

Detektion von Hirnnervenfasern auf der Basis von diffusionsgewichteten Magnetresonanzdaten

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Angewandte Wissenschaften
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

vorgelegt

von

Björn Wolf Kreher
aus Trossingen

Juli 2007

Dekan:

Prof. Dr. B. Nebel

Prüfungskommission:

Prof. Dr. B. Nebel (Vorsitz)

Prof. Dr. M. Teschner (Beisitz)

Prof. Dr. H. Burkhardt (Betreuer)

Prof. Dr. J. Hennig (Prüfer)

Datum der Disputation:

17. September 2007

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1 Grundlagen der diffusionsgewichteten Bildgebung	4
1.1 Die Diffusion und ihre Eigenschaften	5
1.1.1 Freie Diffusion	5
1.1.2 Diffusion in komplexen Medien	6
1.1.3 Arten der Diffusion im Gehirn	7
1.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung in der MRT	9
1.2.1 Die Stejskal-Tanner Sequenz	10
1.2.2 Diffusionsgewichtete MRT im menschlichen Gehirn . .	12
1.3 Bestimmung der sphärischen Diffusionsverteilung	14
1.3.1 Abtasten der sphärischen Diffusionsverteilung	14
1.3.2 Der optimale b-Wert	15
1.3.3 Verwendung und Berechnung von b-Matrizen	17
1.4 Sphärische Diffusionsverteilung und Faserrichtung	17
2 Informationstheoretische Grundlagen	20
2.1 Räumliche Punktprozesse	21
2.1.1 Die Poissonverteilung	21
2.1.2 Räumliche Punktprozesse	22
2.1.3 Punktprozesse mit Nebenbedingungen	24
2.1.4 Markierte Markov-Punktprozesse	28
2.2 Monte-Carlo-Markov-Ketten	30
2.2.1 Der Metropolis-Hastings Algorithmus	31
2.2.2 Variation der Dimensionalität des Parameterraums . .	32
2.2.3 Simulation von Punktprozessen	35
2.3 'Simulated Annealing' Prozeduren	37
2.3.1 Der Metropolis Algorithmus	38
2.3.2 'Simulated Annealing' bei Punktprozessen	39
2.4 Punktprozess am Beispiel der Straßenrekonstruktion	40
2.4.1 Das 'Candy'-Modell	40

2.4.2	Simulation des Punktprozesses	45
2.4.3	Beispiele für Ergebnisse des ' <i>Candy</i> '-Modells	48
3	Verarbeitung der diffusionsgewichteten Signale	49
3.1	Die Diffusionstensorbildgebung	49
3.1.1	Berechnung der Tensoren	50
3.1.2	Interpretation des Diffusionstensors	51
3.1.3	Probleme von DTI	54
3.2	Weitere Modelle zur Beschreibung der Diffusionsverteilung . .	55
3.2.1	Der modellfreie Ansatz	56
3.2.2	Kugelflächenfunktionen	56
3.2.3	Nicht-lineares Fitting	58
3.2.4	Zusammenfassung	59
3.3	Methoden zur Rekonstruktion von Nervenbahnen	59
3.3.1	Der <i>Streamline</i> -Ansatz	60
3.3.2	Wahrscheinlichkeitskarten	63
3.3.3	Zusammenfassung	67
4	Kreuzungsmodellierung: Das MDT/SDT Modell	68
4.1	Theorie: Freiheitsgrade des MDT Modells	69
4.2	Das MDT-Modell	71
4.3	Der MDT/SDT-Algorithmus	73
4.4	Verifizierung des MDT/SDT Ansatzes	73
4.4.1	Quantifizierung der Leistung durch Simulation	74
4.4.2	Qualitative Ergebnisse <i>in vivo</i>	78
4.5	Diskussion	80
5	MDT-basierte Nervenbahnrekonstruktion	82
5.1	Erweiterung des FACT Algorithmus auf MDT	83
5.1.1	Der mFACT Algorithmus	83
5.1.2	Verifizierung des mFACT Algorithmus	84
5.1.3	Diskussion	87
5.2	Modellierung der Nervenbahnen durch Punktprozesse	88
5.2.1	Konzept der Point-Tracking Methode	89
5.2.2	Das erweiterte ' <i>Candy</i> '-Modell	91
5.2.3	Interferenz zu gemessenen Daten	97
5.2.4	Bewertung der Konfiguration	99
5.2.5	Simulation des Punktprozesses	100
5.2.6	Leistung in Simulationen	105
5.2.7	Die Point-Tracking Methode <i>in vivo</i>	109
5.2.8	Diskussion	112

6	Verknüpfte Wahrscheinlichkeitskarten basierend auf DTI	115
6.1	Konzept der verknüpften Wahrscheinlichkeitskarten	116
6.2	Methodik	117
6.2.1	Erweiterter <i>Random-Walk</i> Algorithmus	117
6.2.2	Verknüpfung der Karten	119
6.3	Verifizierung der Methode	121
6.3.1	Verifizierung mit Hilfe einer Simulation	121
6.3.2	Verifizierung anhand der Sehbahn	122
6.4	Diskussion	123
7	Die DTI&Fiber Toolbox	126
8	Zusammenfassung und Ausblick	127
A	Definitionen zur Wahrscheinlichkeitstheorie	130
A.1	Bayessche Statistik	130
A.2	Eine kurze Einführung in die Maßtheorie	131
A.2.1	Grundlegende Definitionen	131
A.2.2	Der Satz von Radon-Nikodym	132
A.3	Einführung in die Markov-Ketten	133
B	Beschreibung des DTI&Fiber Tool	137
C	Nomenklatur	139
C.1	Abkürzungen	139
C.2	Funktionen	141
C.3	Variablen	142
D	Parameter	144
D.1	Messung A	144
D.2	Messung B	145
D.3	Parameter für das erweiterte ' <i>Candy</i> '-Modell	146
	Literaturverzeichnis	147
	Eigene Veröffentlichungen	154
	Danksagung	158

Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt die orts aufgelöste Messung von Gewebeeigenschaften im Inneren des menschlichen Körpers. Zusätzlich zu anatomischen Bildern ist es ebenso möglich, physikalische und physiologische Prozesse, wie die Bewegung von Molekülen entlang einer Richtung, zu quantifizieren. Diffundierende Teilchen sind ein typisches Beispiel für eine mittels der MRT messbare Molekularbewegung. Die Diffusion ermöglicht Rückschlüsse auf die Mikrostruktur des Gewebes. Beispielsweise ist in faserigen Geweben wie in den Nervenbahnen eine wesentlich höhere Diffusion entlang der Bahn als senkrecht zur Faser vorzufinden. Diese Eigenschaft kann zur Rekonstruktion des Verlaufs der Nervenbahnen herangezogen werden, was häufig als 'Fibertracking' bezeichnet wird. Fibertracking eröffnet demzufolge die Möglichkeit, Faserverläufe nicht-invasiv zu bestimmen. Obwohl diese neue Disziplin noch am Anfang der Entwicklung steht, erlangt ihr weitreichendes Potential bereits größere Bedeutung im Bereich der neurologischen Forschung und Klinik.

Allgemein wird bei der Methode des Fibertrackings der Faserverlauf nicht direkt gemessen, sondern indirekt auf der Basis eines physikalischen Modells bestimmt. Bei dieser Interpretation der Richtungsabhängigkeit von Diffusionsdaten müssen zusätzliche Annahmen gemacht werden, um den Faserverlauf rekonstruieren zu können. Viele der publizierten Ansätze basieren auf der Diffusionstensorbildgebung (DTI), bei der ein verhältnismäßig einfaches Modell verwendet wird. Bei stark ausgeprägten Nervenbahnen liefert DTI Ergebnisse, die eine gute Übereinstimmung mit der bekannten Morphologie zeigen. Allerdings rekonstruieren die DTI basierten Methoden vor allem in Regionen mit sich kreuzenden Nervenbahnen falsche Faserverläufe. Aus diesem Grund wurden einige Lösungsansätze zu dieser essentiellen Problematik veröffentlicht. Die meisten dieser Verfahren passen sich nicht der vorliegenden Faserkonfiguration an, so dass die Qualität der Ergebnisse stark von der anatomischen Position abhängt. Dies resultiert in falschen oder unscharfen Ergebnissen oder auch im Verlust von relevanten Informationen.

Die vorliegende Arbeit greift die geschilderte Problematik der Kreuzungsregionen als Kernpunkt auf. Es wird das Verfahren des Multi/Single-Diffusions-Tensor (MDT/SDT) Algorithmus vorgestellt, welches Regionen sich kreuzender Fasern erkennt und mehrere Faserrichtungen innerhalb eines Voxels bestimmt. Zur zusätzlichen Verifizierung der durch den MDT/SDT-Algorithmus bestimmten Faserrichtung wurde ein DTI-basiertes Fiber-tracking Verfahren für das MDT/SDT-Modell erweitert (mFACT).

Die als Point-Tracking benannte Methode baut auf einer Weiterentwicklung des MDT-Modells auf. Im Gegensatz zu den gängigen Verfahren wird hier von den globalen Eigenschaften der Nervenbahnen ausgegangen und deren Rekonstruktion simultan mit der Modellierung der Diffusion durchgeführt. Diese Herangehensweise erlaubt die Verwendung eines adaptiven MDT-Modells, dessen Komplexität sich den jeweiligen Gegebenheiten anpasst.

Die oben erörterten Methodiken beschäftigen sich primär mit der qualitativen Bestimmung von Nervenbahnverläufen für visuelle Zwecke. Um quantitative Aussagen über die Stärke einer neuronalen Verbindung zweier Gehirnareale vornehmen zu können, sind andere Verfahren notwendig. Eine Möglichkeit der Quantifizierung bieten Karten, die Verbindungswahrscheinlichkeiten zu einem definierten Startpunkt, dem sogenannten Seedpunkt, beschreiben. Allerdings ist in vielen Fragestellungen die Quantifizierung einer bestimmten Nervenverbindung erforderlich, die durch zwei Punkte definiert wird. Daher widmet sich ein weiterer Teil der vorliegenden Arbeit der Entwicklung eines effizienten Verfahrens, Nervenbahnen zu quantifizieren.

Neben der eigentlichen Entwicklung neuer Methoden sind die unmittelbare Erprobung in der Praxis und gegebenenfalls ihre Anwendung in klinischen Studien zwei weitere bedeutende Aspekte dieser Arbeit. Hierfür wurde ein benutzerfreundliches, graphisch orientiertes Programmpaket entwickelt, welches die Methoden ebenfalls dem medizinischen Personal zugänglich macht. Das Programmpaket basiert auf MATLAB und gestattet die Anwendung der entwickelten Verfahren ohne detailliertes Vorwissen.

Auf der Basis der bearbeiteten Themen gliedert sich die vorliegende Arbeit folgendermaßen: Kapitel 1 führt in die allgemeinen Grundlagen der Diffusion, der Grundprinzipien der diffusionsgewichteten MRT sowie der Anatomie und Physiologie des menschlichen Gehirns ein. Kapitel 2 erörtert die für die Arbeit notwendigen informations- und wahrscheinlichkeitstheoretischen Grundlagen. Dabei wird vor allem auf die sogenannten räumlichen Punktprozesse eingegangen, welche die Basis der entwickelten Point-Tracking Methode repräsentiert. Anschließend gibt Kapitel 3 einen Überblick über die existierenden Modelle zur Beschreibung der Diffusionsverteilung und über die existierenden Ansätze zur Nervenbahnrekonstruktion.

Aufbauend auf den dargestellten Grundlagen der Kapitel 1 bis 3 präsentieren die Kapitel 4 bis 7 die im Rahmen der Promotion erarbeiteten Methoden und Ergebnisse. Kapitel 4 stellt den MDT/SDT-Algorithmus vor und demonstriert seine Leistung anhand von Simulationen und *in vivo*. Darauf aufbauend werden in Kapitel 5 die zwei Verfahren mFACT und Point-Tracking vorgestellt, welche die Rekonstruktion der Nervenbahnen in Kreuzungen ermöglichen. Kapitel 6 beschreibt das Verfahren zur quantitativen Bestimmung neuronaler Verbindungen. Das im Rahmen dieser Promotion entwickelte Programmpaket 'DTI&Fiber-Tools' wird in Kapitel 7 kurz vorgestellt. Abschließend fasst das letzte Kapitel die Ergebnisse dieser Arbeit zusammen und gibt einen kurzen Ausblick auf mögliche Weiterentwicklungen der vorgestellten Methoden.

Kapitel 1

Grundlagen der diffusionsgewichteten Bildgebung

Die diffusionsgewichtete Magnet-Resonanz-Tomographie (dw-MRT) ermöglicht die richtungsabhängige Bestimmung von Diffusionskoeffizienten *in vivo*. In faserigem Gewebe, wie zum Beispiel den Nervenbahnen im menschlichen Gehirn, findet man eine starke Richtungsabhängigkeit der Diffusionskoeffizienten. Dieses Phänomen bildet die Grundlage für die MRT-basierten Methoden zur Nervenbahnrekonstruktion.

In diesem Kapitel werden die physikalischen Grundlagen vorgestellt, welche für das Verständnis der nachfolgenden Methoden notwendig sind. Dafür wird im ersten Abschnitt auf die Ursache der Anisotropie der Diffusion bei Nervenbahnen eingegangen. Der zweite Abschnitt beschäftigt sich mit der diffusionsgewichteten MRT und insbesondere mit der Messmethode sowie dem Zusammenhang von Gewebeeigenschaften und diffusionsgewichtetem Signal. Diese Messmethode ermöglicht es, einen Diffusionskoeffizienten entlang einer Richtung zu ermitteln. Durch die Wiederholung der Messung mit verschiedenen Messparametern kann die räumliche Verteilung abgetastet werden. Von den verschiedenen Varianten dieses Messschemas und dem Einfluss der Messparameter auf die gemessenen Diffusionskoeffizienten handelt der dritte Abschnitt. Anhand von Beispielen erläutert der letzte Abschnitt dieses Kapitels den Zusammenhang zwischen Diffusionsverteilung und Fasereigenschaften, wie zum Beispiel ihre Ausrichtung.

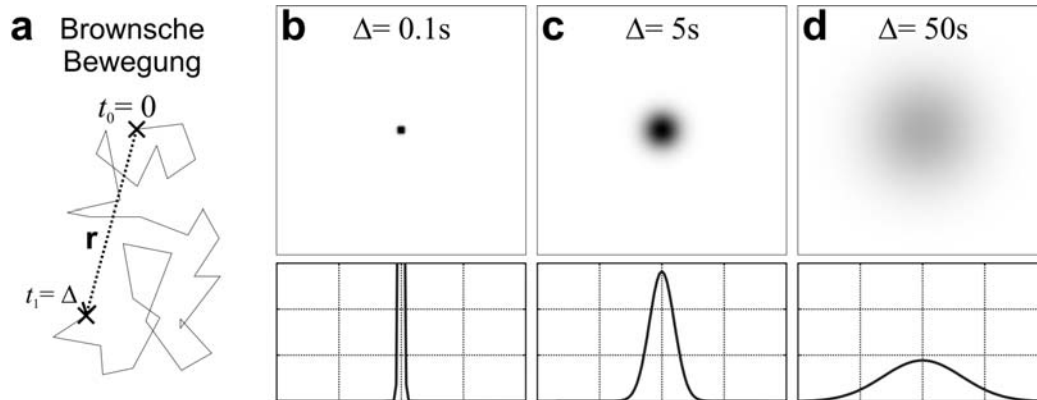


Abbildung 1.1: Brownsche Bewegung und freie Diffusion. Bild **a**: Beispiel für die Brownsche Molekularbewegung während eines Zeitintervalls der Länge Δ . Die effektive Distanz des Teilchens nach Δ ist durch den Vektor \mathbf{r} dargestellt. Bild **b**, **c** und **d**: Ergebnisse einer Simulation von sich bewegenden Teilchen dargestellt in einem Histogramm. Die Helligkeit im Bild oberhalb des Histogramms beschreibt die Dichte der Teilchen für unterschiedliche Zeiten Δ (dunkel $\hat{=}$ hohe Dichte, hell $\hat{=}$ niedrige Dichte).

1.1 Die Diffusion und ihre Eigenschaften

Dieser Abschnitt gibt eine kurze Einführung in die für diese Arbeit notwendigen Eigenschaften der Diffusion. Der erste Teil führt die auf freie Brownsche Molekularbewegung basierende freie Diffusion und ihre Verteilung ein. Danach folgt eine kurze Beschreibung der begrenzten Diffusion. Der letzte Teil dieses Abschnittes gibt eine kurze Einführung in die Anatomie und Struktur von Nervenbahnen und Nervenzellen im menschlichen Gehirn und beschreibt die üblicherweise verwendeten Modelle zur Approximation der Diffusionsverteilungen im menschlichen Gehirn.

1.1.1 Freie Diffusion

Moleküle beschreiben in einer Flüssigkeit während einer gewissen Zeit eine zufällige Trajektorie (siehe Abb. 1.1 **a**). Dieses Verhalten der Moleküle wird Brownsche Molekularbewegung genannt. Durch das Markieren von Molekülen, welche sich zum Zeitpunkt $t = 0$ am gleichen Ort befinden, kann ihre räumliche Dichteverteilung nach einer Zeit Δ untersucht werden. Unabhängig von der Zeit Δ bleibt die Position des Schwerpunktes konstant, wobei die Varianz der Dichteverteilung mit zunehmender Zeit ebenfalls zunimmt (siehe

Abb. 1.1 **b**, **c** und **d**).

Der Artikel [Einstein 1956] untersucht diese temperaturbedingte Bewegung und zeigt, dass die Dichteverteilung der Moleküle durch eine Normalverteilung $\mathcal{N}(\mu, \sigma)$ beschrieben werden kann. Der Erwartungswert μ entspricht der Startposition und die Varianz $\sigma^2 = 2 D \Delta$ ist proportional zur Diffusionszeit Δ und dem Diffusionskoeffizienten D , welcher die Beweglichkeit der Moleküle im Medium beschreibt. Dieser Prozess wird auch Wiener Prozess oder molekulare Diffusion genannt. Der Diffusionskoeffizient mit der Maßeinheit $[m^2/s]$ hängt im Wesentlichen von der Temperatur und der Viskosität des Mediums ab. Bei $37^\circ C$ warmem Wasser beträgt der Diffusionskoeffizient ungefähr $D = 3 \times 10^{-9} m^2/s$. Die für einen Diffusionskoeffizienten D nach einer Diffusionszeit Δ resultierende Dichteverteilung für freie unbeschränkte Diffusion entsprechend der Normalverteilung wird wie folgt berechnet:

$$p(\mathbf{p}|\Delta) = \frac{1}{\sqrt{4 \pi \Delta D}} \exp \left(\frac{-\|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0\|^2}{4 \Delta D} \right) \quad (1.1)$$

1.1.2 Diffusion in komplexen Medien

Die oben beschriebene Normalverteilung tritt nur bei unbegrenzter freier Diffusion in einer nicht bewegten homogenen Flüssigkeit auf. Zieht man die endliche Ausdehnung des Behälters in Betracht, kann für ausreichend lange Diffusionszeiten die Dichteverteilung nicht durch eine Normalverteilung beschrieben werden. Die Moleküle können die Wand des Behälters nicht durchdringen, sondern werden von ihr reflektiert (siehe Abb. 1.2 **a**). In diesem Fall ändert sich die Form der Dichteverteilung mit der Diffusionszeit Δ . Für kleine Diffusionszeiten ($2 D \Delta \ll a$) approximiert die Normalverteilung die Dichteverteilung der Moleküle noch gut, aber mit zunehmender Diffusionszeit wird der Rand der Normalverteilung durch die Reflexion eingefaltet (siehe Abb. 1.2 **b**). Diese Art der Diffusion wird auch *begrenzte Diffusion* genannt. Entsprechende Simulationsergebnisse für verschiedene Diffusionszeiten Δ sind in Abb. 1.2 **c** dargestellt. Die hier simulierten Molekularbewegungen werden von zwei Seiten begrenzt. Mit zunehmender Diffusionszeit nähert sich die Verteilung senkrecht zur Begrenzung einer Rechtecksfunktion und die mittlere Weglänge strebt gegen einen Grenzwert. Parallel zur Barriere können sich die Moleküle ungehindert bewegen und die mittlere Weglänge nimmt wie bei der freien Diffusion mit steigender Diffusionszeit zu. Als Übergang zwischen der freien und der begrenzten Diffusion kann die *gehinderte Diffusion* angesehen werden. Dabei werden durch eine Barriere die Moleküle nur zum Teil reflektiert. Ein gewisser Anteil der Moleküle kann die Barriere durchdringen.

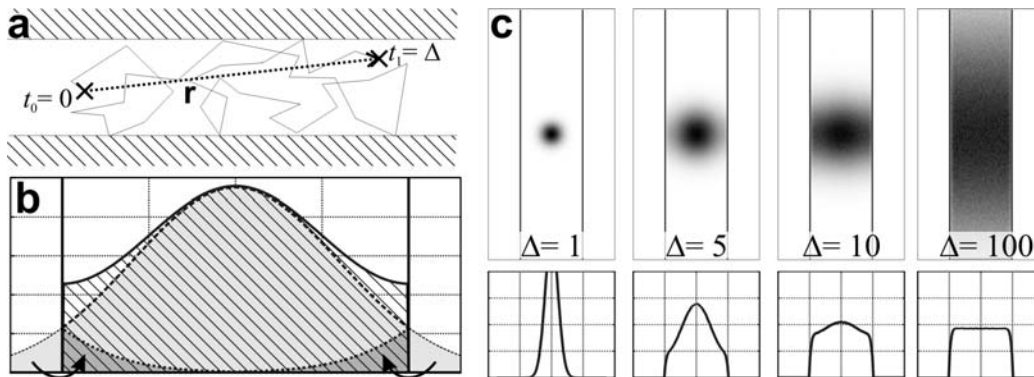


Abbildung 1.2: Brownsche Molekularbewegung in einer begrenzten Umgebung. Bild **a**: Beispiel einer Trajektorie eines Teilchens über ein Zeitintervall Δ . Die Schraffierten Barrieren können von dem Teilchen nicht durchdrungen werden. Bild **b**: Zusammenhang zwischen der Dichteverteilung bei begrenzter (schraffiert) und freier Diffusion (hellgrau). Die Dichteverteilung außerhalb der Barriere wird quasi eingefaltet und auf die Verteilung aufaddiert. Bild **c**: Simulierte Dichtefunktionen von begrenzter Brownscher Bewegung für unterschiedliche Diffusionszeiten (dunkel $\hat{=}$ hohe Dichte, hell $\hat{=}$ niedrige Dichte). Die Diagramme unterhalb stellen die Dichtefunktion senkrecht zu den Barrieren dar. Mit zunehmender Diffusionszeit nähert sich die Dichtefunktion einer Rechtecksfunktion an.

1.1.3 Arten der Diffusion im Gehirn

Um eine Idee über das Diffusionsverhalten im Gehirn zu bekommen, gibt der erste Teil dieses Abschnitts eine kurze Einführung in die Anatomie des menschlichen Gehirns. Im darauffolgenden Teil werden die im letzten Abschnitt gemachten theoretischen Betrachtungen auf die Gegebenheiten im Gehirn angewandt.

a) Anatomie des menschlichen Gehirns

Das menschliche Gehirn ist eine komplexe Vernetzung von Nervenzellen, welche durch die Weiterleitung von Potentialen Informationen austauschen. Die Nervenzellen setzen sich dabei im Wesentlichen aus dem Zellkörper, den Dendriten und einem langen Axon zusammen (siehe Abb. 1.3 **b**). Die Nervenzellen sind bei einem gesunden Menschen nicht zufällig verteilt. Die Zellkörper befinden sich an der Oberfläche des Gehirns, welche als Kortex oder graue Gehirns substanz (GM) bezeichnet wird (siehe Abb. 1.3 **a**). Sie bilden funktionelle Cluster, sogenannte Areale, und erlauben es auf dem Kortex eine

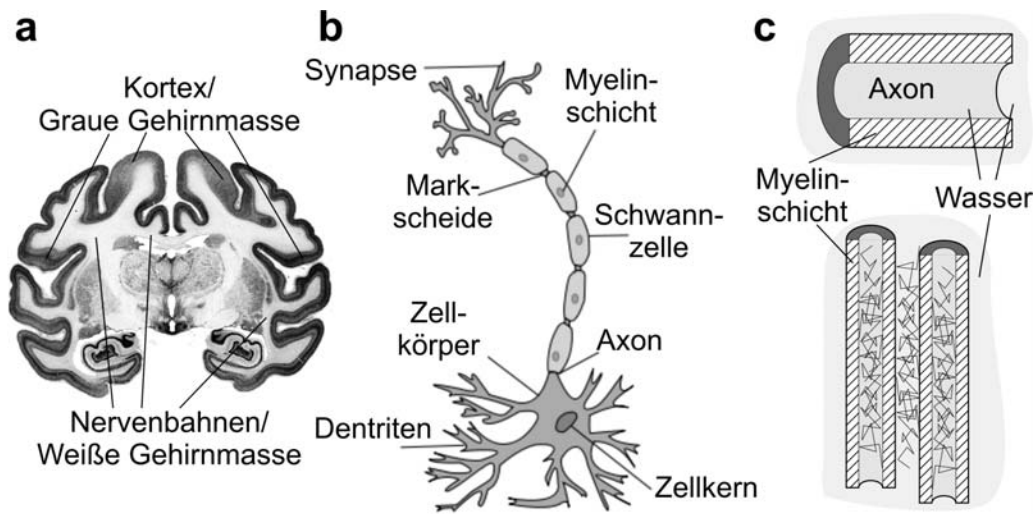


Abbildung 1.3: Aufbau von Gehirn, Nervenzellen und Darstellung der Diffusion im Axon. Bild **a**: Koronarer Schnitt durch das menschliche Gehirn. Die graue Gehirnschubstanz ist verglichen zur weißen dunkler und dadurch gut abgrenzbar. Bild **b**: Aufbau einer Nervenzelle. Bild **c**: Vereinfachtes Modell zur Erklärung der Anisotropie der Diffusion. Bild **a** und **b** wurden verändert aus <http://www.brainmaps.org> bzw. <http://en.wikipedia.org> entnommen.

