde eine EEG-Ableitung bei Reizung mit dem CO<sub>2</sub>-Laser durchgeführt. Hierbei wurde die Technik der "evozierten Potentiale" (vgl. Kap. 2.3) eingesetzt, wo das EEG-Signal nach jedem Reiz über etliche Reize gemittelt wird. Aus anderen Studien (z.B. [HAL98]) ist bekannt, daß bei Laser-evozierten Potentialen vier typische Komponenten auftreten, deren Amplitude von der Intensität des Schmerzreizes abhängt (vgl. Abb. 8.1).

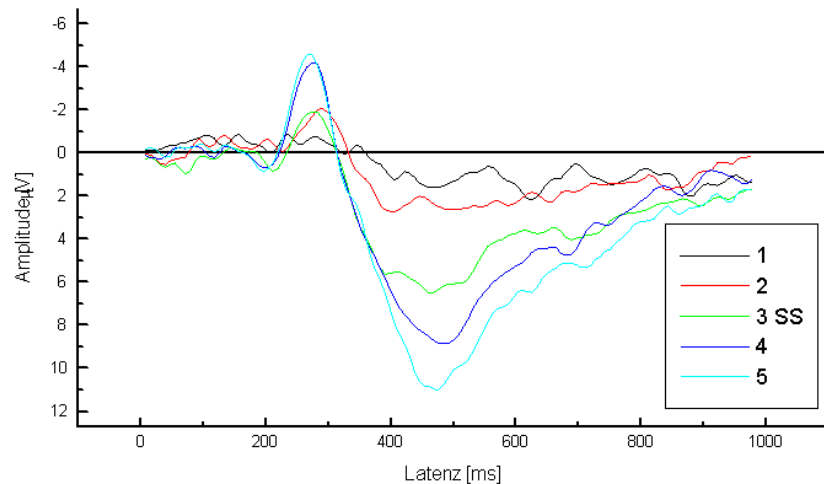


Abb. 8.1: Laser-evoziertes Potential bei verschiedenen Reizstärken von 1 (warm) bis 5 (sehr schmerzhaft). SS kennzeichnet die schmerzschwellennahe Reizung. Aus: [HAL98]

Für eine orts aufgelöste Untersuchung müssen die EEG-Daten mittels einer Quellanalyse (vgl. [EEG98], [BES96]) in ein dreidimensionales Koordinatensystem umgerechnet werden. Die Software BESA96 verwendet dazu ein einfaches sphärisches Kopfmodell und berechnet darin die Quellen für die Erzeugung der an den Elektroden gemessenen Signalverläufe.

Zum Vergleich der fMRI-Daten mit den EEG-Daten bei der Schmerzverarbeitung wurde eine EEG-Ableitung mit 20 Elektroden durchgeführt und über 520 CO<sub>2</sub>-Laserpulse mit einer Pulslänge von je 100 ms gemittelt. Die Reize wurden auf einer kreisförmigen Fläche mit einem Durchmesser von 10 mm an der linken Hand appliziert. Durch Variation des Reizortes über einen Spiegelscanner konnte eine Habituation verhindert werden. Abb. 8.2 zeigt den Versuchsaufbau, Abb. 8.3 die Ergebnisse der Quellanalyse für ein einfaches Dipolmodell mit 7 Quellen.

Die Dipole liegen in guter Näherung im Bereich des ipsilateralen Areals S2 (Dipol 5) sowie im Cingulären Kortex (Dipole 2, 4, 7). Eine weitere Aktivierung kann im Bereich des somatosensorischen Areals S1 beobachtet werden (Dipol 1). Dipol 3 liegt tiefer im Gehirn, so daß hier keine eindeutige Zuordnung möglich ist; das Auftreten von Dipol 6 kommt durch eine Augenbewegung zustande.

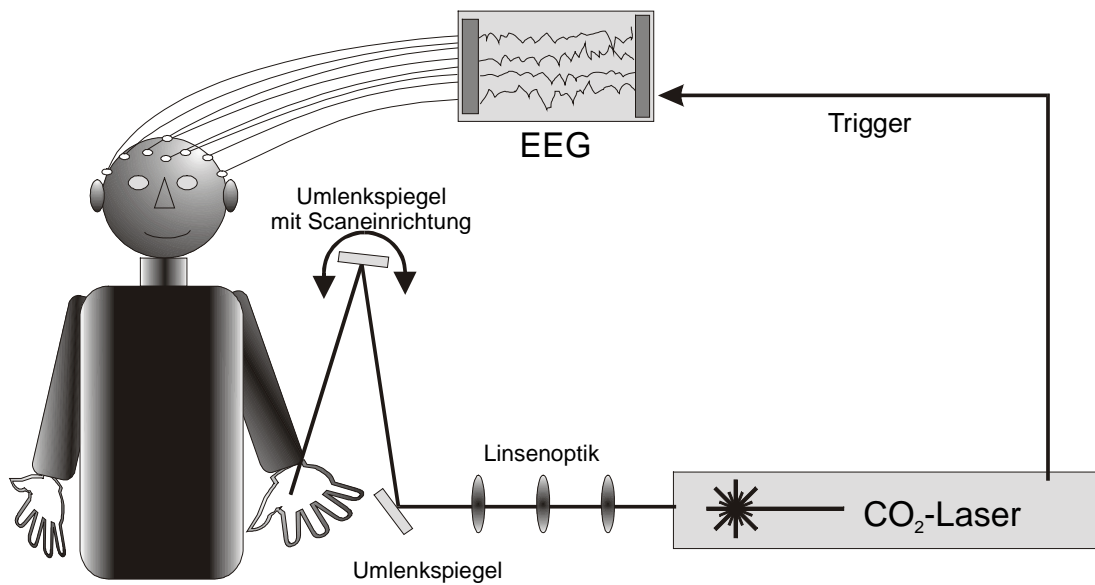


Abb. 8.2: Versuchsaufbau bei der Laserreizung für die Ableitung evozierter Potentiale.

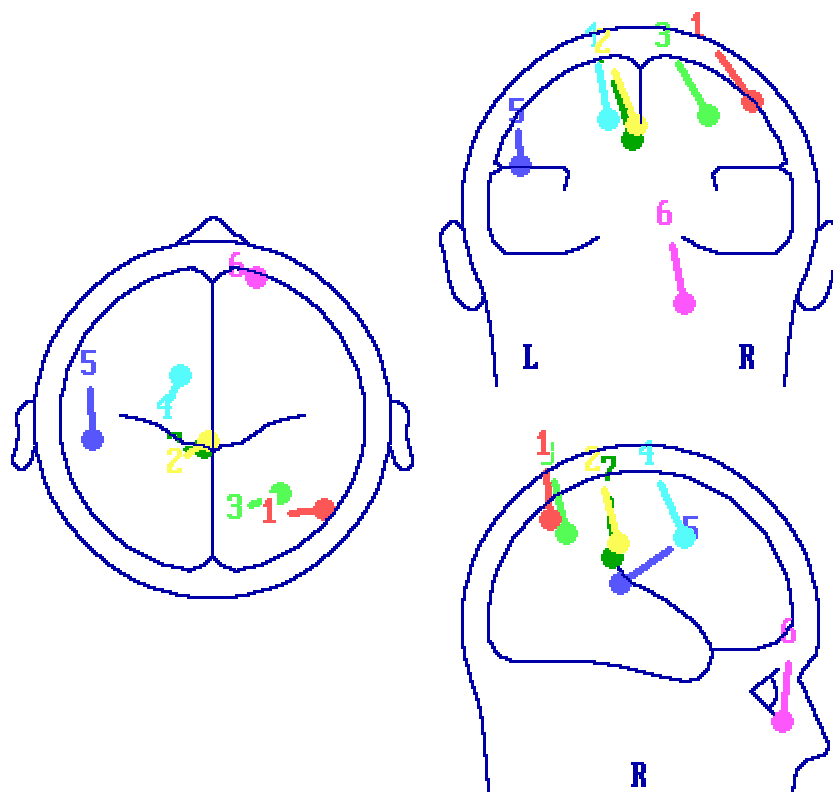


Abb. 8.3: Lage der sieben Dipole, wie sie durch die Quellenanalyse des Programms BESA96 berechnet wurden. Der Residualwert der Analyse beträgt 4,46%.

Durch die einfache Technik und die im Vergleich zum MEG großen Signale besteht die Möglichkeit, fMRI und EEG-Ableitung gleichzeitig durchzuführen. Allerdings sind hierfür

einige Voraussetzungen und Entwicklungen nötig, die im folgenden Abschnitt beschrieben werden.

## 8.2 EEG-Ableitung innerhalb des Tomographen

Eine grundlegende Voraussetzung für die Ableitung der Hirnströme im Tomographen ist der Einsatz eines EEG-Systems, das die geringen Potentialunterschiede aufgrund der Hirnaktivität nahe am Meßort verstärkt und über ein Lichtwellenleiterkabel aus der HF-Kabine herausleitet. Dies ist deshalb nötig, weil über die Elektrodenkabel die Sendehochfrequenz und – durch die zeitlich variierenden Gradientenfelder während der Bildgebung – Ströme aufgefangen werden können. Dadurch werden zum Einen Störungen in die EEG-Signale eingestreut, zum Anderen bedeuten hohe Ströme in den Elektrodenkabeln eine potentielle Gefahr für den Probanden/Patienten (vgl. [LEM97]).

Für die Experimente stand ein Prototyp des EEGs "EMR digital PTMS100" (vgl. Abb. 8.4) der Firma Schwarzer, München, zur Verfügung, das diese Anforderungen erfüllt.



Abb. 8.4: Vorverstärker für die EEG-Ableitung mit zwei Ag-AgCl-Elektroden.

Bei der EEG-Aufzeichnung außerhalb des Tomographen zeigt sich das gewohnte Bild eines regulären  $\alpha$ -Rhythmus (vgl. Abb. 8.5). Befindet sich der Proband dagegen im Magnetfeld des Tomographen, werden die EEG-Signale periodisch stark verzerrt (vgl. Abb. 8.6). Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Ladungsträger im Blut durch den pulsatile Blutfluß im Magnetfeld abgelenkt werden und dadurch einen Strom induzieren (Hall-Effekt), der sich auch auf das EEG auswirkt (vgl. [ALL98], [HOF98]). Der Einfluß des Hall-Effektes läßt sich auch an der veränderten Form des EKG-Signals erkennen: Sowohl der Q- als auch der S-T-Komplex sind deutlich verändert. Durch gleichzeitige Aufzeichnung des EKG-Signals und Mittelung des EEGs über mehrere EKG-Zyklen läßt sich eine mittlere Signalform für diesen

Artefakt extrapolieren (vgl. Abb. 8.7). Subtrahiert man diese Signalform synchron zum EKG-Zyklus von den EEG-Daten, erhält man ein nahezu ungestörtes EEG-Signal (vgl. Abb. 8.8), das den außerhalb des Tomographen beobachteten  $\alpha$ -Rhythmus zeigt.

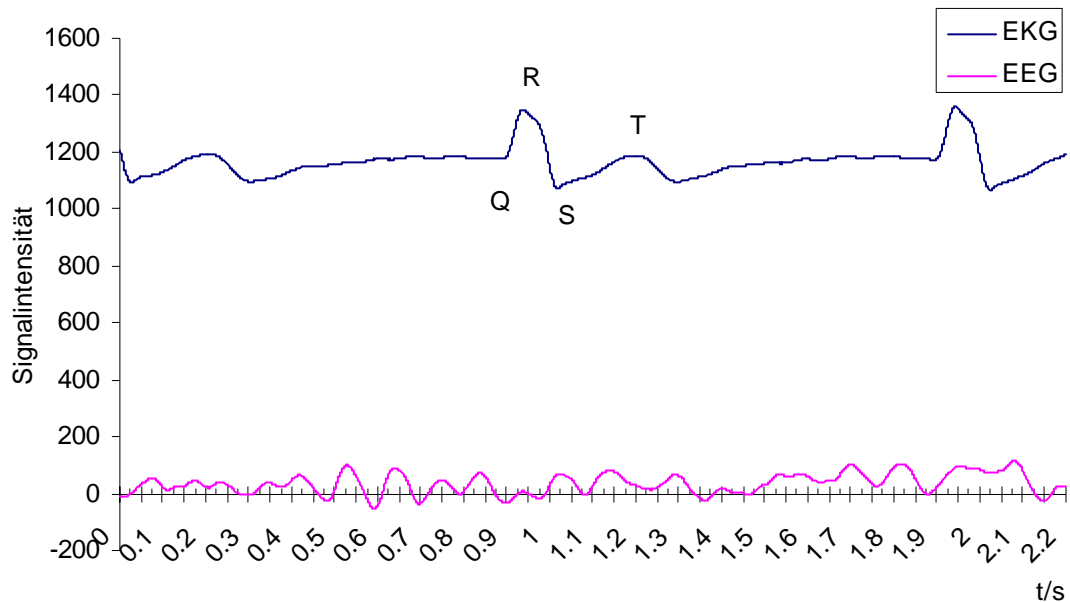


Abb. 8.5: EEG-Signal bei Ableitung außerhalb des Tomographen:  $\alpha$ -Rhythmus.

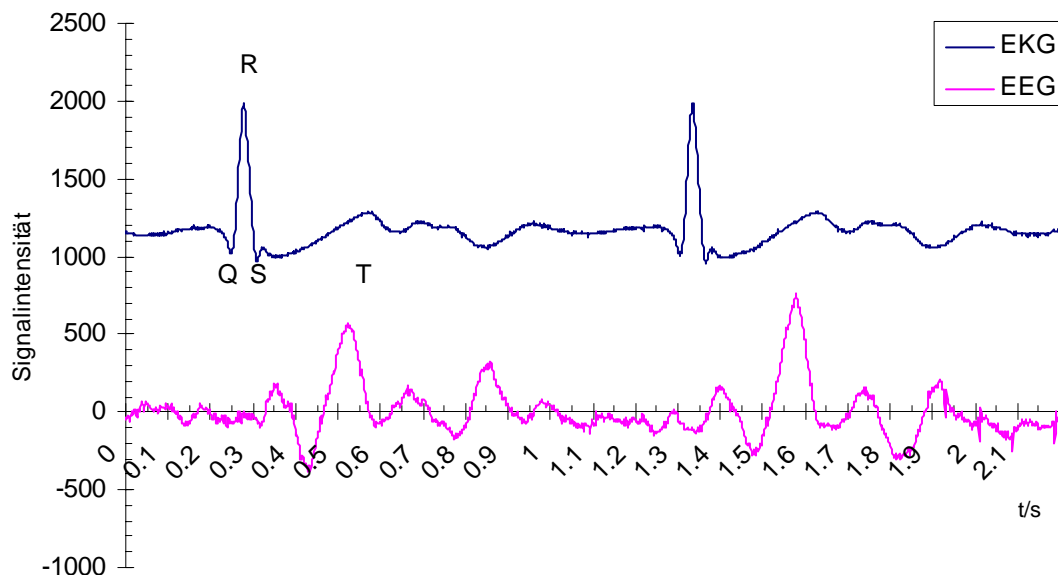


Abb. 8.6: EEG-Signal bei Ableitung im Magnetfeld. Durch den pulsatilen Fluß werden periodische Störungen verursacht.

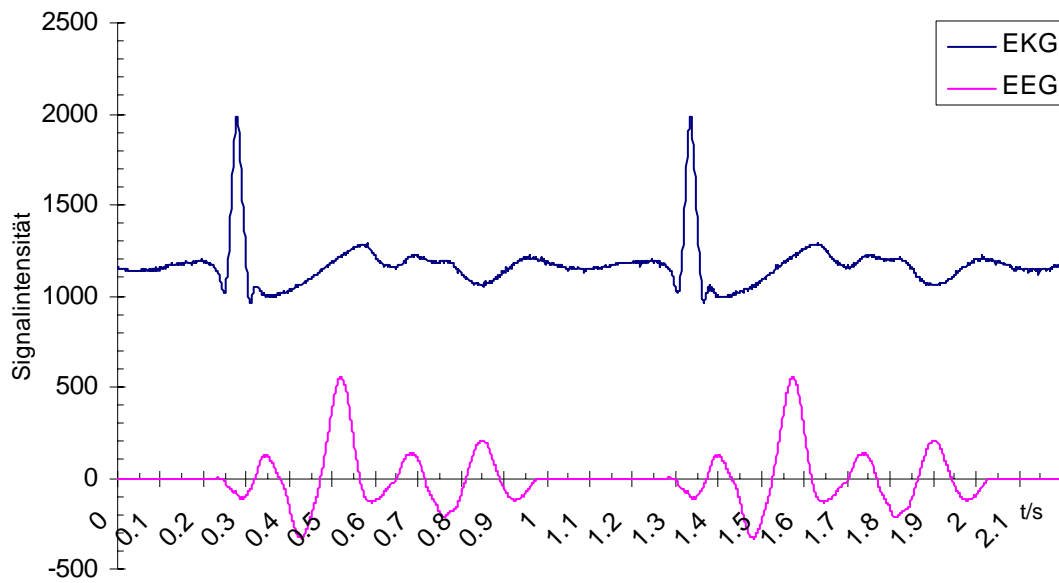


Abb. 8.7: Extrapoliertes Signal aufgrund des Hall-Effekts.

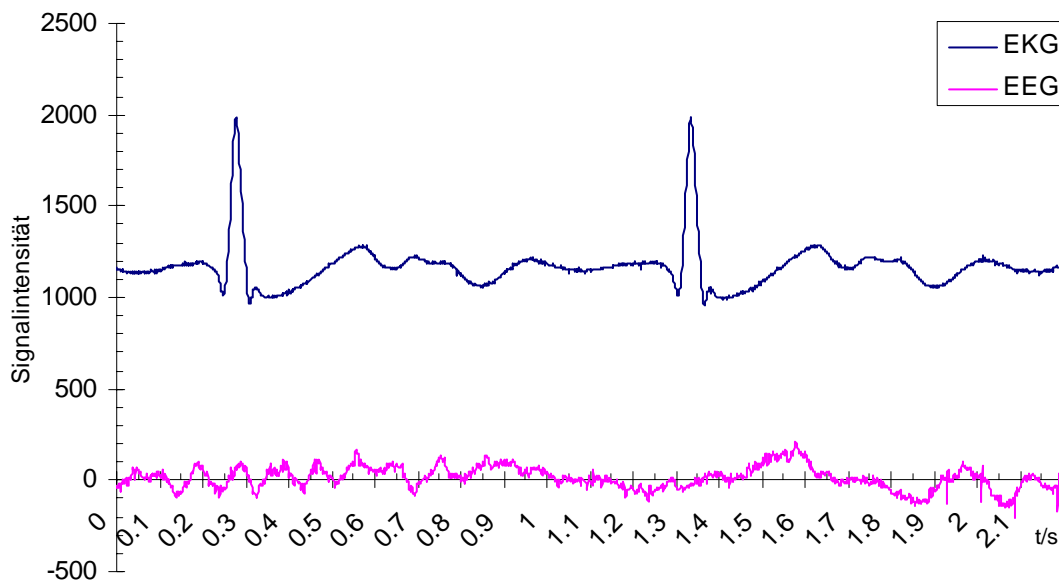


Abb. 8.8: Korrigiertes EEG-Signal. Die Phase des  $\alpha$ -Rhythmus während des ersten Herzschlags kann von dem Bereich ohne  $\alpha$ -Rhythmus zu Beginn des zweiten Herzschlags deutlich abgetrennt werden.

Neben diesen Störungen, die sich korrigieren lassen, treten während der Bildgebung mit dem Tomographen starke Störsignale auf, die von den zeitlich veränderlichen Gradientenfeldern verursacht werden (vgl. Abb. 8.9). Um diese zu reduzieren, kann man das Signal filtern, was

aber nur einen Teil der Artefakte verringert. Einen alternativen Weg bieten die Ansätze der "Linearen Systemtheorie" (vgl. [FEL99]), die im Rahmen dieser Arbeit auf Erfassung der Störungen durch die Gradientenpulse übertragen wurden (siehe auch [BOC99]).

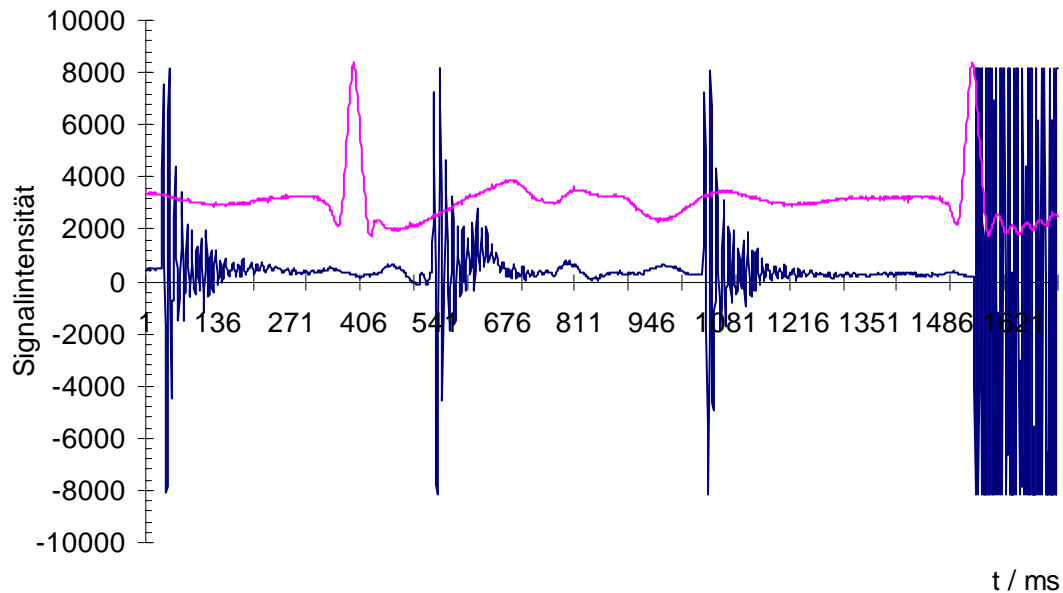


Abb. 8.9: Artefakte durch die Schaltung der Pulssequenz-Gradienten.

Die Idee basiert darauf, die "Antwortfunktion" des EEG-Systems auf einen  $\delta$ -förmigen Impuls als ein Einschalten eines Gradienten zu ermitteln (vgl. Abb. 8.10).

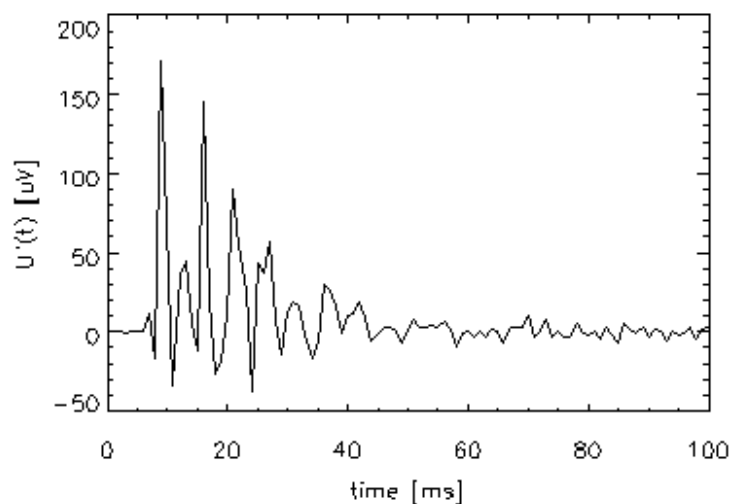


Abb. 8.10: EEG Antwortfunktion auf eine Gradientenrampe mit  $200 \mu\text{s}$  Rampenzeit und einer Dauer von 2 s.

Kennt man diese charakteristische Funktion für die Gradienten aller drei Raumachsen, und ist die Schaltungsreihenfolge aus dem Pulssequenzschema bekannt, können mit einer Faltung des Schemas mit den Antwortfunktionen die Störsignale  $S(t)$  nach folgender Gleichung berechnet werden

$$S(t) = \int_{-\infty}^{\infty} g(\tau) \cdot U'(t - \tau) d\tau, \quad (8.1)$$

wobei  $g(\tau)$  die zeitliche Ableitung der Gradientenschaltung und  $U'(t)$  die Antwort des EEG-Systems auf einen  $\delta$ -förmigen Puls ist.

Werden diese errechneten Signale dann von den gemessenen subtrahiert, erhält man das ungestörte EEG. Abb. 8.11 zeigt den an einem Phantom gemessenen und mit Hilfe der Systemtheorie errechneten Signalverlauf für eine konventionelle FLASH-Sequenz.

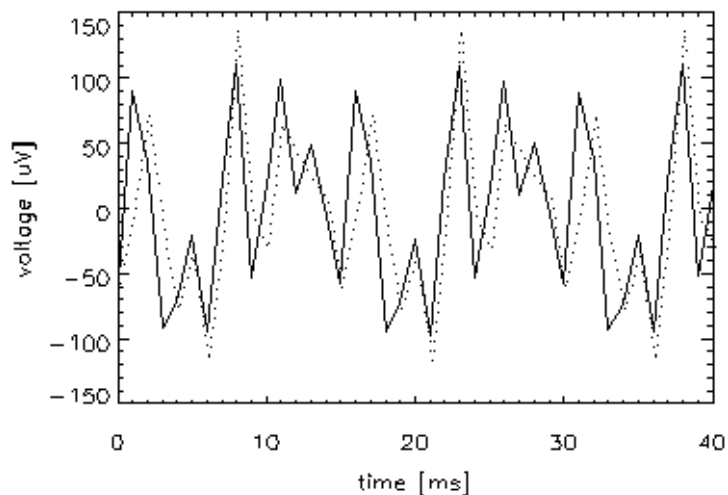


Abb. 8.11: Gemessenes (-) und vorberechnetes (...) EEG-Signal während der Bildakquisition.



## Kapitel 9

### Diskussion

Die in dieser Arbeit entwickelten und optimierten MR-Bildgebungstechniken nutzen die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut, um die bei einer Stimulation aktiven Gehirnareale zu untersuchen. Da die für eine Messung nötige Aufnahmezeit im Bereich von 15-60 Minuten liegt, sind Kopfbewegungen des Probanden nicht auszuschließen. Deshalb wurde zunächst der Einfluß von drei typischen Kopfbewegungen auf die gemessenen Bilder simuliert.