Topologie entsprechend ihrer Aufgabe zu definieren. Zum Beispiel befindet sich der für das Sehen verantwortliche Bereich des Kortex im hinteren Bereich des Gehirns, den sogenannten Okzipitallappen. Hingegen ist das motorische System eher im mittleren Bereich des Gehirns zu finden, dem Gyrus Prezentralis. Benachbarte Nervenzellen sind über die Dendriten miteinander verbunden und tauschen darüber Informationen aus. Zusätzlich können sie über ihr langes Axon Impulse an entfernte Nervenzellen schicken, die nicht Teil desselben Areals sind. Die Axone der Nervenzellen befinden sich im Inneren des Gehirns unterhalb des Kortex. Dieser Bereich wird aufgrund der Färbung als weiße Gehirnschubstanz (WM) bezeichnet (siehe Abb. 1.3). Bei einer ausgeprägten Verbindung zwischen zwei Arealen, können die Axone als Faserbündel zusammengefasst werden. Die Zellwand eines Axons bildet einen langen Schlauch mit gleich bleibendem Durchmesser, der sich nicht verzweigt. Dieser ist umhüllt durch eine Myelinschicht, welche durch die Schwannzellen gebildet wird (siehe Abb. 1.3 **b**). Diese Myelinschicht ist notwendig, um eine schnelle Weiterleitung der Impulse zu gewährleisten. Die Myelinschicht ist im Vergleich zum Axon recht dick. Sie bildet eine Barriere um das Axon, wodurch die Diffusion von Wasser senkrecht zur Faserrichtung stark behindert wird.

b) Diffusion im Gehirn

Die Eigenschaften der Diffusion im menschlichen Gehirn sind äußerst komplex und noch nicht vollständig verstanden. Aufgrund vieler Stoffwechselprozesse und des heterogenen Inneren der Zellen hängt ein gemessener Diffusionskoeffizient von den Messparametern, wie der Diffusionszeit, ab (siehe Kapitel 1.1.2). Um dem Zeugnis Rechnung zu tragen, wird ein im komplexen Medium gemessener Diffusionskoeffizient als scheinbarer Diffusionskoeffizient (Apparent Diffusion Coefficient, ADC) bezeichnet. Für die Interpretation der gemessenen ADCs werden stark vereinfachte Modelle angenommen.

Die Zellen sind von einer extrazellulären Flüssigkeit umgeben und enthalten die viskosere intrazelluläre Flüssigkeit. Die Zelloberflächen bilden Barrieren, welche die Flüssigkeiten nicht oder nur in einem beschränkten Maße durchdringen können und führen zu einer begrenzten bzw. gehinderten Diffusion. Da die Zellkörper in der GM keine Vorzugsrichtung haben, wird eine statistische isotrope Diffusionsverteilung angenommen. Die in Faserbündel parallel ausgerichteten Axone begrenzen die Diffusion senkrecht stärker als entlang ihrer Ausrichtung (siehe Abb. 1.3 c). Verwendet man zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten eine ausreichend lange Diffusionszeit, ergibt sich für die Richtung parallel zum Faserverlauf ein höherer Diffusionskoeffizient als senkrecht dazu (vergleiche auch Simulation in Abb. 1.2 c). Bei der Rekonstruktion der Nervenfaserverläufe schließt man aufgrund dieses Zusammenhangs von der Anisotropie der Diffusion auf den Verlauf der Nervenfasern.

1.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung in der MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) nutzt die Eigenschaft aus, dass sich Atomkerne von Magnetfeldern beeinflussen lassen. Ein MR-Scanner setzt sich im Wesentlichen aus den folgenden drei Komponenten zusammen:

- Der Magnet: Er erzeugt ein starkes, homogenes Magnetfeld. Dieses Magnetfeld kann während der Messung nicht variiert werden.
- Die Gradientenspulen: Sie erzeugen entlang orthogonaler Achsen ein linear abfallendes Magnetfeld, das dem permanenten Magnetfeld während der Messung überlagert wird. Dadurch wird ein linearer Gradient im Magnetfeld erzeugt, welcher durch einen Vektor beschrieben wird.

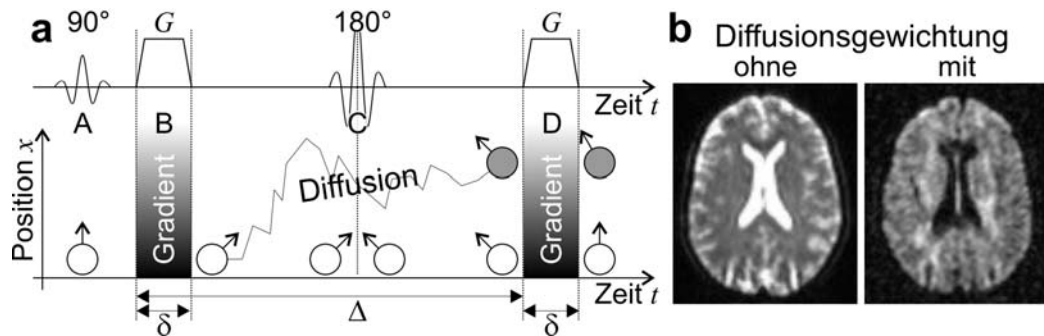


Abbildung 1.4: Prinzip der Stejskal-Tanner Sequenz und *in vivo* Bilder mit und ohne Diffusionsgewichtung. Bild **a**: Grundprinzip der Stejskal-Tanner Sequenz. Durch zwei sogenannte diffusionsensitive Gradienten (Stelle B und D) führen stochastische Bewegungen entlang der Gradientenrichtung zu einer Reduktion des MR-Signals. Bild **b**: Bilder mit und ohne diffusionsensitive Gradienten. Vor allem im Bereich des CSF ist eine starke Reduktion des Signals aufgrund der Diffusion zu erkennen.

- Sende- und Empfangsspule: Die Sendespulen strahlen hochfrequente, elektromagnetische Wellen, sogenannte HF-Pulse in die zu untersuchende Person ein. Durch bestimmte Kombinationen von HF-Pulsen und Gradienten wird durch kohärente Induktion der Atomkerne eine Spannung erzeugt, welche in Wechselwirkung mit der Empfangsspule steht und einen Strom erzeugt. Der induzierte Strom wird erfasst und später ausgewertet.

Das Timing und die Reihenfolge, in der die Gradienten geschaltet und die HF-Pulse erzeugt werden, nennt sich Messsequenz oder häufig abgekürzt nur Sequenz. Die Wahl der Sequenzen und ihrer Parameter beeinflusst den resultierenden Kontrast bei der Bildgebung. Mit Hilfe der MRT ist es möglich, mit einem Gerät durch die Wahl der entsprechenden Sequenz unterschiedliche physikalische Prozesse ortsauflöst zu messen und darzustellen.

Im nun folgenden ersten Teil dieses Abschnittes wird die Stejskal-Tanner Sequenz vorgestellt. Diese ermöglicht es, Bilder mit einem diffusionsabhängigen Kontrast zu erstellen. Danach werden Anwendungen der diffusionsgewichteten Bildgebung in der Klinik kurz angeführt.

1.2.1 Die Stejskal-Tanner Sequenz

Das Grundprinzip der in [Stejskal und Tanner 1965] beschriebenen Sequenz wird in den meisten Diffusionsmessungen mit Hilfe der MRT eingesetzt. Diese

Art der Bildgebung wird auch diffusionsgewichtete Bildgebung genannt. Die Stejskal-Tanner Sequenz ist in Abb. 1.4 **a** dargestellt. Die bei der Messung ablaufenden quantenmechanischen Prozesse können auch als sich rotierende Spins der Atomkerne beschrieben werden. Für das Verständnis dieser Arbeit ist diese Vereinfachung ausreichend. Im Folgenden wird der Ablauf der Stejskal-Tanner Sequenz mit diesem Modell beschrieben:

Die Spins der Atomkerne richten sich in einem Magnetfeld parallel zu seiner Richtung aus. Durch einen HF-Puls werden die Spins um 90° aus dem Magnetfeld ausgelenkt (siehe Abb. 1.4 **a** Stelle A). Diese richten sich danach nicht wieder parallel zum Magnetfeld aus, sondern fangen an um die Richtung des Magnetfeldes zu präzedieren. In Abb. 1.4 ist die Ausrichtung der Spins im rotierenden Koordinatensystem durch Pfeile angedeutet. Die Frequenz, mit der diese rotieren, hängt von der Stärke des Magnetfeldes ab. Aufgrund des homogenen Magnetfeldes rotieren alle Spins synchron mit einer Phase ($\alpha_A = 0$) zueinander, was durch den Pfeil nach oben angedeutet ist. Durch das Überlagern eines Gradienten mit dem Magnetfeld, erfahren die Spins in Abhängigkeit ihrer Position unterschiedliche Feldstärken und rotieren somit mit unterschiedlichen Frequenzen. Dadurch werden die Spins dephasiert und haben nach dem Ausschalten des Gradienten eine zusätzliche Phase ($\alpha_B \sim x_0$) bezüglich des rotierenden Koordinatensystems (siehe Abb. 1.4 **a** Stelle B). Durch einen weiteren HF-Puls, der die Spins um 180° rotiert, werden die Phasen der Spins negiert ($\alpha_C = -\alpha_B$) (Stelle C). Würden die Spins nun wieder dasselbe Magnetfeld erfahren wie an Stelle B, würden sie wieder komplett rephasieren und hätten danach eine Phase von $\alpha_D = 0^\circ$. Das ist nur dann der Fall, wenn sie, zum Zeitpunkt D in Abb. 1.4 **a** an der gleichen Stelle befinden wie zum Zeitpunkt B. Spins, die sich bewegt haben, erfahren ein anderes Magnetfeld. Sie behalten in Abhängigkeit ihrer zurückgelegten Distanz in Richtung des Gradienten im Zeitintervall Δ eine Phase ungleich Null ($\alpha_D \sim x_1 - x_0$). Betrachtet man nun ein ganzes Ensemble von Spins und summiert sie vektoriell auf, reduziert sich die Länge des resultierenden Vektors durch die stochastischen Bewegungen der Spins. Dies führt zu einer diffusionsabhängigen Reduktion des Signals. Die Stärke der Diffusionsgewichtung kann auf mehrere Arten beeinflusst werden. Durch eine Erhöhung der Dauer oder der Stärke der Gradienten verstärkt sich die Distanzabhängigkeit und durch längere Diffusionszeit können die Spins größere Strecken zurücklegen.

Das resultierende diffusionsgewichtete Signal hängt nicht ausschließlich von der Diffusion ab. Es beinhaltet zusätzlich auch andere Kontraste, welche stark von den Gewebeeigenschaften abhängen. In Abb. 1.4 **b** sind zwei axiale Bilder derselben Schicht mit und ohne Diffusionsgewichtung darge-

stellt. Ohne Diffusionsgewichtung dominiert in den akquirierten Bildern der sogenannte T2 Kontrast, welcher von den Eigenschaften des Gewebes abhängt und auch das Signal der diffusionsgewichteten Bilder beeinflusst. Um die gemessene Diffusionskonstante zu quantifizieren muss die diffusionsbedingte Signalreduktion bestimmt werden. Dafür werden die Bilder mit und ohne Diffusionsgewichtung ins Verhältnis gesetzt. Im Folgenden wird das Referenzsignal ohne Diffusionsgewichtung durch S_0 bezeichnet und das Signal mit Diffusionsgewichtung mit S . Durch die Normierung des diffusionsgewichteten Signals S durch S_0 kann die Reduktion des Signals aufgrund der Diffusion bestimmt werden. Der Diffusionskoeffizient D berechnet sich daraus wie folgt:

$$S/S_0 = \exp(-b D) \quad (1.2)$$

Die für die Sequenz spezifische Konstante b wird im Allgemeinen b-Wert genannt. Der b-Wert hängt im Wesentlichen von der gyromagnetischen Konstante für Wasserstoff γ , und den Gradienten ab. Für die hier beschriebene Stejskal-Tanner Sequenz berechnet sich der b-Wert durch $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$.

Bei einfacher Diffusion, wie zum Beispiel der freien Diffusion, ist der Diffusionskoeffizient unabhängig von dem verwendeten b-Wert. Hier wird von einem *monoexponentiellen Signalverhalten* gesprochen. Bei komplexer Diffusion hängt der gemessene Diffusionskoeffizient von den verwendeten Sequenzparametern ab. In den nachfolgenden Abschnitten wird unter anderem auf dieses Verhalten eingegangen (siehe Kapitel 1.3.2 und Kapitel 1.4).

1.2.2 Diffusionsgewichtete MRT im menschlichen Gehirn

Die diffusionsgewichtete MRT ist mittlerweile aus dem klinischen Alltag bei der Diagnose von Krankheiten des zentralen Nervensystems nicht mehr wegzudenken. Viele Störungen des auf Zellebene ablaufenden Stoffwechselprozesses sind mit einer Änderung des ADC verbunden. Zum Beispiel beobachtet man bei einer Unterversorgung des Gewebes, wie bei Schlaganfällen, eine starke Erhöhung des diffusionsgewichteten Signals. Eine Hypothese für diesen Effekt besagt, dass durch die Unterversorgung der Zellen diese anschwellen und den extrazellulären Raum verringern. Da die Diffusion im intrazellulären Raum geringer ist als im extrazellulären, würde dies zu einer Erhöhung des diffusionsgewichteten Signals führen. Die Ursache dieses Effektes ist zwar noch nicht vollständig geklärt, sie erlaubt aber die von einem Schlaganfall

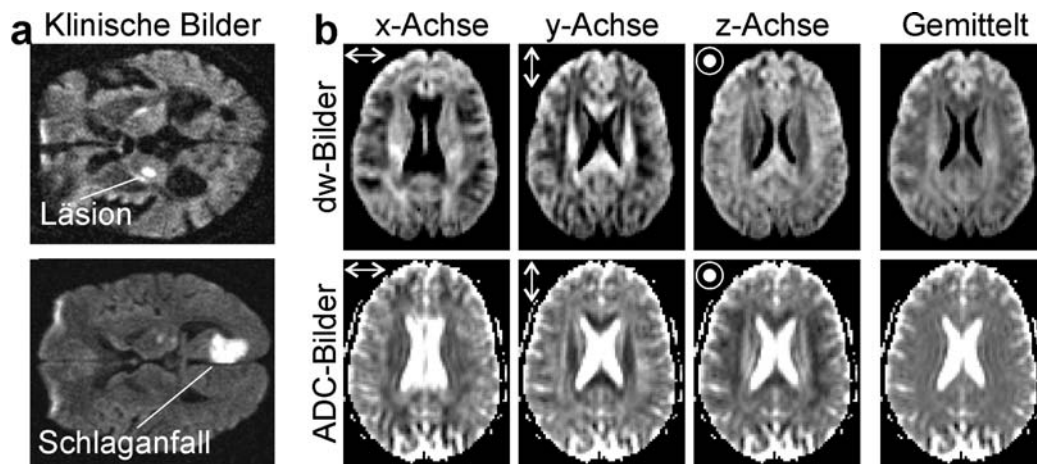


Abbildung 1.5: *In vivo* Beispiele aus der Klinik und Bilder vom Probanden mit variierenden diffusionsensitiven Gradienten. Bild **a**: Zwei Beispiele aus dem klinischen Umfeld. Läsionen, im Speziellen vom Schlaganfall betroffene Gebiete, sind in den diffusionsgewichteten Bildern deutlich zu sehen. Bild **b**: Diffusionsgewichtete und ADC Bilder für verschiedene diffusionskodierte Richtungen. Deutlich ist die Richtungsabhängigkeit der Diffusion in WM zu sehen.

betroffenen Gebiete gut sichtbar zu machen (siehe Abb. 1.5 **a** unten). Im Allgemeinen lassen sich intrazelluläre Ödeme, Änderungen der Viskosität und generelle Einengungen des Extrazellulärtraumes mit der diffusionsgewichteten MRT gut erkennen.

Die mittels der diffusionsgewichteten MRT erstellten Bilder sind aufgrund der Richtungsabhängigkeit im faserigen Gewebe und dem überlagerten T2-Kontrast schwer zu quantifizieren. Durch die Berechnung des ADCs (siehe Kapitel 1.2.1) sind die Bilder unabhängig von der T2-Gewichtung. In Abb. 1.5 **b** sind in der oberen Reihe diffusionsgewichtete Bilder und in der unteren Reihe die berechneten ADC-Bilder für unterschiedliche diffusionsensitive Richtungen dargestellt. Die im Nervengewebe existierende Richtungsabhängigkeit ist in den Bildern deutlich zu sehen. Für eine quantitative Auswertung muss in mindestens drei verschiedene, senkrecht zueinander liegende Richtungen der ADC ermittelt werden. Durch ihre Mittelung wird der ADC rotationsinvariant und unabhängig von der Lage des Probanden/Patienten im MRT.

1.3 Bestimmung der sphärischen Diffusionsverteilung

Mit Hilfe der in Kapitel 1.2.1 eingeführten diffusionsgewichteten Sequenz kann man den Diffusionskoeffizienten in einem Medium entlang der Richtung des diffusionssensitiven Gradienten bestimmen. Bei freier, isotroper Diffusion genügt aufgrund des monoexponentiellen Signalverhaltens eine einzelne Messung, um die Dichteverteilung durch den bestimmten Diffusionskoeffizienten vollständig zu beschreiben. Allerdings ist, wie in Kapitel 1.1.3 eingeführt, die Diffusion im Gehirn komplex und zum Teil richtungsabhängig. Mit Hilfe spezieller Verfahren wie q-space oder der Diffusion-Spektrum Bildgebung (DSI) ist es theoretisch möglich, diese Dichteverteilung durch die Variation des b-Wertes bei gleich bleibender Diffusionszeit entlang aller Raumrichtungen abzutasten. Dazu müssten sehr kurze und starke Gradienten angewendet werden, um eine korrekte Abtastung zu bekommen. Dies ist meist nicht praktikabel und in einer klinischen Umgebung nicht möglich und wird daher in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt. Der interessierte Leser sei zu diesem Thema auf den Reviewartikel [Cohen und Assaf 2002] verwiesen.

Es hat sich gezeigt, dass es für viele Anwendungen nicht notwendig ist, die exakte Verteilung der Diffusion zu kennen. Es wird dabei angenommen, dass die zugrunde liegende Diffusion zwar richtungsabhängig ist, aber einen monoexponentiellen Signalverlauf erzeugt. Hierzu wird der ADC für mehrere Raumrichtungen bestimmt. Die Art der Messung wird häufig als HARDI-Messung (High Angular Resolution Diffusion Imaging) bezeichnet.

In diesem Abschnitt wird zuerst auf die verschiedenen Varianten der HARDI-Messung eingegangen und erläutert, wie die sphärische Verteilung optimal abgetastet werden kann. Danach wird der Einfluss und die Wahl eines optimalen b-Wertes erörtert. Dieser Abschnitt schließt mit einer kurzen Erläuterung der sogenannten b-Matrizen, welche die diffusionsspezifischen Eigenschaften der Sequenz exakter beschreiben als der b-Wert.

1.3.1 Abtasten der sphärischen Diffusionsverteilung

Wie in Kapitel 1.2.1 vorgestellt, kann der ADC mit Hilfe einer Messsequenz entlang der Richtung des diffusionssensitiven Gradienten bestimmt werden. Um die Anisotropie der Diffusion zu bestimmen und daraus Rückschlüsse auf die Faserrichtungen im Voxel zu ziehen, wird der ADC für einen b-Wert in unterschiedliche Richtungen bestimmt. Mit zunehmender Anzahl der Richtungen wächst im gleichen Maße die notwendige Anzahl von Messungen und

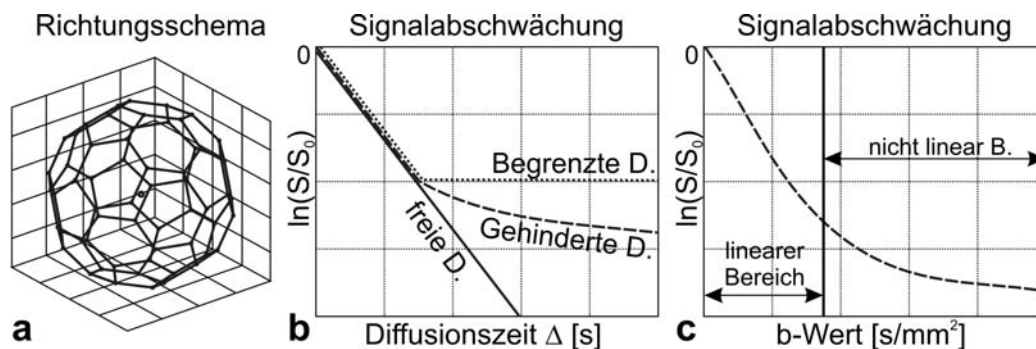


Abbildung 1.6: Bild **a**: Beispiel für ein HARDI-Richtungsschema mit 60 gleichmäßig verteilten Richtungen. Das Schema wurde von der Konfiguration des C_{60} -Moleküls abgeleitet. Bild **b**: Diffusionsbedingte Signalreduktion in logarithmischer Skala aufgetragen, gegenüber der Diffusionszeit für freie, begrenzte und gehinderte Diffusion. Bild **c**: In vivo typische Abhängigkeit zwischen b-Wert mit konstanter Diffusionszeit und diffusionsbedingter Signalreduktion.

damit die benötigte Messzeit. Daher muss ein Kompromiss zwischen Qualität und Messzeit gefunden werden. Es ist üblich, nach der Messung die sphärische Diffusionsverteilung durch ein Modell zu beschreiben (siehe dazu Kapitel 3). Hat das verwendete Modell nur eine sehr geringe Anzahl von Freiheitsgraden, rechtfertigt die höhere Messzeit für viele gemessene Richtungen nicht unbedingt die verbesserte Qualität des Modells. Aus diesem Grund gibt es in der Literatur eine weite Spanne für die Anzahl der verwendeten Richtungen, die von sechs bis über hundert reicht. Dementsprechend gibt es mittlerweile einige Artikel, die verschiedene Schemata vorschlagen ([Skare u. a. 2000], [Conturo u. a. 1996], [Jones u. a. 1999]). Bei der Wahl der diffusions sensitiven Richtungen muss beachtet werden, dass sie möglichst gleichmäßig auf einer Kugeloberfläche verteilt sind. In [Skare u. a. 2000] wird gezeigt, dass die Bestimmung der Faserrichtungen am unempfindlichsten gegen Rauschen ist, wenn die durch die Gradientenrichtung erzeugte Matrix eine möglichst kleine Konditionszahl hat. In Abbildung 1.6 **a** ist als Beispiel ein vom C_{60} Molekül abgeleitetes Richtungsschema dargestellt, welches eine Konditionszahl von 1,0 hat.

1.3.2 Der optimale b-Wert

Der b-Wert ist ein Maß für Sensitivität der Sequenz gegenüber der Diffusion. Allerdings führt eine hohe Diffusionsgewichtung zu einem niedrigen SNR. Als

Faustformel sollte der b -Wert im Bereich von $1.1/D$ liegen, wobei D der erwartete Diffusionskoeffizient im untersuchten Gewebe ist (siehe [Neil 1997]). Der b -Wert kann entsprechend der Gleichung 1.2 durch die Gradientenstärke, die Gradientendauer und die Diffusionszeit beeinflusst werden.

a) Einfluss der Diffusionszeit

Wie in Kapitel 1.1.2 eingeführt, hängt der gemessene Diffusionskoeffizient bei begrenzter Diffusion stark von der gewählten Diffusionszeit Δ ab. In Abb. 1.6 **b** ist die Signalreduktion logarithmisch in Abhängigkeit der Diffusionszeit aufgetragen. Der bestimmte Diffusionskoeffizient entspricht der Steigung der Geraden durch Null und einem Punkt auf der logarithmischen Signalreduktionskurve für die gegebene Diffusionszeit Δ . Bei freier Diffusion besteht eine lineare Abhängigkeit von der Diffusionszeit. Daher ist der Diffusionskoeffizient unabhängig von der gewählten Diffusionszeit. Bei der begrenzten Diffusion verhält sich die Signalreduktion für kleine Diffusionszeiten analog zur freien Diffusion. Ist die in Δ zurückgelegte mittlere Weglänge größer als die Begrenzung, ändert sich das Signal nicht mehr und bleibt konstant. Bei üblichen *in vivo* Messungen verwendeten Messparametern hat die extrazelluläre Flüssigkeit einen stärkeren Einfluss als die intrazelluläre. Daher wird kein begrenzter, sondern ein gehinderter Diffusionsprozess untersucht. Somit ist mit zunehmender Diffusionszeit eine verlangsamte Signalreduktion feststellbar. Die Diffusionszeit wird üblicherweise so gewählt, dass ein guter richtungsabhängiger Kontrast bei der Diffusionsmessung sichtbar wird. Bei einem für GM üblichen ADC von $0.8 \times 10^{-8} \text{ mm}^2/\text{s}$ und einem mittleren Zelldurchmesser von $10 \mu\text{m}$ sind Diffusionszeiten von 10 ms notwendig, um eine Anisotropie der Diffusionsverteilung gut feststellen zu können (siehe [Neil 1997]). In den üblicherweise verwendeten Sequenzen liegt die Echozeit im Bereich zwischen 70 und 100 ms .

b) Einfluss der Gradienten

Durch die Gradientenamplitude kann der b -Wert unabhängig von der Diffusionszeit beeinflusst werden, wodurch die Dichteverteilung sich nicht ändert. Wie in Abb. 1.6 **c** zu sehen, fällt die Signalreduktion bei logarithmischer Darstellung mit zunehmendem b -Wert bei gleich bleibender Diffusionszeit am Anfang linear ab und beschreibt ein monoexponentielles Signalverhalten. Bei höheren b -Werten ist dies nicht mehr der Fall und der Signalabfall flacht deutlich ab (siehe Reviewartikel [Maier u. a. 2004]). Ursprünglich wurde dieser Effekt auf die Überlagerung von intra- und extrazellulärer Diffusion

zurückgeführt. Aufgrund zahlreicher Untersuchungen konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Der tatsächliche Mechanismus ist bis heute noch nicht ausreichend geklärt. Um bei HARDI-Messungen von einem monoexponentiellen Signalverhalten ausgehen zu können, sollte der b-Wert innerhalb des linearen Bereiches liegen. Üblicherweise verwendet man dabei b-Werte im Bereich zwischen 800 und 1300 s/mm².

1.3.3 Verwendung und Berechnung von b-Matrizen

Der in Gleichung 1.2 definierte b-Wert beschreibt die Eigenschaften der Sequenz in vielen Fällen nicht ausreichend exakt. So ist zum Beispiel bei der in Abb. 1.4 a dargestellten Sequenz während des 180° Pulses an der Stelle C zusätzlich ein sogenannter schichtselektiver Gradient notwendig. Dieser bewirkt eine zusätzliche Diffusionsgewichtung in Schichtrichtung und kann nicht mehr durch einen einfachen Wert beschrieben werden, sondern wird durch eine sogenannte b-Matrix ausgedrückt (siehe auch [Basser u. a. 1994]). In den meisten Arbeiten werden die Kreuzterme der b-Matrix vernachlässigt. Der dadurch entstandene Fehler kann sich bei der Nervenbahnrekonstruktion akkumulieren und sich signifikant auf die Ergebnisse auswirken. Dieser Effekt wird in [Il'yasov u. a. 2005] ausführlich untersucht. Für weitere Details zur Berechnung der b-Matrizen sei ebenfalls auf die beiden obigen Artikel verwiesen.

1.4 Sphärische Diffusionsverteilung und Faserrichtung

Wie in den letzten Abschnitten eingeführt, besteht im faserigen Gewebe ein Zusammenhang zwischen der Richtungsabhängigkeit der gemessenen sphärischen Diffusionsverteilung und der Ausrichtung der Fasern. Die Form der diffusionsbedingten Dichteverteilung für b-Werte im linearen Bereich wurde bereits in mehreren Arbeiten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass für den Fall einer einzigen Faserrichtung pro Voxel die freie, anisotrope Diffusion eine gute Annäherung ist (siehe [Alexander u. a. 2001], [von dem Hagen und Henkelman 2002]). Die Richtungsabhängigkeit der Diffusion wird dabei durch einen 3 × 3 Tensor **D** beschrieben. Analog zu Gleichung 1.1 ergibt sich die Dichteverteilung $p(\mathbf{r}|\Delta)$ für einen Vektor **r** wie folgt:

$$p(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\Delta)^3 \det(\mathbf{D})}} \exp\left(-\frac{\mathbf{r}^T \mathbf{D}^{-1} \mathbf{r}}{4\Delta}\right) \quad (1.3)$$

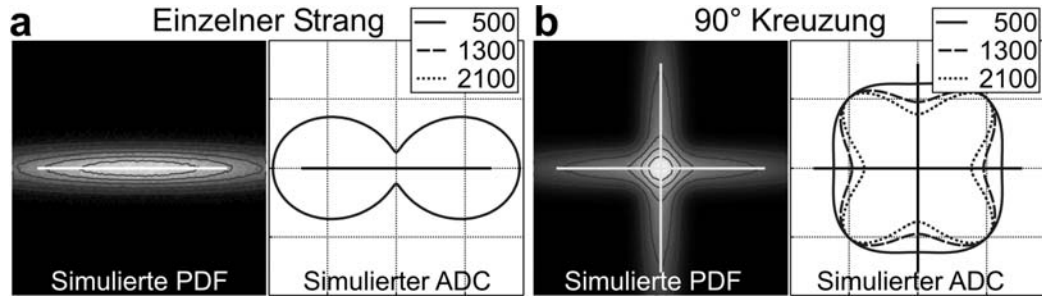


Abbildung 1.7: Dichteverteilung und gemessene sphärische ADC-Verteilung für einen Faserstrang und eine 90° Kreuzung. Bild **a**: Simulation einer waagrechteten Nervenbahn. Die durch Brownsche Bewegung simulierte Dichteverteilung (links) und die entsprechende sphärische Verteilung des ADCs (rechts). Der Verlauf der Nervenbahn ist durch die weiße Linie angedeutet. Bild **b**: Simulation einer Faserkreuzung mit einem Winkel von 90°.

In Abb. 1.7 **a** ist die Dichteverteilung für freie, anisotrope Diffusion dargestellt und daneben die korrespondierende simulierte sphärische Verteilung der Diffusionskoeffizienten für verschiedene b -Werte. Da entlang allen Richtungen die Dichteverteilung einer Normalverteilung entspricht, führt dies zu einem monoexponentiellen Signalverhalten, wodurch der Diffusionskoeffizient unabhängig vom b -Wert ist.

Enthält ein Voxel zwei voneinander getrennte Faserbündel unterschiedlicher Richtung, werden zwei Dichteverteilungen überlagert. In Abb. 1.7 **b** links ist die simulierte Dichteverteilung zweier im Winkel von 90° kreuzenden Fasern durch zwei freie, anisotrope Diffusionsverteilungen zu sehen. Die beiden Faserrichtungen sind durch die beiden weißen Geraden angedeutet. Rechts sind die Verteilungen der Diffusionskoeffizienten für verschiedene b -Werte dargestellt. Durch die Überlagerung der beiden Dichteverteilungen kann die Verteilung entlang einer Richtung nicht mehr monoexponentiell beschrieben werden. Daraus resultiert die Abhängigkeit zwischen der sphärischen Verteilung der Diffusionskoeffizienten und dem b -Wert. Es fällt in diesem Beispiel auf, dass die Richtung der maximalen Diffusionskoeffizienten nicht, wie im vorigen Beispiel, mit der Richtung der simulierten Fasern übereinstimmt. Dieses wurde auch durch Messungen an Diffusionsphantomen in [von dem Hagen und Henkelman 2002] bestätigt. Die Auflösung der Faserrichtung bzw. die Berechnung der Dichtefunktion anhand der gemessenen sphärischen Verteilung der Diffusionskoeffizienten ist noch immer Gegenstand der Forschung. Ansätze dazu werden in Kapitel 3.2 ausführlich beschrieben.

Ein weiteres Problem ist, die Nichteindeutigkeit der gemessenen Diffusi-

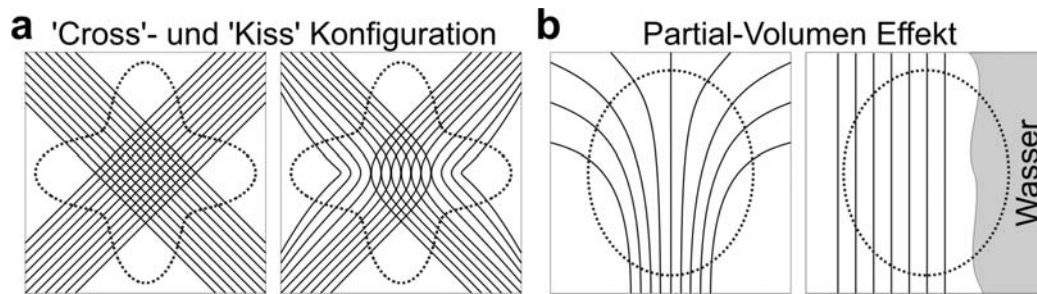


Abbildung 1.8: Beispiele für die Nichteindeutigkeit der sphärischen Verteilung des ADCs. Bild **a**: Sich kreuzende (*Cross*) und sich berührende (*Kiss*). Beide Faserkonfigurationen erzeugen eine ähnliche ADC-Verteilung (gestrichelte Form). Bild **b**: Auseinanderfächernde Bahnen und Partialvolumeneffekt mit Wasser. Beide Fälle führen zu einer Verringerung der Anisotropie der ADC-Verteilung.

onsverteilung bezüglich der im Voxel enthaltenen Faserverläufe. In Abb. 1.8 **a** sind zwei verschiedene Konfigurationen von Faserverläufen dargestellt, welche ähnliche sphärische ADC-Verteilung erzeugen. Diese zwei kaum zu unterscheidende Fälle werden auch häufig als '*Cross*' für sich kreuzende (links) und '*Kiss*' für sich berührende Fasern bezeichnet.

In Abb. 1.8 **b** ist ein weiteres Beispiel für die Nicht-Eindeutigkeit der Diffusionsverteilung zu sehen. Die Voxelgrenzen liegen nicht notwendigerweise auf den Gewebegrenzen. Daher enthalten Voxel häufig Anteile von verschiedenen Gewebearten. Im obigen Beispiel erzeugt eine auseinanderfächernde Nervenbahn eine sehr ähnliche Verteilung wie eine kompakte Nervenbahn neben einem mit Wasser gefüllten Ventrikel.

Kapitel 2

Informationstheoretische Grundlagen

Im letzten Kapitel wurde in die physikalischen Zusammenhänge zwischen Faserstruktur und Diffusionsverteilung eingeführt. Ziel dieser Arbeit ist es, ausgehend von der gemessenen Diffusionsverteilung auf die Struktur und Ausrichtung der Fasern zu schließen. Wie schon beschrieben, sind die in der Diffusionsverteilung enthaltenen Informationen bezüglich der Nervenbahnen unvollständig und zusätzlich meist stark verrauscht. Um dies auszugleichen ist es notwendig, Annahmen und Vereinfachungen in Form von Modellen und Vorwissen in die Analyse der Daten einfließen zulassen. Dies erfordert wahrscheinlichkeits- und informationstheoretische Werkzeuge und Verfahren, die in diesem Kapitel vorgestellt werden. Die für das Verständnis dieses Kapitels notwendigen Grundlagen sind zusammengefasst im Anhang A zu finden.

Das zentrale Thema dieses Kapitels ist die Beschreibung und Simulation der räumlichen Punktprozesse, auf die die in Kapitel 5.2 beschriebene Methode basiert. Diese Punktprozesse werden im ersten Abschnitt dieses Kapitels eingeführt. Im zweiten Abschnitt werden dazu die sogenannten Monte-Carlo-Markov-Ketten (MCMC) beschrieben, mit deren Hilfe auch komplexe interagierende Punktprozesse einfach simuliert werden können. Die MCMC ermöglichen aus beliebigen Verteilungen auf effiziente Weise Stichproben zu ziehen und finden auch bei einigen Methoden in Kapitel 3 Verwendung. Auf dem Gebiet der Mustererkennung wird häufig eine modellbasierte Beschreibung von gemessenen Daten gesucht, die eine definierte Kostenfunktion oder Wahrscheinlichkeitsverteilung minimiert oder maximiert. Eine sehr häufig verwendete Methode sind die auf '*Simulated Annealing*' basierten Verfahren, die im dritten Abschnitt eingeführt werden. Im letzten Abschnitt wird als Beispiel eine Anwendung der Punktprozesse zur Satellitenbild basierten Re-

konstruktion von Straßenverläufen beschrieben. Dieses, in mancher Hinsicht zur Nervenbahnrekonstruktion ähnliches Problem, dient als Grundlage der im Kapitel 5.2 beschriebenen Methode und soll gleichzeitig als Beispiel zum besseren Verständnis der hier eingeführten Modelle und Algorithmen dienen.

2.1 Räumliche Punktprozesse

In diesem Abschnitt werden die Grundlagen der räumlichen Punktprozesse erklärt. Um die relevanten und für diese Arbeit erforderlichen Eigenschaften kurz und verständlich zu beschreiben, wird auf starke Verallgemeinerungen größtenteils verzichtet. Für eine weitergehende Studie dieses Themas sei auf die referenzierten Artikel verwiesen.

Mit Hilfe der räumlichen Punktprozesse ist es möglich, physikalische Prozesse von interagierenden Teilchen zu beschreiben und gegebene Konfigurationen zu bewerten. Die hier behandelten Punktprozesse zeichnen sich durch eine hohe Verwandtschaft zur Poissonverteilung aus, die im ersten Abschnitt eingeführt wird. Danach folgt die Definition und eine Erläuterung der sogenannten Poisson-Punktprozesse und im darauffolgenden Abschnitt die Beschreibung von möglichen Interaktionen zwischen den Teilchen. Üblicherweise haben Teilchen zu ihrer Position weitere Eigenschaften (wie zum Beispiel ihre Ausdehnung), die bei der Beschreibung des Prozesses relevant sind. Durch die im vierten und letzten Abschnitt beschriebenen Markierungen können die Punktprozesse dementsprechend erweitert werden.

2.1.1 Die Poissonverteilung

Die Poisson-Verteilungsfunktion wurde von Siméon-Denis Poisson (1781-1840) beschrieben. Finden Ereignisse unabhängig voneinander statt und ist die Rate der Ereignisse, also die mittlere Anzahl von Ereignissen pro Zeiteinheit, konstant, dann ist die Wahrscheinlichkeit für die Anzahl der Ereignisse poissonverteilt. Es sei $k = 0, 1, 2, \dots$ eine Anzahl von Ereignissen und ν die erwartete Anzahl von Ereignissen in einem Zeitintervall T . Dann ist die Wahrscheinlichkeit für k Ereignisse in einem Zeitintervall T gegeben durch:

$$P(k, \nu) = \frac{e^{-\nu} \nu^k}{k!} \quad (2.1)$$

In Abb. 2.1 **a** sind Poissonverteilungen für verschiedener ν dargestellt. Ein klassisches Beispiel für die Poissonverteilung ist das Zählen von radioaktiven Zerfällen bei einem Geigerzähler. Wurde festgestellt, dass im Mittel ν

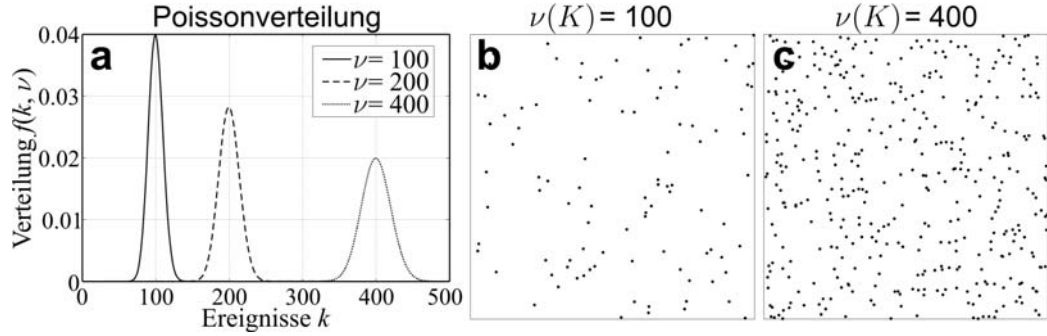


Abbildung 2.1: Poissonverteilung und Beispiele für Poisson-Punktprozesse. Bild **a**: Poissonverteilung für verschiedene Intensitäten. Bild **b** und **c**: Zwei Instanzen von Poisson-Punktprozessen mit unterschiedlichem Intensitätsmaß ν .

Zerfälle pro Sekunde stattfinden, dann ist die Wahrscheinlichkeit von k Zerfällen in t Sekunden gegeben durch $e^{-t\nu}(t\nu)^k/k!$. Ein stochastischer Prozess ist eine Folge von Zufallsvariablen $\{X_t\}$ mit $t = 0, 1, 2, \dots$. Durch die Berücksichtigung der Zeit definiert die Poissonverteilung einen Stochastischen Prozess, der in unserem Beispiel die Anzahl der Kernzerfälle über die Zeit beschreibt. Dieser Prozess wird auch als Poissonprozess bezeichnet. Bei den folgenden räumlichen Punktprozessen wird die Poissonverteilung nicht als Beschreibung von aufeinander folgenden Ereignissen verwendet. Die Poissonverteilung beschreibt zusätzlich auch räumlich zufällig verteilte Punkte. Dieser Zusammenhang wird im folgenden Beispiel veranschaulicht:

In einem begrenzten Raum zum Beispiel $K \subset \mathbb{R}^2$ sollen Punkte unabhängig voneinander zufällig entsprechend einer Gleichverteilung gesetzt werden. Die 'Möglichkeiten' eines Punktes, sich im Raum zu positionieren, entsprechen dem Volumen $\nu(K)$. Für n Punkte entsprechen die Möglichkeiten damit $\nu(K)^n$. Unter der Berücksichtigung, dass die Reihenfolge nicht relevant ist, folgt die nicht-normalisierte Verteilung von $\nu(K)^n/n!$. Die Normalisierungskonstante ergibt sich durch $\sum_{n=0}^{\infty} \nu(K)^n/n! = e^{\nu(K)}$. Daraus folgt die Poissonverteilung mit $e^{-\nu(K)}\nu(K)^n/k!$ mit einer Rate bzw. Intensität von $\nu(K)$. Daher werden räumliche Punktprozesse, die die obigen Eigenschaften erfüllen, auch als Poisson-Punktprozesse bezeichnet.

2.1.2 Räumliche Punktprozesse

In Abb. 2.1 **b** und **c** sind Beispiele für zufällig verteilte Punkte dargestellt. Sei (K, \mathcal{K}, ν) ein messbarer Raum mit $K \subset \mathbb{R}^d$, der Borel σ -Algebra \mathcal{K} über

alle Teilmengen von K und ν ein Lebesgue-Maß mit $0 < \nu(K) < \infty$. Eine Konfiguration von n Punkten ist ein n -Tupel $\omega = (\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ mit $\mathbf{r}_i \in K$ und $\omega_n \in \Omega_n$ der Menge aller n -Punktkonfigurationen. Die Menge aller Punktkonfigurationen sei im Folgenden $\Omega = \bigcup_{i=0}^{\infty} \Omega_i$. Auf Ω sei ein Wahrscheinlichkeitsraum $(\Omega, \mathcal{F}, \mu)$ definiert mit der σ -Algebra \mathcal{F} und Wahrscheinlichkeitsmaß μ . Ein Punktprozess im Raum K ist wie folgt definiert:

Definition 2.1.1. Ein *Punktprozess* \mathbf{X} auf K ist eine Abbildung von einem Wahrscheinlichkeitsraum $(\Omega, \mathcal{F}, \mu)$ auf Ω , so dass die Anzahl der Punkte innerhalb aller begrenzten Teilräume $A \in \mathcal{K}$ eine endliche Zufallsvariable $N_{\mathbf{X}}(A)$ ist.

Wie im Abschnitt über die Poissonverteilung bereits erwähnt, spiegelt die Poissonverteilung die Eigenschaften von unabhängig im Raum verteilten Punkten wieder. Damit ein Punktprozess einer Poissonverteilung genügt, muss er die Eigenschaften der folgenden Definition erfüllen:

Definition 2.1.2. Der Punktprozess \mathbf{X} auf K ist ein *Poisson-Punktprozess* mit dem Intensitätsmaß ν wenn gilt:

- i) $N_{\mathbf{X}}(A)$ ist eine poissonverteilte Zufallsvariable für alle $A \in \mathcal{K}$
- ii) Für alle disjunkten Teilräume $A_1, \dots, A_k \in \mathcal{K}$, sind die Zufallsvariablen $N_{\mathbf{X}}(A_1), \dots, N_{\mathbf{X}}(A_k)$ unabhängig voneinander.

Es ist ersichtlich, dass das folgende Wahrscheinlichkeitsmaß μ einen Poisson-Punktprozess mit dem Intensitätsmaß ν definiert:

$$\mu(F) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{e^{-\nu(K)}}{n!} \int_K \mathbb{1}_F(\{\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n\}) \nu(d\mathbf{r}_1) \dots \nu(d\mathbf{r}_n) \quad (2.2)$$

mit $\mathbb{1}_F(\omega) = \begin{cases} 1 & \text{falls } \omega \in F \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$

Dabei 'zählt' das Integral die Anzahl von n -elementigen Punktkonfigurationen in K bzw. berechnet den Volumenanteil, den die Punkte in K einnehmen. Man betrachtet zum Beispiel alle n -elementigen Punktkonfigurationen $\omega \in \Omega_n$. Jede Komponente von ω kann jede beliebige Position in K einnehmen. Das Integral $\int_K \mathbb{1}_{\Omega_n}(\{\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n\}) \nu(d\mathbf{r}_1) \dots \nu(d\mathbf{r}_n)$ entspricht dann gerade der n -ten Potenz des Volumens von K , also $\nu(K)^n$. Damit reduziert sich Gleichung 2.2 und entspricht der Poissonverteilung mit dem Intensitätsmaß ν (siehe Definition 2.1.2 i). Umgekehrt werden alle Punkte unabhängig von ihrer Position gleich behandelt, so dass alle gleich-elementigen Konfigurationen die gleiche Wahrscheinlichkeit haben. Daraus folgt, dass die Anzahl

von Punkten in disjunkten Teilräumen von K unabhängig voneinander sind (siehe Definition 2.1.2 *ii*).

Das Lebesgue-Maß ν wird beim Poisson-Punktprozess als Intensitätsmaß verwendet. So sei zum Beispiel $K \subset \mathbb{R}^2$ und das Lebesgue-Maß $\hat{\nu}$ sei auf K definiert und liefere die Fläche eines Raums $A \subseteq K$ in m^2 . Es werden bei einem Punktprozess im Mittel k Punkte pro m^2 erwartet. Damit ergibt sich das Intensitätsmaß $\nu = k\hat{\nu}$ für einen Poisson-Punktprozess \mathbf{X} mit $E(N_{\mathbf{X}}(A)) = \nu(A)$.

2.1.3 Punktprozesse mit Nebenbedingungen

In den meisten Fällen verlangt die Anwendung die Berücksichtigung von bestimmten Nebenbedingungen bei der Definition des Punktprozesses. Der im Anhang A.2.2 beschriebene Satz von Radon-Nikodym wird genutzt um die Bewertung einer Konfiguration bezüglich Nebenbedingungen getrennt vom zugrunde liegenden Punktprozess zu betrachten. Sei zum Beispiel μ das Wahrscheinlichkeitsmaß eines Poisson-Punktprozesses und $p : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ eine eventuell nicht-normalisierte Dichtefunktion, die eine Konfiguration bezüglich bestimmter Nebenbedingungen bewertet. Dann definiert $\int p d\mu$ ein neues Maß, das absolut stetig gegenüber μ ist und einen Punktprozess mit den Nebenbedingungen p relativ zum Poisson-Punktprozess μ beschreibt.

In diesem Abschnitt wird vor allem auf Interaktionen zwischen Punkten eingegangen. Es wird damit die Grundlage für den Satz von Hammersley-Clifford gelegt, der eine Klasse von Punktprozessen mit speziellen Eigenschaften definiert, den Markov-Punktprozessen. Diese Eigenschaften sind notwendig, um die Stabilität des Prozesses bei seiner Simulation sicherzustellen (siehe 2.2.3).

Das Hauptkriterium bei Markov-Ketten (siehe Anhang A.3), ist die begrenzte zeitliche Abhängigkeit eines Prozesses. Die Wahrscheinlichkeit des Folgezustandes j beim aktuellen Zustand i ist unabhängig von den vorangegangenen Zuständen. Diese Eigenschaft der begrenzten zeitlichen Abhängigkeit wird bei den Markov-Punktprozessen auf eine räumlich begrenzte Abhängigkeit übertragen. Analog zu den zeitlichen Nachbarn der Markov-Ketten ($X^{(t)}$ und $X^{(t+1)}$) wird bei Punktprozessen die Nachbarschaft zweier Punkte durch ihre räumliche Distanz definiert.

a) Markov-Punktprozesse

Um zu entscheiden, ob sich zwei Punkte im Sinne einer Interaktion gegenseitig beeinflussen, wird eine Nachbarschaftsrelation \sim definiert. Ein Punktepaar (u, v) ist Element dieser Nachbarschaftsrelation, wenn die Distanz zwischen u und v kleiner als ein fester Abstand R ist:

Definition 2.1.3. Sei (K, d) ein vollständig separierbarer metrischer Raum mit $K \subset \mathbb{R}^d$, u, v zwei Punkte in K und $d : K \times K \rightarrow \mathbb{R}$ eine Distanzfunktion. Dann ist die *Nachbarschaftsrelation* \sim für einen festen Abstand $R > 0$ definiert als:

$$u \sim v \Leftrightarrow d(u, v) \leq R \quad (2.3)$$

Zwei Punkte u, v sind Nachbarn, genau dann, wenn gilt $u \sim v$.