#### *Simulation*

Es wurden periodische, transiente und persistente Bewegungen mit einem maximalen Drehwinkel von  $5^\circ$  für die Dauer von jeweils einer Sekunde für die er-FLASH und die MD-FLASH simuliert. Die Ergebnisse zeigen, daß der Einfluß von Kopfbewegungen während der Datenaufnahme nicht zu vernachlässigen ist. Insbesondere Bewegungen in dem Zeitbereich, bei dem die Rohdatenzeilen in der Umgebung der k-Raummitte bzw. bei dem Maximum der BOLD-Antwort aufgenommen werden, haben große Auswirkungen auf die rekonstruierten Bilder und die daraus berechneten Korrelationskarten. Hier kann auch durch eine Erhöhung des Schwellwertes keine Reduktion der falsch-positiven Areale bewirkt werden, ohne daß die richtig-positiven Bereiche ebenfalls unterdrückt werden.

#### *Periodische Bewegungen*

Periodische Bewegungen beeinflussen die Korrelationskarten insbesondere zu den Zeitpunkten, zu denen eine große Signaländerung infolge des BOLD-Effekts erwartet wird. Dies wird allerdings durch das Auftreten von Doppelbildern bzw. die Hervorhebung der Kanten deutlich aus den Parameterbildern ersichtlich, weshalb solche Bewegungsartefakte eindeutig zu erkennen sind. Hier bietet die MD-FLASH-Sequenz leichte Vorteile gegenüber der er-FLASH, da in diesem kritischen Bereich weniger falsch-positive Pixel entstehen.

Kopfbewegungen zu anderen Zeitpunkten reduzieren die Größe des aktivierten Areals, wenn der Schwellwert bei der Korrelationsberechnung so hoch eingestellt ist, daß keine falsch-positiven Areale auftreten. Dies führt unter Umständen dazu, daß die Detektion eines kleinen aktiven Areals verhindert wird.

### *Transiente Bewegungen*

Bei einer transienten Bewegung unterscheiden sich MD-FLASH und er-FLASH etwas voneinander. Beide Sequenzen erlauben zwar eine eindeutige Trennung zwischen richtig- und falsch-positiven Arealen, allerdings muß dazu der Schwellwert  $cc$  für die Korrelation bei der MD-FLASH auf mindestens  $cc > 0,8$  eingestellt werden, im Gegensatz zu  $cc > 0,7$  bei der er-FLASH.

### *Persistente Bewegungen*

Eine persistente Drehung des Kopfes hat signifikant unterschiedliche Einflüsse auf die beiden Sequenztypen. Sie bewirkt bei der er-FLASH die Erzeugung einiger falsch-positiver Areale, die aber durch Wahl eines höheren Schwellwertes reduziert werden können. Dies gilt für Zeitpunkte in der ersten Hälfte der Meßzeit, bevor die mittlere k-Raumzeile aufgenommen wird. Bei späteren Drehungen wird die Fläche der richtig-positiven Areale bei einem Schwellwert von  $cc > 0,7$  reduziert. Dies hängt damit zusammen, daß durch die Aufnahme-technik im k-Raum eine Mischung aus den gedrehten und nicht gedrehten Bildern vorliegt. Durch die Drehung wird die Aktivierung der Areale so verändert, daß der Aktivierungsverlauf nicht mehr exakt mit der Referenzfunktion übereinstimmt, wodurch der Korrelationskoeffizient unter den Schwellwert sinkt.

In der MD-FLASH treten diese Probleme nicht so massiv in Erscheinung. Hier beobachtet man zwar auch eine leichte Reduktion der Areale bei späten Kopfdrehungen, die aber deutlich geringer als bei der er-FLASH ausfällt. Außerdem kann durch die Wahl des Schwellwerts von  $cc > 0,7$  eine eindeutige Unterdrückung aller falsch-positiven Areale erzielt werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die MD-FLASH-Sequenz, insbesondere bei persistenten Bewegungen, einen deutlichen Vorteil gegenüber der er-FLASH bietet. Da zu erwarten ist, daß die Bewegungen eher kleiner als  $5^\circ$  sind (vgl. [HAJ94]), können die simulierten Effekte als Obergrenze angesehen werden, so daß auch mit der er-FLASH artefaktarme Messungen möglich sind.

Mit Hilfe der MD-FLASH-Technik lassen sich die beobachteten Effekte persistenter und lang dauernder transienter Bewegungen durch eine Bewegungskorrektur berichtigen, wodurch die in der Messung beobachteten Artefakte weiter reduziert werden können.

Bei der Umsortierung der k-Raumzeilen der MD-FLASH-Sequenz ergibt sich allerdings die Problematik, daß bei einer Bewegung des Meßobjektes Phasensprünge, die nicht objektabhängig sind, durch die Bewegungskorrektur an eine andere Position im k-Raum geschoben werden. Dadurch ergeben sich Artefakte in den rekonstruierten Bildern, die aber geringer sind

als die Artefakte ohne Bewegungskorrektur. Läßt man die Phaseninformationen bei der Rekonstruktion unberücksichtigt, werden die Artefakte stark reduziert, so daß bei Bewegungen mit hohen Amplituden nur die Amplitudenbilder zur Umsortierung herangezogen werden sollten.

#### *Simulation einer Verschiebung der Referenzfunktion und der BOLD-Antwort*

Die ereignisgesteuerten Sequenzen sind aufgrund der zur Berechnung der Aktivierungskarten mit Hilfe der Korrelationsanalyse sensitiv auf eine zeitliche Synchronisation zwischen den gemessenen Daten und der Referenzfunktion. Die Simulation einer Verschiebung der beiden Funktionen gegeneinander zeigt, daß eine Verschiebung von mehr als fünf Zeitschritten dazu führt, daß die Aktivierung nicht mehr erkannt werden kann.

Findet während der Messung eine Drift des BOLD-Effekts statt, bedingt dies je nach Zeitpunkt eine Unterdrückung der Aktivierung in der Korrelationskarte. Nur falls die Drifts in der Zeit zwischen dem 27. und 39. oder dem 74. und 85. oder nach dem 123. Stimulus auftreten, ist eine Detektion des aktiven Areals möglich. Aber selbst dann muß die Schwelle des Korrelationskoeffizienten auf  $cc > 0,5$  erniedrigt werden.

#### *Sequenzentwicklung und -optimierung*

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei Sequenzen weiterentwickelt und für den Einsatz bei neurofunktionellen Messungen optimiert.

#### *er-FLASH*

Für die ereignisgesteuerte fMRT wurde eine er-FLASH-Sequenz implementiert, die nach einem Stimulus jeweils eine k-Raumzeile aller Bilder einer Zeitserie akquiriert. Dadurch ist es möglich, die Abtastung der BOLD-Antwort auf einen Reiz mit einer Zeitauflösung von 84 ms durchzuführen. Einschränkend wirken allerdings die lange Meßzeit von 15-25 Minuten, um einen kompletten Datensatz aufzunehmen, und die große Zahl der Reize, da pro Phasenkodierzeile ein Stimulus nötig ist.

Die hohe Reizzahl bewirkt, daß sich ein Gewöhnungseffekt beim Probanden einstellt, weshalb für diese Sequenz eine Randomisierungstechnik entwickelt wurde.

#### *Randomisierte er-FLASH*

Diese Technik erlaubt die Verabreichung von verschiedenen Stimuli in einer zufälligen, vorher festgelegten Reihenfolge, so daß sich die Habituationseffekte reduzieren. Die Reizreihenfolge muß bei der Datenaufnahme berücksichtigt werden, weshalb eine Tabelle der Stimula-

tionsfolge in die Sequenz integriert werden muß. Durch die Verwendung mehrerer Reizbedingungen verlängert sich die Gesamtmeßzeit um ein Vielfaches, was dadurch kompensiert wurde, daß die Bilder mit einer "Half-Fourier"-Technik aufgezeichnet wurden.

Zusätzlich wurde ein "POCS"-Algorithmus zur Rekonstruktion der Daten implementiert, wodurch eine deutliche Verbesserung der Bildqualität und damit des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) gegenüber der Methode des "Zero-Filling" erzielt werden konnte.

Trotz dieser Optimierung betragen die Meßzeiten bei vier Reizbedingungen knapp 60 Minuten, so daß Kopfbewegungen des Probanden während der Messung nicht ausgeschlossen werden können.

Um diese Bewegungen quantifizieren und korrigieren zu können, wurde eine weitere Sequenz entwickelt.

### *MD-FLASH*

Die MD-FLASH-Sequenz benutzt ein modifiziertes Akquisitionsschema, um zwei Datensätze zu generieren. Ein Datensatz liegt in ereignisgesteuerter Form vor und enthält die BOLD-Antwort mit hoher zeitlicher Auflösung. Aus dem anderen Datensatz mit niedriger zeitlicher Auflösung (8 - 15 Sekunden pro Schicht) können die Bewegungsparameter rekonstruiert werden, mit deren Hilfe die Daten mit hoher zeitlicher Auflösung korrigiert und rekonstruiert werden können. Bei der Datenaufnahme mit der MD-FLASH ist allerdings darauf zu achten, daß das Akquisitionsschema alle k-Raumzeilen des Datensatzes erfaßt. Wird dies nicht berücksichtigt, kommt es zu starken Artefakten in den rekonstruierten Bildern. Durch Anpassung des Schemas unter Berücksichtigung der Zahl der Bilder der Zeitserie und der Anzahl der Phasenkodierschritte können diese Artefakte vermieden werden.

Um zu untersuchen, wie gut die Bewegung eines Objekts korrigiert werden kann, wurde die Drehung eines Phantoms um ca.  $15^\circ$  mit der er-FLASH und der MD-FLASH gemessen. Die Ergebnisse zeigen, daß mit der MD-FLASH-, im Gegensatz zur er-FLASH-Messung, eine artefaktfreie Rekonstruktion der Zeitserie möglich ist, wenn man die Phaseninformation bei der Umsortierung unberücksichtigt läßt. Bezieht man die Phaseninformation bei der Umsortierung mit ein, treten Artefakte auf. Diese kommen dadurch zustande, daß bei einer Bewegung des Meßobjektes Phasensprünge, die nicht objektabhängig sind, durch die Bewegungskorrektur an eine andere Position im k-Raum geschoben werden. Deshalb sollte bei großen Drehwinkeln eine Rekonstruktion nur aus der Amplitudeninformation erfolgen.

Da die ereignisgesteuerten Sequenzen bei gegebener Zeitauflösung in der Anzahl der Schichten beschränkt sind, wurde eine Sequenz implementiert, die die Echozeit dazu nutzt, andere Schichten anzuregen.

### *er-MUSIC*

Mit Hilfe der er-MUSIC-Sequenz gelingt die Aufnahme von vier Schichten bei einer Verringerung der Zeitauflösung von 84 ms auf 100 ms. Dazu werden nach der Anregung der ersten Schicht im Abstand der Auslesedauer HF-Pulse für jede der drei weiteren Schichten gesendet. Zur Echozeit werden die Signale aus der jeweiligen Schicht ausgelesen. Für die Implementierung war eine Verkürzung der Auslesezeit um den Faktor 4 gegenüber der er-FLASH-Sequenz nötig. Damit einher geht eine Reduktion des SNR um den Faktor 2, die durch Messungen verifiziert werden konnte. Die beobachteten Schwankungen des SNR von Schicht zu Schicht beruhen vermutlich zu einem Teil auf der Inhomogenität der Empfangsspule in Schichtselektionsrichtung. Außerdem beeinflussen sich die HF-Pulse, da sie ein nicht ideal rechteckförmiges Schichtprofil anregen und sich dadurch auf die Magnetisierung in benachbarten Schichten auswirken.

## ***Messungen am Phantom***

### *Stabilitätsmessungen*

Da die Meßzeiten für eine ereignisgesteuerte Messung zwischen 15 und 60 Minuten betragen, kommt der Stabilität des Tomographen eine entscheidende Bedeutung zu. Insbesondere ist die MD-FLASH-Technik auf eine hohe Stabilität angewiesen, da zwei in der ereignisgesteuerten Sortierung aufeinanderfolgende k-Raumzeilen zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen werden. Um zu überprüfen, ob der Tomograph für lange Messungen mit ereignisgesteuerten Techniken geeignet ist, wurde mit den drei entwickelten Sequenzen eine Langzeitmessung von jeweils einer guten Stunde durchgeführt.

Die Stabilitätsmessungen zeigen, daß der Kernspintomograph hinreichend langzeitstabile MR-Messungen erlaubt. Die Umsortierung der Daten der MD-FLASH, wie sie durch die Sequenz durchgeführt wird, erzeugt allerdings periodische Oszillationen in den Signalamplituden. Dies ist darauf zurückzuführen, daß vor der Rekonstruktion der Bilder eine Phasenkorrektur der Rohdaten erfolgt, wodurch Phasendrifts eliminiert werden sollen. Da durch die Umsortierung zwischen zwei benachbarten k-Raumzeilen nun jedoch extrem große Phasenunterschiede auftreten können (vgl. Abb. 7.6), weil sie zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen wurden, versagt die Phasenkorrektur und verschlechtert das Resultat. Andererseits

ist die Phasenkorrektur für die Rekonstruktion der Daten mit niedriger Zeitauflösung erforderlich, um die dabei auftretenden Artefakte zu reduzieren.

Die nachträgliche Umsortierung der Daten wird ohne Phasenkorrektur durchgeführt, so daß die Oszillationen deutlich geringer ausfallen. Deshalb sollte eine Umsortierung auch dann angewandt werden, wenn die Bilder wenige oder gar keine Bewegungsartefakte zeigen.

#### *Messung der Abhängigkeit der Signalstärke vom Flipwinkel*

Bei der FLASH-Technik ist die richtige Wahl des Flipwinkels ein wichtiger Parameter, der optimiert werden muß. Um zu untersuchen, welcher Flipwinkel für die in der fMRT interessanten Gewebe optimal ist, wurden Messungen an einem Phantom, das Proben mit unterschiedlichen T1-Zeiten enthält, bei verschiedenen Flipwinkeln und Repetitionszeiten durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen bei langen Repetitionszeiten eine starke Abweichung des gemessenen vom theoretisch erwarteten Verlauf. Dies ist darauf zurückzuführen, daß bei großen Flipwinkeln der tatsächlich realisierte Winkel über das Schichtprofil hinweg variiert, so daß das Signal aus dem Voxel eine Mittelung über die Signale unterschiedlicher Flipwinkel darstellt.

#### ***Probandenmessungen***

Um die für den Einsatz bei Probanden optimalen Parameter zu finden, wurden verschiedene Probandenuntersuchungen durchgeführt.

#### *Messung von T2 und T2\**

Zur Erreichung eines maximalen Kontrastes muß die optimale Echozeit bestimmt werden, wozu man die T2\*-Zeiten von Hirnarealen unter Ruhe und Stimulation benötigt. Die Messung liefert Signalunterschiede von  $(5,5 \pm 2,9)\%$  bei mittleren Werten von  $T2^*_{\text{Ruhe}} = (66,5 \pm 3,5)$  ms und  $T2^*_{\text{aktiv}} = (70,1 \pm 2,9)$  ms. Diese Werte entsprechen den Beobachtungen anderer Gruppen (vgl. [TUR93]).

Die Messung von T2 zeigt nur geringe Veränderungen zwischen Ruhe und Stimulation von  $(0,8 \pm 1,6)\%$  bei mittleren Werten von  $T2_{\text{Ruhe,aktiv}} = (101,2 \pm 5,1)$  ms. Dies deckt sich mit den Literaturwerten für die T2-Zeit von grauer Hirnsubstanz (vgl. [REI92]).

#### *Vergleich zwischen er-FLASH und er-EPI*

Neben der ereignisgesteuerten FLASH-Methodik besteht auch die Möglichkeit, mit Hilfe der EPI-Technik die BOLD-Antwort auf einen Reiz mit hoher zeitlicher Auflösung abzutasten. Die er-EPI benötigt mit 20 Sekunden pro Messung eine deutlich kürzere Meßzeit als die er-

FLASH-Technik mit 16 Minuten. Allerdings müssen bei der EPI-Aufnahme infolge der starken Signalschwankungen und des geringeren SNR mehrere Messungen durchgeführt und gemittelt werden, um das BOLD-Signal zu extrahieren, so daß sich die Meßzeit bei vergleichbaren Meßergebnissen (20 Mittelungen) auf etwa 9 Minuten plus eine Rekonstruktionszeit in der gleichen Größenordnung erhöht.

Um die Ergebnisse beider Verfahren miteinander zu vergleichen, wurden Messungen unter visueller Stimulation durchgeführt. Es zeigt sich, daß bei 20 Mittelungen die Standardabweichungen der einzelnen Meßpunkte verglichen mit der FLASH geringer sind, allerdings werden immer noch Fluktuationen der Signalintensität beobachtet. Diese rühren daher, daß durch die Anregung mit Flipwinkeln von  $30^\circ$  eine noch vorhandene Magnetisierung in der Transversalebene nach 6 Bildern um  $180^\circ$  geklappt worden ist und nun mit der Transversalmagnetisierung der aktuellen Anregung destruktiv interferiert. Eine zufällige Verschiebung des Stimulationsbeginns gegenüber dem Start der einzelnen Messungsreihe sollte diese Effekte im Mittel unterdrücken.

Bei der Vergleichsmessung brachte die Randomisierung der Reizzeitpunkte jedoch nur bedingt Erfolge, da bei 20 Mittelungen zu wenig zufällige Verschiebungen auftreten, die schlußendlich zu einer Destruktion der Schwankungen führen könnten. Dieses Problem der Fluktuationen tritt bei der er-FLASH deshalb nicht auf, weil für die Akquisition eines Bildes in der Regel zwischen 64 und 128 k-Raumzeilen aufgenommen werden, so daß sich bei einer nicht durch den Faktor  $\frac{\text{Flipwinkel}}{180^\circ}$  teilbaren Anzahl von Bildern der Effekt wegmittelt.

Beide Sequenzen reproduzieren den aus der Literatur ([FRA92]) bekannten Wert für das BOLD-Maximum bei ca. 6 Sekunden nach Stimulusbeginn und liefern vergleichbare Signalverläufe, wobei sowohl in der FLASH- als auch in der EPI-Messung eine Signalreduktion bei 4 Sekunden nach Stimulationsbeginn beobachtet wird.

Untersucht man die relativen maximalen Signalunterschiede, die man aufgrund des BOLD-Effekts beobachtet, liefert die er-FLASH eine um den Faktor 4,3 höhere prozentuale Signaldifferenz. Damit bietet die er-FLASH-Technik für Untersuchungen, bei denen eine eher geringe Signaländerung durch einen Reiz erwartet wird, deutliche Vorteile. Hinzu kommt, daß die FLASH weniger anfällig für Verzerrungen in der Schichtebene ist, was insbesondere bei genauen Lokalisationsuntersuchungen ein entscheidender Punkt ist. Außerdem kann die Zeitauflösung bei gleicher Echozeit von 145 ms bei EPI auf 84 ms bei er-FLASH erhöht werden.

## ***Schmerzverarbeitung bei gesunden Probanden***

### *Tonische Reizung*

Für die Untersuchung der Schmerzverarbeitung wurde zunächst eine tonische Reizung durchgeführt, um die beteiligten Areale zu lokalisieren.

Aus vier Reizperioden konnte die Aktivierung des Areals S1 sowie eine bilaterale Aktivierung des somatosensorischen Areals S2 und der Insularegion identifiziert werden. Diese Beobachtungen decken sich mit den aus anderen Modalitäten gewonnenen Daten (vgl. [JON91], [CAS94], [DER98]).

### *Phasische Reizung*

Da für eine genauere Untersuchung der Prozesse bei der Schmerzverarbeitung die Zeitauflösung und das SNR der EPI-Technik zu gering sind und zusätzlich die Problematik von Verzerrungen entlang der Phasenkodierrichtung auftritt, wurden die weiteren Messungen mit der er-FLASH-Technik durchgeführt.

Aufgrund der Aufnahmetechnik bleibt man jedoch auf phasische Reize von wenigen Sekunden beschränkt, da sonst die Gesamtmeßzeit massiv ansteigen würde. Dies ist der Fall, weil nach jedem Reiz gewartet werden muß, bis das BOLD-Signal wieder auf sein Ausgangsniveau zurückgekehrt ist. Cox und Bandettini [COX98] errechnen, daß für jede Sekunde, die der Reiz länger als vier Sekunden dauert, zwei Sekunden länger gewartet werden muß, bis der nächste Stimulus appliziert werden kann. Damit erhöht sich bei 96 Phasenkodierschritten die Gesamtmeßzeit um 3 Minuten 12 Sekunden pro Sekunde längerer Reizung.

Deshalb wurde ein phasisches Reizparadigma von 1 Sekunde für die Schmerzreizung mit der er-FLASH-Sequenz eingesetzt.

Die Ergebnisse dieser Messung zeigen Aktivierungen in der Insularegion, den Thalamikernen sowie dem somatosensorischen Areal S2. Dies stimmt, bis auf die Aktivierung von S1, mit den Beobachtungen aus der tonischen Reizung überein.

### *Dynamische Studien*

Die Untersuchungen der zeitlichen Verarbeitung messen den Zeitpunkt des Maximums der BOLD-Antwort, wodurch es möglich wird, die zeitliche Abfolge der Reizverarbeitung zu analysieren. Durch die hohe Zeitauflösung von 336 ms kann dargestellt werden, daß das Putamen durch seine deutlich verzögerte Aktivierungszeit von 8 Sekunden nach Reizbeginn eine besondere Rolle in der Schmerzverarbeitung spielt. Aktivierungen im Bereich des



motorischen Kortex sind auf die motorische Komponente der Schmerzempfindung (Schutz- oder Fluchtreflex) zurückzuführen.

Für die Messungen verschiedener Reizstärken zeigt sich, daß die Entwicklung der randomisierten er-FLASH-Sequenz eine deutliche Verbesserung bei der Untersuchung der Schmerzverarbeitung bewirkt. Dies liegt darin begründet, daß nun die Abbildung der schmerzrelevanten Areale nicht mehr durch die Habituation beeinträchtigt wird und die Aufmerksamkeit des Probanden erhöht werden kann. Zusätzlich ist es möglich, auf während der Messung stattfindende Variationen in der Empfindung zu schließen, indem eine Auswertung der Reaktionszeiten und die Kontrolle der vom Probanden wiedergegebenen Reizreihenfolge stattfindet.

Die Ergebnisse zeigen eine Zunahme der Aktivierung des Areals S1 von taktil über warm bis schwellennah. Aktivität im posterioren Cingulären Kortex tritt nur bei warmer und schmerzhafter Reizung auf, während das Frontalhirn nur bei schmerzhafter Reizung aktiv ist. Die Aktivierung des Frontalbereichs während der taktilen Phase läßt sich darauf zurückführen, daß der Proband während dieser Phase die Reizreihenfolge wiedergeben muß, so daß eine Erinnerungsleistung nötig ist, die u.a. im Frontalhirn stattfindet.

#### *CO<sub>2</sub>-Laser*

Die Untersuchung der Schmerzverarbeitung bei Reizung mit dem CO<sub>2</sub>-Laser bestätigt in Teilen die Messungen mit der Kontaktthermode. Auch hier werden Areale im Frontalhirn sowie in dem Cingulären Kortex aktiviert. Da durch die Fixierung des Spiegelarms nur ein Reizort stimuliert werden kann, stellen sich auch hier Habituationseffekte ein. So ist es zu erklären, daß das somatosensorische Areal S1 bei schmerzhafter Reizung aktiviert wird, was bei der Thermodenreizung nur bei warmer und schwellennaher Stimulation der Fall ist.

Da bei der Laser-Reizung die Pulsbreiten des Reizes sehr viel kürzer als bei der Thermode sind, lassen sich auch Untersuchungen mit repetitiven phasischen Reizen durchführen, die aber eine Variation des Reizortes erforderlich machen, um Hautschäden durch die erhöhte Reizzahl zu vermeiden.

Der Laser bietet sich durch sein sehr kurzes Pulsprofil auch für eine vergleichende Untersuchung der aktiven Areale zwischen fMRI und EEG an, denn die frühen Komponenten der Laser-evozierten Potentiale werden bereits 180 ms nach Stimulusapplikation beobachtet (vgl. [BRO93]), so daß die Verwendung der Thermode ausscheidet.

### *EEG-Messungen*

#### *Messung außerhalb des Tomographen*

Für den Vergleich wurde eine Reizung mit dem CO<sub>2</sub>-Laser durchgeführt, bei der die Hirnströme in Form von evozierten Potentialen aufgezeichnet wurden. Allerdings ist eine hohe Reizzahl nötig und durch die Spiegeloptik, mit der der Strahl auf verschiedene Hautstellen fokussiert wird, wird bereits ein großer Teil der Laserleistung absorbiert. Deshalb sind die Einschaltpulse der Laserröhre in allen EEG-Kanälen als Artefakte zu sehen, was die Untersuchung von Komponenten im Zeitbereich unterhalb von 200 ms nach Stimulusbeginn stark beeinträchtigt.

Berechnet man für die Peaks mit einer Quellanalyse die Ortsverteilung der Ursprungspunkte der Hirnaktivität, so zeigt sich, daß die Quellen in guter Näherung die in der fMRT beobachtete Aktivierung der S2- und Insularegion reproduzieren.

#### *Messung im Tomographen*

Für die Ableitung der Hirnströme im Tomographen war die Entwicklung von Artefaktreduktionsverfahren nötig, mit deren Hilfe es gelingt, synchron zu den fMRI-Messungen EEG-Daten aufzunehmen. Die Ergebnisse zeigen, daß prinzipiell eine Extraktion von nahezu ungestörten EEG-Signalen möglich ist. Bei der Extrapolation der durch die Gradientenschaltung verursachten Artefakte zeigt sich eine gute Übereinstimmung der gemessenen mit den berechneten Signalen. Die beobachteten Abweichungen beruhen darauf, daß die Abtastrate, mit der das EEG aufgezeichnet wird, nur 1 kHz beträgt, während die Gradientenschaltungen in einem 1 MHz-Raster erfolgen. Dies hat zur Folge, daß EEG und Gradientenschaltung nicht perfekt synchronisiert sind, wodurch sich ein "jitter" ergibt. Dies beeinträchtigt auch die Korrektur von in-vivo-Daten, insbesondere bei den mit kürzeren Gradientenschaltzeiten arbeitenden neurofunktionellen Bildgebungssequenzen. Deshalb kann diese Methode in der fMRI erst zum Einsatz kommen, wenn die Abtastraten des EEG-Systems deutlich erhöht werden.

Stehen derartige Systeme zur Verfügung, besteht die Möglichkeit, die gute topographische Zuordnung der BOLD-Aktivität mit den hoch zeitaufgelösten Messungen ereigniskorrelierter evozierter Potentiale zu vergleichen.