Durch die Eigenschaft der Metrik $d(u, u) = 0$ (Reflexivität) und $d(u, v) = d(v, u)$ (Symmetrie) ist auch die Nachbarschaftsrelation symmetrisch und reflexiv. Mit Hilfe dieser Nachbarschaftsrelation können alle Nachbarn eines Punktes bestimmt werden, die sogenannte Nachbarschaft:

Definition 2.1.4. Sei \sim eine Nachbarschaftsrelation auf dem metrischen Raum K . Dann ist die *Nachbarschaft* einer Teilmenge $A \subseteq K$ definiert als:

$$\partial(A) = \{v \in K \mid \exists u \in A \text{ mit } u \sim v\} \quad (2.4)$$

Im Speziellen gilt im Falle der einelementigen Menge $A = \{u\}$ mit $u \in K$

$$\partial(\{u\}) = \{v \in K \mid u \sim v\} \quad (2.5)$$

Für die Übertragung der Markoveigenschaften auf Punktprozesse liegt die beschränkte räumliche Abhängigkeit zwischen den Punkten zugrunde. So darf die Wahrscheinlichkeit beim Hinzufügen eines Punktes u nur von sich selbst und einer begrenzten räumlichen Umgebung abhängen. Im Sinne der oben eingeführten Nachbarschaftsrelation ist die begrenzende räumliche Umgebung durch die Distanz R definiert.

Definition 2.1.5. Sei \mathbf{X} ein Punktprozess mit der Dichte p bezüglich des zugrunde liegenden Poisson-Punktprozesses μ . \mathbf{X} ist genau dann ein Markov-Punktprozess bezüglich der Nachbarschaftsrelation \sim , wenn für alle $\omega \in \Omega$ und alle $u \in K$ gilt:

- i) $p(\tilde{\omega}) > 0$ für alle $\tilde{\omega} \subseteq \omega$
- ii) $\frac{p(\omega \cup \{u\})}{p(\omega)}$ hängt ab von u und $\partial(\{u\}) \cap \omega$

Die erste Eigenschaft der obigen Definition stellt sicher, dass auch alle Teilkonfigurationen von ω erlaubt sind. Die zweite Eigenschaft beschreibt die oben erwähnten, auf die räumlichen Punktprozesse übertragenen, Markoveigenschaften. Durch das Hinzufügen eines Punktes u ist die Änderung der Dichtefunktion p , die die Interaktion zwischen den Punkten definiert, ausschließlich von u selbst und den in seiner Nachbarschaft liegenden Punkten $\partial(\{u\}) \cap \omega = \{v \in \omega \mid v \sim u\}$ abhängig.

b) Satz von Hammersley-Clifford

Die Definition von Markov-Punktprozessen ist in der Regel schwer zu handhaben. Mit Hilfe des Satzes von Hammersley-Clifford wird gezeigt, dass wenn die Dichtefunktion p eine bestimmte Form aufweist, die Markov-Bedingungen für räumliche Punktprozesse erfüllt sind. Dazu werden Gruppen von Punkten betrachtet, die sich gegenseitig im Sinne der Nachbarschaftsrelation \sim beeinflussen können, sogenannte Cliques.

Definition 2.1.6. Sei \sim eine Nachbarschaftsrelation auf K und $\omega \in \Omega$ eine Punktconfiguration auf K . Die Konfiguration ω ist bezüglich der Nachbarschaftsrelation \sim genau dann eine *Clique*, wenn alle Punktepaare $u, v \in \omega$ Element der Nachbarschaftsrelation sind also $u \sim v$. Zu einer Konfiguration ω enthält \mathfrak{C} die Menge aller Cliques in ω mit:

$$\mathfrak{C}(\omega) = \{\tilde{\omega} \subseteq \omega \mid \forall u, v \in \tilde{\omega} : u \sim v\} \cup \{\emptyset\} \quad (2.6)$$

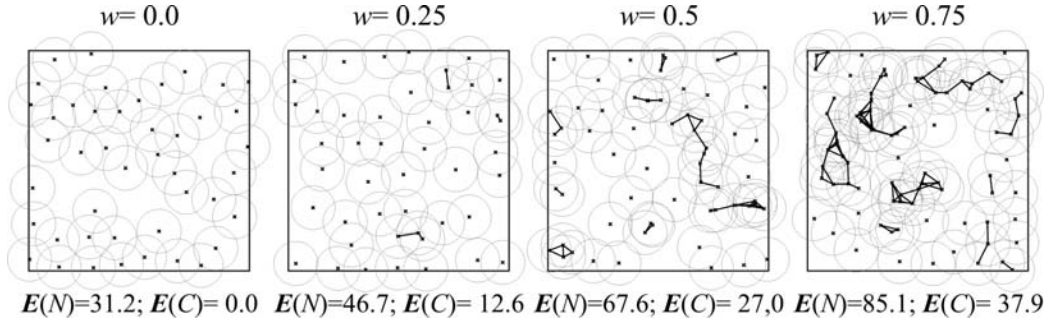
Als Konvention gilt die leere Menge ebenfalls als Clique.

Durch die Bildung von Cliques kann eine Konfiguration ω in die Teilkonfigurationen $\tilde{\omega} \in \mathfrak{C}(\omega)$ unterteilt werden. Da sich die Interaktionen bei Markov-Punktprozessen nur innerhalb der durch \sim definierten Nachbarschaften abspielt, muss sich die Dichtefunktion p ebenfalls auf die Betrachtung der in ω enthaltenen Cliques beschränken.

Satz 2.1.1. Satz von Hammersley-Clifford: Eine Punktprozessdichte $p : \Omega \rightarrow [0, \infty)$ erfüllt die Markov-Bedingungen bezüglich einer Nachbarschaftsrelation \sim genau dann, wenn eine messbare Funktion $\phi : \Omega \rightarrow [0, \infty)$ existiert, so dass für alle $\omega \in \Omega$ gilt:

$$p(\omega) = \prod_{\tilde{\omega} \in \mathfrak{C}(\omega)} \phi(\tilde{\omega}) \quad (2.7)$$

Da beim Hinzufügen eines weiteren Punktes u zu einer Konfiguration ω die Cliques aus ω erhalten bleiben, kürzen sich diese bei der Änderung der



Abbildungung 2.2: Simulation eines Markov-Punktprozesses bezüglich der Nachbarschaftsrelation mit $R = 0.1$ und einer Intensität von $\nu = 100$. Die Nachbarschaft der Punkte ist jeweils durch Kreise markiert. Punktepaare, die Element der Nachbarschaftsrelation sind, wurden durch eine Linie verbunden. Die Simulation wurde mit verschiedenen Gewichten w durchgeführt und jeweils 10^5 Mal wiederholt. Die Erwartungswerte für die gesamte Anzahl der Punkte $E(N)$ und der Anzahl in Relation stehender Punktepaare $E(C)$ sind unter den dargestellten Instanzen der Punktprozesse vermerkt.

Dichtefunktion $p(\omega \cup \{u\})/p(\omega)$ heraus. Die restlichen Cliques haben den Punkt u als Element, sind also innerhalb der Nachbarschaft $\partial(\{u\})$. Da u eine einelementige Clique mit sich selbst bildet, ist die zweite Bedingung von Definition 2.1.5 erfüllt. Für einen ausführlichen Beweis dieses Satzes sei auf den Artikel [Ripley und Kelly 1977] oder auf das Buch [van Lieshout 2000] Chapter 2 verwiesen.

Zur Veranschaulichung von Interaktionen innerhalb von Punktprozessen sind in Abb. 2.2 Instanzen von Markov-Punktprozessen dargestellt. Es wurde ein Poisson-Punktprozess der Intensität 100 auf dem Einheitsquadrat simuliert. Für die Nachbarschaftsrelation wurde ein Radius von $R = 0.1$ gewählt. Als Dichtefunktion wurde $p(\omega) = w^{c(\omega)}$ verwendet mit dem Gewicht $w \in [0; 1]$ und der Abbildung $c : \Omega \rightarrow \mathbb{N}$, die die Anzahl der Punktepaare berechnet, die in der Nachbarschaftsrelation \sim enthalten sind. Durch einfache Umformungen kann die Dichtefunktion p in die Form von Satz 2.1.1 überführt werden. Die Simulation wurde für die Gewichte 0.0, 0.25, 0.5 und 0.75 durchgeführt. Die Punktprozesse wurden jeweils über 10^5 Iterationen simuliert. Die Erwartungswerte $E(N)$, für die Anzahl der gesamten Punkte, und $E(C)$, für die Anzahl der sich überlappenden Punkte, sind jeweils unter den Bildern vermerkt. Es ist offensichtlich, dass bei einem Gewicht von $w = 0$, Konfigurationen mit sich überlappenden Punkten eine Wahrscheinlichkeit von Null haben, also verboten sind. Bei dieser besonderen Form von Dichtefunktion wird der Prozess auch *Hard-Core* Prozess genannt. Mit zunehmendem Ge-

wicht w bis zu eins wird die Interaktion immer mehr 'abgeschwächt'.

c) Gibbs Punktprozesse

Die in Satz 2.1.1 beschriebene Dichtefunktion für Markov-Punktprozesse bezüglich einer Nachbarschaftsrelation \sim kann ohne weitere Einschränkungen als Summe von Exponenten dargestellt werden:

$$p(\omega) = \exp \left(-c \sum_{\tilde{\omega} \in \mathcal{C}(\omega)} \psi(\tilde{\omega}) \right) \quad (2.8)$$

$$p(\omega) = \exp \left(- \sum_{u \in \omega} \psi_1(u) - \cdots - \sum_{u_1, \dots, u_k \in \omega} \psi_k(u_1, \dots, u_k) \right)$$

Punktprozesse mit einer Dichtefunktion in der oben dargestellten Form werden als *Gibbs-Punktprozesse* bezeichnet. Dies hat den Ursprung aus der statistischen Mechanik, bei der interagierende Teilchen in Gasen oder Flüssigkeiten bei einer bestimmten Temperatur T des Systems beschrieben werden. Die Potentialfunktionen ψ beschreiben die Interaktionsenergien zwischen Punkten bzw. Teilchen. Die Familie der Gibbs-Punktprozesse zeichnet sich durch eine große Verwandtschaft zu den Markov-Punktprozessen aus, wenn sich die Potentialfunktionen ψ ausschließlich auf kurze und beschränkte Distanzen beziehen. Die Konstante c aus Gleichung 2.8 bildet sich aus der Temperatur T des Systems und der Boltzmannkonstante k mit $c = (k T)^{-1}$. Die Boltzmannkonstante spielt bei Beschreibungen von Punktprozessen ohne realen thermodynamischen Bezug keine Rolle und wird üblicherweise vernachlässigt. Die Temperatur ist im Allgemeinen konstant und kann daher ebenfalls vernachlässigt werden. Allerdings findet sie wieder Verwendung im Zusammenhang der Optimierung bei '*Simulated Annealing*' basierten Verfahren (siehe dazu Kapitel 2.2.3).

2.1.4 Markierte Markov-Punktprozesse

Bei den markierten Punktprozessen wird jedem Punkt ein Label oder eine Markierung hinzugefügt, um die Eigenschaften eines Punktes zu erweitern. Zum Beispiel genügt es häufig nicht, bei der Modellierung eines Waldes die Bäume als Punkte zu approximieren, da ihre räumliche Ausdehnung stark variieren kann. Um die Ausdehnung zu berücksichtigen, kann zu jedem Punkt/Baum sein Radius als Markierung an einen Punkt angehängt werden.

Definition 2.1.7. Sei (K, \mathcal{K}, ν) ein messbarer Raum mit $K \subset \mathbb{R}^d$, der Borel σ -Algebra \mathcal{K} über alle Teilmengen von K und ν ein Lebesgue-Maß mit $0 < \nu(K) < \infty$. Sei weiter die Markierung der Punkte definiert durch den Wahrscheinlichkeitsraum (M, \mathcal{M}, ν_M) mit einer Wahrscheinlichkeitsverteilung p_M auf der σ -Algebra \mathcal{M} . Der Punktprozess \mathbf{X} auf $K \times M$ ist ein *markierter Poisson-Punktprozess* mit Intensitätsmaß $\nu \times \nu_M$, wenn seine Verteilung $\mu_{\nu \times \nu_M}$ eine Poissonverteilung ist.

Ein markierter Poisson-Punktprozess ist also das Produkt zweier unabhängiger Poisson-Punktprozesse. Der eine arbeitet im Positionsraum K bezüglich eines Lebesgue-Maßes ν , der andere auf dem Raum der Markierungen bezüglich einer Wahrscheinlichkeitsverteilung ν_M .

Markierungen sind dann von Vorteil, wenn sie einen Einfluss auf die Interaktion zwischen den Punkten haben. Um dies zu erreichen, muss die Markierung in die Nachbarschaftsrelation der Punkte mit einbezogen werden. Damit erweitert sich die Definition 2.1.5 von Markov-Punktprozesse für markierte Markov-Punktprozesse wie folgt:

Definition 2.1.8. Sei \mathbf{X} ein markierter Punktprozess mit den Punkten aus K , der Markierung aus M und der Dichteverteilung $p : K \times M \rightarrow [0; \infty)$ bezüglich des zugrunde liegenden Poisson-Punktprozesses $\mu_{\nu \times \nu_M}$. \mathbf{X} ist genau dann ein markierter Markov-Punktprozess bezüglich einer Nachbarschaftsrelation \sim auf $K \times M$, falls für alle Konfigurationen ω mit $p(\omega) > 0$ und allen markierten Punkten $(u, m) \in K \times M$ gilt:

- i) $p(\tilde{\omega}) > 0$ für alle $\tilde{\omega}$
- ii) $\frac{p(\omega) \cup \{(u, m)\}}{p(\omega)}$ hängt ab von (u, m) und $\partial(\{(u, m)\}) \cap \omega$

Dabei ist $\partial(\{(u, m)\}) \cap \omega$ gegeben durch die Menge an markierten Punkten $\{(v, l) \in \omega \mid (v, l) \sim (u, m)\}$.

Analog zu Definition 2.1.5 wird auch hier die räumliche Begrenztheit des Punktprozesses durch eine Nachbarschaftsrelation \sim definiert. Ein markierter Poisson-Punktprozess hat Markoveigenschaften, wenn die Änderung seiner Dichtefunktion p durch das Hinzufügen eines markierten Punktes ausschließlich von ihm selbst oder seinen direkten Nachbarn abhängt. Der Satz 2.1.1 von Hammersley-Clifford ist ebenfalls auf markierte Punktprozesse erweiterbar. Dies wird im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht weiter ausgeführt.

In Abb. 2.3 sind Beispiele für markierte Markov-Punktprozesse dargestellt. In Bild **a₁** und **a₂** wird die Markierung als Radius r interpretiert, wobei

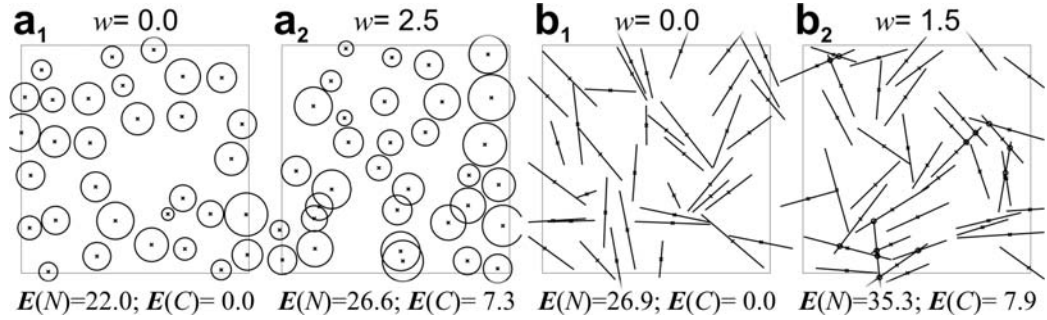


Abbildung 2.3: Beispiele für markierte Markov-Punktprozesse. Bild **a₁/a₂**: Realisierungen eines Markov-Punktprozesses mit Radius als Markierung. Bild **b₁/b₂**: Realisierungen eines Markov-Punktprozesses mit Orientierung und Länge der Geraden als Markierung. Beide Markov-Punktprozesse wurden für verschiedene Gewichte w bezüglich der Poissonverteilung mit Intensitätsmaß $\nu(K) = 100$ über 100×10^3 Iterationen simuliert. Die resultierenden Erwartungswerte der Anzahl der Punkte $E(N)$ und der überlappenden Punktepaaire $E(C)$ sind unter den Bildern vermerkt.

r einer Normalverteilung mit $\mathfrak{N}(3/40, 3/160)$ gehorcht. Bei dem in Bild **b₁** und **b₂** dargestellten Prozess setzt sich die Markierung aus dem Tupel (l, θ) zusammen. Die Länge der Geraden l ist normalverteilt mit $\mathfrak{N}(3/20, 3/80)$ und θ gehorcht einer Gleichverteilung $\mathfrak{U}(0, \pi)$ und bestimmt die Orientierung der Geraden. Für beide markierten Prozesse wurde eine Nachbarschaftsrelation \sim_c definiert, in der alle Punktepaaire enthalten sind, welche sich überlappen. Die Abbildung $c : \Omega \rightarrow \mathbb{N}$ berechnet zu einer gegebenen Konfiguration die Anzahl der sich überlappenden Punktepaaire. Die Dichteverteilung des Markov-Punktprozesses wurde durch $p(\omega) = w^{c(\omega)}$ berechnet. Das Gewicht w war bei Simulation **a₁** gleich Null, **a₂** gleich 2.5, **b₁** gleich Null und bei **b₂** gleich 1.5. Die Modelle wurden jeweils über 100×10^3 Iterationen simuliert und dabei der Erwartungswert für die Anzahl der Punkte $E(N)$ und für die Anzahl der überlappenden Punktepaaire $E(C)$ angenähert.

2.2 Monte-Carlo-Markov-Ketten

Die im letzten Abschnitt dieses Kapitels eingeführten räumlichen Punktprozesse definieren eine nicht-normalisierte, äußerst komplexe Verteilung, dessen Parameterraum eine variable, meist hohe Anzahl von Dimensionen besitzt. Die Analyse dieser Verteilung mittels *Monte-Carlo* Integration oder anderen Verfahren ist entweder sehr komplex oder sehr zeitaufwendig. Eine Alternati-

ve, die die Rechenzeit für die Analyse stark verringert, sind die sogenannten Monte-Carlo-Markov-Ketten (MCMC), die in diesem Abschnitt eingeführt werden. Sie erlauben es, Stichproben aus einer gegebenen Zielverteilung π zu ziehen. Dadurch wird der Raum automatisch in den 'interessanten' Bereichen mit hoher Wahrscheinlichkeit dichter abgetastet als in 'unwichtigen' Bereichen mit niedriger Wahrscheinlichkeit. Die in diesem Abschnitt erklärten Methoden bauen auf den Eigenschaften von reversiblen Markov-Ketten auf. Eine kurze Einführung in die Markov-Ketten ist im Anhang A.3 zu finden.

Im ersten Teil dieses Abschnittes wird der '*Metropolis-Hastings*' Algorithmus eingeführt. Auf diese sehr allgemeine Methode lassen sich die meisten Varianten der MCMC Algorithmen zurückführen. Allerdings ist der Parameterraum bei dieser Methode fest. Daher wird im darauffolgenden Abschnitt eine Erweiterung der Metropolis-Hastings Methode vorgestellt, die '*Reversible-Jump-Monte-Carlo-Markov-Chain*' (RJMCMC). Sie ermöglicht es, durch Überföhrungsfunktionen die Parameter zwischen verschiedenen Modellen unterschiedlicher Dimensionalität zu überföhren. Diese Methode ist die Voraussetzung für den letzten Teil dieses Abschnittes, der anhand eines einfachen Beispiels die Simulation eines räumlichen Markov-Punktprozesses mit Hilfe einer RJMCMC beschreibt.

2.2.1 Der Metropolis-Hastings Algorithmus

Sei $\pi(x)$ mit $x \in S$ eine bekannte eventuell nicht-normalisierte Verteilung, die im Folgenden auch Zielverteilung genannt wird. Bei einer entsprechenden Komplexität von π ist es schwer, effizient Stichproben von ihr zu ziehen. Durch die Konstruktion einer irreduziblen, aperiodischen Markov-Kette mit Zustandsraum S und stationärer Verteilung π , können indirekt voneinander abhängige Stichproben von der Zielverteilung π gezogen werden.

Die Grundidee, mit Hilfe einer Markov-Kette von einer Verteilung Stichproben zu ziehen, wurde als erstes von [Metropolis u. a. 1953] eingeführt. Er stellte eine effiziente Methode vor, die Energieniveaus von Atomen in einer kristallinen Struktur zu simulieren. Diese Methode wurde durch den Metropolis-Hastings (MH) Algorithmus von [Hastings 1970] bezüglich statistischer Probleme verallgemeinert. Die Grundprinzipien des Metropolis-Hastings Algorithmus und seine Eigenschaften sind in [Brooks 1998] und [Chib und Greenberg 1995] beschrieben und zusammengefasst.

Um eine irreduzible, aperiodische Markov-Kette mit der Übergangswahrscheinlichkeit $p_{MH}(i, j)$ und stationärer Verteilung π zu konstruieren, wird die in Satz A.3.2 eingeföhrte Reversibilitätsbedingung ausgenutzt. Die Vor-

gehensweise entspricht dabei der 'Accept-Reject' Methode. Der Kandidat für den nächsten Zeitschritt wird aus eine Proposalverteilung $q : S \times S \rightarrow \mathbb{R}^+$ mit $\int_S q(x, y) dy = 1$ gezogen. Um sicherzustellen, dass die Reversibilitätsbedingung erfüllt ist, wird der Kandidat y mit der Wahrscheinlichkeit $\alpha(x, y)$ als neuer Zustand akzeptiert:

$$\alpha(x, y) = \min \left\{ 1, \frac{\pi(y)q(y, x)}{\pi(x)q(x, y)} \right\} \quad (2.9)$$

Damit ergibt sich für den Metropolis-Hasting Algorithmus eine Übergangswahrscheinlichkeit $p_{MH}(x, y) = \alpha(x, y)q(x, y)$. Es ist einfach zu zeigen, dass eine so erzeugte Markov-Kette die Reversibilitätsbedingung erfüllt und somit π die stationäre Verteilung ist. Der Metropolis-Hasting Algorithmus hat die folgende Form:

1. Wähle zufällig einen Kandidaten $x^* \in S$ aus der Proposalverteilung $q(x^{(t)}, \cdot)$.
2. Berechne die Wahrscheinlichkeit einer Akzeptanz von x^* mit $\alpha(x^{(t)}, x^*)$.
3. Wähle zufällig eine Zahl u von $\mathcal{U}(0, 1)$ der Gleichverteilung auf dem Intervall $[0; 1]$. Setze:

$$x^{(t+1)} = \begin{cases} x^* & \text{falls } u \leq \alpha(x^{(t)}, x^*) \\ x^{(t)} & \text{sonst} \end{cases} \quad (2.10)$$

4. Inkrementiere t um eins und gehe zurück zu Schritt 1.

Damit die generierte Verteilung unabhängig vom Startwert $x^{(0)}$ ist, muss die Markov-Kette ausreichend lange iteriert werden, bevor die einzelnen Stichproben berücksichtigt werden dürfen. Diese Phase nennt sich 'burn-in', in der für gewöhnlich auch eventuelle Parameter der Proposalverteilung angepasst werden. Prinzipiell konvergiert der Algorithmus unabhängig von der Proposalverteilung gegen π . Allerdings hängt die Schnelligkeit der Konvergenz stark von q ab. Als Faustformel sollte die Häufigkeit der akzeptierten Kandidaten bei 60% liegen.

2.2.2 Variation der Dimensionalität des Parameter-raums

Eine Hauptanwendung der MCMC Sampler ist die Analyse der durch die Bayessche Gleichung (siehe Anhang A.1) definierten nicht-normalisierten A-Posteriori Verteilung. Stehen mehrere Modelle $m \in M$ zur Erklärung der

Daten $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^d$ zur Auswahl, ist es mit dem im letzten Abschnitt eingeführten Metropolis-Hastings Algorithmus nicht möglich, die Wahl des Modells direkt in der Bayesschen Statistik zu berücksichtigen. In [Green 1995] wurde eine Verallgemeinerung der Metropolis-Hastings Methode vorgestellt, der '*Reversal-Jump-Monte-Carlo-Markov-Chain*' (RJMCMC) Algorithmus. Der Zustandsraum der Markov-Kette beinhaltet bei dieser Erweiterung zusätzlich einen Indikator m für das Modell. Zusätzlich wird ein Formalismus zur Überführung der Parameter zwischen den Modellen zur Verfügung gestellt. Dieser Abschnitt erläutert die Prinzipien der Methode. Für eine gut verständliche Herleitung der Methode sei auf den Review Artikel [Waagepetersen und Sorensen 2001] verwiesen.

Analog zum Metropolis-Hastings Algorithmus wird eine reversible Markov-Kette konstruiert, deren stationäre Verteilung der Zielverteilung $\pi(m, x_m)$ entspricht. Wobei $m \in M$ der Indikator für ein Modell ist und $x_m \in S_m$ eine Konfiguration des Modells m mit Zustandsraum S_m .

Um einen Übergang zwischen den Modellen $m^{(t)}, m^* \in M$ zu realisieren, müssen die Parameter vom Zustandsraum $S_{m^{(t)}}$ in S_{m^*} überführt werden. Dazu wird eine Abbildung $\varphi_{m^{(t)}m^*}$ konstruiert.

Definition 2.2.1. Seien $m^{(t)}$ und m^* Indikatoren für zwei Modelle aus M . Das Modell $m^{(t)}$ habe einen $d_{m^{(t)}}$ -dimensionalen Parameterraum $S_{m^{(t)}}$ und das Modell m^* einen d_{m^*} -dimensionalen Parameterraum S_{m^*} . Seien weiter $U_{m^{(t)}m^*}$ eine $d_{m^{(t)}m^*}$ -dimensionale und $U_{m^*m^{(t)}}$ eine $d_{m^*m^{(t)}}$ -dimensionale Menge an Hilfsvariablen, wobei $d_{m^{(t)}} + d_{m^{(t)}m^*} = d_{m^*m^{(t)}} + d_{m^*}$, dann existiert eine bijektive deterministische Abbildung $\varphi_{m^{(t)}m^*}$ mit der Eigenschaft:

$$\varphi_{m^{(t)}m^*} : S_{m^{(t)}} \times U_{m^{(t)}m^*} \rightarrow S_{m^*} \times U_{m^*m^{(t)}}$$

Die für diese deterministische Überföhrungsfunktion benötigten Hilfsvariablen gleichen die verschiedenen Dimensionalitäten der Parameterräume aus. Diese Abbildung ist sehr allgemein gehalten. Im Extremfall kann die Überföhrungsfunktion auch so aussehen, dass $U_{m^{(t)}m^*}$ die Parameter des Modells m^* enthält und umgekehrt $U_{m^*m^{(t)}}$ die Parameter des Modells $m^{(t)}$. In den meisten Fällen ist es möglich, eine sinnvolle Transformation zwischen den Parameterräumen zu konstruieren. Die eigentlichen Parameter für das jeweilige Modell werden durch eine einfache Projektion realisiert, die $S_m \times U_{mm'}$ auf S_m abbildet.

Die RJMCMC arbeiten analog zum Metropolis-Hastings Algorithmus nach dem 'Accept-Reject' Prinzip. Dazu wird der Kandidat für das Modell und die Hilfsparameter aus Proposalverteilungen gezogen. Durch die Berechnung des sogenannten '*Greenschen Ratio*' wird die Wahrscheinlichkeit

berechnet, ob der Kandidat als neuer Zustand akzeptiert wird oder nicht. Das '*Greensche Ratio*' ist so konstruiert, dass die Reversibilitätsbedingung der Markov-Kette erfüllt ist.

Satz 2.2.1. Sei $(m^{(t)}, x^{(t)})$ mit $m^{(t)} \in M$ und $x^{(t)} \in S_{m^{(t)}}$ der aktuelle Zustand. Sei weiter m^* das aus der Proposalverteilung $g(m^{(t)}, \cdot)$ als Kandidat gezogene Modell und $u_{m^{(t)}m^*}$ die aus der Proposalverteilung $q(x^{(t)}, \cdot)$ gezogenen Hilfsvariablen zur Berechnung der Parameter x^* durch die Überföhrungsfunktion φ für das Modell m^* . Dann berechnet sich das '*Greensche Ratio*' für die Zielverteilung π wie folgt:

$$R = \frac{\pi(m^*, x^*) g(m^*, m^{(t)}) q(x^*, u_{m^*m^{(t)}})}{\pi(m^{(t)}, x^{(t)}) g(m^{(t)}, m^*) q(x^{(t)}, u_{m^{(t)}m^*})} \left| \frac{\partial \varphi(x^{(t)}, u_{m^{(t)}m^*})}{\partial (x^{(t)}, u_{m^{(t)}m^*})} \right| \quad (2.11)$$

Die Reversibilitätsbedingung der Markov-Kette ist genau dann erfüllt, wenn der Kandidat mit einer Wahrscheinlichkeit $\alpha((m^{(t)}, x^{(t)}), (m^*, x^*))$ akzeptiert wird:

$$\alpha((m^{(t)}, x^{(t)}), (m^*, x^*)) = \min\{1, R\} \quad (2.12)$$

Für einen Beweis der oben beschriebenen Zusammenhänge sei auf die Artikel [Green 1995] und [Waagepetersen und Sorensen 2001] verwiesen. Es bleibt zu bemerken, dass das '*Greensche Ratio*' eine Verallgemeinerung der Metropolis-Hastings Methode ist. Steht zum Beispiel ausschließlich ein Modell zur Verfügung, dann vereinfacht sich die Formel und entspricht der Gleichung 2.9.

Im Folgenden ist der Ablauf der RJMCMC Methode stichwortartig dargestellt:

1. Wähle zufällig einen Modellindikator $m^* \in M$ aus der Proposalverteilung $g(m^{(t)}, \cdot)$.
2. Zum gegebenen Modell m^* ziehe die Hilfsvariablen $u_{m^{(t)}m^*}$ aus der Proposalverteilung $q(x^{(t)}, \cdot)$ und berechne die Parameter x^* für das Modell m^* mit Hilfe der Abbildung $\varphi_{m^{(t)}m^*}$.
3. Berechne das '*Greensche Ratio*' und ermittle daraus die Wahrscheinlichkeit einer Akzeptanz von (m^*, x^*) mit $\alpha((m^{(t)}, x^{(t)}), (m^*, x^*))$.
4. Wähle zufällig eine Zahl u von der Gleichverteilung $\mathcal{U}(0, 1)$ auf dem Intervall $[0; 1]$. Setze:

$$(m^{(t+i)}, x^{(t+1)}) = \begin{cases} (m^*, x^*) & \text{falls } u \leq \alpha(x^{(t)}, x^*) \\ (m^{(t)}, x^{(t)}) & \text{sonst} \end{cases} \quad (2.13)$$

5. Inkrementiere t um eins und gehe zurück zu Schritt 1.

2.2.3 Simulation von Punktprozessen

Bei Punktprozessen ändert sich durch das *Hinzufügen* und *Entfernen* von Punkten die Dimensionalität des Parameterraums. Daher reicht der MH-Algorithmus nicht aus und es muss auf die RJMCMC zurückgegriffen werden. [Geyer und Moller 1994] und [Cappe u. a. 2003]

a) Simulation eines Poisson-Punktprozesses

Dieser Teil beschäftigt sich mit der Herleitung eines einfachen RJMCMC Samplers zur Beschreibung eines Poisson-Punktprozesses. Grundsätzlich reicht es, einen *Random-Walk* Sampler zu implementieren, der zu einer vorhandenen Konfiguration einen neuen Punkt hinzufügt oder einen existierenden Punkt aus der Konfiguration entfernt. Prinzipiell können auch weitere Proposals konstruiert werden, um die Konvergenz des Prozesses zu erhöhen. Die Art der Proposals hängt aber im Allgemeinen von der konkreten Anwendung ab. Für Beispiele komplexerer Proposals sei auf das '*Candy*'-Modell im Abschnitt 2.4.2 verwiesen.

Sei $\omega \in \Omega_n$ eine Konfiguration eines Poisson-Punktprozesses mit n Punkten. Im einfachsten Fall wird mit der Wahrscheinlichkeit $b \in (0; 1)$ ein neuer Punkt zur Konfiguration ω hinzugefügt und mit der Wahrscheinlichkeit $1 - b$ ein Punkt aus ω gelöscht. Entsprechend Abschnitt 2.2.2 wird eine bijektive Überföhrungsfunktion $\alpha_{n \rightarrow n+1}$ benötigt, die das Mapping $(\omega \in \Omega_n, u \in K) \mapsto (\omega \cup \{u\}) \in \Omega_{n+1}$ realisiert und die Konfiguration um einen Punkt erweitert. Um einen Poisson-Punktprozess zu realisieren, wird der neue Punkt u zufällig aus K entsprechend des Lebesgue-Maßes ν gewählt. Daher entspricht die Wahrscheinlichkeit für den Punkt u gerade $1/\nu(K)$. Umgekehrt wird beim Entfernen eines Punktes aus einer Konfiguration $\omega \in \Omega_n$ der zu löschende Punkt zufällig aus n möglichen ausgewählt. Daher ist die Wahrscheinlichkeit, dass Punkt $i \in \{1, \dots, n\}$ entfernt wird $1/n$. Unter der Berücksichtigung, dass die Determinante der Jacobimatrix von $\alpha_{m \rightarrow m+1}$ eins ist, vereinfacht sich das '*Greensche Ratio*' aus Formel 2.11 für das Hinzufügen eines Punktes zur Konfiguration $\omega \in \Omega_n$ mit:

$$R = \frac{1-b}{b} \frac{\nu(K)}{n+1} \quad (2.14)$$

Analog ergibt sich das '*Greensche Ratio*' zum Entfernen eines Punktes wie folgt:

$$R = \frac{b}{1-b} \frac{n}{\nu(K)} \quad (2.15)$$

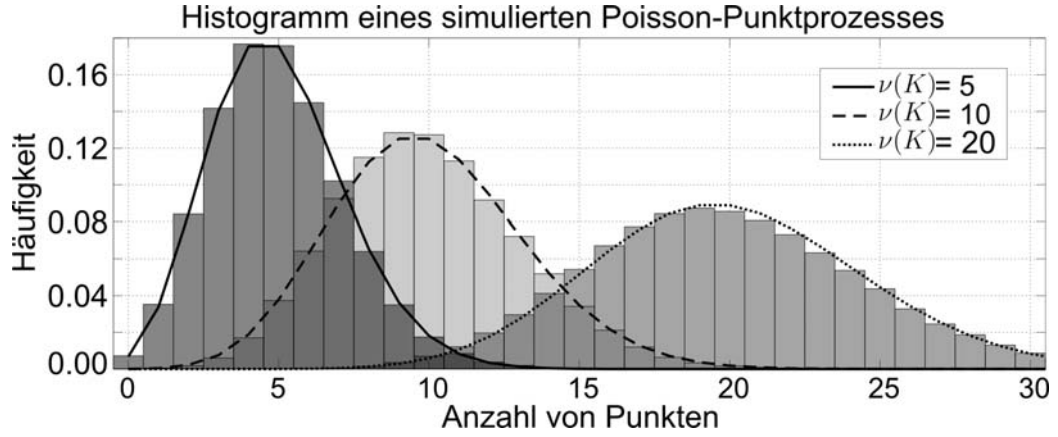


Abbildung 2.4: Histogramm über Anzahl der Punkte eines mit einer RJMCMC simulierten Poisson-Punktprozesses nach 100×10^3 Iterationen. Simuliert wurde bezüglich drei verschiedener Intensitätsmaße $\nu(K) = 5, 10, 20$. Zusätzlich ist als Vergleich die jeweilige erwartete Poissonverteilung als Kurve dargestellt.

Es ist einfach zu zeigen, dass die Verteilung der Anzahl der Punkte einer Poissonverteilung entspricht. In Abb. 2.4 sind als Beispiele die normierten Histogramme über die Anzahl der simulierten Punkte für unterschiedliche Intensitätsmaße ν dargestellt. Die den Intensitätsmaßen entsprechenden Poissonverteilungen sind als Kurven über die Histogramme gelegt. Zur Erstellung der Histogramme wurden jeweils 100×10^3 Stichproben mit Hilfe der oben beschriebenen RJMCMC Sampler gezogen. Die gute Übereinstimmung zwischen den Histogrammen und der Poissonverteilung ist offensichtlich.

b) Simulation von Markov-Punktprozessen

Bei Markov-Punktprozessen ist es, wie bereits im Abschnitt 2.1.3 beschrieben, durch den Satz von Radon-Nikodym möglich, den Poisson-Punktprozess und die Nebenbedingungen zu trennen. Dabei werden die Nebenbedingungen durch eine Dichtefunktion p relativ zum zugrunde liegenden Poisson-Punktprozess mit dem Intensitätsmaß ν beschrieben. Beim Ziehen von elementigen Stichproben vereinfacht sich das Integral aus dem Satz von Radon-Nikodym (Satz A.2.1) zu einer einfachen Multiplikation. Demzufolge erweitert sich das 'Greensche Ratio' für das *Hinzufügen* bzw. *Löschen* eines Punktes $u \in K$ bzw. $u \in \omega$ zu einer gegebenen Punktkonfiguration

$\omega \in \Omega_n$ für einen Markov-Punktprozess wie folgt:

$$\begin{aligned} R(\omega, \omega \cup \{u\}) &= \frac{p(\omega \cup \{u\})}{p(\omega)} \frac{1-b}{b} \frac{\nu(K)}{n+1} \\ R(\omega, \omega \setminus \{u\}) &= \frac{p(\omega \setminus \{u\})}{p(\omega)} \frac{b}{1-b} \frac{n}{\nu(K)} \end{aligned}$$

Es muss sichergestellt werden, dass die konstruierte Markov-Kette aperi-odisch und vor allem irreduzibel ist. Dazu müssen die im folgenden Satz beschriebenen Eigenschaften der *lokalen Stabilität* erfüllt sein:

Satz 2.2.2. Ein Markov-Punktprozess auf dem Maßraum (K, \mathcal{K}, ν) mit der Dichtefunktion p bezüglich der Poissonverteilung μ ist *lokal stabil*, falls eine endliche Zahl $\Lambda \in \mathbb{R}$ existiert, so dass gilt:

$$p(\omega \cup \{u\}) \leq \Lambda p(\omega) \quad \forall \omega \in \Omega, \forall u \in K \quad (2.16)$$

Für weiterführende Studien bezüglich der Stabilität von Punktprozessen sei auf [Ruelle 1969] und [Geyer 1998] verwiesen.

In Abb. 2.2 ist ein Beispiel für die Simulation eines Markov-Punktprozesses gezeigt. Seine Eigenschaften sind am Ende von Kapitel 2.1.3 b) beschrieben. Ein weiteres Beispiel für die Simulation eines Markov-Punktprozesse ist bei der Beschreibung der Simulation des 'Candy'-Modells in Kapitel 2.4.2 zu finden.

2.3 'Simulated Annealing' Prozeduren

In den letzten Abschnitten dieses Kapitels wurden räumliche Punktprozesse eingeführt und eine Methode gezeigt, wie man Stichproben aus einem durch eine Dichtefunktion definierten Punktprozess ziehen kann. Eine häufige Anwendung ist die Suche nach Modellkonfigurationen, welche die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit zu einer gegebenen Messung maximiert (siehe Anhang A.1). Eine häufig verwendete Methode zur Lösung dieses Optimierungsproblems ist das 'Simulated Annealing' Verfahren, welches im ersten Teil dieses Abschnittes am Beispiel des Metropolis Algorithmus eingeführt wird. Im zweiten Teil dieses Abschnittes wird eine Möglichkeit gezeigt, wie man den im letzten Abschnitt vorgestellten Metropolis-Hastings Algorithmus mit dem 'Simulated Annealing' Verfahren kombinieren kann, um ihn auf räumliche Punktprozesse anwenden zu können.

2.3.1 Der Metropolis Algorithmus

Die Grundidee von 'Simulated Annealing' basierten Verfahren wurde der Natur abgeschaut. Bei der Änderung des Aggregatzustandes eines Stoffes von flüssig zu fest bilden sich bei einigen Materialien kristalline Strukturen aus, die sich durch sehr niedrige innere Energiezustände auszeichnen. Wie gleichmäßig sich diese kristallinen Strukturen ausbilden, hängt sehr stark von der Geschwindigkeit des Abkühlvorgangs ab. Dieses Prinzip wird in der Metallurgie genutzt, um durch spezielle Abkühlungsvorgänge (auch Härten genannt) die Eigenschaften des Werkstückes den Anforderungen anzupassen.

Der Metropolis Algorithmus [Metropolis u. a. 1953] ist eines der ersten Beispiele, bei dem eine 'Simulated Annealing' Verfahren angewendet wird. Im Gegensatz zu anderen Optimierungsverfahren, wie die Bergsteigermethode, ist dieser Ansatz *Monte-Carlo* basiert. Das Prinzip ist, dass sich bei einer hohen Temperatur des Systems die Zustände mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch von einem energetisch niederen in einen energetisch höheren Zustand bewegen können. Dadurch kann sich die Methode aus lokalen Minima 'befreien', falls die Temperatur des Systems hoch genug ist. Der Algorithmus ist im Folgenden stichwortartig beschrieben, dabei ist f die Kostenfunktion, die minimiert werden soll und T die Temperatur des Systems.

1. Wähle einen Kandidaten y , der Nachbar von $x^{(t)}$ ist.
2. Berechne Differenz der inneren Energie $\Delta E = f(y) - f(x^{(t)})$.
3. Berechne Wahrscheinlichkeit einer Akzeptanz:

$$\alpha(x^{(t)}, y) = \min \left\{ 1, \exp \left(-\frac{\Delta E}{T} \right) \right\} \quad (2.17)$$

4. Akzeptiere y als neuen Zustand $x^{(t+1)}$ mit Wahrscheinlichkeit $\alpha(x^{(t)}, y)$.
5. Gehe zu Schritt 1.

Es ist offensichtlich, dass bei hohen Temperaturen häufiger auch Schritte akzeptiert werden, die zu einer Verringerung der inneren Energie ($\Delta E > 0$) führen als bei niederen Temperaturen. Die Ähnlichkeit der Metropolis Methode zu dem Metropolis-Hastings Algorithmus (siehe Kapitel 2.2) ist offensichtlich. Tatsächlich ist der Metropolis-Hastings Algorithmus eine Verallgemeinerung der obigen Methode.

Die Temperatur T des Systems wird nach einem bestimmten Verfahren möglichst langsam abgesenkt. Man kann zeigen, dass bei einem unendlich

langsamen Abkühlvorgang des Systems das globale Optimum von f gefunden wird. Dies ist in der Realität nicht praktikabel. Allerdings hat sich das Prinzip dieses Verfahren sehr bewährt, um eine gute Approximation des globalen Minimums zu erhalten.

2.3.2 'Simulated Annealing' bei Punktprozessen

Wie schon in Kapitel 2.1.3 c) eingeführt, werden bei den sogenannte Gibbs-Punktprozessen die Interaktion zwischen Punkten bzw. Teilchen durch Potentialfunktionen $\psi : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ beschrieben. Die Summe über die Potentialfunktionen definiert die innere Energie des Systems U

$$\begin{aligned} p(\omega) &= \exp \left(-\frac{1}{T} \sum_{\tilde{\omega} \in \mathfrak{C}(\omega)} \psi(\tilde{\omega}) \right) \\ &= \exp \left(-\frac{U(\omega)}{T} \right) \end{aligned}$$

Durch die Berücksichtigung der Temperatur T des Systems kann die Dichtefunktion p manipuliert werden. Das Verwenden hoher Temperaturen führt zu einer Glättung der Dichtefunktion, dadurch sind kleine lokale Minima kein Problem mehr. Durch das Verringern der Temperatur wird die Dichtefunktion immer mehr geschärft, so dass die Wahrscheinlichkeit ein lokales Optimum zu verlassen, mit abnehmender Temperatur immer geringer wird. In dem Artikel [van Lieshout 1994] wurde gezeigt, dass bei einem logarithmischen Abfall der Temperatur ein lokales Optimum bei räumlichen Punktprozessen gefunden wird.

In Kapitel 2.2.3 b) wurde als Beispiel ein Markov-Punktprozess durch die Proposals *Hinzufügen* und *Löschen* eines Punktes simuliert. Unter Berücksichtigung der Temperatur T erweitern sich die beiden 'Greensche Ratios' für die Proposals wie folgt:

$$\begin{aligned} R(\omega, \omega \cup \{u\}) &= \frac{\exp(-U(\omega \cup \{u\})/T)}{\exp(-U(\omega)/T)} \frac{1-b}{b} \frac{\nu(K)}{n+1} \\ R(\omega, \omega \setminus \{u\}) &= \frac{\exp(-U(\omega \setminus \{u\})/T)}{\exp(-U(\omega)/T)} \frac{b}{1-b} \frac{n}{\nu(K)} \end{aligned}$$

Dabei kann die Likelihood Funktion (siehe Anhang A.1) in die Exponentialfunktion als weiterer Energieterm eingefügt werden. Die marginale Wahrscheinlichkeit spielt bei diesem Verfahren keine Rolle, da sie unabhängig von ω ist und sich dadurch aus dem 'Greenschen Ratio' rauskürzt.

Die Schwierigkeit bei dieser Methode ist, einen für das Problem optimalen Temperaturverlauf zu finden, der mit möglichst wenigen Iterationen ein möglichst gutes Optimum findet. Der Artikel [Perrin u. a. 2005] gibt einen guten Überblick mit Beispielen für Temperaturverläufe zum Finden eines Optimums bei räumlichen Punktprozessen. In diesem Artikel wird außerdem der Einfluss der Start- und Endtemperatur auf das gefundene Optimum untersucht.

2.4 Punktprozess am Beispiel der Straßenrekonstruktion

In den letzten Abschnitten dieses Kapitels wurden die Prinzipien von räumlichen Punktprozessen mit räumlich begrenzten Interaktionen zwischen den Punkten eingeführt (siehe Kapitel 2.1). Es wurde gezeigt, wie man mit Hilfe einer RJMCMC (siehe Kapitel 2.2) kombiniert durch eine Variante des '*Simulated Annealing*' Verfahrens (siehe dazu Kapitel 2.3) eine Konfiguration findet, die die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit maximiert (siehe dazu Kapitel A.1 und Kapitel 2.2.3). In diesem Abschnitt wird als Beispiel eine Anwendung zur Rekonstruktion von Straßenverläufen auf der Basis von Satellitenbildern vorgestellt, welche als Modell markierte räumliche Punktprozesse verwendet (siehe [Stoica u. a. 2004] und [Lacoste u. a. 2005]). Die Eigenschaften des verwendeten sogenannten '*Candy*'-Modells wurde in mehreren Artikeln ([Stoica u. a. 2001], [van Lieshout und Stoica 2003]) ausführlich beschrieben und diskutiert.

Im ersten Teil dieses Abschnittes wird das verwendete, aus der Familie der Gibbs-Punktprozesse stammende, sogenannte '*Candy*'-Modell vorgestellt. Der zweite Teil handelt von der Simulation des '*Candy*'-Modells und den verwendeten Proposals. Ergebnisse aus der Straßenrekonstruktion unter Verwendung des '*Candy*'-Modells werden im letzten Teil vorgestellt. Die dort gezeigten Bilder sind den Artikeln [Stoica u. a. 2004] bzw. [Lacoste u. a. 2005] entnommen.

2.4.1 Das '*Candy*'-Modell

Das '*Candy*'-Modell basiert auf den in Kapitel 2.1.3 c) eingeführten Gibbs-Punktprozessen. Dabei ist die nicht-normalisierte Dichtefunktion bezüglich eines Poisson-Punktprozesses mit Wahrscheinlichkeitsmaß μ definiert als:

$$p(\omega) = \exp(-U_I(\omega) - U_D(\omega)) \quad (2.18)$$

Die Energieterme U_I und U_D bewerten den Zustand des Systems und müssen minimiert werden. Die Energie U_I ist die Interaktionsenergie und bewertet die Konfiguration des Punktprozesses unabhängig von Satellitenbildern. Die Energie U_D wird als Datenenergie bezeichnet und bewertet, wie gut die aktuelle Konfiguration des Modells zu dem gemessenen Satellitenbild passt. Die Exponentialfunktionen $\exp(-U_I)$ und $\exp(-U_D)$ können im Kontext der Bayesschen Statistik als A-Priori-Wahrscheinlichkeit bzw. als Likelihoodfunktion interpretiert werden.