## Kapitel 10

### Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden MR-Bildgebungstechniken für die ereignisgesteuerte Abbildung von Hirnfunktionen (fMRT) entwickelt und optimiert. Die Abbildung basiert auf dem Unterschied der magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut, durch den sich der MR-Parameter  $T2^*$  verändert. Wird ein Proband einem Reiz (z.B. Lichtblitz) ausgesetzt, variiert  $T2^*$  in den für die Verarbeitung dieses Reizes verantwortlichen Regionen aufgrund des dort veränderten Sauerstoffverbrauchs. Mit  $T2^*$ -empfindlichen Meßsequenzen kann diese Änderung aufgezeichnet werden. Durch die Aufnahme einer Zeitserie nach einem Reiz kann die zeitliche Änderung gemessen werden, wobei die hier eingesetzten Techniken ein spezielles Akquisitionsschema für die Aufzeichnung der Daten der Zeitserie verwenden. Durch dieses Schema gelingt es, die Daten mit einer hohen zeitlichen Auflösung von ca. 80 ms aufzunehmen und daraus durch Korrelation mit einer Referenzfunktion eine Karte zu berechnen, die die Orte der Aktivierung wiedergibt.

Da die Meßzeiten für eine ereignisgesteuerte Messung bei 15-60 Minuten liegen, kann durch die Art der Datenakquisition eine Kopfbewegung des Probanden während der Messung verschiedenste Auswirkungen auf die berechnete Aktivierungskarte haben. In einer Simulation wurde der Einfluß dreier typischer Kopfbewegungen auf die resultierenden Korrelationskarten untersucht. Die Simulation wurde für zwei Sequenzen, eine ereignisgesteuerte FLASH (er-FLASH) und eine neu entwickelte bewegungsdetektierende MD-FLASH durchgeführt.

Dabei zeigte sich, daß durch eine Bewegung zusätzliche Areale als aktiv markiert werden, aber auch aktive Regionen verkleinert werden. Im direkten Vergleich der Simulation zwischen er-FLASH und MD-FLASH zeigt sich die MD-FLASH der er-FLASH insbesondere bei persistenten Kopfbewegungen überlegen, da hier die Artefakte in den Aktivierungskarten geringer ausfallen. Hinzu kommt, daß durch die Möglichkeiten der Bewegungskorrektur diese Artefakte weiter vermindert werden können. Deshalb bietet sich die MD-FLASH-Technik dort an, wo infolge der Länge der Messung und der Art des Reizes damit zu rechnen ist, daß Bewegungen auftreten.

Neben der Implementierung und Entwicklung der Sequenzen er-FLASH und MD-FLASH wurde die er-FLASH-Sequenz für Messungen mit randomisiertem Stimulationsdesign erweitert, um durch die Randomisierung der Reizreihenfolge die schnelle Habituation des Probanden an die Reize zu verhindern. Die Integration des POCS-Rekonstruktionsalgorithmus er-

laubt eine Verringerung der Gesamtmeßzeit um den Faktor 2 ohne Einbußen an räumlicher Auflösung. Durch die Implementierung der er-MUSIC-Sequenz gelingt es, bei einer Reduktion der Zeitauflösung von 84 ms auf 100 ms, vier Schichten anstelle einer einzelnen Schicht zu akquirieren, wobei allerdings das SNR um den Faktor 2 reduziert ist.

Die mit diesen Techniken durchgeführten Messungen am Phantom bestätigen die theoretisch erwarteten Werte bezüglich Stabilität und SNR. Die Vergleichsmessung einer Drehung des Phantoms mit der MD-FLASH und der er-FLASH demonstriert, wie die Bildqualität durch eine Bewegungskorrektur und Resortierung der Daten aus der MD-FLASH verbessert werden kann.

Für die Wahl optimaler Parameter wurden Probandenmessungen durchgeführt, aus denen die T2- und T2\*-Werte unter Ruhe und Stimulation bestimmt wurden. Mit diesen Parametern wurde die zerebrale Verarbeitung bei Schmerzreizung bei tonischen und phasischen Stimulationsdesigns mit einer Kontaktthermode untersucht. Dabei gelingt die Lokalisation der an der Schmerzverarbeitung beteiligten Areale sowohl im tonischen als auch im phasischen Modell in Übereinstimmung mit Untersuchungen aus anderen Modalitäten, wie z.B. der Positronen-Emissions-Tomographie. Die Darstellung der zeitlichen Dynamik des Prozesses mit Hilfe der er-FLASH erlaubt eine Identifikation der zeitlichen Abfolge der Aktivierung der einzelnen Areale, während eine Stimulation mit verschiedenen Reizstärken Rückschlüsse auf die Abhängigkeit der Aktivierung von der Schmerzintensität zuläßt.

Als Vergleich zu den Messungen mit der Thermodenreizung wurde die Schmerzverarbeitung bei Reizen mit einem CO<sub>2</sub>-Laser untersucht. Der Einsatz des CO<sub>2</sub>-Lasers zur Stimulation verspricht in mehreren Punkten Vorteile: Zum Einen ist die Pulsdauer deutlich kürzer als bei der Thermode, so daß der Reiz schärfer begrenzt ist und dadurch für die ereignisgesteuerten fMRT-Messungen noch besser geeignet ist. Zum Anderen kann anstelle eines Pulses eine Pulsfolge verabreicht werden, so daß über die Frequenz in der Pulsfolge Sensibilisierungsprozesse selektiv angeregt werden können. Drittens wird es damit möglich, die Daten aus der fMRT mit den Daten aus EEG-Messungen Laser-evozierter Potentiale zu vergleichen, die den Vorteil einer extrem hohen Zeitauflösung bieten.

Die für die Ableitung eines EEGs im Tomographen entwickelten Methoden erlauben prinzipiell eine nahezu artefaktfreie Aufzeichnung der Hirnströme. Allerdings muß insbesondere für die Korrektur der durch die wechselnden Magnetfelder des Tomographen während der Bildgebung induzierten Störungen die Weiterentwicklung der Erhöhung der Aufzeichnungsrate des EEG-Vorverstärkers abgewartet werden. Ist dies der Fall, kann die Reizverarbeitung

gleichzeitig mit fMRT und EEG untersucht werden, wobei aus den EEG-Daten mit einer Quellanalyse auf die Ursprünge der Hirnaktivität zurückgeschlossen werden kann.

Dazu sind allerdings ca. 500 Reize nötig, die ohne eine Variation des Reizortes mit dem CO<sub>2</sub>-Laser nicht appliziert werden können, ohne die Hautstellen nachhaltig zu schädigen.

Für den Einsatz im Tomographen muß deshalb eine metallfreie Strahlableitvorrichtung konzipiert werden, mit deren Hilfe der Reizort gewechselt werden kann. Durch die hohen Anforderungen an diese Einrichtung war es bisher nicht möglich MR-kompatibel den Reizort zu wechseln. Ebenso konnte bisher nur am Fuß gereizt werden, da für eine Reizung an der Hand eine Faseroptik nötig wäre. Diese weist jedoch bei der Wellenlänge des CO<sub>2</sub>-Lasers einen zu hohen Leistungsverlust auf, so daß hier die Entwicklung leistungsfähigerer Fasern abgewartet werden muß.

Künftige Entwicklungen sollten eine Kombination der hier vorgestellten Sequenzen und die Einbindung in eine Echtzeitanalyse der Daten zum Ziel haben. Hierzu bieten sich auch die Spiralauslesetechniken [AMA00] an, die durch eine geringere Zahl von Phasenkodierungen die Meßzeit nochmals deutlich reduzieren können. So wird es möglich, schon während der Messung Veränderungen der Reizwahrnehmung beim Probanden festzustellen und darauf mit einer Anpassung des Reizes zu reagieren. Dies wird besonders dann interessant, wenn Untersuchungen an chronisch schmerzkranken Patienten durchgeführt werden, denn es besteht noch großer Aufklärungsbedarf, welche Prozesse zur Chronifizierung beitragen und wie diese beeinflußt werden können. Die fMRT-Techniken stellen durch ihre nicht-invasiven Meßmethoden und die gute räumliche und zeitliche Auflösung ein ideales Werkzeug für die Untersuchung dieser Prozesse dar.



# **Anhang A**

## **Korrelationskarten aus der Simulation**

### **A.1 Er-FLASH**

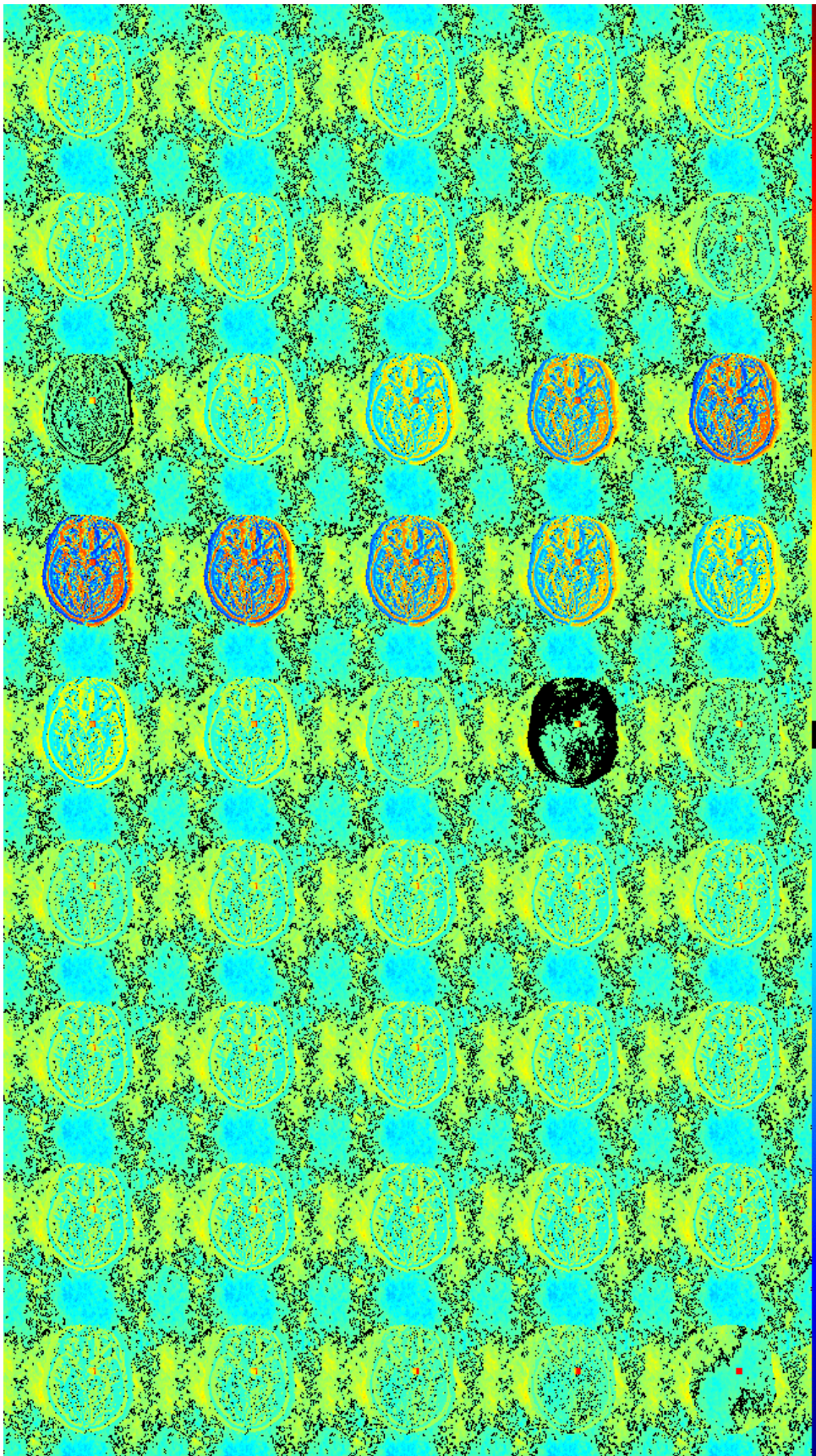


Abb. A.1: Korrelationskarten einer periodischen Bewegung der er-FLASH, die von Karte zu Karte um einen Zeitschritt verschoben wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ .



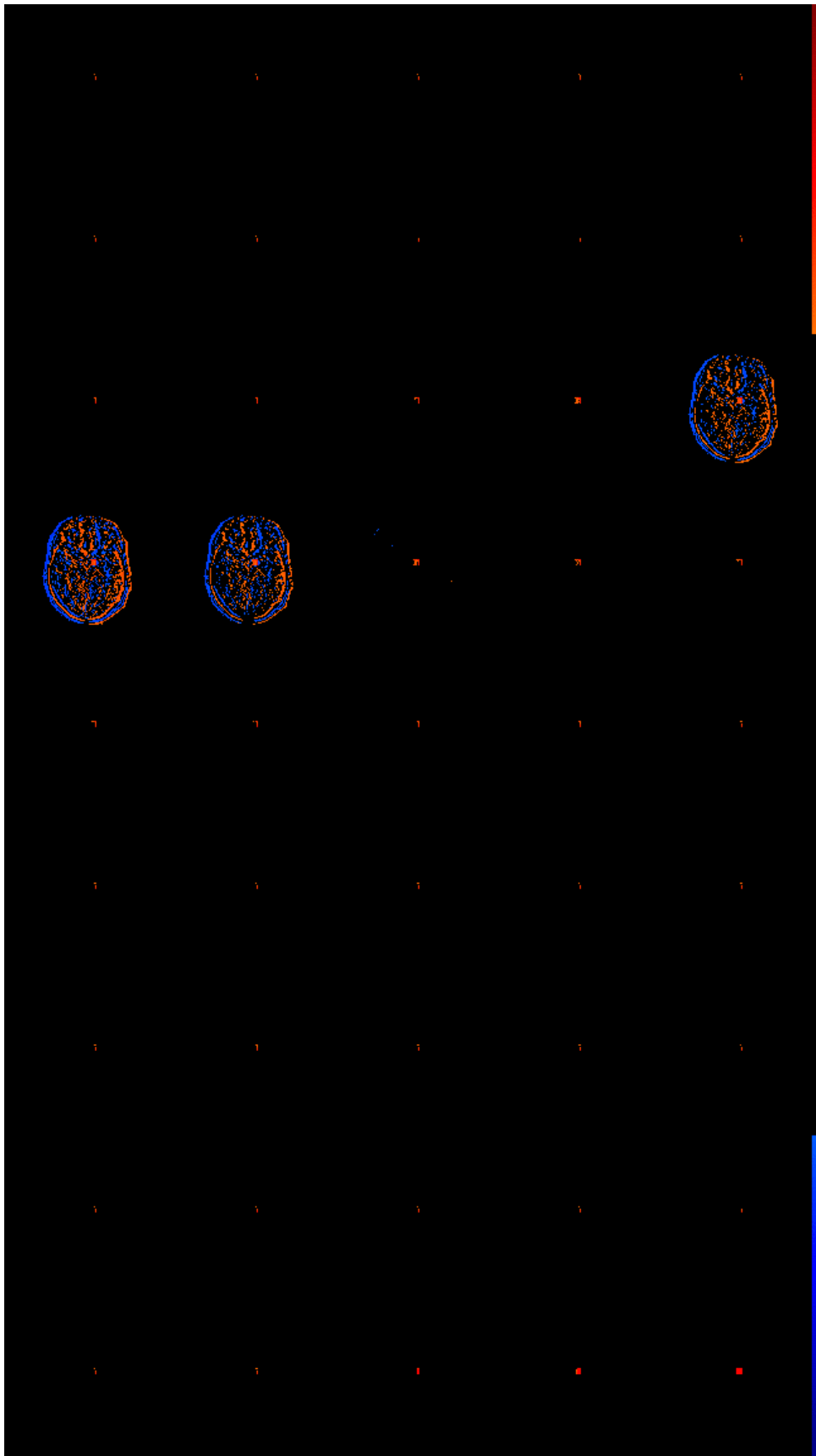


Abb. A.2: Korrelationskarten einer periodischen Bewegung der er-FLASH, die von Karte zu Karte um einen Zeitschritt verschoben wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ .

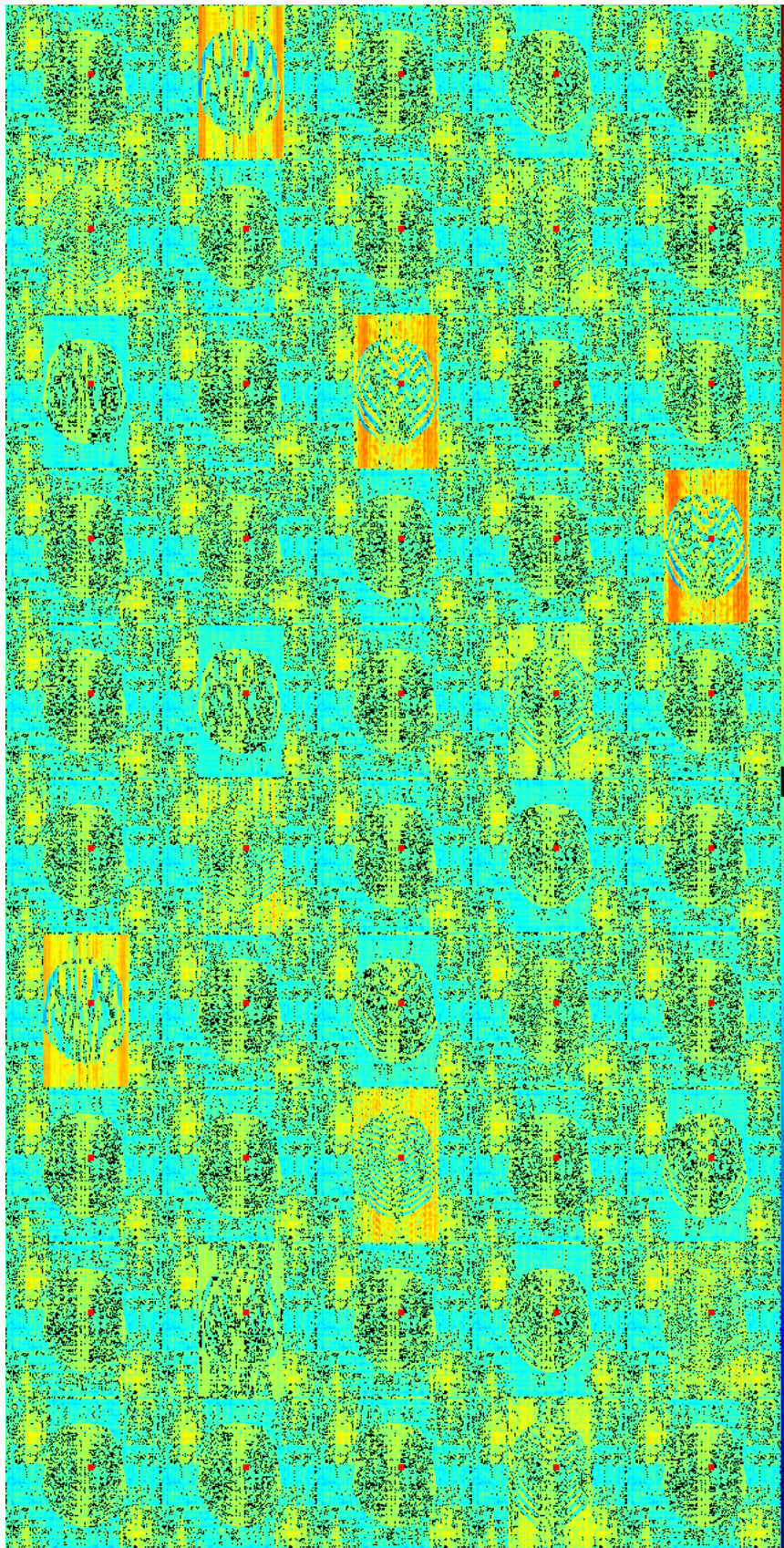


Abb. A.3a: Korrelationskarten einer transienten Bewegung der er-FLASH, die in 100 Schritten variiert wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ . Schritte 1-50.

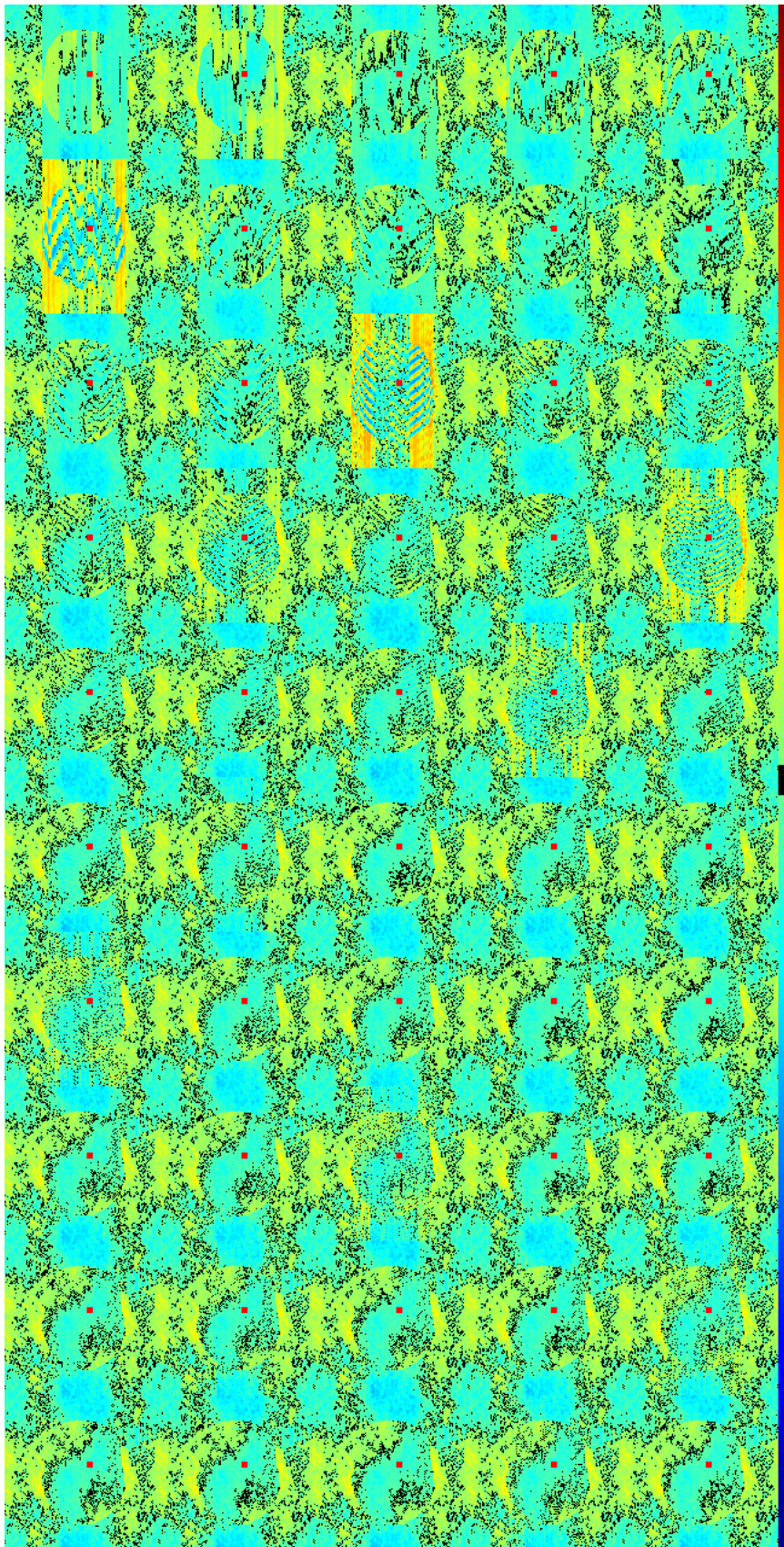


Abb. A.3b: Korrelationskarten einer transienten Bewegung der er-FLASH, die in 100 Schritten variiert wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ . Schritte 51-100.

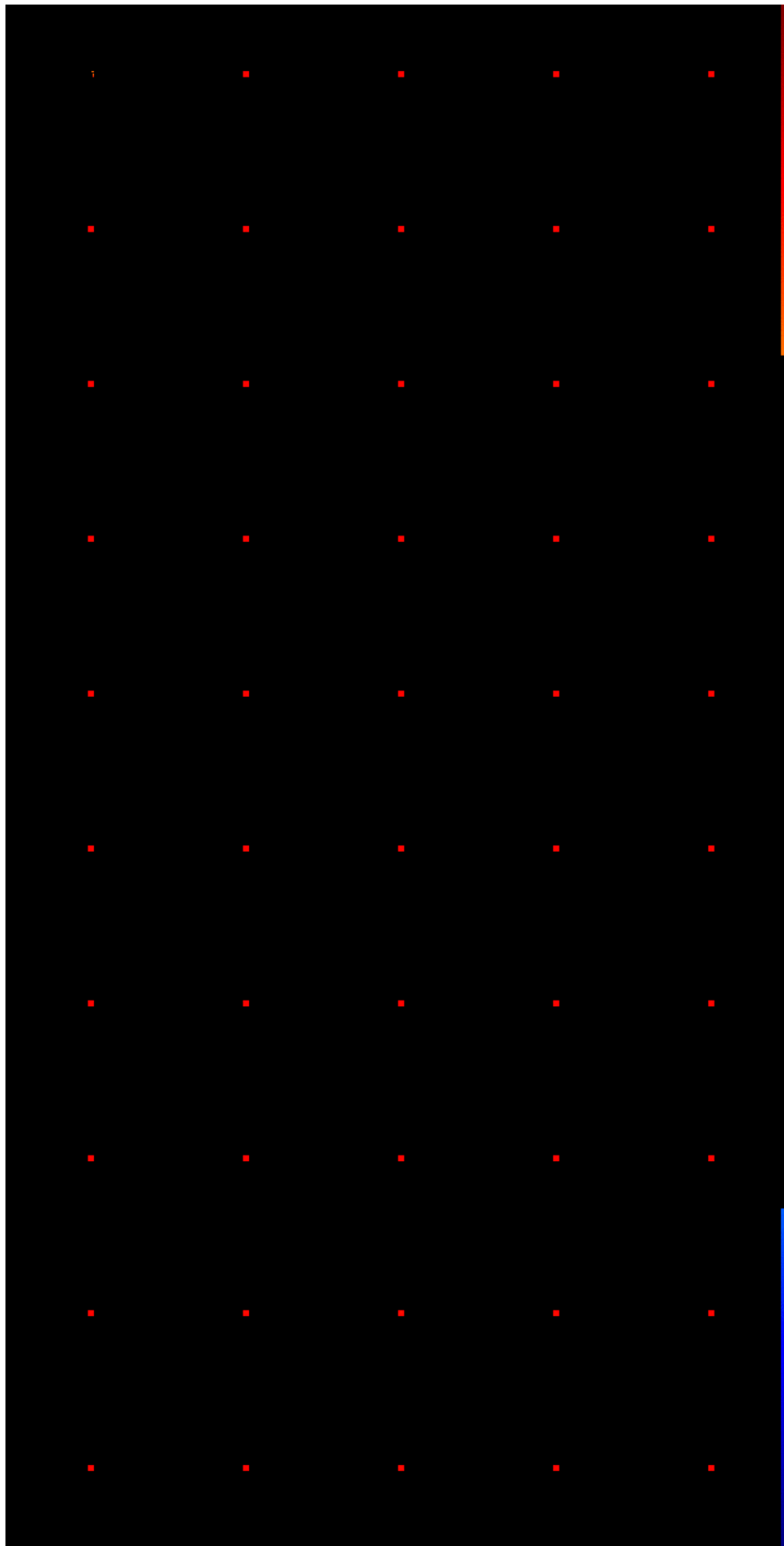


Abb. A.4a: Korrelationskarten einer transienten Bewegung der er-FLASH, die in 100 Schritten variiert wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ . Schritte 1-50.