Im folgenden Teil werden zunächst die Eigenschaften der markierten Punkte definiert. Danach folgt die Beschreibung der Interaktion zwischen den Punkten durch die Definition der Interaktionsenergie U_I . Der letzte Teil dieses Abschnittes erläutert die Datenenergiefunktion U_D .

a) Eigenschaften der Punkte

Die Straßenverläufe werden beim 'Candy'-Modell durch gerade Liniensegmente approximiert. Dies wird durch einen markierten Punktprozess realisiert, wobei ein Liniensegment durch $h_i = (\mathbf{r}_i, m_i)$ definiert ist. Dabei definiert der Punkt $\mathbf{r}_i \in K \subset \mathbb{R}^2$ das Zentrum des Liniensegmentes. Die Markierung $m_i = (d_i, l_i, \theta_i) \in M$ beschreibt die Breite d_i , Länge l_i und Orientierung θ_i des Segmentes mit $M = [w_{min}; w_{max}] \times [l_{min}; l_{max}] \times [0; \pi]$.

b) Interaktionsterm

Die Interaktionsenergie setzt sich aus mehreren Termen zusammen. Der erste Term bewertet die Länge der einzelnen Liniensegmente. Da man die rekonstruierten Straßen durch möglichst wenige Liniensegmente beschreiben möchte, werden kurze Segmente bestraft, führen also zu einer Erhöhung der inneren Energie:

$$U_{len}(\omega) = \sum_{h_i \in \omega} \frac{l_{max} - l_i}{l_{max}} \quad (2.19)$$

Der zweite Energieterm bewertet die Konnektivität der Liniensegmente untereinander. Sind die Enden zweier Liniensegmente näher beieinander als der Abstand ε , dann gelten die zwei Segmente als verbunden (siehe Abb. 2.5 a). Ist keines der beiden Enden des Liniensegmentes h_i mit einem anderen verbunden, so ist das Segment h_i frei. Die Funktion $N_f(\omega)$ berechnet die Anzahl freier Segmente in der Konfiguration ω . Ist nur ein Ende des Liniensegmentes h_i mit einem anderen Segment verbunden, so ist das Segment h_i

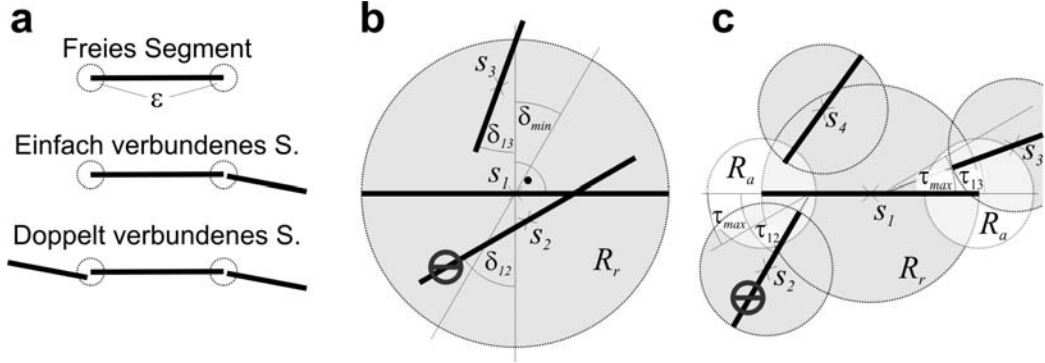


Abbildung 2.5: Interaktionen zwischen Liniensegmenten. Bild **a**: Verbindungskonfigurationen von freien, einfach und doppelt verbundenen Segmenten. Bild **b**: Zusammenhang zwischen sich möglicherweise kreuzenden Segmenten. Das markierte Liniensegment s_2 wird als *schlecht angeordnet* zu s_1 identifiziert. Bild **c**: Beispiele von benachbarten Liniensegmenten. Das markierte Liniensegment s_2 wird als *schlecht benachbart* zu s_1 identifiziert.

einfach verbunden. Die Abbildung $N_s(\omega)$ berechnet die Anzahl der einfach verbundenen Segmente, die sich in der Konfiguration ω befinden. Der zu minimierende Energieterm zur Bewertung der Konnektivität der Konfiguration ω berechnet sich durch:

$$U_{kon}(\omega) = w_f N_f(\omega) + w_s N_s(\omega) \quad (2.20)$$

Dabei sind w_f und w_s positive Gewichte, wobei im Allgemeinen freie Segmente stärker bestraft werden sollten als einfach verbundene, also $w_f > w_s$.

Der dritte Energieterm bestraft Paare von Liniensegmenten, die sich in einem scharfen Winkel kreuzen. Seien dazu $(\mathbf{r}_i, m_i), (\mathbf{r}_j, m_j) \in K \times M$ zwei unterschiedliche Punkte aus der Konfiguration ω mit der Markierung $m_i = (d_i, l_i, \theta_i)$ bzw. $m_j = (w_j, l_j, \theta_j)$ und d eine Distanzmaß auf K . Die zwei markierten Punkte gelten als *schlecht angeordnet*, falls die folgenden zwei Bedingungen erfüllt sind:

$$\begin{aligned} i) \quad & \frac{1}{2} \max\{l_i, l_j\} \geq d(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) \\ ii) \quad & \delta_{min} > \frac{1}{2}\pi - \min\{|\theta_i - \theta_j|, \pi - |\theta_i - \theta_j|\} = \delta_{ij} \end{aligned} \quad (2.21)$$

Der Winkel δ_{min} ist eine feste, benutzerdefinierte Konstante. Die Funktion $N_{sa}(\omega)$ berechnet die Anzahl der Punktpaare in der Konfiguration ω , die *schlecht angeordnet* sind. Ein Beispiel für dieses Bewertungskriterium ist in Abb. 2.5 **b** veranschaulicht. Anhand der Bedingung *i*) wird entschieden, ob

sich zwei Liniensegmente kreuzen könnten. Ob sie sich tatsächlich kreuzen, spielt bei diesem Kriterium keine Rolle. Die Bedingung *ii*) berechnet den kleineren Winkel zwischen den Segmenten bezüglich ihrer Normalen. Unterschreitet dieser den Grenzwert θ_{min} , wird das Punktepaar als schlecht angeordnet definiert. Die für dieses Kriterium resultierende zu minimierende innere Energie $U_{sa}(\omega)$ berechnet sich in Abhängigkeit eines vordefinierten positiven Gewichtes w_{sa} durch:

$$U_{sa}(\omega) = w_{sa} N_{sa}(\omega) \quad (2.22)$$

Der letzte Energieterm bestraft benachbarte Liniensegmentpaare, die in einem schlechten Winkel zueinander stehen. Seien h_i und h_j zwei Liniensegmente aus der Konfiguration ω . Die Enden der beiden Segmente werden im Folgenden mit $\mathbf{a}_i^{+/-}$ bzw. $\mathbf{a}_j^{+/-}$ bezeichnet. Die zwei markierten Segmente gelten als *schlecht benachbart*, wenn die folgenden drei Bedingungen erfüllt sind:

$$\begin{aligned} i) \quad & \frac{1}{4} \max\{l_i, l_j\} \leq \min\{d(\mathbf{a}_i^{+/-}, \mathbf{a}_j^{+/-})\} \\ ii) \quad & \frac{1}{2} \max\{l_i, l_j\} < d(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) \\ iii) \quad & \tau_{max} < \min\{|\theta_i - \theta_j|, \pi - |\theta_i - \theta_j|\} = \tau_{ij} \end{aligned} \quad (2.23)$$

Die erste Bedingung stellt sicher, dass sich die Enden zweier Liniensegmente nah beieinander befinden. Damit dieses Kriterium nicht mit dem oben beschriebenen Kriterium bezüglich 'schlecht angeordneter' Segmente in Konflikt gerät, schließt die Bedingung *ii*) Paare von Liniensegmenten aus, dessen Mittelpunkte sich zu nahe beieinander befinden. Die letzte Bedingung *iii*) testet, ob der Winkel zwischen benachbarten Segmenten groß ist, also größer als der vordefinierte Grenzwinkel τ_{max} . Da man glatte Straßenverläufe erwartet, werden benachbarte Geraden, die sich potentiell verbinden könnten, bestraft, da sie einen starken Knick im rekonstruierten Straßenverlauf verursachen würden. Die Abbildung $N_{sb}(\omega)$ berechnet die Anzahl von Punktepaaren, die alle drei der oben beschriebenen Bedingungen erfüllt. Damit ergibt sich die Energie einer Konfiguration ω unter Berücksichtigung des vordefinierten positiven Gewichtes w_{sb} wie folgt:

$$U_{sb}(\omega) = w_{sb} N_{sb}(\omega) \quad (2.24)$$

Die gesamte Interaktionsenergie U_I ergibt sich damit durch die Summe der einzelnen Energieterme:

$$U_I(\omega) = U_{len}(\omega) + U_{kon}(\omega) + U_{sa}(\omega) + U_{sb}(\omega) \quad (2.25)$$

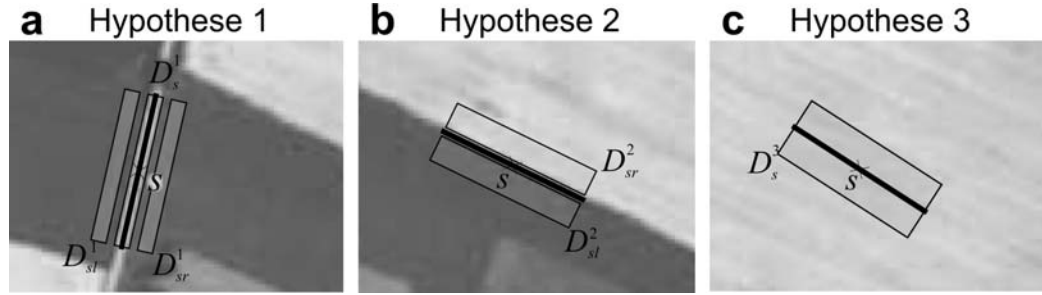


Abbildung 2.6: Die verwendeten Hypothesen des Datenterms. Bild **a**: Hypothese 1 (Liniensegment modelliert Straße). Sie gilt als bestätigt, wenn die Standardabweichung der Pixel unter den Flächen D_{sl}^1 , D_s^1 und D_{sr}^1 auf Gaußsches Rauschen zurückgeführt werden kann. Bild **b**: Hypothese 2 (Liniensegment modelliert Grenze zwischen homogenen Bereichen). Sie gilt als bestätigt, wenn die Variation der Bildpunkte in den Bereichen D_{sr}^2 und D_{sl}^2 auf Gaußsches Rauschen zurückgeführt werden kann. Bild **c**: Hypothese 3 (Liniensegment modelliert Rauschen). Sie gilt als bestätigt, falls die Variation im Bereich D_s^3 auf Bildrauschen zurückgeführt werden kann.

Es ist ersichtlich und einfach zu zeigen, dass die markierten Punkte bei den hier vorgestellten Energietermen sich gegenseitig nur über kurze und beschränkte Distanzen beeinflussen. Damit erfüllt der beschriebene Gibbspunktprozess die Markoveigenschaften (siehe Kapitel 2.1.3). Für eine ausführliche Darstellung der Markoveigenschaften des 'Candy'-Modells sei auf den Artikel [van Lieshout und Stoica 2003] verwiesen.

c) Datenenergieterm

Der Datenenergieterm beurteilt, wie gut eine gegebene Konfiguration ω zu dem gemessenen Satellitenbild passt, also wie gut ω durch das Bild erklärt werden kann. Dieser Term kann als Exponent im Kontext der Bayesschen Statistik als Likelihoodfunktion interpretiert werden. Der Ansatz aus [Stoica u. a. 2004] arbeitet nach dem Hypothesenprinzip. Insgesamt werden drei Hypothesen untersucht (siehe dazu Abb. 2.6): Das Liniensegment $h_i \in \omega$ beschreibt eine Straße (H1), eine Grenze zwischen zwei homogenen Regionen (H2) und h_i liegt auf einer homogenen Region (H3). Bei der Hypothese H1 wird angenommen, dass die Variation der Pixelintensitäten der Bereiche D_{sl}^1 , D_s^1 und D_{sr}^1 durch normalverteiltes Bildrauschen erklärt werden kann (siehe Abb. 2.6 **a**). Analog zu H1 werden bei der Hypothese H2 die Variationen der Pixelintensitäten in den Regionen rechts und links des Segmentes auf Rauschen zurückgeführt (siehe Abb. 2.6 **b**). Bei der Hypothese H3 wird die Va-

riation der Bildpunkte in der Umgebung der Liniensegmente betrachtet. Da die Analyse der Bilddaten bezüglich Straßenverläufen für diese Arbeit nicht relevant ist, sei für den interessierten Leser auf die Artikel [Stoica u. a. 2004], [Lacoste u. a. 2005] und [Stoica u. a. 2001] verwiesen.

Zur Berechnung der Datenenergie wird das Verhältnis zwischen dem Likelihood der Hypothesen H_1 und H_2 bzw. H_1 und H_3 berechnet. Damit ergibt sich die Datenenergie für ein gegebenes Satellitenbild I und einer Konfiguration ω mit:

$$U_D(\omega) = \sum_{h \in \omega} \min \{L_{H_1}(h|I) - L_{H_2}(h|I), L_{H_1}(h|I) - L_{H_3}(h|I)\} \quad (2.26)$$

2.4.2 Simulation des Punktprozesses

Für die Simulation des oben beschriebenen '*Candy*'-Modells wurde die in Kapitel 2.2.2 beschriebene Methode verwendet. Ziel des Algorithmus ist eine Konfiguration $\hat{\omega}$ zu finden, die die Straßenverläufe eines Satellitenbildes unter Berücksichtigung der '*Candy*'-Eigenschaften möglichst gut beschreibt, also die Dichtefunktion $p(\omega)$ aus Gleichung 2.18 maximiert. Dazu wurde wie in Kapitel 2.3.2 die RJMCMC Methode mit einer '*Simulated-Annealing*' Technik kombiniert. Im Gegensatz zur im Kapitel 2.2.3 vorgestellten einfachen Simulation eines allgemeinen Markov-Punktprozesses werden bei der Simulation des '*Candy*'-Modells entsprechend der Modellcharakteristik spezialisierte Operationen verwendet. Zusätzlich zu den Operationen *Hinzufügen* und *Löschen* eines rein zufälligen Liniensegmentes, wurden bei der in dem Artikel [Stoica u. a. 2004] vorgestellten Version auch Proposaloperationen wie *Hinzufügen* und *Löschen* eines *einfach verbundenen* Liniensegmentes, *Hinzufügen* und *Löschen* eines *doppelt verbundenen* Segmentes und *Manipulation* der Länge oder Orientierung eines *einfach verbundenen* Segmentes implementiert. Für jede dieser Proposaloperationen muss das '*Greensche Ratio*' angepasst werden, um die Wahrscheinlichkeit für das Akzeptieren der neuen Konfiguration zu bestimmen, damit die Reversibilitätsbedingung der Markov-Kette zu gewährleisten ist (Kapitel 2.2.1 bzw. 2.2.2). Die Dichteverteilung wird durch die verschiedenen Proposaloperationen nicht beeinflusst. Sie führen aber zu einer schnelleren Konvergenz der Markov-Kette zur gesuchten Zielverteilung. Im Folgenden werden exemplarisch zwei Paare von Proposaloperationen vorgestellt. Der erste Teil beschreibt die zwei einfachsten Proposals: Das *Hinzufügen* und *Löschen* eines zufällig gewählten Liniensegmentes. Im zweiten Teil werden die komplexeren Operationen *Hinzufügen* und *Löschen* eines *einfach verbundenen* Liniensegmentes eingeführt.

a) Hinzufügen/Löschen eines freien Liniensegmentes

Sei ω die aktuelle Konfiguration des Punktprozesses mit n Punkten und $u \in K \times M$ ein Liniensegment, das zufällig, entsprechend einer Gleichverteilung, in allen seinen Komponenten gewählt wurde. Damit entspricht die Wahrscheinlichkeit von u gerade:

$$P(u) = \frac{1}{\nu(K)} \frac{1}{l_{\max} - l_{\min}} \frac{1}{d_{\max} - d_{\min}} \frac{1}{\pi} \quad (2.27)$$

Sei $\omega^* = \omega \cup \{u\}$ die als Kandidat ausgewählte Konfiguration mit $n + 1$ Punkten. Bei der Anwendung der inversen Operation *Löschen* wird der Punkt u mit der Wahrscheinlichkeit $1/(n+1)$ ausgewählt und gelöscht. Die bijektive Überföhrungsfunktion $\varphi(\omega, u) = \omega^*$ bildet die Parameterräume von Ω_n auf Ω_{n+1} ab und hat die folgende Form:

$$\varphi(\omega, u) = \{h_1^* = h_1, \dots, h_n^* = h_n, h_{n+1}^* = u\} \quad (2.28)$$

Es ist ersichtlich, dass die Determinante der Jacobimatrix von φ gleich eins ist.

Sei b_f die Wahrscheinlichkeit, dass das Proposal zum *Hinzufügen eines freien Punktes* ausgewählt wird und \bar{b}_f die Wahrscheinlichkeit, dass das inverse Proposal zum *Löschen eines freien Punktes* ausgewählt wird. Dann ergibt sich das 'Greensche Ratio' entsprechend der Gleichung aus Satz 2.2.1 zu:

$$R(\omega, \omega \cup \{u\}) = \frac{\bar{b}_f}{b_f} \frac{p(\omega \cup \{u\})^{1/T}}{p(\omega)^{1/T}} \frac{\nu(K) (l_{\max} - l_{\min}) (d_{\max} - d_{\min}) \pi}{n + 1}$$

Analog folgt aus den oben beschriebenen Eigenschaften das 'Greensche Ratio' für das Löschen eines Liniensegmentes $u \in \omega$ aus der Konfiguration ω mit:

$$R(\omega, \omega \setminus \{u\}) = \frac{b_f}{\bar{b}_f} \frac{p(\omega \setminus \{u\})^{1/T}}{p(\omega)^{1/T}} \frac{n}{\nu(K) (l_{\max} - l_{\min}) (d_{\max} - d_{\min}) \pi}$$

b) Hinzufügen/Löschen eines einfach verbundenen Liniensegmentes

In dieser Proposaloperation wird ein zufälliges Liniensegmentes $u \in K \times M$ zu ω hinzugefügt, so dass u in der Konfiguration $\omega \cup \{u\}$ *einfach verbunden* ist. Bei der Wahl des neuen Segmentes u muss die Konfiguration ω berücksichtigt werden. Seien $N_f : \Omega \rightarrow \mathbb{N}$ und $N_s : \Omega \rightarrow \mathbb{N}$ Abbildungen, die zu einer

gegebenen Konfiguration ω die Anzahl von *freien* bzw. *einfach verbundenen* Liniensegmente in ω berechnet. Da das neue Segment u nur mit einem noch freien Ende eines anderen Liniensegmentes verbunden sein soll, gibt es für u genau $2N_f(\omega) + N_s(\omega)$ mögliche Enden, mit denen es verbunden sein könnte. Damit zwei Liniensegmente miteinander verbunden sind, muss die Distanz zwischen den Enden der Segmente kleiner oder gleich ε sein. Die Orientierung und Länge von u sind nach wie vor frei zu wählen. Damit entspricht die Wahrscheinlichkeit von u :

$$P(u|\omega) = \frac{1}{(2N_f(\omega) + N_s(\omega)) \nu(\pi \varepsilon^2)} \frac{1}{l_{max} - l_{min}} \frac{1}{d_{max} - d_{min}} \frac{1}{\pi} \quad (2.29)$$

Dabei steht $\nu(\pi \varepsilon^2)$ für den Flächeninhalt der Verbindungsumgebung bezüglich des Lebesgue-Maßes ν . Sei $\omega^* = \omega \cup \{u\}$ die Kandidatenkonfiguration in der u *einfach verbunden* ist. Die Wahrscheinlichkeit für die inverse Operation, also das *Löschen* des Segmentes u aus ω^* , entspricht $1/N_s(\omega^*)$. Die Determinante der Jacobimatrix der bijektive Überföhrungsfunktion, $\varphi(\omega, u) = \omega^*$ ist ebenfalls gleich eins und kann für das '*Greensche Ratio*' vernachlässigt werden.

Sei b_{sc} die benutzerdefinierte Wahrscheinlichkeit für die Proposaloperation *Hinzufügen eines einfach verbundenen Segmentes* und \bar{b}_{sc} für *Löschen eines einfach verbundenen Segmentes*. Das '*Greensche Ratio*' für das Akzeptieren eines zufälligen, in $\omega \cup \{u\}$ einfach verbundenen Segmentes u , berechnet sich gemäß Satz 2.2.1 mit:

$$\begin{aligned} R(\omega, \omega \cup \{u\}) &= \frac{\bar{b}_{sc}}{b_{sc}} \times \frac{p(\omega \cup \{u\})^{1/T}}{p(\omega)^{1/T}} \\ &\times \frac{(2N_f(\omega) + N_s(\omega)) \nu(\pi \varepsilon^2) (l_{max} - l_{min}) (d_{max} - d_{min}) \pi}{N_s(\omega \cup \{u\})} \end{aligned}$$

Die inverse Proposaloperation *Löschen eines einfach verbundenen Segmentes* u aus der Konfiguration ω verhält sich analog. Entsprechend der Reversibilitätsbedingung entspricht das '*Greensche Ratio*' dem Kehrwert der inversen Operation:

$$\begin{aligned} R(\omega, \omega \setminus \{u\}) &= \frac{b_{sc}}{\bar{b}_{sc}} \times \frac{p(\omega)^{1/T}}{p(\omega \cup \{u\})^{1/T}} \\ &\times \frac{N_s(\omega)}{(2N_f(\omega \setminus \{u\}) + N_s(\omega \setminus \{u\})) \nu(\pi \varepsilon^2)} \\ &\times \frac{1}{(l_{max} - l_{min}) (d_{max} - d_{min}) \pi} \end{aligned}$$

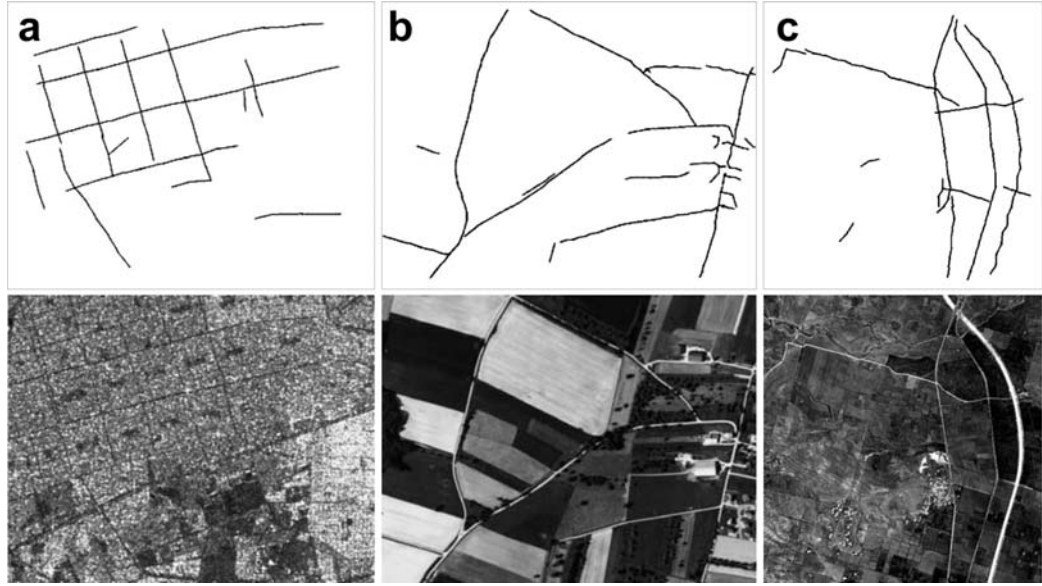


Abbildung 2.7: Beispiele zur Straßenrekonstruktion durch das 'Candy'-Modell aus [Stoica u. a. 2004]. In der oberen Reihe sind die rekonstruierten Ergebnisse als Linien dargestellt. Als Datengrundlage diente das jeweils darunter liegende Satellitenbild.

2.4.3 Beispiele für Ergebnisse des 'Candy'-Modells

Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse wurden aus dem Artikel [Stoica u. a. 2004] entnommen. Für die Rekonstruktion der Straßenverläufe wurden folgende Gewichte verwendet: $w_b = 5$, $w_f = 75.0$, $w_s = 5.0$, $w_{sa} = 60.0$, $w_{sb} = 45$. Als Startkonfiguration wurde $\omega = \emptyset$ gewählt und als Starttemperatur $T_0 = 25$. Das 'Candy'-Modell wurde 3×10^6 Mal mit Hilfe der RJMCMC Methode simuliert, wobei die Temperatur alle 10^3 Iterationen entsprechend eines logarithmischen Temperaturverlaufes erniedrigt wurde. In Abb. 2.7 sind drei Beispiele für rekonstruierte Straßenverläufe dargestellt (obere Reihe). Die dazu verwendeten Satellitenbilder sind in der unteren Reihe von Abb. 2.7 zu sehen.

Kapitel 3

Verarbeitung der diffusionsgewichteten Signale

In Kapitel 1 wurde die diffusionsgewichtete MRT eingeführt und der Zusammenhang zwischen der sphärischen Verteilung des gemessenen ADCs und den zugrunde liegenden Nervenfasern beschrieben. Dieses Kapitel behandelt die Nachverarbeitung und Auswertung der gemessenen Verteilung. Im ersten Abschnitt wird auf die sogenannte Diffusionstensor-Bildgebung eingegangen. Da sich diese Art Modellierung der sphärischen Diffusionsverteilung als ein Quasi-Standard etabliert hat, wird sie im Folgenden ausführlich beschrieben und anschließend kontrovers diskutiert. Im nächsten Abschnitt werden die komplexeren Modelle und Methoden vorgestellt, die es ermöglichen Faserkreuzungen innerhalb eines Voxels anhand der Verteilung des ADCs aufzulösen. Der letzte Abschnitt gibt eine Übersicht über die existierenden Algorithmen zur Nervenbahnrekonstruktion.

3.1 Die Diffusionstensorbildgebung

Bei der Diffusionstensorbildgebung (DTI) wird die durch eine HARDI-Messung (High Angular Resolution Diffusion Imaging) bestimmte sphärische Verteilung des ADCs durch eine anisotrope, Gaußsche Diffusionsverteilung angenähert, die durch einen 3×3 Tensor beschrieben wird. Bildlich gesprochen wird an die gemessene Verteilung ein Ellipsoid angefitet. Diese Methode hat sich in den letzten Jahren als Quasi-Standard zur Beschreibung der Diffusionsverteilung durchgesetzt, obwohl sich diese in vielen Regionen im Gehirn als unzureichend herausgestellt hat. Der Grund dafür liegt vor allem in der kurzen Berechnungszeit und ihrer guten Handhabbarkeit.

Im ersten Teil dieses Abschnittes wird auf die Berechnung der Tensoren eingegangen. Danach folgt ein Überblick über die üblichen Methoden, die es erlauben, über den Diffusionstensor Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden Faserstrukturen zu ziehen. Am Ende dieses Abschnittes werden die Schwächen dieses Modell diskutiert.

3.1.1 Berechnung der Tensoren

Wie in Kapitel 1.2.1 eingeführt, kann der Zusammenhang zwischen dem Diffusionskoeffizienten D_i und dem gemessenen diffusionsgewichteten Signal S_i durch die Gleichung $S_i/S_0 = \exp -b * D_i$ beschrieben werden. Dabei ist b der sogenannte b-Wert und S_0 das Signal ohne Diffusionsgewichtung. Bei HARDI-Messungen werden mehrere Messungen mit unterschiedlichen diffusions sensitiven Richtungen und konstantem b-Wert durchgeführt. Seien S_1, \dots, S_N die in Abhängigkeit der diffusions sensitiven Richtung gemessenen Signale und $\mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_N$ Vektoren der Länge eins der Richtungen bzw. $\mathbf{B}_1, \dots, \mathbf{B}_N$ die korrespondierenden b-Matrizen (siehe dazu Kapitel 1.3.3).

Bei der DTI wird unter der Annahme anisotroper Gaußscher Diffusion die sphärische Verteilung der Diffusionskonstante durch einen symmetrischen, positiv definiten Tensor \mathbf{D} beschrieben. Das durch den Diffusionstensor berechnete Signal $S - i^*$ ergibt sich nach folgender Gleichung für die gegebene Gradientenrichtungen \mathbf{v}_i bzw. unter Berücksichtigung der Kreuzterme für die b-Matrizen \mathbf{B}_i :

$$\frac{S_i^*}{S_0} = \exp(-b \mathbf{v}_i \mathbf{D} \mathbf{v}_i^T) \quad \text{bzw} \quad \frac{S_i^*}{S_0} = \exp(-\text{Tr}(\mathbf{B}_i \mathbf{D})) \quad (3.1)$$

Im Folgenden wird nur auf die Berechnung der Diffusionstensoren durch die gegebenen Gradientenrichtungen \mathbf{v}_i eingegangen. Die Berechnung anhand der b-Matrizen ergibt sich analog. Durch das Anwenden des Logarithmus auf Gleichung 3.1 kann diese bezüglich der Einträge des Diffusionstensors in die folgende lineare Form gebracht werden:

$$\begin{aligned} -\frac{1}{b} \log \frac{S_i^*}{S_0} &= D_{11}v_{i,1}^2 + D_{22}v_{i,2}^2 + D_{33}v_{i,3}^2 \\ &+ 2D_{12}v_{i,1}v_{i,2} + 2D_{13}v_{i,1}v_{i,3} + 2D_{23}v_{i,2}v_{i,3} \end{aligned} \quad (3.2)$$

Dabei ist D_{kj} der (k, j) -te Eintrag des Diffusionstensors \mathbf{D} und $v_{i,k}$ die k -te Komponente des normierten Richtungsvektors \mathbf{v}_i . Durch die symmetrische Form des Diffusionstensors besitzt die Gleichung sechs Unbekannte. Um den Tensor zu bestimmen, müssen die Einträge $D_{i,j}$ bestimmt werden, die die

Fehlerfunktion χ^2 minimiert:

$$\min_{\vec{D}} \chi^2(\vec{D}) = \min_{\vec{D}} \langle \vec{A} - \mathbf{M}\vec{D}, \vec{A} - \mathbf{M}\vec{D} \rangle \quad (3.3)$$

Dabei ist $\vec{A} \in \mathbb{R}^N$, $\vec{D} \in \mathbb{R}^6$ und $\mathbf{M} \in \mathbb{R}^{6 \times N}$ wie folgt definiert:

$$\begin{aligned} \vec{A} &= -(\log S_1/S_0, \dots, \log S_N/S_0)^T \\ \vec{D} &= (D_{11}, D_{22}, D_{33}, D_{12}, D_{13}, D_{23})^T \\ \mathbf{M} &= \begin{pmatrix} v_{1,1}^2 & v_{1,3}^2 & v_{1,3}^2 & v_{1,1}v_{1,2} & v_{1,1}v_{1,3} & v_{1,2}v_{1,3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ v_{N,1}^2 & v_{N,3}^2 & v_{N,3}^2 & v_{N,1}v_{N,2} & v_{N,1}v_{N,3} & v_{N,2}v_{N,3} \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Dieses lineare Problem lässt sich durch Berechnung der Pseudoinversen von \mathbf{M} lösen. Damit ergeben sich die Einträge des Tensors, die $\chi^2(\vec{D})$ minimieren, durch $\vec{D}_{opt} = (\mathbf{M}^T \mathbf{M})^{-1} \mathbf{M}^T \vec{A}$.

Diese Methode zur Berechnung der Diffusionstensenoren zeichnet sich aufgrund der linearen Form durch schnelle Berechnungszeiten aus. Es ist zu beachten, dass der Logarithmus bei der Linearisierung das Rauschen bei geringen Signalen verstärkt. Dies führt zu einem ungünstigen Rauschverhalten der Tensenoren. Das Anfitten des Modells direkt an das Signal würde wegen der dann notwendigen nichtlinearen Fittingmethode wesentlich mehr Zeit in Anspruch nehmen. Bei den meisten Implementierungen wird auf das beschriebene lineare Verfahren zurückgegriffen und das nicht optimale Rauschverhalten in Kauf genommen.

3.1.2 Interpretation des Diffusionstensors

Mit Hilfe der oben beschriebenen Methode wird für jedes Voxel ein 3×3 Diffusionstensor berechnet (siehe Abb. 3.2 Bild **a**). Um die Tensenoren leichter interpretieren und besser darstellen zu können, werden diese durch Diagonalisierung in ihre Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 und Eigenvektoren \mathbf{e}_1 , \mathbf{e}_2 und \mathbf{e}_3 wie folgt zerlegt:

$$\mathbf{D} = \mathbf{R} \mathbf{\Lambda} \mathbf{R}^T = [\mathbf{e}_1 \ \mathbf{e}_2 \ \mathbf{e}_3] \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} [\mathbf{e}_1 \ \mathbf{e}_2 \ \mathbf{e}_3]^T \quad (3.4)$$

In dieser Arbeit sind die Eigenwerte bezüglich ihrer Indices so sortiert, dass $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$ gilt. Anders erklärt, beschreiben die Eigenwerte die Längen der Haupt- und Nebenachsen des Ellipsoiden und die Eigenvektoren ihre

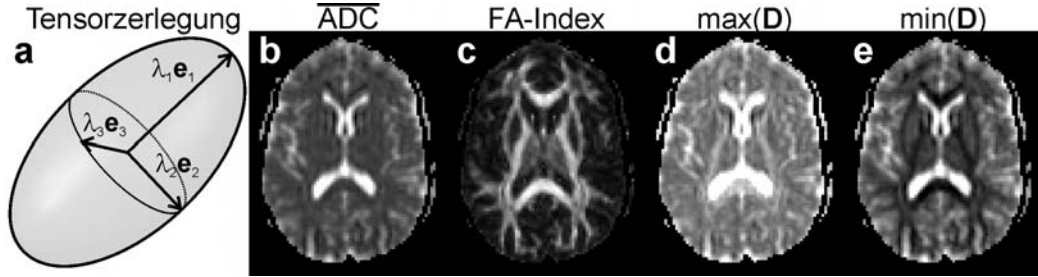


Abbildung 3.1: Diagonalisierung der Diffusionstensoren und Beispielmetriken der Diffusionstensoren. Bild **a**: Eigenwerte und Eigenvektoren eines durch den Tensor beschriebenen Ellipsoiden. Bild **b**: Karte des über die Richtungen gemittelten ADC *in vivo*. Bild **c**: FA-Index als Maß für die Anisotropie der Tensoren. Bild **d**: Maximaler ADC. Bild **e**: Minimaler ADC.

Richtungen (siehe Abb. 3.1 **a**). Durch diese Zerlegung des Tensors lässt sich die Form und die Orientierung der sphärischen Verteilung des ADCs getrennt betrachten.

Im Folgenden wird die Interpretation des Diffusionstensors näher betrachtet. Zuerst werden einige auf den Eigenwerten basierten Metriken eingeführt. Danach wird auf die Interpretation und die üblichen Visualisierungsmethoden der Eigenvektoren eingegangen.

a) Rotationsinvariante Metriken

Für viele klinische Fragestellungen sind Aussagen mit Hilfe der Eigenwerte der Diffusionstensoren von Interesse, da diese Einblick in die Art und den Zustand des Gewebes geben. Um bestimmte Eigenschaften der Eigenwerte in einem Bild darzustellen, wurden in den letzten Jahren verschiedene rotationsinvariante Metriken beschrieben. Einige dieser Metriken sind im Folgenden aufgelistet und Beispiele in Abb. 3.1 **b**, **c**, **d** und **e** dargestellt:

$$\overline{\text{ADC}} = \bar{\lambda} = \frac{1}{3} (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) \quad (3.5)$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (3.6)$$

$$\max(\mathbf{D}) = \lambda_1 \quad \text{bzw.} \quad \min(\mathbf{D}) = \lambda_3 \quad (3.7)$$

Die Metrik $\overline{\text{ADC}}$ (Gleichung 3.5) entspricht dem über alle Richtungen gemittelten ADC und ist daher frei von Anisotropieartefakten. Diese Metrik wird auch häufig als mittlere Diffusion oder als Spur von \mathbf{D} ($\text{Trace}(\mathbf{D})$) bezeichnet.

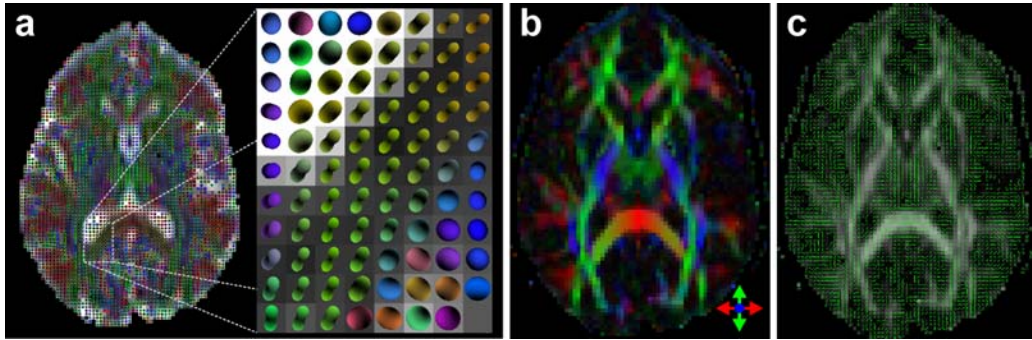


Abbildung 3.2: Darstellungsmethoden der Faserrichtungen. Bild **a**: Diffusionsverteilungen als Tensoren. Die Farbgebung entsteht analog zu Bild **b** durch das Mapping der x -, y - und z -Komponenten auf die RGB Farbkanäle. Bild **b**: Faserrichtungen durch RGB-Farbkodierung mit zusätzlicher Skalierung mit dem FA-Index. Bild **c**: Darstellung der Faserrichtungen durch Linien.

Der FA-Index (Gleichung 3.6) ist ein Maß für die Anisotropie der Verteilung des ADCs und wurde in [Basser und Pierpaoli 1996] erstmals veröffentlicht. Dieser ist definiert im Intervall $[0; 1]$. Ist der FA-Index gleich Null, so sind alle Eigenwerte identisch, d.h. der Tensor bzw. die Diffusionsverteilung ist isotrop. Ist hingegen $\lambda_1 \gg \lambda_2, \lambda_3$, also die Verteilung des ADCs sehr anisotrop, dann strebt der FA-Index gegen eins. Der größte und der kleinste Eigenwert entspricht jeweils dem ADC in Faserrichtung und senkrecht zur Faserrichtung.

Weitere Metriken als Maß für die Zigarren-, Disk-, bzw. Kugelförmigkeit (CL, CP bzw. CS) wurden in [Alexander u. a. 2000] vorgestellt. Ein Überblick über die Metriken ist unter anderem in den Reviewartikeln von [Le Bihan u. a. 2001] und [Jiang u. a. 2006] zu finden.

b) Eigenvektoren

Wie bereits erwähnt, beschreiben die Eigenvektoren die Orientierung des Ellipsoiden im Raum. Dabei zeigt der Eigenvektor \mathbf{e}_1 in die Richtung der Hauptachse, also in Richtung der maximalen Diffusion und wird als Faserrichtung interpretiert (siehe dazu Kapitel 1.1.3). Die eindeutige Darstellung der extrahierten Faserrichtungen pro Voxel ist aufgrund ihrer drei-dimensionalen Struktur schwierig. Es haben sich in den letzten Jahren zwei Arten der Darstellung durchgesetzt, die die Faserrichtungen jedoch nicht eindeutig darstellen können: Die Farb- und die Vektordarstellung (siehe Abb. 3.2 **b** und **c**).

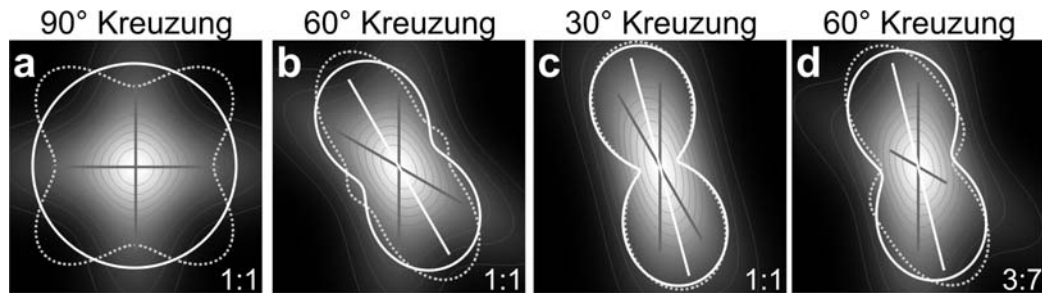


Abbildung 3.3: Einfluss von Kreuzungen auf den Diffusionstensor. In den Bildern ist die Dichtefunktion durch Helligkeitswerte mit Konturlinien, der gemessene ADC durch die grau gestrichelte Form und der resultierende Diffusionstensor in weiß für verschiedene Kreuzungskonfigurationen dargestellt. Die grauen Geraden deuten die simulierten und die weiße die mittels DTI berechnete Faserrichtung an. Die simulierten Faseranteile entsprechen jeweils den in den Bildern beschrifteten Verhältnissen (rechts unten).

Bei der Farbdarstellung werden die x-, y- und z-Komponenten der Faserrichtung auf den roten, grünen und blauen Farbkanal übertragen. Damit ist es allerdings nicht möglich, die Vektoren eindeutig darzustellen. Die Farbe des Vektors $(1; 1; 0)$ ist zum Beispiel identisch zum Vektor $(-1, 1, 0)$. In Abb. 3.2 **b** ist ein solches farbkodiertes Richtungsbild dargestellt. Zur Hervorhebung der Faserstrukturen werden die Farbbilder häufig (wie auch in Abb. 3.2 **b**) mit dem FA-Index multipliziert.

Bei der Vektordarstellung werden die auf die Schicht projizierten Faserrichtungen als Pfeile oder Geraden dargestellt (siehe Abb. 3.2 **c**). Vor allem bei höher aufgelösten Bildern sind die Ausrichtungen der Faserrichtungen nur noch sehr schlecht zu erkennen. Allerdings kann der Faserverlauf innerhalb einer Schicht mit dieser Methode genauer beurteilt werden.

3.1.3 Probleme von DTI

Aufgrund der Einfachheit des Diffusionstensors können Kreuzungen von Nervenbahnen nicht berücksichtigt werden. Hinzu kommt, dass die mit diesem Modell rekonstruierten Nervenbahnrichtungen im Falle einer zugrunde liegenden Kreuzung von Nervenbahnen verfälscht werden, wie in Abb. 3.3 dargestellt. In dieser Abbildung wurden Nervenbahnkreuzungen für verschiedene Winkel simuliert. Für die Simulation eines Faserstrangs wurden Parameter verwendet, die typisch für die Hirnregion Splenium sind und sich durch eine hohe Packdichte von Axonen einer Faserrichtung auszeichnen

($FA = 0.86$, $\overline{ADC} = 0.71 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ [Le Bihan u. a. 2001]). Das diffusionsgewichtete Signal wurde für einen b-Wert von 1500s/mm^2 simuliert. Bei gleichem Volumenanteil der beiden simulierten Faserstränge entspricht die über DTI bestimmte Faserrichtung der Winkelhalbierenden. Bei unterschiedlichen Volumenanteilen ist die mittels DTI berechnete Faserrichtung näher am dominierenden Faserstrang. Zusätzlich wird der Grad der Anisotropie der zugrunde liegenden Faseranteile durch den Diffusionstensor in Abhängigkeit des Kreuzungswinkels unterschätzt. Der Fehler des Diffusionstensors bei Partialvolumeneffekten und Kreuzungen wird in [Alexander u. a. 2000] ausführlich untersucht.

3.2 Weitere Modelle zur Beschreibung der Diffusionsverteilung

Der Querschnitt der meisten Nervenbahnen im menschlichen Gehirn ist gegenüber der bei HARDI-Messungen verwendeten Voxelgröße relativ klein. Damit sind innerhalb eines Voxels häufig mehrere Nervenbahnen unterschiedlicher Richtung enthalten, so dass der Diffusionstensor in diesen Fällen ein unzureichendes Modell ist. In den letzten Jahren wurden einige Ansätze beschrieben, die mehrere Nervenbahnrichtungen innerhalb eines Voxels erkennen und auflösen können. Die Methoden können grob in drei Gruppen unterteilt werden. Die erste Gruppe fittet komplexere Modelle an die gemessene sphärische Verteilung des Signals oder des ADCs. Die Modelle zeichnen sich durch eine höhere Komplexität aus, so dass langsame, nicht-lineare Methoden verwendet werden müssen. Die zweite Gruppe geht von einem linearen Zusammenhang zwischen Fasern und Signalverteilung aus. Die Signalverteilung wird als Faltung zwischen Fasern und einem Kernel, der die Diffusionsverteilung einer Nervenbahn charakterisiert, verstanden. Durch die Überführung der sphärischen Signalverteilung in die Basis der Kugelflächenfunktionen (Spherical Harmonics SH) kann das Signal auf einfache Weise entfaltet werden. Die dritte Gruppe verwendet kein Modell zur Bestimmung der Faserverläufe. Hier wird unter bestimmten Annahmen die zugrunde liegende Dichteverteilung angenähert. Daraus wird die Wahrscheinlichkeitsverteilung für die Faserrichtungen berechnet. Im Folgenden werden die wichtigsten Methoden aus diesen drei Gruppen kurz vorgestellt.

3.2.1 Der modellfreie Ansatz

Bei der in Kapitel 1.3 erwähnten q-space Bildgebung, wird durch die Variation der Stärke der diffusionssensitiven Gradienten die Dichteverteilung der zugrunde liegenden Diffusion abgetastet. Die Wahrscheinlichkeit für die Richtung eines im Voxel enthaltenen Faserverlaufs wird bei dieser Art der Bildgebung durch die Integration der Dichteverteilung entlang einer Geraden bestimmt:

$$\Phi(\hat{\mathbf{v}}) = \frac{1}{z} \int_0^\infty p(l\hat{\mathbf{v}}) dl \quad (3.8)$$

Dabei ist p die mittels q-space gemessene Dichteverteilung, der Vektor $\hat{\mathbf{v}}$ spezifiziert die Richtung und z ist die Normierungskonstante. Diese sphärische Verteilung Φ wird auch Orientierungsdichtefunktion (ODF) genannt.

In den Artikeln [Tuch u. a. 2003] und [Tuch 2004] wird eine Methode namens 'q-Ball' vorgestellt, die unter der Annahme der freien anisotropen Diffusion die ODF an die gemessene sphärische Verteilung des diffusionsgewichteten Signals mit einem b-Wert annähert. Diese Methode basiert auf der sogenannten Radon-Funk Transformation. Dabei werden die Signale entlang einer Kreisbahn senkrecht zur untersuchten Richtung aufintegriert. Bei der Integration muss zwischen den benachbarten Richtungen interpoliert werden.

Bei dieser, bezüglich der Rechenzeit sehr schnellen Methode zur Berechnung der ODF, hängen die Qualität und die Schärfe der resultierenden ODF stark von der Dichte der abgetasteten Richtungen ab [Alexander 2005]. Dementsprechend ist bei dieser Technik eine sehr hohe Anzahl von Messungen notwendig (253 Messungen in [Tuch 2004]), um auch kleinere Kreuzungswinkel auflösen zu können.

3.2.2 Kugelflächenfunktionen

Die Kugelflächenbasisfunktionen haben sehr ähnliche Eigenschaften wie die Fourier-Basisfunktionen und bilden eine orthonormale Basis. Die Basisfunktionen der Kugelflächenfunktionen $Y_{l,m} : [0, \pi] \times [0, 2\pi] \rightarrow \mathbb{C}$ sind über die assoziierten Legendrepolynome definiert. Sie berechnen in Abhängigkeit der sphärischen Winkel θ und φ einen komplexwertigen Abstand zum Mittelpunkt. Sie spannen damit eine orthonormale Basis bezüglich aller integrier-

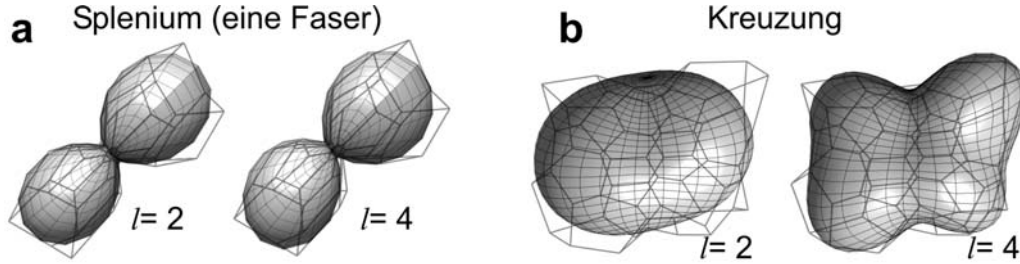


Abbildung 3.4: Modellierung der ADC-Verteilung durch Kugelflächenfunktionen unterschiedlicher Ordnung. Bild **a**: Kugelflächenfunktionen (Ordnung zwei und vier) für die ADC-Verteilung im Splenium für Ordnung zwei und vier. Bild **b**: Kugelflächenfunktionen (Ordnung zwei und vier) für die ADC-Verteilung bei Faserkreuzungen. Erhöhung der Ordnung führt bei **b** zu einer signifikanten Verbesserung, bei **a** nicht. Die gemessene ADC-Verteilung ist durch Gitter angedeutet.

baren sphärischen Funktionen $f(\theta, \varphi)$ auf:

$$f(\theta, \varphi) = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l c_{l,m} Y_{l,m}(\theta, \varphi) \quad (3.9)$$

$$c_{l,m} = \int_0^{2\pi} \int_0^{\pi} f(\theta, \varphi) Y_{l,m}^*(\theta, \varphi) \sin \theta d\theta d\varphi$$

Dabei sind $c_{l,m}$ die komplexen Koeffizienten der Kugelflächenfunktionen und l bzw. m die Ordnung bzw. der Grad der Basisfunktionen. Mit steigender Ordnungszahl l nimmt, analog zur Fourierreihe, die darstellbare Frequenz und die Komplexität der darstellbaren Funktionen zu. In [Frank 2002] und [Alexander u. a. 2002] wurde die sphärische Verteilung des ADCs durch Kugelflächenfunktionen erstmals vorgeschlagen. Zusätzlich werden in der Arbeit [Alexander u. a. 2002] die Kugelflächenfunktionen verwendet, um Voxel zu detektieren, die kreuzende Fasern enthalten. Dazu wird die ADC-Verteilung durch Kugelflächenfunktionen mit verschiedener Ordnung angenähert. Anhand eines f-Tests zwischen den Residuals können Kreuzungen detektiert werden. In Abb. 3.4 wurden für *in vivo* gemessene Verteilungen des ADCs die Kugelflächenfunktionen für Ordnung zwei und vier bestimmt. Die Verteilung in Bild **a** stammt aus dem Bereich des Spleniums, wo keine Kreuzungen vorkommen und in Bild **b** aus einem Bereich von kreuzenden Nervenbahnen. Es ist deutlich, dass die Erhöhung der Komplexität der Kugelflächenfunktionen im Falle **b** zu einer signifikanten Verringerung des Fehlers führt, nicht aber im Falle **a**. Die für die Messung verwendeten Parameter sind tabellarisch im Anhang D.1 aufgelistet.

Mit den vorgestellten Methoden ist es zwar möglich, die Verteilung des ADCs zu beschreiben und Kreuzungen zu erkennen, doch die Richtungen der in einem Voxel enthaltenen Fasern können damit nicht aufgelöst werden. Analog zu der Fouriertransformation entspricht eine Faltung zwischen einer sphärischen Funktion f mit einer Antwortfunktion R einer Multiplikation der Koeffizienten der Kugelflächefunktionen. In [Tournier u. a. 2004] und [Anderson 2005] wurde vorgeschlagen, die gemessenen diffusionsgewichteten Signale mit einer gegebenen Antwortfunktion R zu entfalten und dadurch eine ODF zu berechnen. In der Arbeit von J. Tournier wird als Antwortfunktion das vordefinierte simulierte diffusionsgewichtete Signal eines anisotropen zylindersymmetrischen Diffusionstensors verwendet. A. Anderson hingegen passt den Diffusionstensor zur Simulation der Antwortfunktion entsprechend der mittleren Diffusion und dem Grad der Anisotropie für jedes Voxel an und gelangt dadurch zu besseren Ergebnissen.

3.2.3 Nicht-lineares Fitting

Im Gegensatz zu den oben vorgestellten Methoden, können bei der Verwendung von nicht-linearen Fittingmethoden auch komplexere Modelle zur Interpretation der Signale verwendet werden. Der Preis dafür sind deutlich längere Rechenzeiten und die Schwierigkeit, das globale Optimum zu finden.