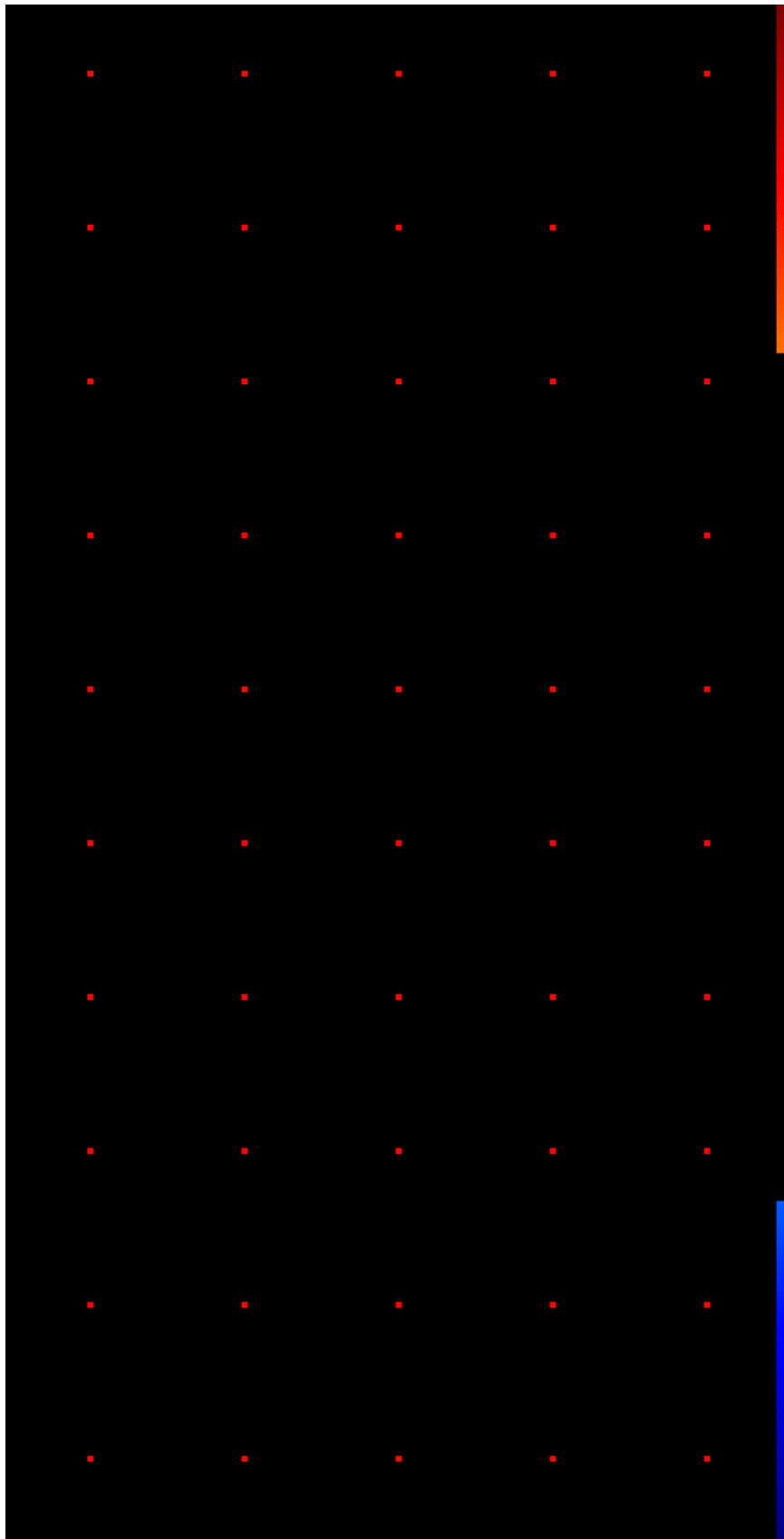


Abb. A.4b: Korrelationskarten einer transienten Bewegung der er-FLASH, die in 100 Schritten variiert wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ . Schritte 51-100.

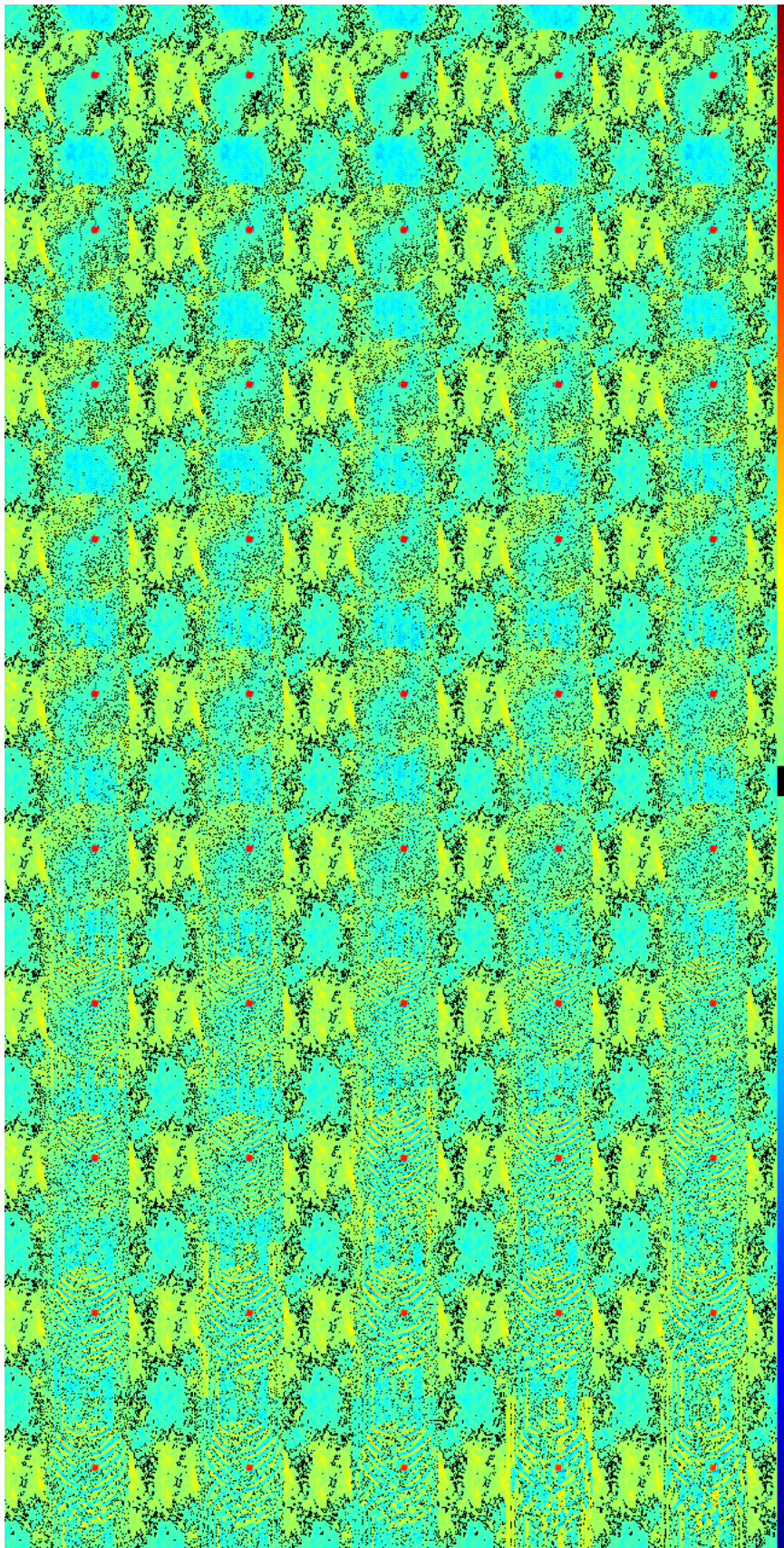


Abb. A.5a: Korrelationskarten einer persistenten Bewegung der er-FLASH, die in 100 Schritten variiert wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ . Schritte 1-50.

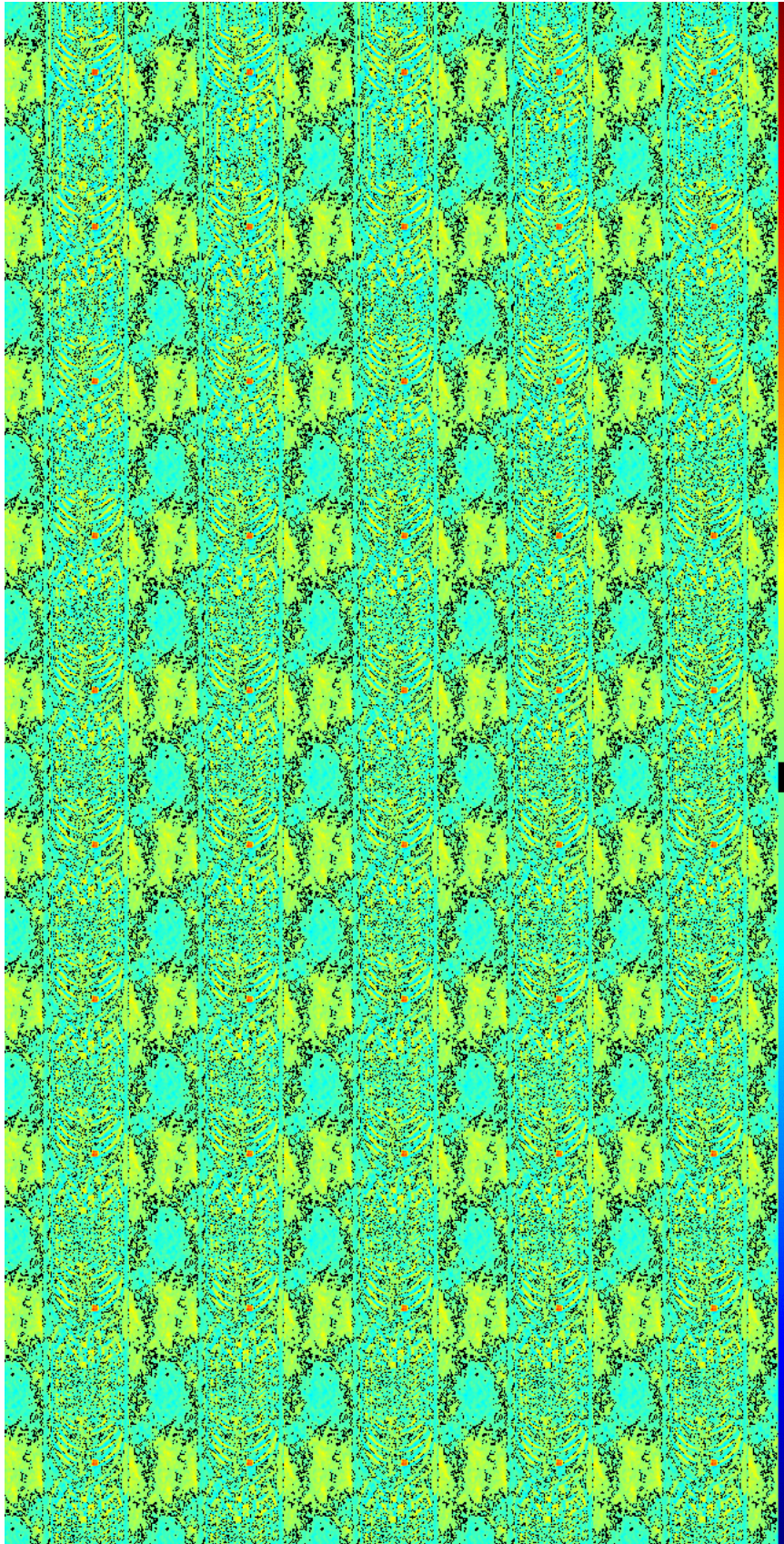


Abb. A.5b: Korrelationskarten einer persistenten Bewegung der er-FLASH, die in 100 Schritten variiert wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ . Schritte 51-100.

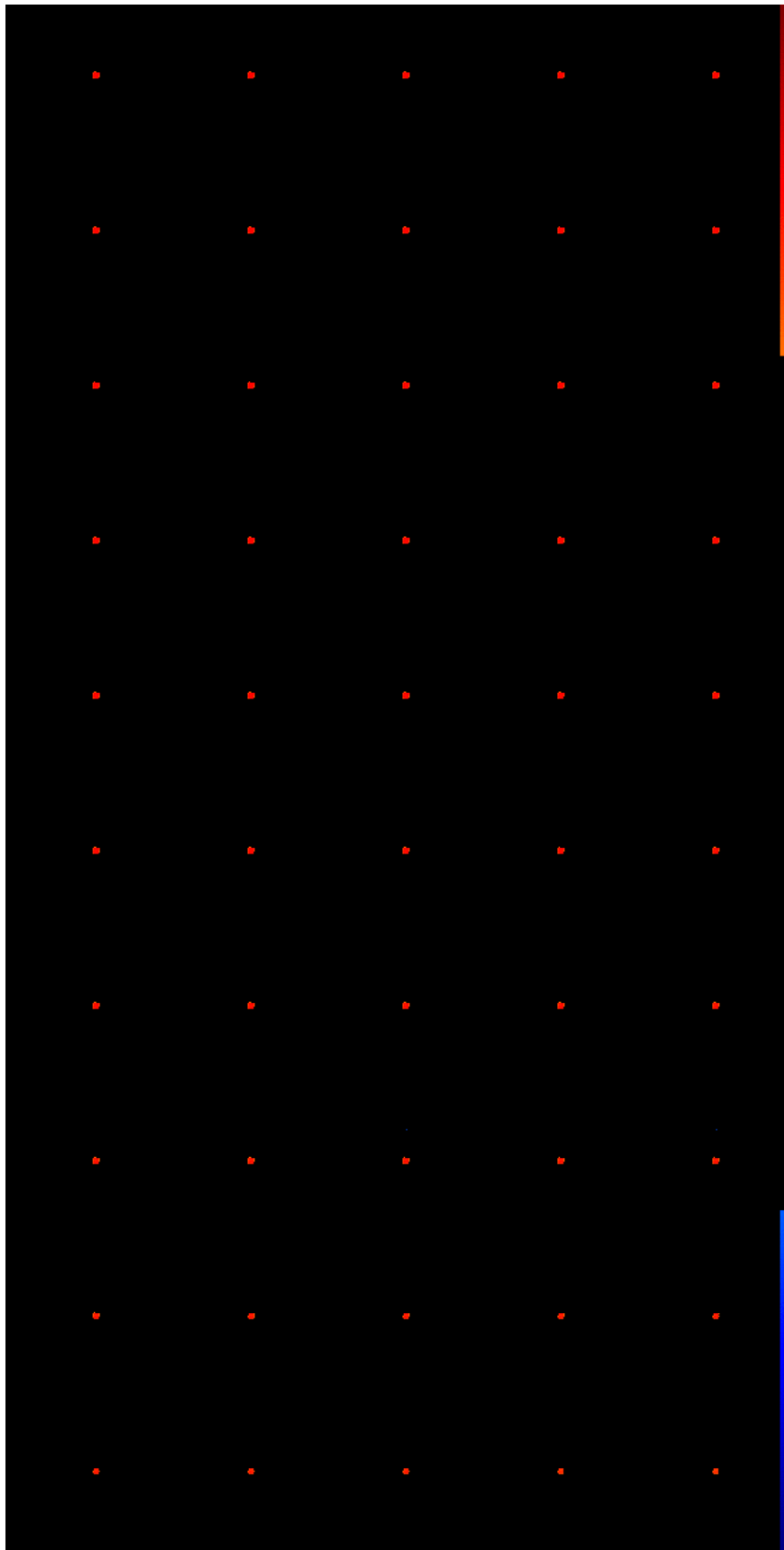


Abb. A.6a: Korrelationskarten einer persistenten Bewegung der er-FLASH, die in 100 Schritten variiert wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ . Schritte 1-50.



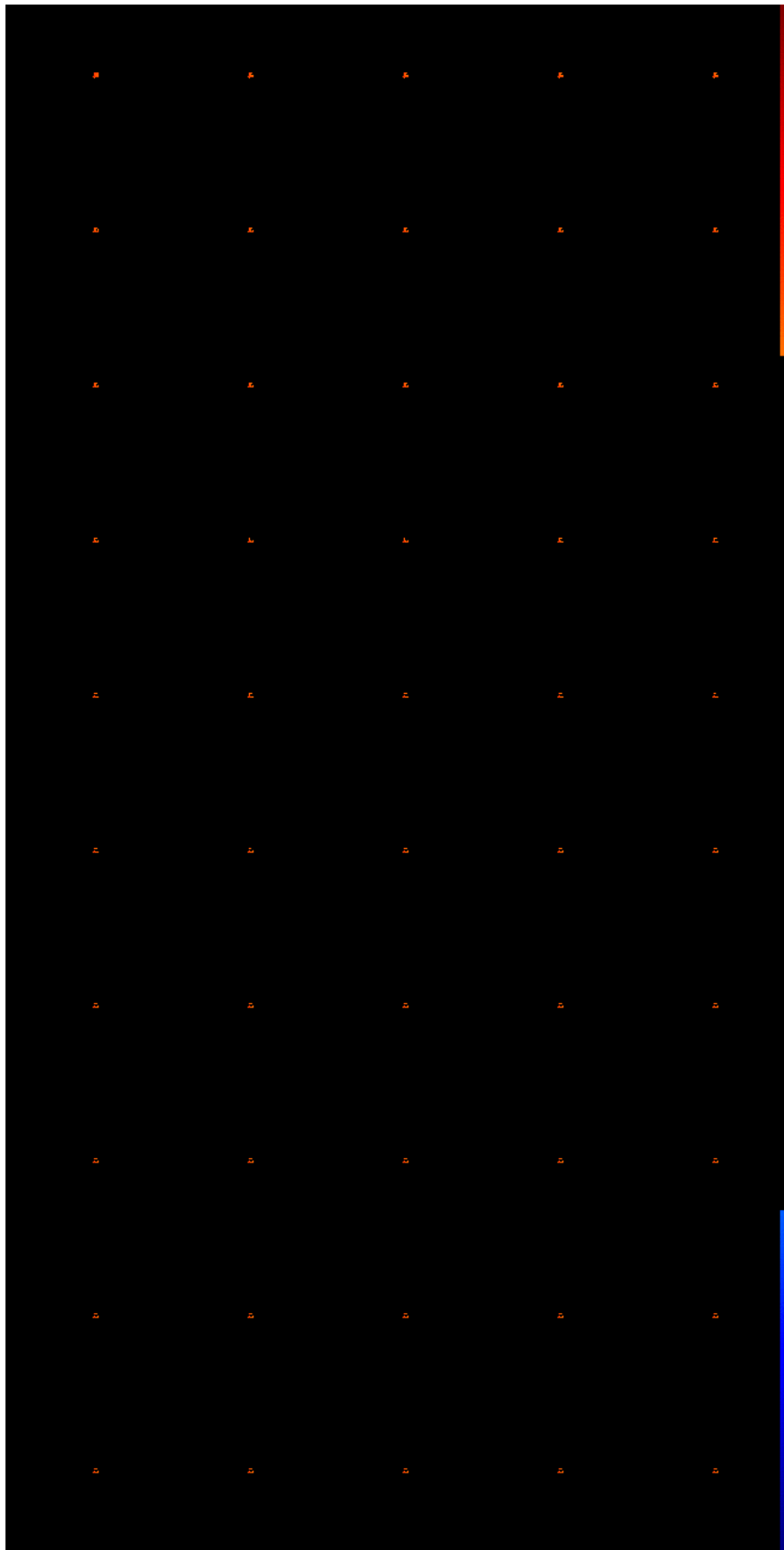


Abb. A.6b: Korrelationskarten einer persistenten Bewegung der er-FLASH, die in 100 Schritten variiert wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ . Schritte 51-100.

## A.2 MD-FLASH

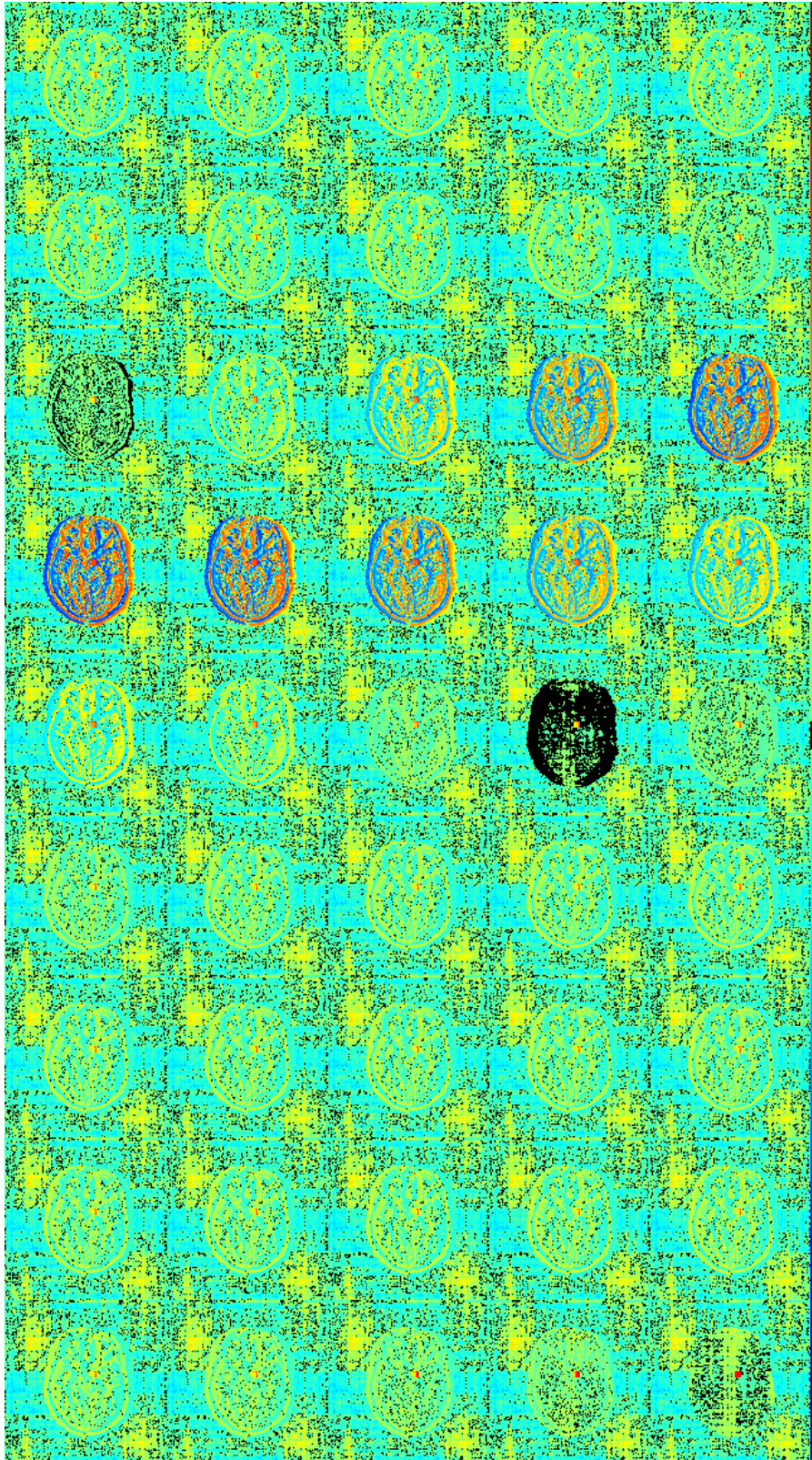


Abb. A.7: Korrelationskarten der MD-FLASH einer periodischen Bewegung, die von Karte zu Karte um einen Zeitschritt verschoben wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ .

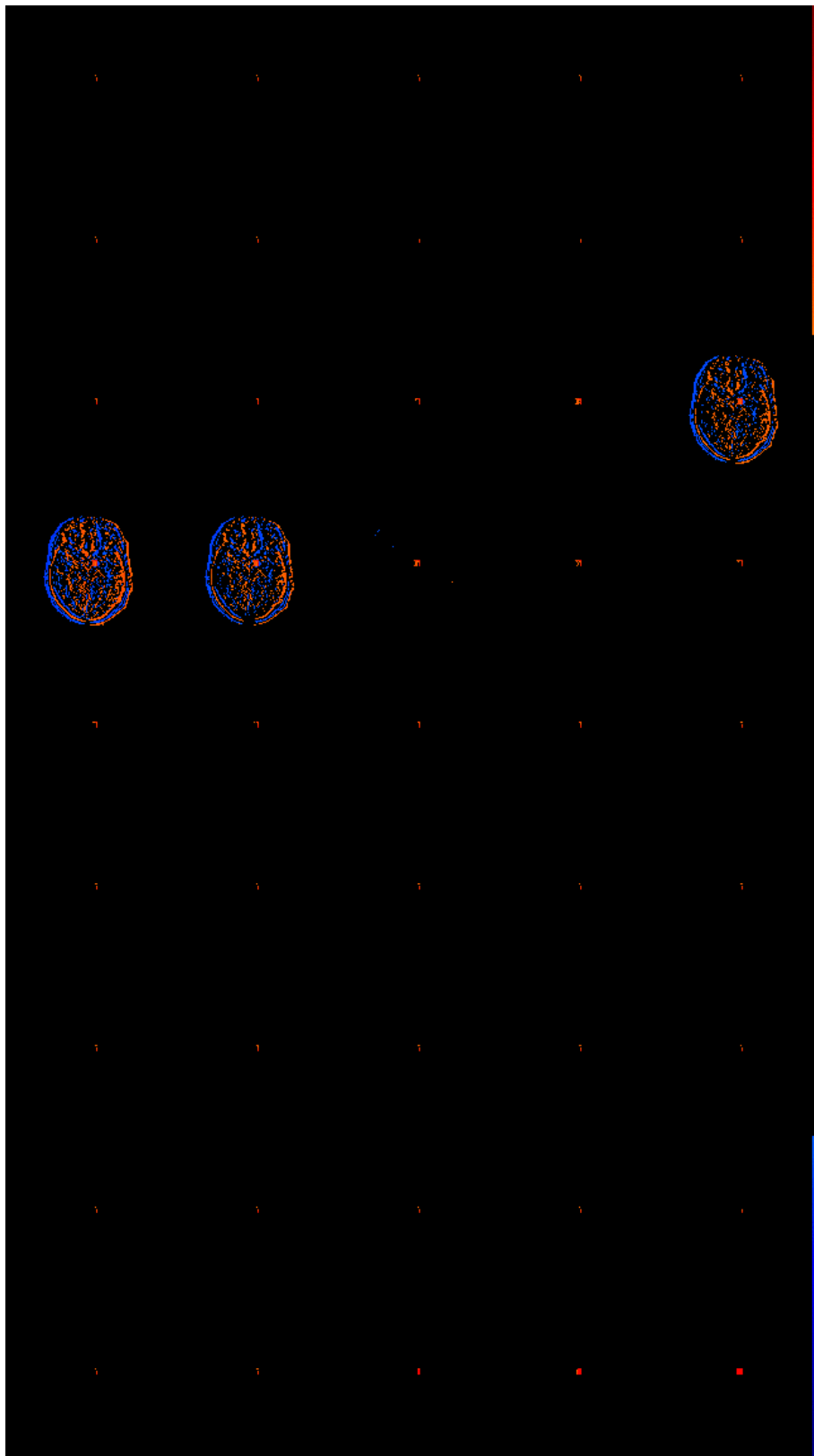


Abb. A.8: Korrelationskarten der MD-FLASH einer periodischen Bewegung, die von Karte zu Karte um einen Zeitschritt verschoben wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ .

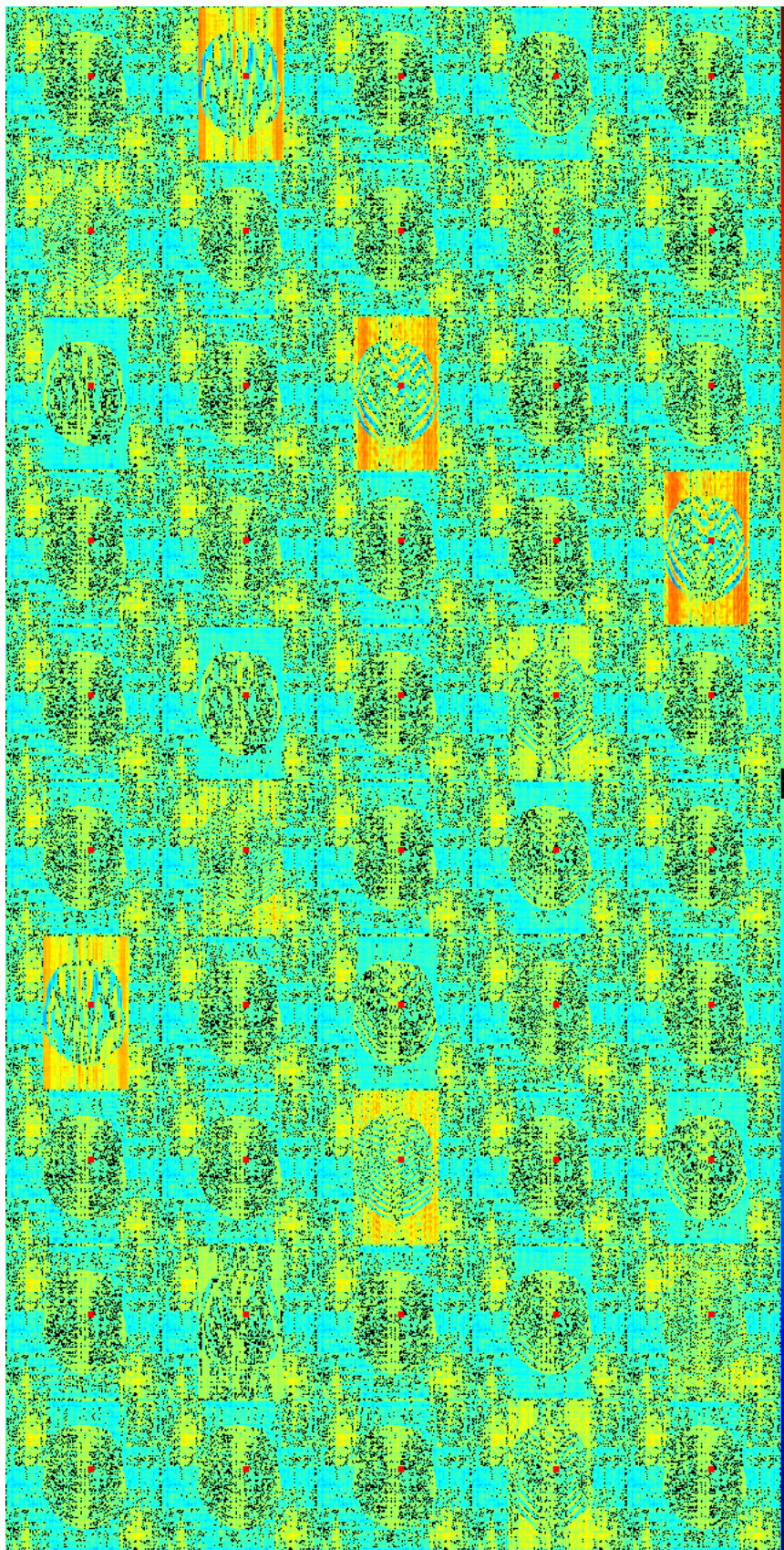


Abb. A.9a: Korrelationskarten der MD-FLASH einer transienten Bewegung, die in 100 Schritten variiert wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ . Schritte 1-50.



Abb. A.9b: Korrelationskarten der MD-FLASH einer transienten Bewegung, die in 100 Schritten variiert wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ . Schritte 51-100.

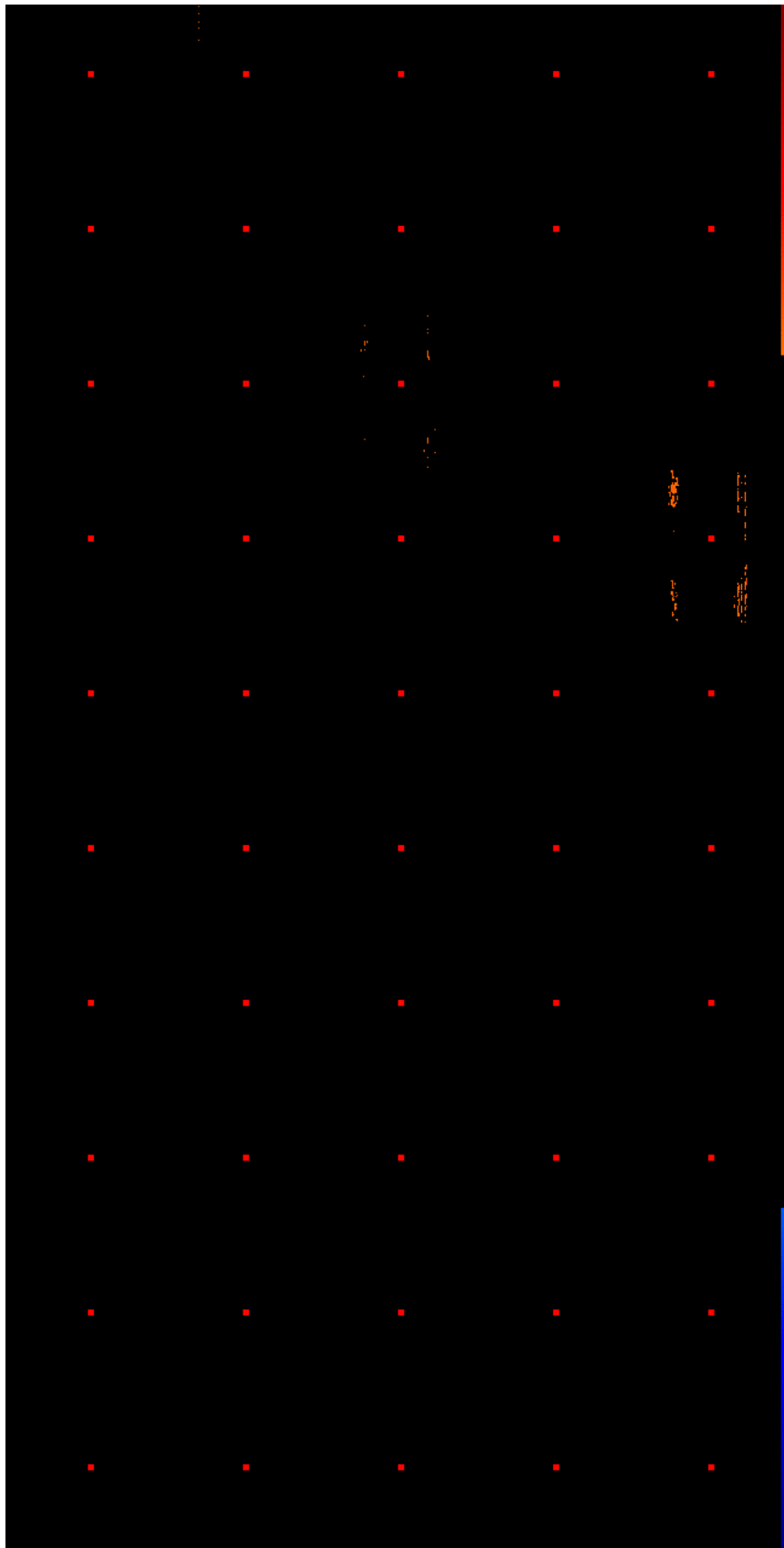


Abb. A.10a: Korrelationskarten der MD-FLASH einer transienten Bewegung, die in 100 Schritten verschoben wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ . Schritte 1-50.

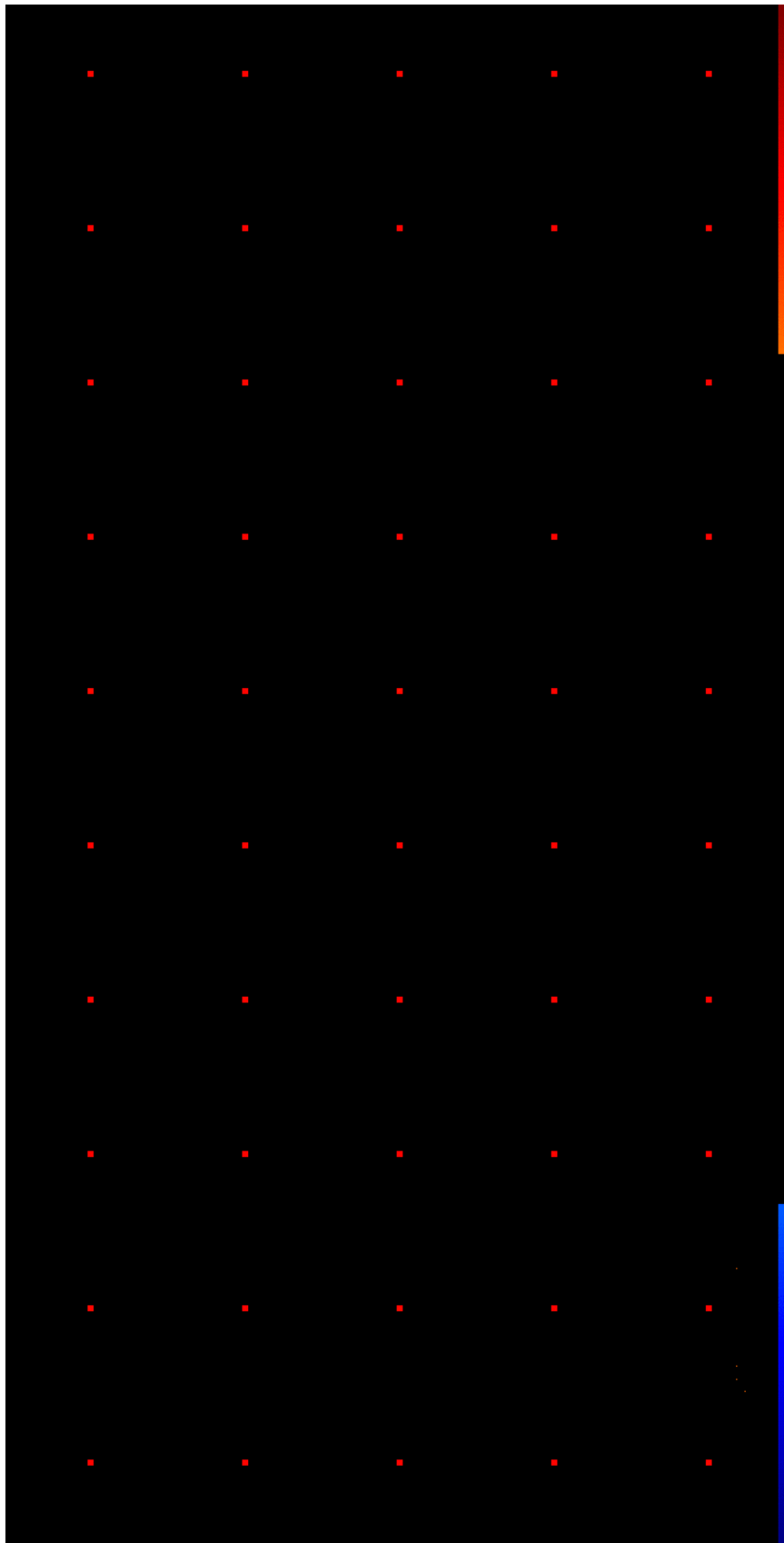


Abb. A.10b: Korrelationskarten der MD-FLASH einer transienten Bewegung, die in 100 Schritten verschoben wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ . Schritte 51-100.

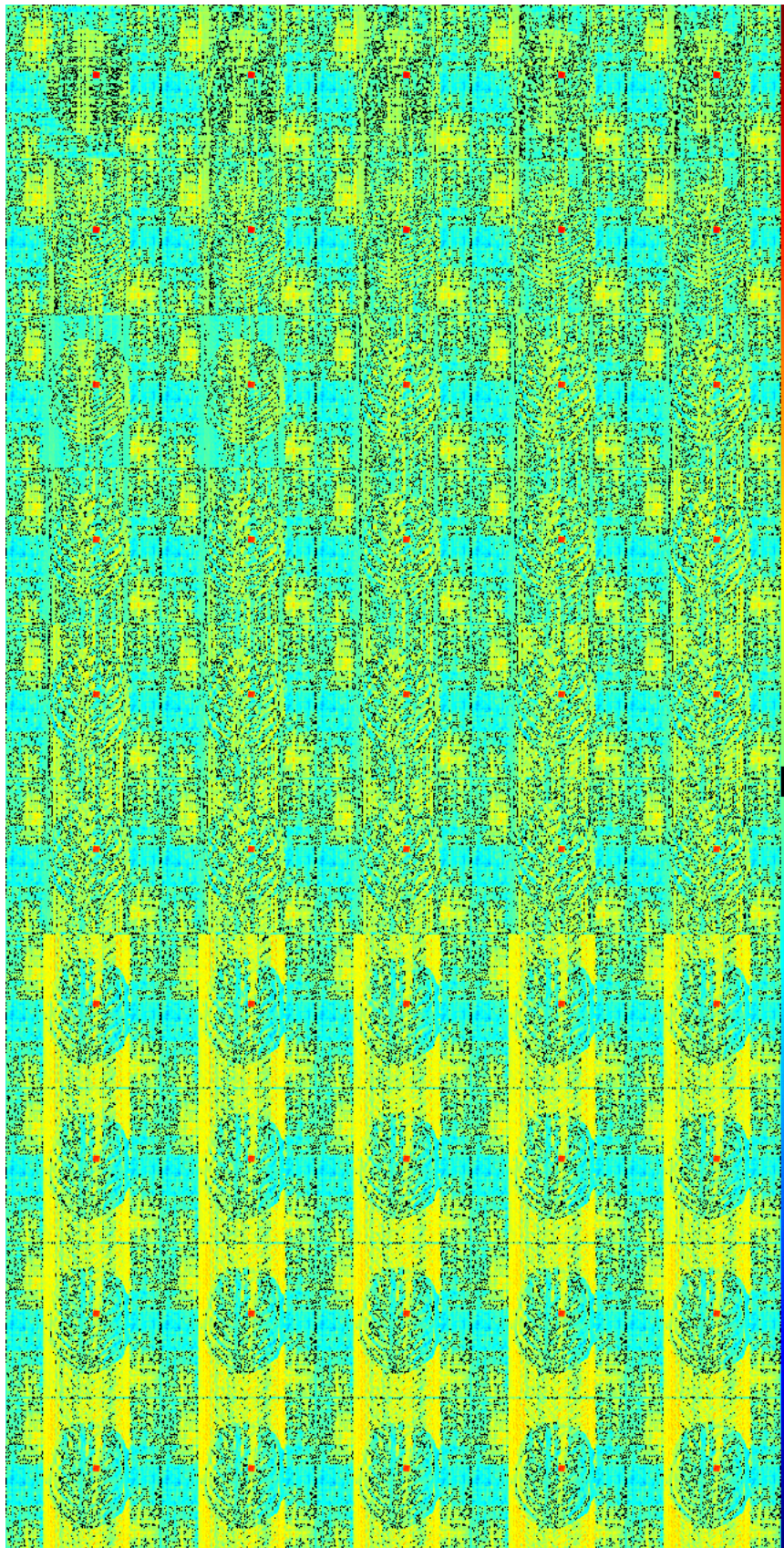


Abb. A.11a: Korrelationskarten der MD-FLASH einer persistenten Bewegung, die in 100 Schritten verschoben wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ . Schritte 1-50.



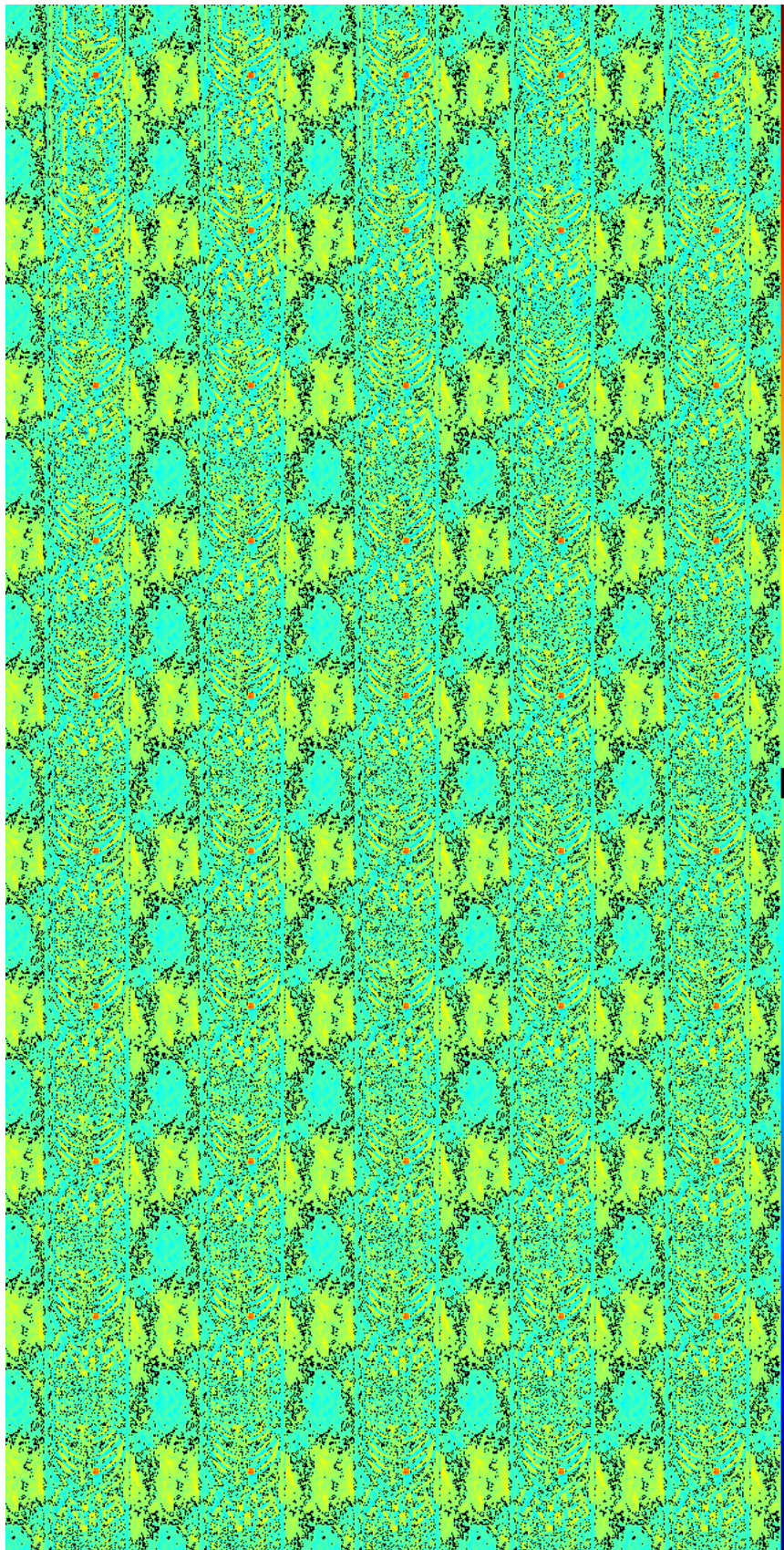


Abb. A.11b: Korrelationskarten der MD-FLASH einer persistenten Bewegung, die in 100 Schritten verschoben wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ . Schritte 51-100.

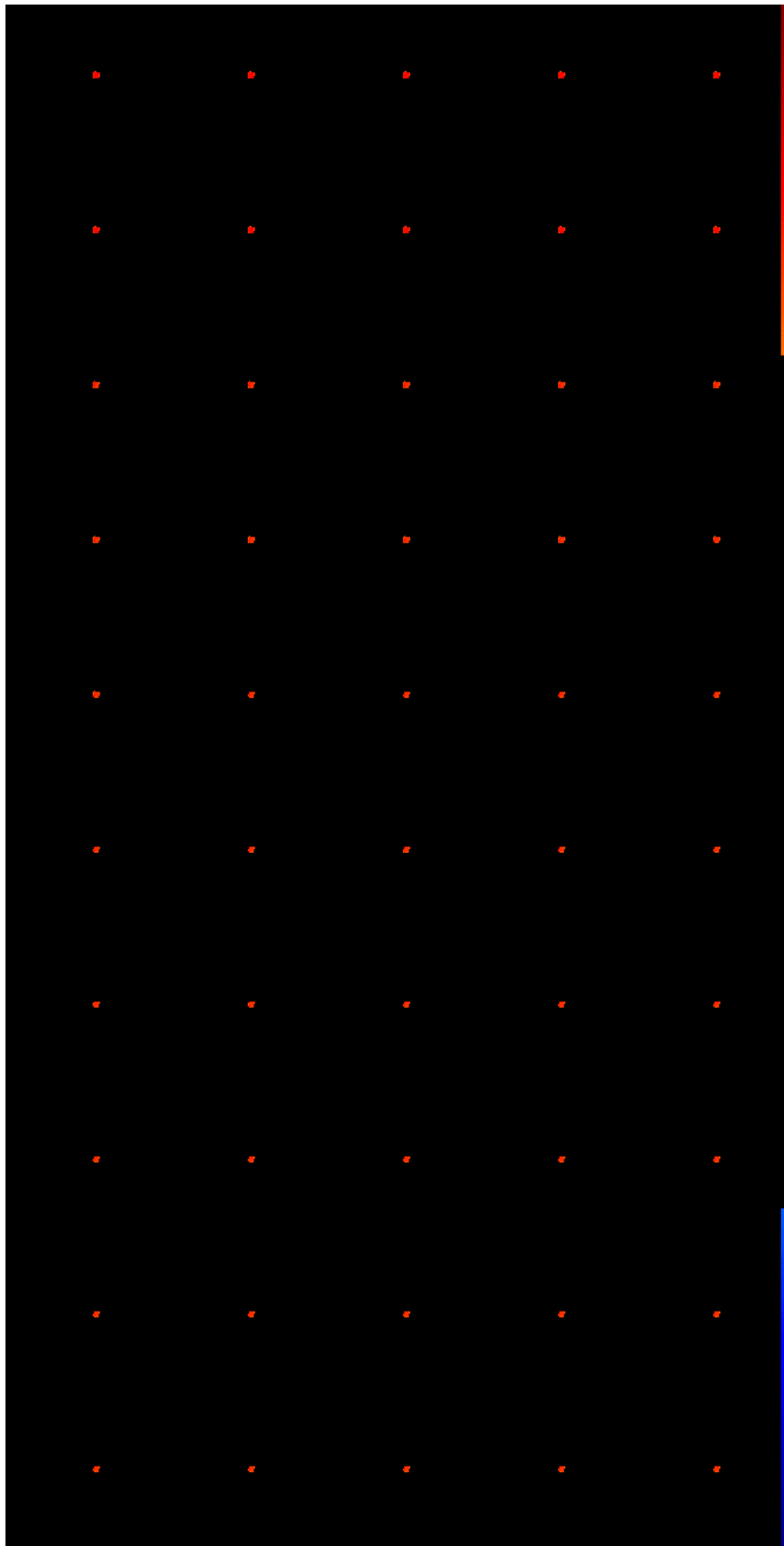


Abb. A.12a: Korrelationskarten der MD-FLASH einer persistenten Bewegung, die in 100 Schritten verschoben wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ . Schritte 1-51.

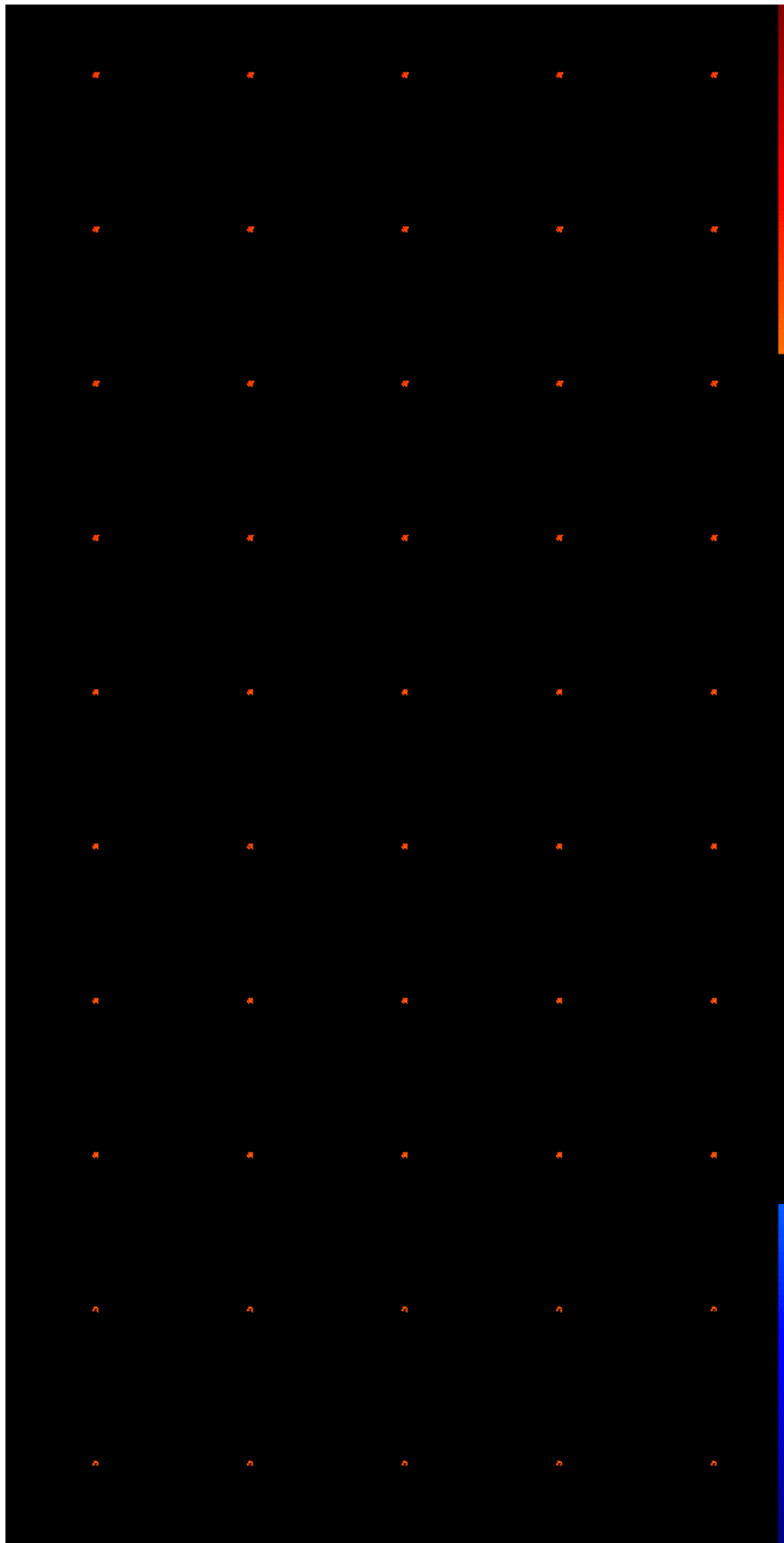


Abb. A.12b: Korrelationskarten der MD-FLASH einer persistenten Bewegung, die in 100 Schritten verschoben wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ . Schritte 51-100.

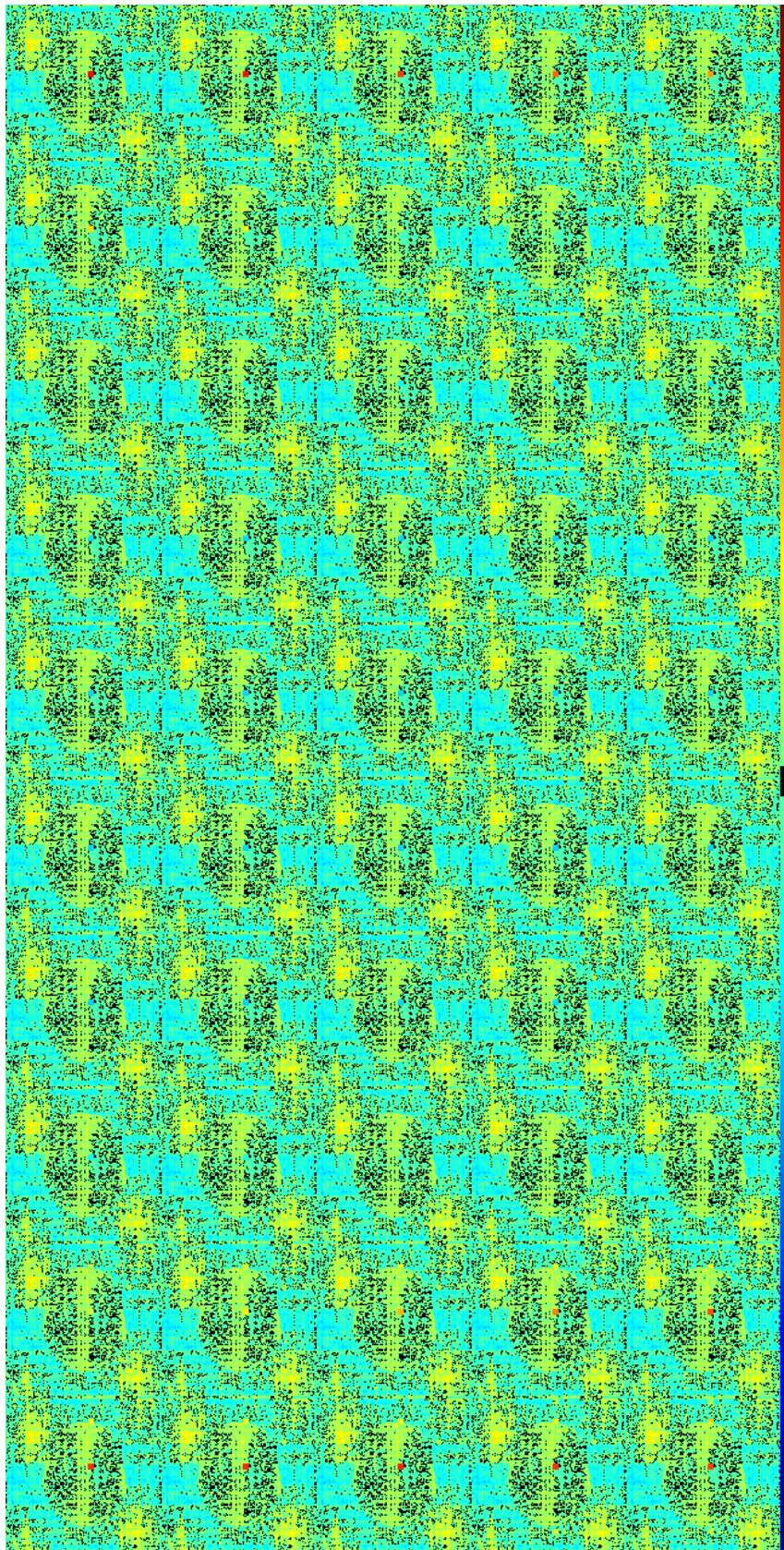


Abb. A.13a: Korrelationskarten einer Drift des BOLD-Effekts gegenüber der Referenzfunktion zu einem bestimmten Zeitpunkt, die von Karte zu Karte um einen Zeitschritt später auftritt. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ . Schritte 1-50.



Abb. A.13b: Korrelationskarten einer Drift des BOLD-Effekts gegenüber der Referenzfunktion zu einem bestimmten Zeitpunkt, die von Karte zu Karte um einen Zeitschritt später auftritt. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ . Schritte 51-100. Die Schritte 101-128 sind nicht gezeigt.

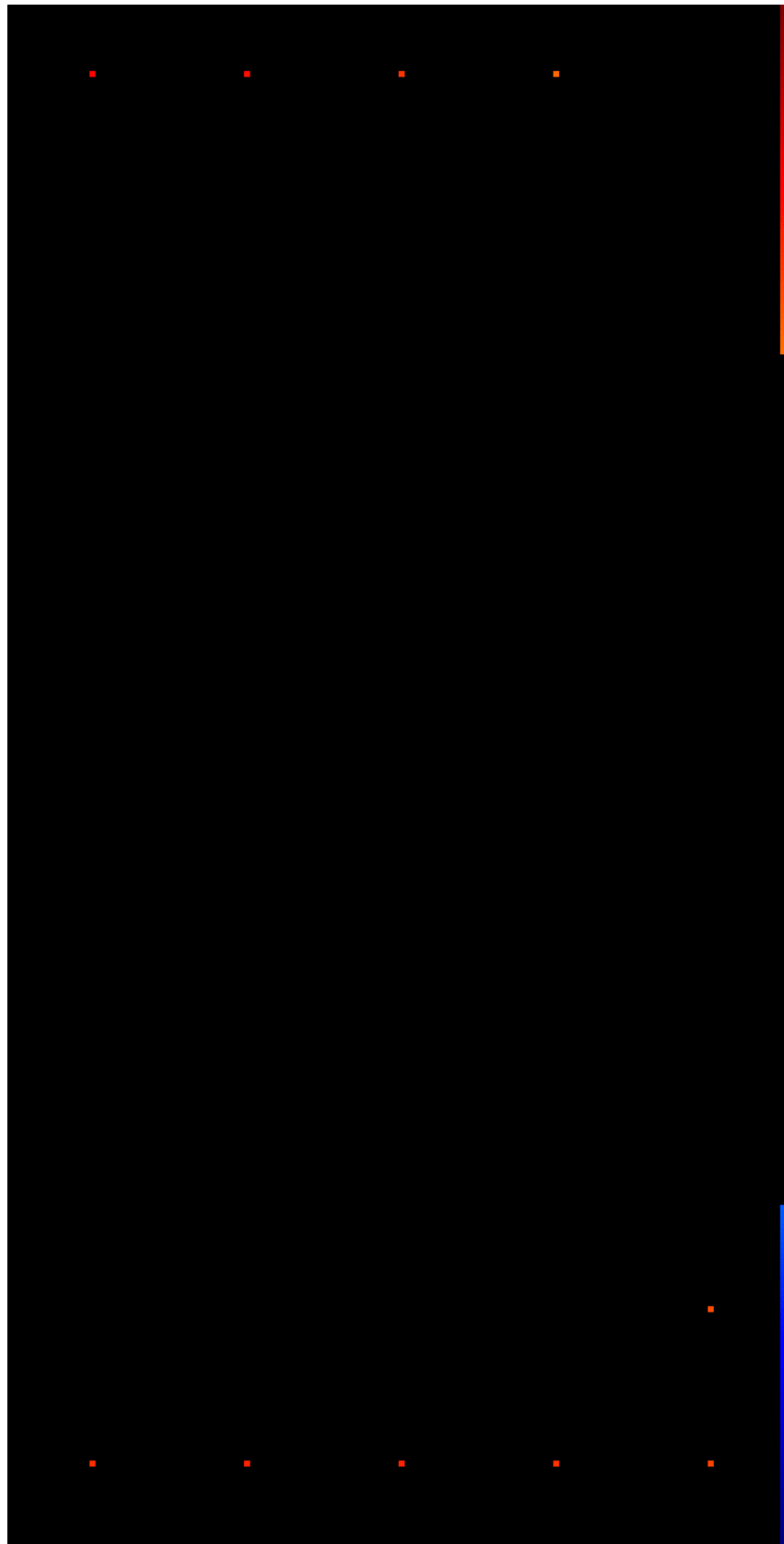


Abb. A.14a: Korrelationskarten einer Drift des BOLD-Effekts gegenüber der Referenzfunktion zu einem bestimmten Zeitpunkt, die von Karte zu Karte um einen Zeitschritt später auftritt. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ . Schritte 1-50.

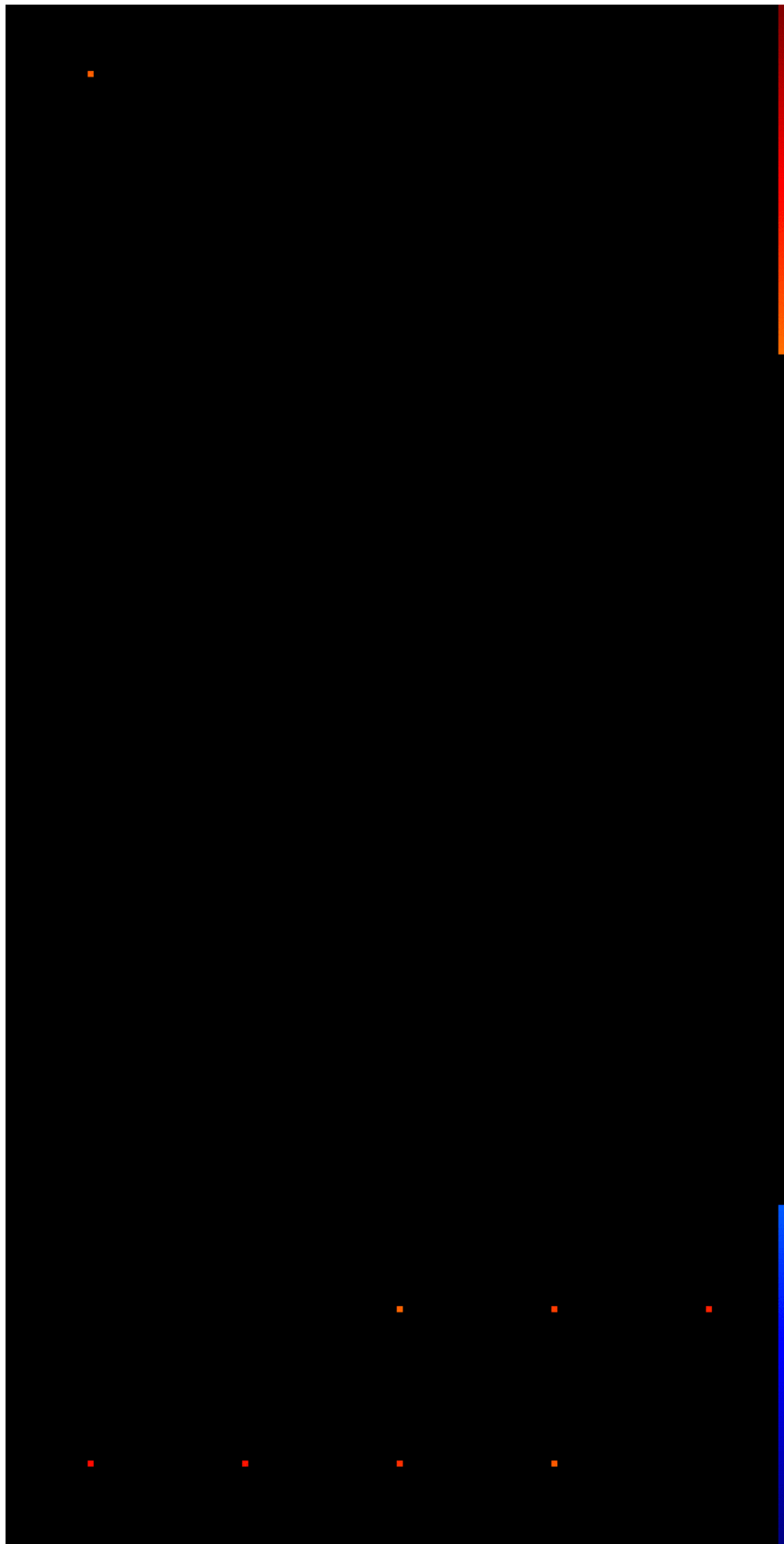


Abb. A.14b: Korrelationskarten einer Drift des BOLD-Effekts gegenüber der Referenzfunktion zu einem bestimmten Zeitpunkt, die von Karte zu Karte um einen Zeitschritt später auftritt. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ . Schritte 51-100. Die Schritte 101-128 sind nicht gezeigt.

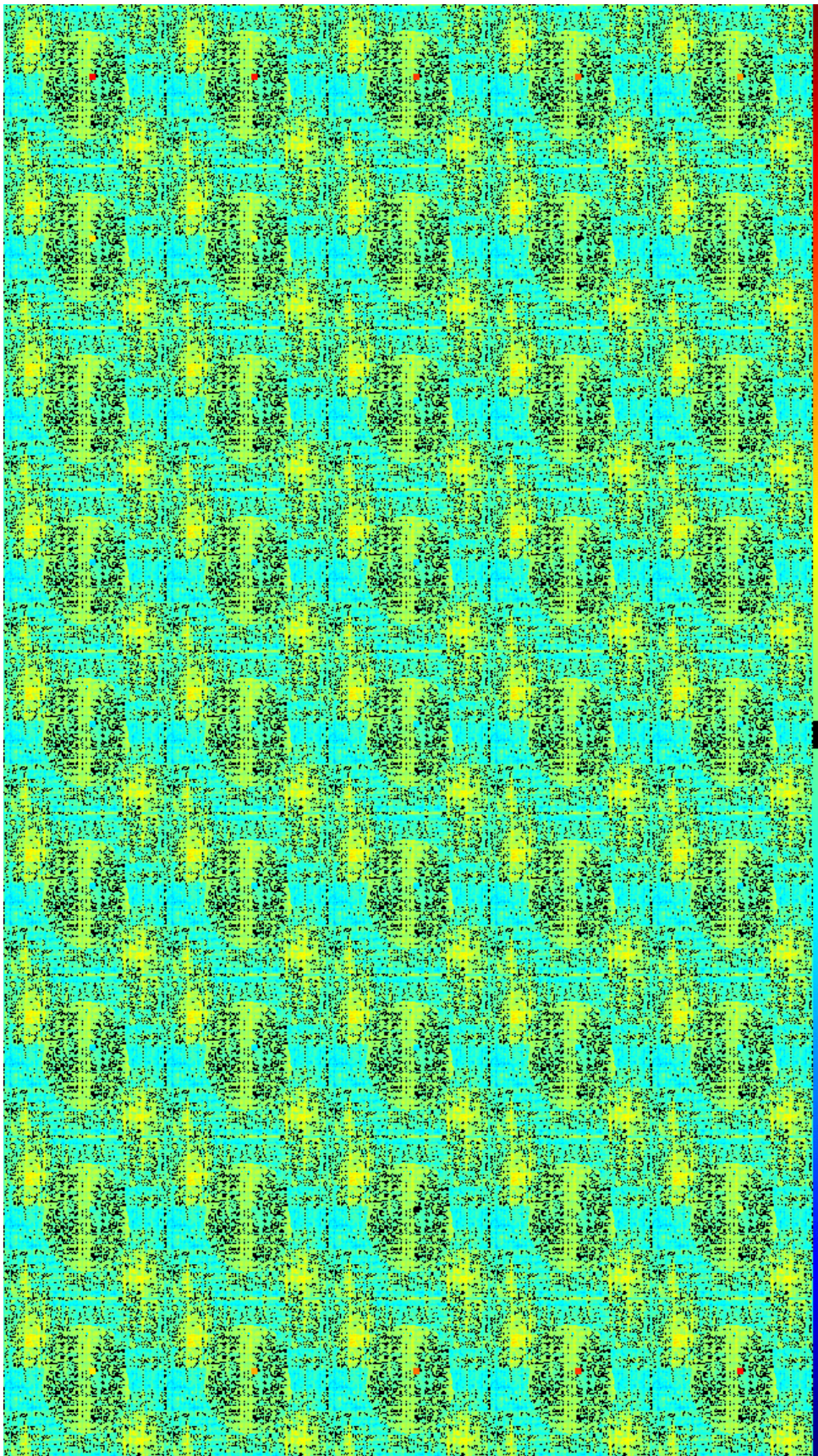


Abb. A.15: Korrelationskarten einer Verschiebung der Referenzfunktion gegenüber dem BOLD-Effekt, die von Karte zu Karte um einen Zeitschritt erhöht wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,02$ .





Abb. A.16: Korrelationskarten einer Verschiebung der Referenzfunktion gegenüber dem BOLD-Effekt, die von Karte zu Karte um einen Zeitschritt erhöht wurde. Schwellwert:  $|cc| \geq 0,7$ .



---

## Anhang B

### Anatomische Abbildungen

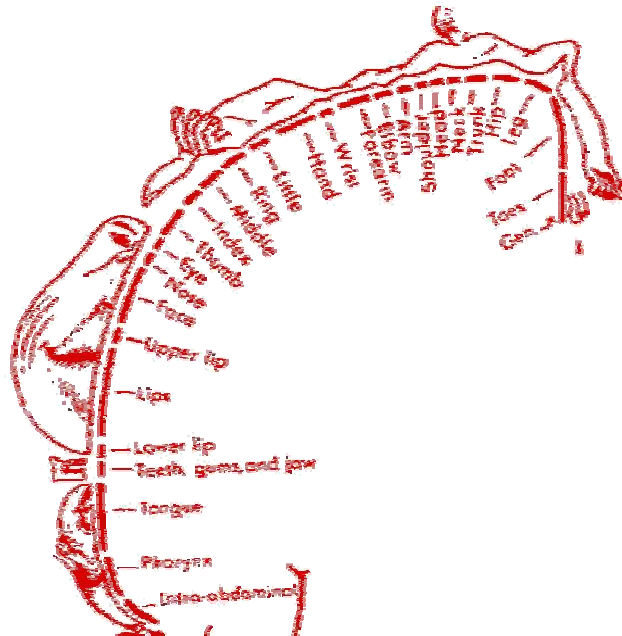


Abb. B.1: Repräsentation der funktionalen motorische Areale auf dem gyrus praecentralis.

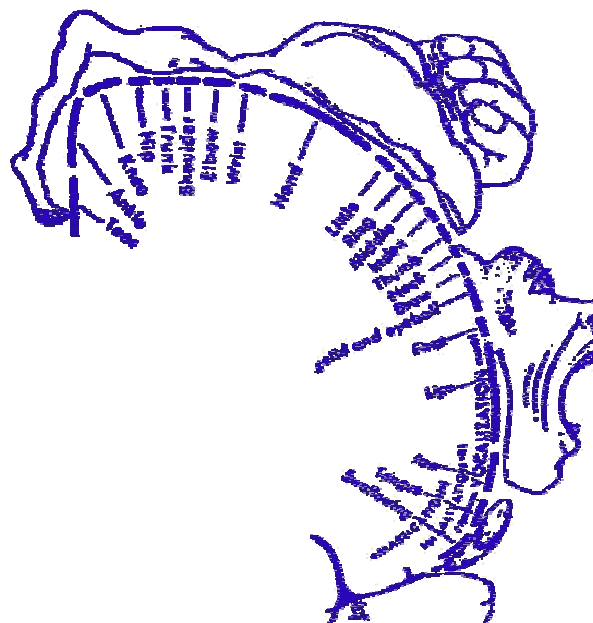
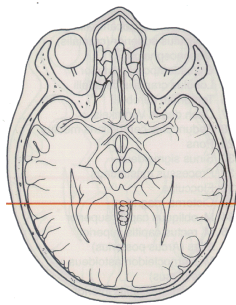
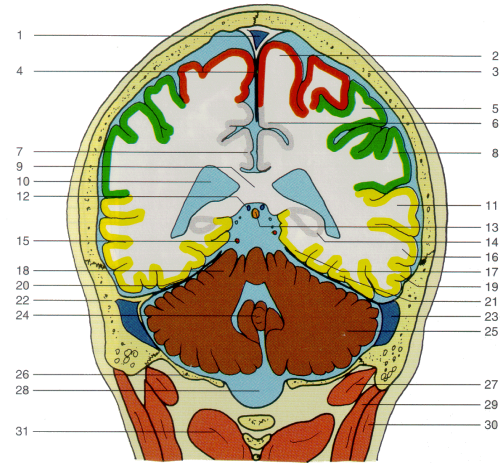
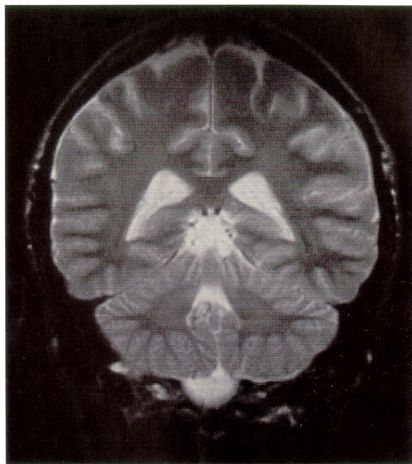


Abb. B.2: Repräsentation der funktionalen sensorischen Areale auf dem gyrus postcentralis.

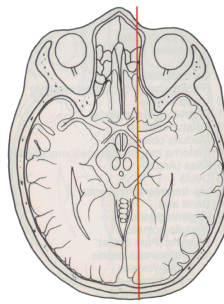
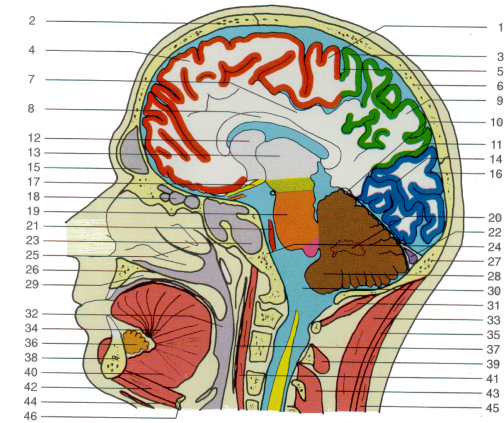
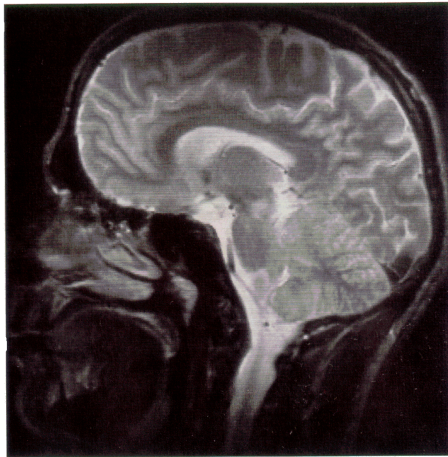
Die Abbildungen B.3 bis B.7 zeigen MR-Schnittbilder und die dort zu erkennenden anatomischen Strukturen ([MÖL93]).



- Frontallappen
- Temporallappen
- Parietallappen
- Zerebellum

- |                               |   |
|-------------------------------|---|
| 1 Sinus sagittalis superior   | 17 Gyrus occipitotemporalis medialis      |
| 2 Gyrus praecentralis         | 18 Lobulus cranialis cerebelli            |
| 3 Os parietale                | 19 Gyrus temporalis inferior              |
| 4 Falx cerebri                | 20 Tentorium cerebelli                    |
| 5 Gyrus postcentralis         | 21 Gyrus occipitotemporalis lateralis     |
| 6 Lobulus paracentralis       | 22 Os temporale                           |
| 7 Gyrus cinguli               | 23 Sinus sigmoides                        |
| 8 Gyrus supramarginalis       | 24 Uvula vermis                           |
| 9 Corpus callosum (Splenum)   | 25 Lobulus caudalis (posterior) cerebelli |
| 10 Seitenventrikel (Trigonum) | 26 Os occipitale                          |
| 11 Gyrus temporalis superior  | 27 M. obliquus capitis superior           |
| 12 V. cerebri interna         | 28 Cisterna magna (cerebellomedullaris)   |
| 13 Epiphyse                   | 29 M. longissimus capitis                 |
| 14 Hippocampus                | 30 M. splenius capitis                    |
| 15 A. cerebelli superior      | 31 M. obliquus capitis inferior           |
| 16 Gyrus temporalis medius    |   |

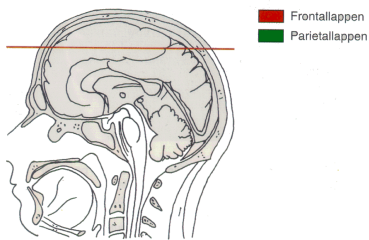
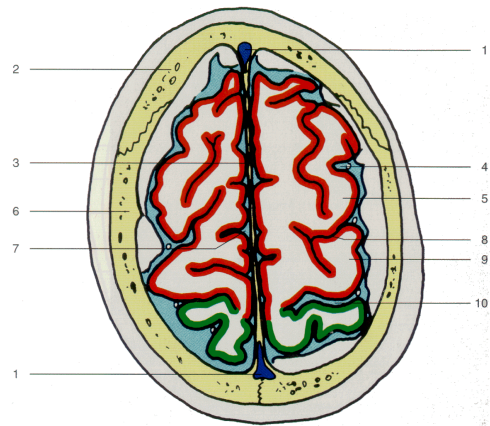
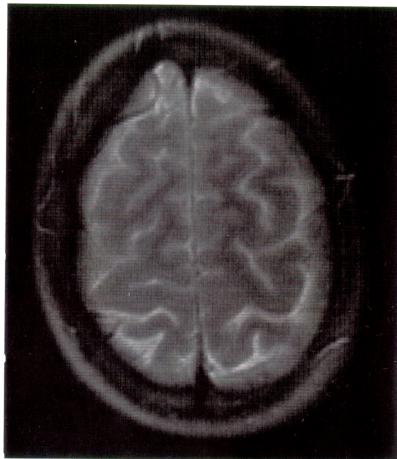
Abb. B.3: Coronarschnitt zwischen gyrus prae- und postcentralis.



- Frontallappen
- Parietallappen
- Okzipitallappen
- Zerebellum
- Mesencephalon
- Pons
- Medulla oblongata

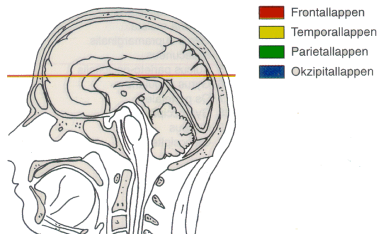
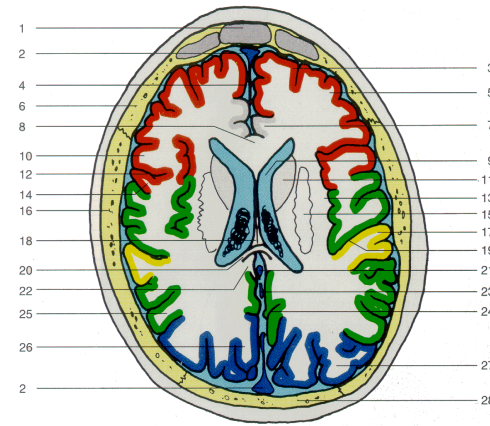
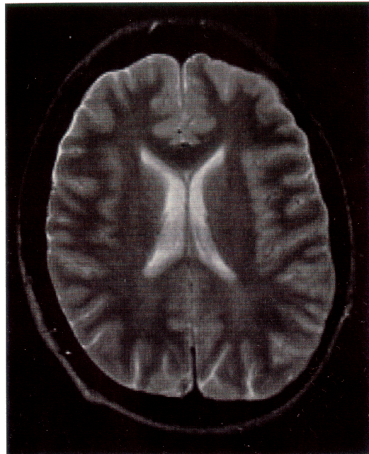
- |                               |   |
|-------------------------------|---|
| 1 Gyrus praecentralis         | 25 Conchae nasales (media und inferior) |
| 2 Os frontale                 | 26 Maxilla                              |
| 3 Gyrus postcentralis         | 27 Os occipitale                        |
| 4 Gyrus frontalis superior    | 28 Tonsilla cerebelli                   |
| 5 Sulcus centralis            | 29 Palatum durum                        |
| 6 Os parietale                | 30 Cisterna magna (cerebellomedullaris) |
| 7 Cingulum                    | 31 M. rectus capitis posterior minor    |
| 8 Corpus callosum (Truncus)   | 32 Pharynx (Pars oralis)                |
| 9 Praecuneus                  | 33 M. semispinalis capitis              |
| 10 Tentorium cerebelli        | 34 M. genioglossus                      |
| 11 Sulcus parieto-occipitalis | 35 M. splenius capitis                  |
| 12 Nucleus caudatus           | 36 Glandula sublingualis                |
| 13 Thalamus                   | 37 M. constrictor pharyngis             |
| 14 Sulcus calcarinus          | 38 Mandibula (Corpus)                   |
| 15 Sinus frontalis            | 39 M. rectus capitis posterior major    |
| 16 Gyri occipitales           | 40 M. hyoglossus                        |
| 17 N. opticus                 | 41 M. longus capitis                    |
| 18 Cellulae ethmoidales       | 42 M. geniohyoideus                     |
| 19 Pons                       | 43 M. semispinalis cervicis             |
| 20 Nucleus dentatus           | 44 M. mylohyoideus                      |
| 21 A. basilaris               | 45 M. trapezius                         |
| 22 Sinus transversus          | 46 Os hyoideum                          |
| 23 Sinus sphenoidalis         |   |
| 24 Clivus                     |   |

Abb. B.4: Sagittalschnitt.



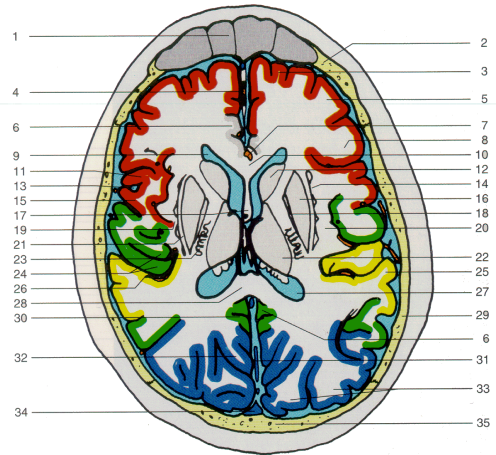
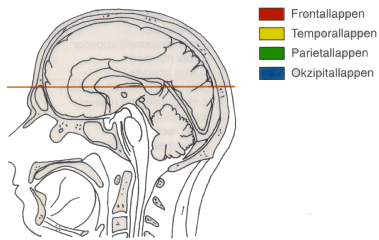
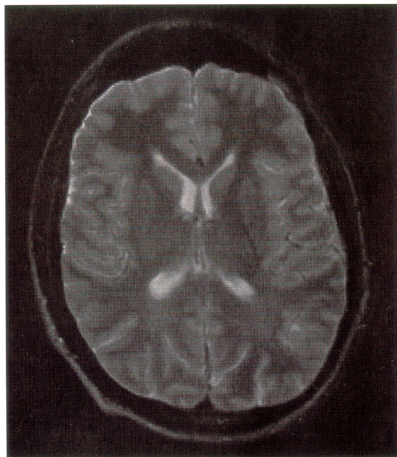
- |                             |                                   |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| 1 Sinus sagittalis superior | 6 Os parietale                    |
| 2 Os frontale               | 7 Fissura longitudinalis superior |
| 3 Falx cerebri              | 8 Sulcus centralis                |
| 4 Sulcus praecentralis      | 9 Gyrus postcentralis             |
| 5 Gyrus praecentralis       | 10 Sulcus postcentralis           |

Abb. B.5: Transversalschnitt in Höhe der motorischen und sensorischen Handareale.



- |                                 |                               |
|---------------------------------|-------------------------------|
| 1 Sinus frontalis               | 15 Corona radiata             |
| 2 Sinus sagittalis superior     | 16 Os parietale               |
| 3 Gyrus frontalis superior      | 17 Gyrus temporalis superior  |
| 4 Falx cerebri                  | 18 Fornix (Körper)            |
| 5 Gyrus frontalis medius        | 19 Sulcus lateralis           |
| 6 Os frontale                   | 20 Corpus callosum (Splenum)  |
| 7 Gyrus cinguli                 | 21 V. magna cerebri (Galeni)  |
| 8 Corpus callosum               | 22 Gyrus cinguli              |
| 9 Seitenventrikel (Frontalhorn) | 23 Sinus rectus               |
| 10 Gyrus praecentralis          | 24 Sulcus parieto-occipitalis |
| 11 Caput (nuclei caudati)       | 25 Gyrus angularis            |
| 12 Sulcus centralis             | 26 Cuneus                     |
| 13 Insula                       | 27 Gyri occipitales           |
| 14 Gyrus postcentralis          | 28 Os occipitale              |

Abb. B.6: Transversalschnitt in Höhe der Insularegion.



- |  |                                |
|--|--------------------------------|
| 1 Sinus frontalis                      | 18 Pallidum                    |
| 2 Os frontale                          | 19 Capsula extrema             |
| 3 Gyrus frontalis superior             | 20 Insula                      |
| 4 Fals cerebri (Interhemisphärenspalt) | 21 Capsula externa             |
| 5 Gyrus frontalis medius               | 22 Thalamus                    |
| 6 Gyrus cinguli                        | 23 Capsula interna             |
| 7 A. pericallosa                       | 24 Gyrus temporales transversi |
| 8 Gyrus frontalis inferior             | 25 Gyrus temporalis superior   |
| 9 Seitenventrikel (Vorderhorn)         | 26 Sulcus lateralis            |
| 10 Corpus callosum (Genu)              | 27 Seitenventrikel (Trigonum)  |
| 11 Gyrus präcentralis                  | 28 Corpus callosum (Splenum)   |
| 12 Nucleus caudatus (Caput)            | 29 Os parietale                |
| 13 Sulcus centralis                    | 30 Sulcus parieto-occipitalis  |
| 14 Claustrum                           | 31 Sinus rectus                |
| 15 Gyrus postcentralis                 | 32 Cuneus                      |
| 16 Putamen                             | 33 Gyri occipitales            |
| 17 Septum pellucidum                   | 34 Sinus sagittalis superior   |

Abb. B.7: Transversalschnitt in Höhe des somatosensorischen Areals S2 und der Thalamikerne.

---

# Anhang C

## Technische Daten

### C.1 Kernspintomograph

#### Magnetom Vision plus

**Hersteller:** Siemens AG, Medizinische Technik, Erlangen;

#### Magnet:

- Nominelle Feldstärke: 1,4938 T (active shielded);
- Homogenität: 5 ppm für eine Kugel mit 50 cm Durchmesser;
- Feldstabilität: < 0,1 ppm pro Stunde;
- Kryo-System: flüssiges Helium (4,2 K) in einem geschlossenen Kreislauf;
- Gewicht: 5,58 Tonnen
- Bohrung: Länge: 229 cm, Durchmesser: 100 cm;
- Effektiver Durchmesser: 55 cm (Verringerung des Durchmessers aufgrund von Shim-Ein-schub, Gradientensystem und Körperresonator);
- Shim-System: passiv (Metallplatten) und aktiv (12 einzeln ansteuerbare Shimkanäle).

#### Gradientensystem:

- Gradientenspulen in  $x$ -,  $y$ - und  $z$ -Richtung;
- Schaltzeit: 25  $\mu$ s pro mT/m;
- Maximale Gradientenfeldstärke: 25 mT/m  $\pm$  2%
- Auflösung: 16 bit;
- Spulentyp: AS (active shielded) Spule;
- Linearität: RMS Definition innerhalb 45 cm - Kugel: 1% für  $x$ ,  $y$ ; 0,7% für  $z$ ;

#### EPI-Gradientenbooster:

- Minimale Gradientenanstiegszeit: 260  $\mu$ s auf 25 mT/m für sinusförmige Rampen;

### **Hochfrequenzsystem:**

- Frequenz: 63,6 MHz;

#### *Sender:*

- Auflösung: 12 bit (2x);
- Spitzenleistung (nominell): 15 kW;
- Tastverhältnis: Gating < 30%; HF 4% bei max. Leistung;

#### *Empfänger:*

- Verstärkung: 25-110 dB;
- Rauschzahl: < 0,8 dB;
- Dynamik: >90 dB;

### **Datenaufnahmesystem:**

- Auflösung: 16 bit (2x);
- Taktrate: 1  $\mu$ s;

### **Bildrechner:**

- Parallel processing, 8 RISC-Prozessoren, 64 bit, superscalar (Grundausbau MRC);
- Speicher (RAM): 288 MB, optional erweiterbar;
- Bildrekonstruktion: < 0,1 s (für 128<sup>2</sup>-Matrix);

### **Steuerrechner:**

- SUN SPARC Technologie;
- 32 Bit Architektur, multiprozessorfähig;
- Speicher (RAM) 64 MB;

### **Sonderspulen:**

#### **zirkular polarisierte Kopfspule**

- zirkular polarisierte Sende- und Empfangsspule;
- Abbildungsbereich: 260 mm x 260 mm x 280 mm (x\*y\*z);



---

## C.2 Kontaktthermode

### Thermo-Sensory-Analyzer (TSA) 2001

**Hersteller:** Medoc, Israel;

**Funktionsprinzip:** Peltiertyp Thermode mit 2 Temperatursensoren;

**Aktive Fläche:** 30 x 30 mm<sup>2</sup>;

**Kühlung:** Peltierelementkühlung mit Kühlwasserleitung;

**Temperaturbereich:** 5° C - 50° C;

**Temperatureinstellgenauigkeit:** 0,1° C;

**Wiederholgenauigkeit:** ± 0,1° C;

**Absolute Genauigkeit:** 0,3° C;

**Heizrate:** 0,3 - 4° C/s in 0,1° C - Schritten;

**Kühlrate:** 0,3 - 2° C/s in 0,1° C - Schritten;

**Modifikationen:** Spezialverlängerung der Thermodenzuleitung um 5 m mit integriertem Filter für MRT-Anwendungen.

## C.3 CO<sub>2</sub>-Laser

### CO<sub>2</sub>-Laser Modell 48-2-28;

**Hersteller:** Synrad;

**Leistung:** garantiert: 25 W, tatsächlich: 60 W;

**Wellenlänge:** 10,57-10,63 25 µm, TEM 00 Mode mit 95% Reinheit

**Leistungsstabilität:** ± 5%

**Strahldurchmesser / -divergenz:** 3,5 mm / 4 mR

**Netzteil:** 30 VDC, 13 A max.

**Abmessungen (b x h x l):** 71 x 99 x 813 mm

# Anhang D

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 0.1: Frühe und aktuelle Magnetresonanz-Aufnahme einer Paprika. ....	1
Abb. 0.2: Sagittalschnitt eines gesunden Probanden mit einem 4T Ganzkörpertomographen. ....	2
Abb. 1.1: Rotierendes Koordinatensystem .....	8
Abb. 1.2: Präzession des magnetischen Moments um ein effektives Feld $B_{\text{eff}}$ .....	9
Abb. 1.3: Rotation des magnetischen Moments um die $x'$ -Achse bei Resonanz. ....	9
Abb. 1.4: Freier Induktionszerfall nach einer Anregung. ....	12
Abb. 1.5: T1-Relaxation nach einem $90^\circ$ -Anregungspuls. ....	13
Abb. 2.1: Chemische Struktur des Hämoglobins.....	15
Abb. 2.2: Quartärstruktur von Hämoglobin in den unterschiedlichen Oxygenierungszuständen.....	16
Abb. 2.3: Energiediagramm des Eisens mit verschiedenen Liganden. ....	17
Abb. 2.4: Schematische Übersicht über die nozizeptiven Bahnen.....	21
Abb. 3.1: Bildmatrix bei der POCS-Rekonstruktion. ....	31
Abb. 3.2: Spinecho-Schema.....	33
Abb. 3.3: Signalverlauf bei einem Spinecho.....	33
Abb. 3.4: Sequenzschema einer FLASH-Sequenz.....	35
Abb. 3.5: Repräsentation der Gradientenschaltungen im k-Raum. ....	36
Abb. 3.6: Entwicklung der Magnetisierung nach einer Zahl von HF-Pulsen. ....	38
Abb. 3.7: Magnetisierung in Abhängigkeit vom Flipwinkel und der Echozeit.....	39
Abb. 3.8: Mäanderförmige Auslese des k-Raums mit der EPI-Technik.....	40
Abb. 3.9: Stimulation im Blockdesign.....	41
Abb. 3.10: Ereignisgesteuerte Stimulation .....	42
Abb. 3.11: Benutzeroberfläche des Programms "stimulus" .....	44
Abb. 5.1: Zeitserie einer Drehung um $5^\circ$ .....	51
Abb. 5.2: Referenzfunktion. ....	52
Abb. 5.3: Histogramm der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten, er-FLASH.....	53
Abb. 5.4: Histogramm der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten, er-FLASH.....	54
Abb. 5.5: Histogramm der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten, er-FLASH.....	55
Abb. 5.6: Histogramm der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten, MD-FLASH. ....	56
Abb. 5.7: Histogramm der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten, MD-FLASH. ....	57
Abb. 5.8: Histogramm der aktiven Pixel bei einem bestimmten Korrelationskoeffizienten, MD-FLASH .....	57
Abb. 5.9: Histogramm für eine Drift der BOLD-Antwort während der Aufnahme.....	58
Abb. 5.10: Einfluß des addierten Rauschens .....	59
Abb. 5.11: Histogramm für die Verschiebung der Referenzfunktion gegenüber dem BOLD-Effekt.....	60
Abb. 6.1 Akquisitionsschema der er-FLASH-Sequenz. ....	62
Abb. 6.2: Sequenzschema der er-FLASH-Sequenz. ....	62
Abb. 6.3: Datenaufnahmeschema mit der randomisierten er-FLASH-Technik.....	63

---

Abb. 6.4: Aufnahmeschema bei der bewegungsdetektierenden MD-FLASH-Sequenz. ....	65
Abb. 6.5: Aufnahmereihenfolge bei der bewegungsdetektierenden MD-FLASH-Sequenz. ....	65
Abb. 6.6: Füllmuster bei der MD-FLASH-Sequenz bei unvollständiger Füllung .....	66
Abb. 6.7: a) Vollständiger Füllung des k-Raums, b) Unvollständige Füllung des k-Raums. ....	67
Abb. 6.8: Füllmuster bei der MD-FLASH-Sequenz bei unvollständiger Füllung .....	67
Abb. 6.9: Zeitserie vor (a) und nach der Umsortierung (b), sowie ohne Verwendung der Phaseninformation .....	69
Abb. 6.10: Bewegungskorrigierte Daten. ....	70
Abb. 6.11: Zeitverlauf in einer Region des bewegungskorrigierten Datensatzes. ....	71
Abb. 6.12: Sequenzschema der er-MUSIC-FLASH-Sequenz .....	72
Abb. 6.13: Bilder des Präzisionsphantoms aus er-FLASH und MUSIC-FLASH.....	73
Abb. 7.1: Zeitserie der er-FLASH-Sequenz.....	76
Abb. 7.2: Zeitserie der konventionellen FLASH-Sequenz. ....	76
Abb. 7.3: Zeitserie der MD-FLASH-Sequenz in nachträglicher ereignisgesteuerter Sortierung.....	77
Abb. 7.4: Zeitserie der aus der MD-FLASH-Sequenz gemessenen ereignisgesteuerten Sortierung . ....	77
Abb. 7.5: Zeitserie aus der er-MUSIC-FLASH-Sequenz. ....	77
Abb. 7.6: Gemessenes (a) und rekonstruiertes (b) Phasenbild der MD-FLASH, b) rekonstruiertes Phasenbild. ..	78
Abb. 7.7 a): Signalkurven in Abhängigkeit vom verwendeten Flipwinkel, T <sub>1</sub> =1017 ms.....	80
Abb. 7.7 b): Signalkurven in Abhängigkeit vom verwendeten Flipwinkel, T <sub>1</sub> = 1081 ms .....	80
Abb. 7.7 c): Signalkurven in Abhängigkeit vom verwendeten Flipwinkel, T <sub>1</sub> = 938 ms. ....	81
Abb. 7.7 d): Signalkurven in Abhängigkeit vom verwendeten Flipwinkel, T <sub>1</sub> = 763 ms .....	81
Abb. 7.8: a) Volle Matrix, b) Half-Fourier mit "Zerofilling", c) "POCS"-Rekonstruktion. ....	84
Abb. 7.9: Versuchsaufbau bei visueller Stimulation.....	85
Abb. 7.10: T <sub>2</sub> -Relaxationskurve eines Probanden unter Ruhe. ....	86
Abb. 7.11: T <sub>2</sub> -Karte.....	86
Abb. 7.12: T <sub>2</sub> *-Karte.....	88
Abb. 7.13: Signalschwankungen durch die nach der Auslese vorhandene Transversalmagnetisierung. ....	91
Abb. 7.14: Zeitverlauf der Aktivierung in der Region im visuellen Kortex. ....	92
Abb. 7.15: Kontakthermode, Steuergerät mit Applikationskopf, Durchführung in die HF-Kabine. ....	94
Abb. 7.16: Versuchsaufbau bei Reizung mit dem CO <sub>2</sub> -Laser.....	95
Abb. 7.17: Visuelle Analogskala mit zusätzlichen absoluten Zahlen .....	95
Abb. 7.18: Temperatur am Thermodenkopf bei tonischer Reizung.....	96
Abb. 7.19: Aktivierungskarten im Bereich S1 (a), S2 (b) und Insula (c).....	97
Abb. 7.20: Temperatur-Zeitverlauf bei phasischer Reizung. ....	98
Abb. 7.21: Referenzfunktion für die Korrelationsanalyse .....	99
Abb. 7.22: Aktivierungskarten bei schmerzhafter phasischer Stimulation.. ....	100
Abb. 7.23: Lag-Map. ....	101
Abb. 7.24: Histogramm der aktivierten Pixel aus Abb. 7.22 .....	102
Abb. 7.25: Positionierung der Thermode am Fuß des Probanden .....	103
Abb. 7.26: Reizschema der ersten sechs Hitzereize mit anschließendem taktilen Puls. ....	104
Abb. 7.27: Aktivierungskarten der vier Reizklassen: A) taktil, B) warm, C) schwellennah, D) schmerzhaft .....	105

Abb. 7.28: Parameterkarten bei Reizung mit dem CO <sub>2</sub> -Laser. ....	107
Abb. 8.1: Laser-evoziertes Potential bei verschiedenen Reizstärken.....	110
Abb. 8.2: Versuchsaufbau bei der Laserreizung für die Ableitung evozierter Potentiale. ....	111
Abb. 8.3: Lage der sieben Dipole aus der Quellenanalyse .....	111
Abb. 8.4: Vorverstärker für die EEG-Ableitung mit zwei Ag-AgCl-Elektroden.....	112
Abb. 8.5: EEG-Signal bei Ableitung außerhalb des Tomographen: $\alpha$ -Rhythmus.....	113
Abb. 8.6: EEG-Signal bei Ableitung im Magnetfeld.....	113
Abb. 8.7: Extrapoliertes Signal aufgrund des Hall-Effekts.....	114
Abb. 8.8: Korrigiertes EEG-Signal.....	114
Abb. 8.9: Artefakte durch die Schaltung der Pulssequenz-Gradienten.....	115
Abb. 8.10: EEG Antwortfunktion auf eine Gradientenrampe.....	115
Abb. 8.11: Gemessenes (-) und vorberechnetes (···) EEG-Signal während der Bildakquisition.....	116
Abb. A.1: Korrelationskarten einer periodischen Bewegung der er-FLASH. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ .....	132
Abb. A.2: Korrelationskarten einer periodischen Bewegung der er-FLASH. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	133
Abb. A.3a: Korrelationskarten einer transienten Bewegung der er-FLASH. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ . ....	134
Abb. A.3b: Korrelationskarten einer transienten Bewegung der er-FLASH. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ .....	135
Abb. A.4a: Korrelationskarten einer transienten Bewegung der er-FLASH. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	136
Abb. A.4b: Korrelationskarten einer transienten Bewegung der er-FLASH. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ . ....	137
Abb. A.5a: Korrelationskarten einer persistenten Bewegung der er-FLASH. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ . ....	138
Abb. A.5b: Korrelationskarten einer persistenten Bewegung der er-FLASH. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ . ....	139
Abb. A.6a: Korrelationskarten einer persistenten Bewegung der er-FLASH. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	140
Abb. A.6b: Korrelationskarten einer persistenten Bewegung der er-FLASH. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	141
Abb. A.7: Korrelationskarten der MD-FLASH einer periodische Bewegung. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ .....	142
Abb. A.8: Korrelationskarten der MD-FLASH einer periodische Bewegung. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	143
Abb. A.9a: Korrelationskarten der MD-FLASH einer transienten Bewegung. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ .....	144
Abb. A.9b: Korrelationskarten der MD-FLASH einer transienten Bewegung. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ .....	145
Abb. A.10a: Korrelationskarten der MD-FLASH einer transienten Bewegung. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	146
Abb. A.10b: Korrelationskarten der MD-FLASH einer transienten Bewegung. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	147
Abb. A.11a: Korrelationskarten der MD-FLASH einer persistenten Bewegung. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ ..	148
Abb. A.11b: Korrelationskarten der MD-FLASH einer persistenten Bewegung. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ ..	149
Abb. A.12a: Korrelationskarten der MD-FLASH einer persistenten Bewegung. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	150
Abb. A.12b: Korrelationskarten der MD-FLASH einer persistenten Bewegung. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	151
Abb. A.13a: Korrelationskarten einer Drift des BOLD-Effekts. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ .....	152
Abb. A.13b: Korrelationskarten einer Drift des BOLD-Effekts. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ .....	153

---

Abb. A.14a: Korrelationskarten einer Drift des BOLD-Effekts. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	154
Abb. A.14b: Korrelationskarten einer Drift des BOLD-Effekts. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	155
Abb. A.15: Korrelationskarten einer Verschiebung der Referenzfunktion. Schwellwert: $ cc  \geq 0,02$ .....	156
Abb. A.16: Korrelationskarten einer Verschiebung der Referenzfunktion. Schwellwert: $ cc  \geq 0,7$ .....	157
Abb. B.1: Repräsentation der funktionalen motorische Areale auf dem gyrus praecentralis. ....	159
Abb. B.2: Repräsentation der funktionalen sensorischen Areale auf dem gyrus postcentralis. ....	159
Abb. B.3: Coronarschnitt zwischen gyrus prae- und postzentralis. ....	160
Abb. B.4: Sagittalschnitt. ....	160
Abb. B.5: Transversalschnitt in Höhe der motorischen und sensorischen Handareale. ....	161
Abb. B.6: Transversalschnitt in Höhe der Insularegion. ....	161
Abb. B.7: Transversalschnitt in Höhe des somatosensorischen Areal S2 und der Thalamikerne. ....	162

# Anhang E

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1: Relaxationszeiten verschiedener Gewebe im menschlichen Körper .....	11
Tab. 6.1: Signal-Rausch-Verhältnisse bei verschiedenen Sequenzen.....	73
Tab. 7.1: Parameter für die Stabilitätsmessungen.....	75
Tab. 7.2: Schwankungen der verschiedenen Sequenztypen über die Meßzeit von ca. 1h. ....	75
Tab. 7.3: Ernstwinkel $\alpha_E$ für verschiedene TR- und T1-Werte.....	79
Tab. 7.4: T1-Zeiten des verwendeten T1-Phantoms. ....	79
Tab. 7.5: Vergleich SNR-Werte von FLASH- und er-EPI-Sequenz.....	83
Tab. 7.6: Vergleich der SNR-Werte verschiedener Rekonstruktionsmethoden.....	84
Tab. 7.7: T2-Zeiten unter Ruhe und Stimulation bei fünf Probanden.....	87
Tab. 7.8: T2*-Werte aktiver Regionen unter Ruhe und Stimulation. ....	88
Tab. 7.9: Optimale TE-Werte für die T2*-Werte der Probandenmessung .....	89
Tab. 7.10: Sequenzparameter für den Vergleich er-EPI er-FLASH. ....	90
Tab. 7.11: Parameter der er-FLASH-Messung .....	99

---

# Literaturverzeichnis

- [ABR94] Abragam, A.:  
"Principles of Nuclear Magnetism", Oxford University Press, New York, 1994
- [AFN98] AFNI98:  
Update von Cox, R. W., "AFNI: Software for Analysis and Visualization of Functional Magnetic Resonance Neuroimages", Computers and Biomedical Research, **29**, S. 162-173, 1996
- [AHL98] Ahlswede, J.:  
"Untersuchung der Eigenschaften von MR-Gel-Dosimetern für die Anwendung in der Strahlentherapie", Diplomarbeit, 1998
- [ALL98] Allen, P. J., Polizzi, G., Krakow, K., Fish, D. R., Lemieux, L.:  
"Identification of EEG Events in the MR Scanner: The Problem of Pulse Artifact and a Method for Its Subtraction", Neuroimage, **8**, S. 229-239, 1998
- [AMA00] Amann, M.:  
"Dreidimensionale Magnetresonanz-Angiographie mit spiralförmiger Auslese (3D-Spiral-MRA)", Dissertation, Heidelberg, 2000
- [BAN93] Bandettini, P. A., Jesmanowicz, A., Wong, E. C., Hyde, J. S.:  
"Processing Strategies for Time-Course Data Sets in Functional MRI of the Human Brain", Magn. Reson. Med., **30**, S. 161-173, 1993
- [BAU97] Baudendistel, K. T.:  
"u3fmri, Ein Programm zur Erstellung und Überlagerung funktioneller Parameterkarten auf dem Tomographen", Interner dkfz-Report, Heidelberg, 1997
- [BAU98a] Baudendistel, K. T.:  
"Entwicklung und Optimierung von T2\*-gewichteten Echo-Planar-Bildgebungssequenzen und Nachverarbeitungsmethoden zur Neurofunktionellen NMR-Bildgebung", Dissertation, Heidelberg, 1998
- [BAU98b] Baudendistel, K. T., Bock, M.:  
"ep2d\_fid\_66b1190\_62\_2i8a8p\_itz.ekc", Siemens-Projektsequenz, Siemens, Erlangen, 1998

- [BEC99] Becerra, L. R., Breiter, H. C., Stojanovic, M., Fishman, S., Edwards, A., Comite, A. R., Gonzalez, R. G., Borsook, D.:  
*"Human Brain Activation Under Controlled Thermal Stimulation and Habituation to Noxious Heat: An fMRI Study"*, Magn. Reson. Med., **41**, S. 1044-1057, 1999
- [BEL95] Bellemann, M. E., Spitzer, M., Brix, G., Kammer, T., Loose, R., Schwartz, A., Gückel, F.:  
*"Funktionelle MR-Bildgebung höherer kognitiver Leistungen des menschlichen Gehirns"*, Radiologe, **35**, S. 272-282, 1995
- [BES96] BESA96:  
*"Brain Electromagnetic Source Analysis"*, Version 2.2, München, 1996
- [BIR97] Birbaumer, N., Schmidt, R. F.:  
*"Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde"*. In: Schmidt, R. F., Thews, G. (Hrsg.), *"Physiologie des Menschen"*, 27. Auflage, S. 128-140, Springer-Verlag, Berlin, 1997
- [BLO46] Bloch, F.:  
*"Nuclear Induction"*, Phys. Rev. **70**, S. 460-474, 1946
- [BOC97a] Bock, M.:  
*"T1-Bestimmung aus 9 Meßpunkten"*, private Mitteilung, Heidelberg, 1997
- [BOC97b] Bock, M.:  
*"Gradientenecho-Sequenz zur T2-Bestimmung"*, interner dkfz-Report, Heidelberg, 1997
- [BOC99] Bock, M., Meyer, H., Baudendistel, K., Floemer, F., Löwenstein, K., Schad, L. R.:  
*"Reduction of Gradient-Induced EEG Artifacts"*, Proceedings of the 7th ISMRM, S. 543, Sydney, 1999
- [BON79] Bonica, J. J.:  
*"Need of a Taxonomy"*, Pain, **6**, (3), S. 247-252, 1979
- [BOX95] Boxerman, J. L., Bandettini, P. A., Kwong, K. K., Baker, J. R., Davis, T. L., Rosen, B. R., Weisskoff, R. M.:  
*"The intravascular contribution to fMRI signal change: Monte carlo modelling and diffusion weighted studies in vivo"*, Magn. Reson. Med., **34**, S. 4-10, 1995



- 
- [BRI85] Brigham, E. O.:  
"*FFT, schnelle Fourier-Transformation*", 2. Auflage, R. Oldenbourg, München, 1985
- [BRO93] Bromm, B.:  
"*Der Infrarot Laser in der Schmerzdiagnostik normaler und gestörter Schmerzbahnen*", *Der Schmerz*, **7**, S. 195-203, 1993
- [BRO98] Bromm, B., Lorenz, J.:  
"*Neurophysiological evaluation of pain*", *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, **107**, S. 227-253, 1998
- [CAS94] Casey, K. L., Minoshima, S., Berger, K. L., Koeppe, R. A., Morrow, T. J., Frey, K. A.:  
"*Positron Emission Tomographic Analysis of Cerebral Structures Activated Specifically by Repetitive Noxious Heat Stimuli*", *Journal of Neurophysiology*, **71**, (2), S. 802-807, 1994
- [COH77] Cohen-Tannoudji, C., Diu, B., Laloë, F.:  
"*Quantum Mechanics*", Volume 1, John Wiley&Sons, New York, 1977
- [COO65] Cooley, J. W., Tukey, J. W.:  
"*An algorithm for machine calculation of complex Fourier series*", *Math. Computation*, Vol. **19**, S. 297-301, 1965
- [COX95] Cox, R. W., Jesmanowicz, A., Hyde, J. S.:  
"*Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging*", *Magn. Reson. Med.*, **33**, S. 230-236, 1995
- [COX98] Cox, R., Bandettini, P.:  
"*Single Trial FMRI: The Optimal Inter-Stimulus Interval*", *ISMRM 1998, Book of Abstracts*, **1**, S. 244, Sydney, 1998
- [CUP87] Cuppen, J. J., VanEst, A.:  
"*Reducing MR imaging time by one-sided reconstruction*", *Topical Conference on Fast MRI Techniques*, Cleveland, 1987
- [DAV98a] Davis, K. D., Kwan, C. L., Crawley, A. P., Mikulis, D. J.:  
"*Functional MRI Study of Thalamic and Cortical Activations Evoked by Cutaneous Heat, Cold, and Tactile Stimuli*", *J. Neurophysiology*, **80**, S. 1533-1546, 1998

- [DAV98b] Davis, T. L., Kwong, K. K., Weisskoff, R. M., Rosen, B. R.:  
"Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism",  
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, (95), S. 1834-1839, 1998
- [DER97] Derbyshire, S. W. G., Jones, A. K. P., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D.,  
Firestone, L. L.:  
"Pain processing during three levels of noxious stimulation produces different  
patterns of central activity", PAIN, 73, S. 431-445, 1997
- [DER98] Derbyshire, S. W. G., Jones, A. K. P.:  
"Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron  
emission tomography", PAIN, 76, S. 127-135, 1998
- [DIS98] Disbrow, E., Buonocore, M., Antognini, J., Carstens, E., Rowley, H. A.:  
"Somatosensory Cortex: A Comparison of the Response to Noxious Thermal,  
Mechanical, and Electrical Stimuli Using Functional Magnetic Resonance Im-  
aging", Human Brain Mapping, 6, S. 150-159, 1998
- [DRÖ99] Dröttboom, R.:  
"Optimierung der Meßtechnik zur Bestimmung des Parameters T2", Diplomar-  
beit, Heidelberg, 1999
- [DRU00] Drueen, K.:  
private Mitteilung, Heidelberg, 2000
- [DUD97] Dudel, J.:  
"Informationsvermittlung durch elektrische Erregung". In: Schmidt, R. F.,  
Thews, G. (Hrsg.), "Physiologie des Menschen", 27. Auflage, S. 20-42, Sprin-  
ger-Verlag, Berlin, 1997
- [EEG98] EEGFOCUS:  
"EEG source imaging and review", Version 2.0, München, 1998
- [ERN94] Ernst, R. R., Bodenhausen, G., Wokaun, A.:  
"Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions" 6.  
Auflage, Oxford University Press, New York, 1994
- [FEL99] Felblinger, J., Slootboom, J., Kreis, R., Jung, B., Boesch, C.:  
"Restoration of Electrophysiological Signals Distorted by Inductive Effects of  
Magnetic Field Gradients During MR Sequences", Magn. Reson. Med., 41, S.  
715-721, 1999

- 
- [FIL99] Filzmoser, P., Baumgartner, R., Moser, E.:  
"A hierarchical clustering method for analyzing functional MR images", *Magn. Reson. Imaging*, **17**, (6), S. 817-826, 1999
- [FOX86] Fox, P. T., Raichle, M. E.:  
"Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* (**83**), S. 1140-1144, 1986
- [FRA92] Frahm, J., Bruhn, H., Merboldt, K. D., Hanicke, W.:  
"Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation", *J. Magn. Reson. Imaging*, **2**, S. 501-505, 1992
- [FRA99] Fransson, P., Krüger, G., Merboldt, K. D., Frahm, J.:  
"Temporal and spatial MRI responses to subsecond visual activation", *Magn. Reson. Imaging*, **17**, (1), S. 1-7, 1999
- [GAN80] Ganssen, A.:  
"MR-Aufnahme einer Paprika", Aktennotiz, Siemens, Erlangen, 1980
- [GRA89] Gracely, R. H.:  
"Pain Psychophysics". In: Chapman, C. R., Loeser, J. D. (Hrsg), "*Issues in Pain Measurement*", S. 211-227, Raven-Press, New York, 1989
- [GRU74] Grubb, R. L., Raichle, M. E., Eichling, J. O., Ter-Pergossian, M. M.:  
"The effects of changes in PaCO<sub>2</sub> on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time", *Stroke*, **5**, S. 630-639, 1974
- [GÜN00] Günther, M.:  
"T1-Messung mit der Inversion-Recovery-Methode", private Mitteilung, Heidelberg, 2000
- [HAA86] Haase, A., Frahm, J., Matthaei, D., Hänicke, W., Merboldt, K. D.:  
"FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses", *Journ. Magn. Reson.*, **67**, S. 258-266, 1986
- [HAA99] Haacke, M. E., Brown, R. W., Thompson, M. R., Venkatesan, R.:  
"*Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles and Sequence Design*", John Wiley&Sons, New York, 1999
- [HAH50] Hahn, E. L.:  
"Spin Echoes", *Phys. Rev.*, **80**, S. 580-594, 1950

- [HAJ94] Hajnal, J. V., Myers, R., Oatridge, A., Schwieso, J. E., Young, I. R., Bydder, G. M.:  
"Artifacts Due to Stimulus Correlated Motion in Functional Imaging of the Brain", *Magn. Reson. Med.*, **31**, S. 283-291, 1994
- [HAL98] Halldorson, T., Hölzl, R., Kleinböhl, D., Schellberg, D., Wagner, A.S.:  
"Psychophysikalische Untersuchungen temperatur- und schmerzempfindlicher Nerven der Haut mit einem computergesteuerten CO<sub>2</sub>-Laser-Reizsystem". In: Waidlich, W., Waidlich, R., Waldschmidt, J. (Hrsg.), "Laser in der Medizin", Springer-Verlag, Berlin, 1998
- [HOF98] Hoffmann, A., Jäger, L., Faber, S., Scholz, V.:  
"EEG-Ableitung in der MRT: Probleme und neue Lösungen", 1. Jahrestagung der Deutschen Sektion des ISMRM, Book of Abstracts, S. 5, Freiburg/Brsg., 1998
- [HOG99] Hoge, R. D., Atkinson, J., Gill, B., Crelier, G. R., Marrett, S., Pike, G. B.:  
"Investigation of BOLD signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption: The deoxyhemoglobin dilution model", *Magn. Reson. Med.*, **42**, S. 849-863, 1999
- [HOO98] Hoogenraad, F. G. C., Reichenbach, J. R., Haacke, E. M., Lai, F., Kuppusamy, K., Sprenger, M.:  
"In-vivo measurement of changes in venous blood-oxygenation with high resolution functional MRI at 0.95 Tesla by measuring changes in susceptibility and velocity", *Magn. Reson. Med.*, **39**, S. 97-107, 1998
- [IDL99] IDL:  
Interactive Data Language "Users guide", Version 5.2 für Windows, 1999
- [JON91] Jones, A. K. P., Brown, W. D., Friston, K. J., Qi, L. Y., Franckowiak, R. S.:  
"Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography", *Proc. Roy. Soc. London B*, **244**, S. 39-44, 1991
- [KEN94] Kennan, R. P., Zhung, J., Gore, J. C.:  
"Intravascular susceptibility contrast mechanism in tissues", *Magn. Reson. Med.*, **31**, S. 9-21, 1994
- [KLE96] Kleinböhl, D.:  
"Psychophysikalische Korrelate von Anpassungsprozessen bei lang andauernden Schmerzreizen bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten", Dissertation, Shaker-Verlag, Aachen, 1996

- 
- [LAI99] Lai, S., Fang, M.:  
"A novel local PCA-based method for detecting activation signals in fMRI",  
Magn. Reson. Imaging., **17**, (6), S. 827-836, 1999
- [LAM79] LaMotte, R. H.:  
"Intensive and temporal determinants of thermal pain". In: Kenshalo, D. (Hrsg.),  
"Sensory functions of the skin in primates", Pergamon Press, Oxford, 1979
- [LAU73] Lauterbur, P. C.:  
"Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear  
magnetic resonance", Nature, **242**, S. 190-191, 1973
- [LEH82] Lehninger, A. L.:  
"Principles of Biochemistry", 2. Auflage, Worth Publishers, New York, 1982
- [LEM97] Lemieux, L., Allen, P. J., Franconi, F., Symms, M. R., Fish, D. R.:  
"Recording of EEG during fMRI Experiments: Patient Safety", Magn. Reson.  
ed., **38**, S. 943-952, 1997
- [LOE96] Loenneker, Th., Hennel, F., Hennig, J.:  
"Multislice Interleaved Excitation Cycles (MUSIC): An Efficient Gradient-Echo  
Technique for Functional MRI", Magn. Reson. Med., **35**, S. 870-874, 1996
- [MAL97] Malonek, D., Dirnagl, U., Lindauer, U., et al.:  
"Vascular imprints of neuronal activity: Relationship between the dynamics of  
cortical flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation",  
Proc. Nat. Acad. Sci. USA (**94**), S. 14826-14831, 1997
- [MAN77] Mansfield, P.:  
"Multi-planar image formation using NMR spin echoes", J. Phys. C, **10**, L55-  
L58
- [MAN99] Mandeville, J. B., Marota, J. J. A., Ayata, C., Moskowitz, M. A., Weisskoff, R.  
M., Rosen, B. R.:  
"MRI measurement of the temporal evolution of relative CMRO<sub>2</sub> during rat  
forepaw stimulation", Magn. Reson. Med., **42**, S. 944-951, 1999
- [MAR96] Margosian, P. M., DeMeester, G., Liu, H.:  
"Partial Fourier Acquisition in MRI". In: Grant, M., Harris, R. K. (Hrsg.) "En-  
cyclopedia of nuclear magnetic resonance", John Wiley&Sons, Chichester, 1996

- [MER95] Merboldt, K. D., Hänicke, W., Kleinschmidt, A., Frahm, J.:  
"Functional MRI of Human Brain Activation Combining High Spatial and Temporal Resolution by a CINE FLASH Technique", *Magn. Reson. Med.*, **34**, S. 639-644, 1995
- [MEY70] Meyer, R.:  
"T2-Messungen an Blut", Aktennotiz, Siemens, Erlangen, 1970
- [MEY88] Meyer, H.:  
"Implementierung eines Interpolationsalgorithmus für die MR-Tomographie", Laborbericht, Siemens, Erlangen, 1988
- [MEY97] Meyer, H.:  
"vision, Programm zur schnellen Präsentation von Bitmaps für die fMRI", Interner dkfz-Report, Heidelberg, 1997
- [MEY98a] Meyer, H.:  
"fmri, Programm zur Auswertung und Darstellung funktioneller MR-Bilder unter Microsoft Windows", Interner dkfz-Report, Heidelberg, 1998
- [MEY98b] Meyer, H.:  
"stimulus, Stimulationsprogramm zur Reizapplikation synchron zur MR-Messung", interner DKFZ-Report, Heidelberg, 1998
- [MÖL93] Möller, T. B., Reif, E.:  
"Taschenatlas der Schnittbildanatomie", Band 1, Kopf, Hals, Wirbelsäule und Gelenke, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1993
- [NUM97] Numaris:  
"Bediensoftware für Magnetom Kernspintomographen", Version B3.1a, Sequenz "ep2d\_fid54b1470\_62.ekc", Siemens, Erlangen, 1997
- [OGA90a] Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., Tank, D. W.:  
"Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, (**87**), S. 9868-9872, 1990
- [OGA90b] Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S. Glynn, P.:  
"Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields", *Magn. Reson. Med.*, **14**, S. 68-78, 1990
- [OJA99] Oja, J. M. E., Gillen, J., Kauppinen, R.A., Kraut, M. van Zijl, P. C. M.:  
"Venous Blood Effects in Spin-Echo fMRI of Human Brain", *Magn. Reson. Med.*, **42**, S. 617-626, 1999

- 
- [OSH98] Oshiro, Y., Fujita, N., Tanaka, H., Hirabuki, N., Nakamura, H., Yoshiya, I.:  
"*Functional mapping of pain-related activation with echo-planar MRI: Significance of the SII-insular region*", *NeuroReport*, **9**, S. 2285-2289, 1998
- [PRE92] Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T. Flannery, B. P.:  
"*Numerical Recipes in C, The Art of Scientific Computing*", 2. Auflage, Cambridge University Press, Cambridge, 1992
- [PRI83] Prieto, E. J., Geisinger, K. F.:  
"*Factor analytic studies of the McGill Pain questionnaire*". In: Melzack, R. (Hsrg.), "*Pain measurement and assessment*", S. 63-70, Raven-Press, New York, 1983
- [PRI87] Price, D. D., Harkins, S. W.:  
"*Combined use of experimental pain and visual analog scales in providing standardized measurement of clinical pain*", *Clinical J. of Pain*, **3**, S. 1-8, 1987
- [RAB38] Rabi, I. I., Zacharis, J. R., Millman, S., Kusch, T.:  
"*A new method of measuring nuclear magnetic moments*", *Phys. Rev.*, **53**, S. 318, 1938
- [REI92] Reiser, M., Semmler, W., (Hsrg.):  
"*Magnetresonanztomographie*", Springer-Verlag, Berlin, 1992
- [SAC92] Sachs, L.:  
"*Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden*", 7. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, 1992
- [SCH95] Schad, L. R., Wiener, E., Baudendistel, K. T., Müller, E., Lorenz, W. J.:  
"*Event-related functional MR imaging of visual cortex stimulation at high temporal resolution using a standard 1.5T imager*", *Magn. Reson. Imaging*, **13**, (6), S. 899-901, 1995
- [SCH97] Schaible, H.-G., Schmidt, R. F.:  
"*Nozizeption und Schmerz*". In: Schmidt, R. F., Thews, G. (Hsrg.), "*Physiologie des Menschen*", 27. Auflage, S. 236-249, Springer-Verlag, Berlin, 1997
- [SEV85] Severin, F., Lemann, W. P., Strian, F.:  
"*Subjective sensitization to tonic heat as an indicator of thermal pain*", *Pain* (**21**), 1985
- [SLI90] Slichter, C. P.:  
"*Principles of Magnetic Resonance*", Springer Verlag, Berlin, 1990

- [THE97] Thews, G.:  
"Atemgastransport und Säure-Basen-Status des Blutes". In: Schmidt, R. F., Thews, G. (Hrsg.), "Physiologie des Menschen", 27. Auflage, S. 604-622, Springer-Verlag, Berlin, 1997
- [THU89] Thulborn, K. R., Brady, T. J.:  
"Iron in Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Hemorrhage", Magn. Reson. Quarterly, **5**, S. 23-38, 1989
- [TUR93] Turner, R., Jezzard, P., Wen, H., Kwong, K. K., Bihan, D. L., Zeffor, T., Balaban, R. S.:  
"Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 Tesla using deoxygenation contrast EPI", Magn. Reson. Med., **29**, S. 277-279, 1993
- [VIL95] Villringer, A., Dirnagl, U.:  
"Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging", Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., **7**, S. 240-276, 1995
- [WIE96] Wiener, E., Schad, L. R., Baudendistel, K. T., Essig, M., Müller, E., Lorenz, W. J.:  
"Functional MR Imaging of Visual and Motor Cortex Stimulation at High Temporal Resolution using a FLASH Technique on a Standard 1.5 Tesla Scanner", Magn. Reson. Imaging, **14** (5), S. 477-483, 1996
- [YAB94] Yablonskiy, D. A., Haacke, E. M.:  
"Theory of NMR signal behaviour in magnetically inhomogeneous tissues: The static dephasing regime", Magn. Reson. Med., **32**, S. 749-763, 1994



---

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die diese Arbeit unterstützt und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Josef Bille vom Kirchhoff-Institut für die Übernahme der Vertretung dieser Arbeit gegenüber der Fakultät.

In gleichem Maße möchte ich Herrn Prof. Dr. Lothar Rudi Schad für die Betreuung dieser Arbeit und die Möglichkeit danken, dieses Vorhaben in seiner Arbeitsgruppe durchführen zu können. Sein stetes Interesse am Fortgang und viele Diskussionen haben einen nicht unerheblichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet.

Herrn Dr. Matthias Günther verdanke ich viele Anregungen und die Unterstützung bei der Korrektur dieser Arbeit. Aber auch Herr Dr. Michael Amann und Frau Dipl. Phys. Renate Jerečić haben wesentlich zur Korrektur beigetragen und durch ihre Diskussionsbereitschaft wichtige Impulse geliefert, wofür ich ihnen danken möchte.

Bei Herrn Dr. Klaus Baudendistel und Herrn Dr. Michael Bock bedanke ich mich für die vielen fruchtbaren Diskussionen und manche gute Idee.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Schad, Herrn Dr. Michael Amann, Herrn Dipl. Phys. Achim Bankamp, Herrn Dr. Klaus Baudendistel, Herrn Dr. Jan Boese, Herrn cand. Phys. Boris Greven, Herrn Dr. Matthias Günther, Frau Dipl. Phys. Renate Jerečić, Herrn Dipl. Phys. Roland Krug, Herrn Dipl. Phys. Guido Rademaker, Herrn cand. Phys. Peter Siegler, danke ich für das gute Arbeitsklima und die häufige Bereitschaft, als Proband zur Verfügung zu stehen.

Mit den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Bachert, Herrn cand. Phys. Stefan Kirsch, Frau cand. Phys. Tatjana Neef, Herrn Dipl. Phys. Steffen Sammet, Herrn cand. Phys. Leif Schröder, Herrn Dipl. Phys. Markus Wenke, Herrn Dipl. Phys. Thomas Wilhelm bestand immer ein freundschaftliches Verhältnis, für das ich mich bedanken möchte.

Nicht vergessen möchte ich Herrn Dr. phil. Dieter Kleinböhl und seine Mitarbeiter Herrn Dipl. Psych. cand. Jörg Trojan, Frau Dipl. Psych. Annette Stolle, Frau Dipl. Psych. Martina Rabuffetti-Lehle vom Otto-Selz-Institut in Mannheim. Ohne ihre Unterstützung und den Einsatz weit über das normale Maß hinaus wäre diese Arbeit nicht in dieser Form zustande gekommen.

Herrn Dr. Wolfgang Bauer und Herrn Prof. Dr. Rupert Hölzl danke ich für die unbürokratische Überbrückung der Finanzierung.

An dieser Stelle möchte ich auch den Ärzten Herrn Roland Metzner und Herrn Dr. Frank Floemer danken, die auf dem Gebiet der fMRT und des EEGs wertvolle Hinweise lieferten. Die MTAs und Serviceingenieure verdienen ebenfalls eine Erwähnung, da nur durch ihren Einsatz ein zuverlässiger Meßbetrieb möglich wurde.

Schließlich will ich all den unzähligen Probanden danken, die sich für meine Messungen mit z.T. sehr abenteuerlichen Paradigmen traktieren ließen und deren Daten inzwischen 60 CDs füllen.

Last but not least gebührt meiner Frau Sonja und meinem Sohn Paul ein extra großer Dank für das Ertragen vieler Nacht- und Wochenendmeßaktionen und der Entbehrungen der letzten Monate.