Die sehr ähnlichen Modelle von [Tuch u. a. 2002] und [Behrens u. a. 2003], gehen von einem Multi-Kompartiment Modell aus, bei dem sich die Signale der Kompartimente in Abhängigkeit ihrer Volumenanteile im Voxel gewichtet aufsummieren. Die Signalverteilung der einzelnen Kompartimente wird durch das DTI Diffusionstensormodell (siehe Kapitel 3.1) beschrieben. Dieses sehr allgemeine Modell wird im Folgenden als Multi-Diffusionstensor-Modell (MDT) bezeichnet. Die simulierte diffusionsbedingte Signalreduktion \hat{S}_i entlang einer Richtung definiert durch \mathbf{v}_i und dem b-Wert berechnet sich durch folgende Gleichung:

$$\hat{S}_i = \sum_{k=1}^n c_k \exp(-b \mathbf{v}_i^T \mathbf{D}_k \mathbf{v}_i) \quad (3.10)$$

Dabei beschreibt der Diffusionstensor \mathbf{D}_k die sphärische Verteilung des Kompartimentes k und c_k seinen Volumenanteil. In der Arbeit von D. Tuch u.a. wird die Orientierung zweier Tensorkomponenten an die Diffusionsverteilung gefittet. Die Eigenwerte der Komponenten wurden vordefiniert und das Modell durch eine Gradientenabstiegsmethode an die Daten gefittet. T. Behrens u.a. schlägt eine Methode vor, bei der die Form der Tensorkomponenten

variieren kann. Er verwendet die MCMC (Kapitel 2.2) Methode, um von der A-Posteriori Verteilung Stichproben zu ziehen und schließt aus der Varianz und dem Erwartungswert der Verteilung auf die Güte des Modells und seiner Konfiguration.

K. Jansons u.a. stellt in [Jansons und Alexander 2003] eine Methode vor, die durch eine Maximum-Entropy Parameterisierung die zugrunde liegende Dichteverteilung approximiert. Dazu wird das gemessene, richtungsabhängige diffusionsgewichtete Signal auf eine Kugeloberfläche projiziert und das sogenannte PAS Modell (Persistent Angular Structure) mit Hilfe eines Levenberg-Marquardt Algorithmus angefitet. Diese Methode scheint entsprechend des Artikels [Alexander 2005] eine sehr scharfe ODF bezüglich der zugrunde liegenden Faserrichtungen zu liefern, benötigt aber extrem lange Rechenzeit.

3.2.4 Zusammenfassung

In diesem Abschnitt wurde ein Überblick über die existierenden Methoden zur Auflösung von Faserkreuzungen gegeben. Das Problem der Kreuzungsauflösung ist aufgrund des komplexen physikalischen Modells und der meist stark verrauschten und schlecht aufgelösten Daten nicht trivial. Vor allem die Auflösung von Kreuzungen, bei denen mehr als zwei Fasern involviert sind, oder von sich auffächernden Fasern ist bis jetzt noch nicht zur Zufriedenheit gelöst.

3.3 Methoden zur Rekonstruktion von Nervenbahnen

Anhand der aus der Diffusionsverteilung berechneten Nervenbahnrichtungen oder der ODF kann der Verlauf der Bahnen im Gehirn rekonstruiert werden. Dabei ist zum einen die Position der Bahn innerhalb eines Voxels nicht eindeutig, zum anderen sind die aus den Modellen gewonnenen Faserverläufe häufig verrauscht. In den letzten Jahren wurden mehrere unterschiedliche Ansätze veröffentlicht. Diese können in zwei Gruppen unterteilt werden, die *Streamline*-Algorithmen und die *Wahrscheinlichkeitskarten*. Die *Streamline*-Algorithmen beschreiben durch Kurven die Verläufe der Nervenbahnen. Wohingegen die Algorithmen zur Bestimmung von Wahrscheinlichkeitskarten den Grad der Sicherheit einer direkten Verbindung zwischen Voxel und einem definierten Ursprungspunkt (im Folgenden als Seedpunkt oder nur Seed benannt) approximieren. Im Folgenden wird ein Überblick über die wichtigs-

ten Vertreter dieser beiden Gruppen gegeben.

3.3.1 Der *Streamline*-Ansatz

Dieser Abschnitt stellt Algorithmen vor, die durch Kurven oder Polygone die rekonstruierten Nervenbahnen modellieren. Diese Darstellung hat den Vorteil, dass sie der Vorstellung von Bündeln von Axonen entspricht und daher von Mediziner*innen sehr einfach interpretiert werden kann. Allerdings ist die bildliche Darstellung der dreidimensionalen Struktur nicht einfach. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von *Streamline*-Methoden publiziert, die sich oft nur im Detail unterscheiden. Die meisten basieren auf der DTI (siehe Kapitel 3.1) und interpretieren den zum größten Eigenwert korrespondierenden Eigenvektor \mathbf{e}_1 als Faserrichtung.

Im ersten Teil wird exemplarisch der FACT Algorithmus eingeführt. Dieser ist eine einfache für die Nervenbahnrekonstruktion verwendete Methode und wird nach wie vor häufig eingesetzt. Diese Methode wird in späteren Kapiteln zum Vergleich herangezogen. Im darauffolgenden Teil werden die Grundprinzipien weiterer auf dem *Streamline*-Prinzip basierenden Methoden angeschnitten und am Ende zusammengefasst.

a) Der FACT-Algorithmus

Wie schon erwähnt, ist der FACT Algorithmus eine sehr einfache, doch daher sehr schnelle Methode, um Nervenbahnen auf der Basis von diffusionsgewichteter MRT zu rekonstruieren. Die Methode wurde in [Mori u. a. 1999] erstmals publiziert und in [Mori u. a. 2005] zur Erstellung eines anatomischen Atlas von Nervenbahnen im menschlichen Gehirn eingesetzt.

Das Prinzip der Methode ist in Abb. 3.5 schematisch dargestellt. Ausgehend von einem Seedpunkt wird ein Polygon erzeugt, dessen Stützstellen genau auf den Voxelgrenzen liegen. Die Geradenstücke sind innerhalb der Voxel parallel zum entsprechenden Eigenvektor \mathbf{e}_1 des Diffusionstensors. Der Ablauf des Algorithmus ist im Folgenden zusammengefasst:

1. Wähle Seedpunkt $\mathbf{p}_0 \in \mathbb{R}^3$. Sei $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{N}^3$ der zu \mathbf{p}_0 korrespondierende Voxel und setze $t := 0$.
2. Bestimme Faserrichtung $\mathbf{v}_{t+1} = \mathbf{e}_1(\mathbf{x}_t)$ aus Diffusionstensor im Voxel \mathbf{x}_t .
3. Berechne Skalar s , so dass $s \times \langle \mathbf{v}_{t+1}, \mathbf{v}_t \rangle > 0$ und $\mathbf{p}_{t+1} = \mathbf{p}_t + s \mathbf{v}_{t+1}$ gerade auf der Voxelgrenze des Voxels \mathbf{x}_t liegt.

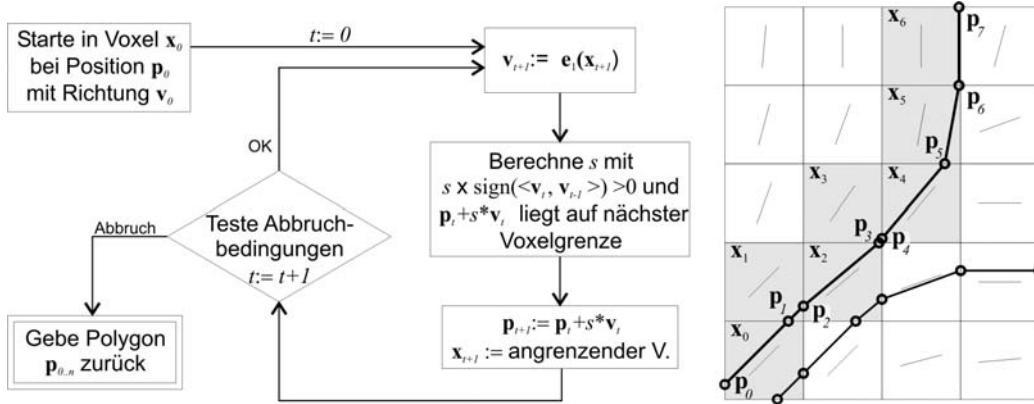


Abbildung 3.5: Flussdiagramm des FACT-Algorithmus mit Beispiel. Die Methode erzeugt ausgehend von einem Seedpunkt ein Polygon, dessen Stützstellen auf den Voxelgrenzen liegen. Die Geradenstücke sind parallel zur Hauptdiffusionsrichtung des durchwanderten Voxels. Rechts ist ein Beispiel dargestellt. Die grau unterlegten Bereiche entsprechen dem besuchten Voxel \mathbf{x}_t und die Kreise beschreiben die Position der Stützstellen \mathbf{p}_t .

4. Bestimme \mathbf{x}_{t+1} das zu \mathbf{x}_t benachbarte Voxel, definiert durch die Voxelgrenze \mathbf{p}_{t+1} .
5. Teste Abbruchkriterium. Sind Abbruchkriterien erfüllt, gebe Polygon $(\mathbf{p}_0, \dots, \mathbf{p}_t)$ zurück.
6. Erhöhe Zähler um eins $t := t + 1$ und gehe zu Schritt 2.

Als Abbruchkriterium wird meist der FA-Index und der Winkel zwischen zwei aufeinander folgenden Segmenten verwendet. Wenn der FA-Index des Voxels \mathbf{x}_{t+1} unterhalb eines Wertes liegt, befindet sich \mathbf{x}_{t+1} vermutlich im CSF oder in der weißen Gehirnschubstanz. Somit ist das Ende der rekonstruierten Nervenbahn erreicht. Das zweite Kriterium geht davon aus, dass die Faserverläufe im Verhältnis zur Voxelgröße einen glatten Verlauf haben. Bei einem gesunden erwachsenen Menschen werden bei der Nervenbahnrekonstruktion im Gehirn üblicherweise Schwellwerte von 0.15 für den FA-Index und 41° für das Winkelkriterium verwendet [Wakana u. a. 2004].

Die sogenannte 'Brute-Force' Variante des FACT-Algorithmus hat sich zur Selektion bestimmter Nervenbahnen bewährt. Dabei werden in einem ersten Schritt ausgehend von allen Voxel möglichst viele Nervenbahnen von unterschiedlichen Seedpunkten rekonstruiert (siehe Abb. 3.6 a). In den meisten Fällen kennt man bestimmte Landmarken im Gehirn, die die gesuchte

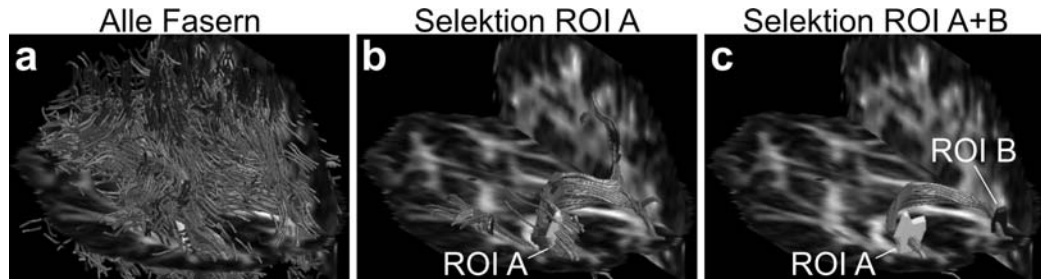


Abbildung 3.6: 'Brute-Force' Variante des FACT-Algorithmus. Bild **a**: Unabhängig von der gesuchten Nervenbahn werden möglichst viele Bahnen von verschiedenen Seedpunkten rekonstruiert. Bild **b** und **c**: Selektion von rekonstruierten Bahnen durch ROIs. Im obigen Beispiel wurden ROIs im Bereich der beiden Occipitallappen definiert, um die Bahnen zu selektieren, die diese zwischen den Hemisphären verbinden.

Nervenbahn passiert. Durch die Definition von ROIs ('Regions of Interest') an den Landmarken können jene Nervenbahnen aus allen rekonstruierten ausgewählt werden, die die ROIs passieren (siehe Abb. 3.6 **b** und **c**).

b) Weitere *Streamline*-Algorithmen

Die Methode in [Basser u. a. 2000] kann als eine Erweiterung der FACT-Methode gesehen werden. Auch diese Methode basiert auf der DTI und fittet Kurven so an den Datensatz, dass die Hauptdiffusionsrichtung tangential zur Kurve liegt. Während die FACT-Methode auf eine Interpolation zwischen den Voxeln verzichtet, berechnet die Methode von Basser ein kontinuierliches Tensorfeld. Dadurch können äquidistant parametrisierte Kurvenverläufe zur Beschreibung der Nervenbahnen bestimmt werden, die sich im Vergleich zu den Polygonen der FACT-Methode durch eine höhere Glattheit auszeichnen. Allerdings ist die Interpolation und die Berechnung der Koeffizienten der Kurven verhältnismäßig rechenintensiv.

In [Hagmann u. a. 2003] wird eine Methode vorgestellt, die eine nach dem *Random-Walk* Prinzip arbeitende *Brute-Force* Variante des FACT darstellt. Ausgehend von einer möglichst hohen Anzahl von Seedpunkten werden Trajektorien rekonstruiert, die eine Zufallskomponente enthalten. Zur Bestimmung der einzelnen Trajektorien wird schrittweise ein Polygon erstellt ($\mathbf{p}_0, \dots, \mathbf{p}_n$), dessen Distanz zwischen den benachbarten Stützstellen konstant ist. Eine Stützstelle \mathbf{p}_{t+1} berechnet sich durch die Addition eines Vektors zur vorherigen Stützstelle $\mathbf{p}_{t+1} = \mathbf{v}_t + \mathbf{p}_t$. Die Richtung des Vektors \mathbf{v}_t wird unter anderem durch ein Zufallsexperiment bestimmt, dessen Verteilung durch den

Diffusionstensor an der Stelle \mathbf{p}_t definiert ist. Analog zur *Brute-Force* Variante der FACT Methode werden mittels ROI-Selektion die entsprechenden Trajektorien ausgewählt. Der wesentliche Vorteil dieser nicht deterministischen Methode besteht darin, dass auch Trajektorien berücksichtigt werden, die nicht immer parallel zur Hauptdiffusionsrichtung verlaufen, also lokal unwahrscheinlicher als andere sein können.

Der Artikel [Friman u. a. 2006] stellt ebenfalls eine Methode vor, die nach dem *Streamline*-Prinzip Trajektorien unter Berücksichtigung von Zufallskomponenten bestimmt. Bei dieser Methode werden im Sinne der Bayesschen bedingten Wahrscheinlichkeiten (siehe dazu Kapitel A.1) von einem Seedpunkt ausgehende Faserverläufe gesucht, die sich durch eine hohe A-Posteriori Wahrscheinlichkeit auszeichnen. Ähnlich wie bei der oben beschriebenen Methode von [Hagmann u. a. 2003] wird schrittweise vorgegangen und iterativ Stützstellen für das faserbeschreibende Polygon $\mathbf{p}_0, \dots, \mathbf{p}_n$ berechnet. Die Vektoren $\mathbf{v}_t = \mathbf{p}_{t+1} - \mathbf{p}_t$ besitzen eine konstante Länge. Die A-Priori Wahrscheinlichkeit beruht auf der geringen Krümmung der Faserverläufe und berechnet sich aus dem Skalarprodukt $\langle \mathbf{v}_t, \mathbf{v}_{t+1} \rangle$. Die Likelihoodfunktion entspricht den in [Behrens u. a. 2003] vorgestellten Modellen (siehe auch Kapitel 3.2.3). Durch eine MCMC Methode (siehe Kapitel 2.2) wird die marginale Wahrscheinlichkeit bestimmt, um die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit zu normalisieren. Aus dieser wird ein Vektor \mathbf{v}_{t+1} gezogen, der die neue Stützstelle berechnet. Durch das Produkt der Wahrscheinlichkeiten der Stützstellen $p(\mathbf{p}_0, \dots, \mathbf{p}_n) = \prod_{i=1 \dots n} p(\mathbf{p}_i | \mathbf{p}_{i-1})$ kann die Wahrscheinlichkeit entlang einer Trajektorie visualisiert werden, was als ein Indikator für die Sicherheit der Bahn gewertet werden kann.

3.3.2 Wahrscheinlichkeitskarten

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen *Streamline*-Methoden werden bei den Wahrscheinlichkeitskarten nicht die tatsächlichen Faserverläufe rekonstruiert. Es wird für jedes Voxel eine Wahrscheinlichkeit berechnet, die die Sicherheit beschreibt, dass eine Verbindung zu dem definierten Seedpunkt existiert. Prinzipiell ist die Frage, ob eine Verbindung zwischen einem Voxel und dem Seedpunkt existiert, mit 'Ja' oder 'Nein' zu beantworten. Aufgrund der im Verhältnis zum Durchmesser der Axone groben Auflösung der diffusionsgewichteten MRT und der indirekten und rauschbehafteten Messmethode sind die Informationen über den Verlauf der Fasern nicht eindeutig. Die Wahrscheinlichkeitskarten spezifizieren den Grad der Sicherheit, dass tatsächlich eine Verbindung zwischen Seedpunkt und Voxel existiert. Dies hat zwangsläufig zur Folge, dass die Sicherheit der Aussage mit zunehmender Di-

stanz zum Seedpunkt abnimmt. Im Allgemeinen ist diese distanzabhängige Verringerung der Sicherheit bei großen und stark ausgeprägten Nervenbahnen geringer als bei kleinen Bahnen. Die Interpretation von Wahrscheinlichkeitskarten gestaltet sich häufig aufgrund der Distanzabhängigkeit und der nicht sehr intuitiven Darstellung ohne Erfahrung als schwierig. Ein großer Vorteil ist die einfache Handhabung verglichen zu den Kurven oder Polygonen der *Streamline*-Methoden. Zum Beispiel können Gruppenstatistiken relativ einfach damit erstellt werden.

Im Folgenden wird als Erstes der PICO Algorithmus etwas detaillierter vorgestellt. Dieser ist eine der häufigsten verwendeten Methoden zur Erstellung von Wahrscheinlichkeitskarten, doch sie hat sich noch nicht als Standard etabliert. Danach folgt eine kurze Übersicht über einige weitere Methoden, die exemplarisch vorgestellt werden.

a) Der PICO Algorithmus

Parker u.a. stellte in [Parker u. a. 2003] eine Methode vor, die auf dem Prinzip des *Random-Walk* Wahrscheinlichkeitskarten bezüglich eines Seedpunktes generiert. Dieser *Monte-Carlo* Ansatz propagiert ausgehend von einem Seedpunkt \mathbf{p}_s eine möglichst hohe Anzahl von N Trajektorien durch das Tensorfeld. In jedem Voxel ist ein Besuchszähler $c(\mathbf{x})$ implementiert, der die Anzahl von Trajektorien, die das Voxel passieren, zählt. Diese Zähler werden am Ende durch N normiert und beschreiben die Besucherhäufigkeit, die als Sicherheit einer Verbindung zum Seedpunkt interpretiert wird. Die als Propagator verwendete Dichtefunktion berechnet sich empirisch aus dem interpolierten Tensor. Der Verlauf des Algorithmus ist in Abb. 3.7 schematisch dargestellt und im Folgenden zusammengefasst:

1. Wähle Seedpunkt $\mathbf{p}_s \in \mathbb{R}^3$, setze Zähler i und alle Besuchszähler $c(\mathbf{x})$ auf Null.
2. Setze erste Stützstelle \mathbf{p}_0 auf Seedpunkt und Zähler t auf Null.
3. Bestimme besuchtes Voxel \mathbf{x}_t und erhöhe Besuchszähler $c(\mathbf{x}_t)$ um eins, falls Voxel in der i -ten Iteration noch nicht besucht wurde.
4. Bestimme unter der Berücksichtigung der benachbarten Voxel die heuristische Dichtefunktion $\text{PFD}(\mathbf{p}_t)$.
5. Ziehe aus $\text{PFD}(\mathbf{p}_t)$ einen Richtungsvektor \mathbf{v}_t .
6. Berechne neue Position $\mathbf{p}_{t+1} := \mathbf{p}_t + \frac{s}{\|\mathbf{v}_t\|} \mathbf{v}_t$. Der Skalar s legt die Schrittlänge fest und ist eine vordefinierte Konstante.

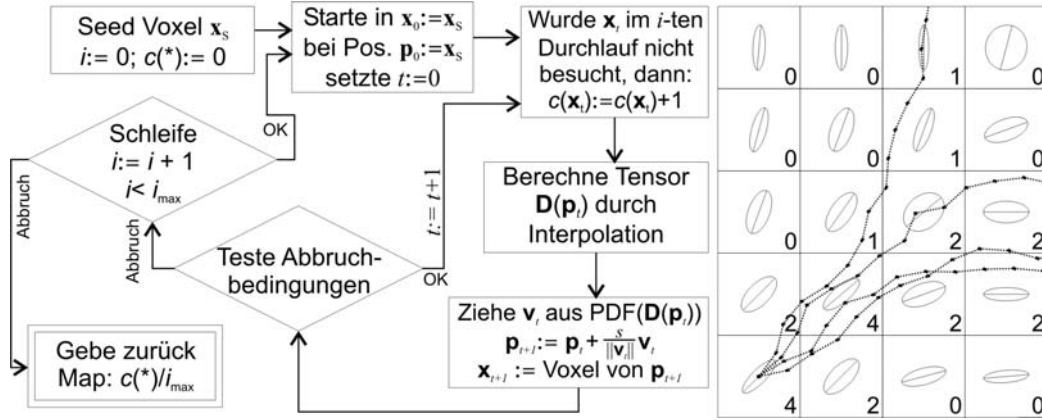


Abbildung 3.7: Flussdiagramm des PICO Algorithmus mit Beispiel. Ausgehend von einem Seedpunkt werden i_{max} Trajektorien durch das Volumen propagiert. Die Schrittlänge ist bei diesem Ansatz konstant und die Richtung wird durch ein Zufallsexperiment bestimmt. Die Dichteverteilung resultiert empirisch aus den Diffusionstensoren der benachbarten Voxel. Die Anzahl der durch ein Voxel verlaufenden Trajektorien wird gezählt und definiert die Wahrscheinlichkeit einer Verbindung zum Seedpunkt. Rechts ist ein Beispiel für die Methode dargestellt.

7. Teste Abbruchkriterien. Sind diese **nicht** erfüllt, erhöhe $t := t + 1$ und gehe zu Schritt 3.
8. Ist $i < N$, dann erhöhe $i := i + 1$ und gehe zu Schritt 2.
9. Gebe die durch N normierten Besuchszähler als Wahrscheinlichkeitskarte zurück.

Die heuristisch berechnete PDF greift auf zwei Modelle zurück. Das Modell erster Ordnung beschreibt einen einzelnen Nervenstrang und ist hantelförmig. Diese wird aus dem FA-Index und der Hauptdiffusionsrichtung der Diffusionstensoren berechnet. Das Modell zweiter Ordnung beschreibt Faserkreuzungen und hat die Form einer Oblate. Zur Bestimmung der Form wird das Verhältnis der drei Eigenwerte hinzugenommen.

b) Weitere Prinzipien für Wahrscheinlichkeitskarten

Der bei den *Streamline*-Methoden beschriebene Algorithmus von [Hagmann u. a. 2003] verläuft nach einem sehr ähnlichen Prinzip wie der PICO Algorithmus. Durch das Zählen der Trajektorien, die ein Voxel

besuchen, können aus den Polygonen ebenfalls Wahrscheinlichkeitskarten berechnet werden. Diese Methode hat den Vorteil, dass zusätzlich zur Wahrscheinlichkeit einer Verbindung zu einem Seedpunkt auch eine bestimmte Bahn durch mehrere ROIs spezifiziert werden kann. Damit definieren die Besucherhäufigkeiten die Sicherheit, dass die durch die ROIs bestimmte Nervenbahn tatsächlich durch ein Voxel verläuft. Diese nach dem *Monte-Carlo* Prinzip arbeitende Methode hat ihre Grenzen, da der Speicherbedarf mit der Anzahl von Trajektorien schnell zu groß wird.

Die in dem Artikel [Behrens u. a. 2003] beschriebene Methode ist dem PICO Algorithmus ebenfalls sehr ähnlich. Der wesentliche Unterschied zwischen diesen Methoden besteht in der Berechnung des Propagators der *Random-Walk* Methode. Während beim PICO Algorithmus die PDF rein heuristisch aus den Diffusionstensenoren berechnet wird, greift die Methode von Behrens et. al. auf die tatsächlich gemessene Diffusionsverteilung zurück. Dabei werden die Richtungsvektoren \mathbf{v}_t aus der A-Posteriori Wahrscheinlichkeitsverteilung $P(\mathbf{v}_t|D(\mathbf{x}_t))$ für die Faserrichtung bezüglich der gemessenen Diffusionsverteilung gezogen (siehe dazu auch Kapitel A.1). Zur Berechnung der Likelihoodfunktion wird ein modifiziertes Tensormodell verwendet. Die A-Priori Wahrscheinlichkeit definiert sich durch die Verteilung der Parameter für das Tensormodell. Aus der nicht-normalisierten A-Posteriori Wahrscheinlichkeit werden mit Hilfe der MCMC Methode (siehe dazu Kapitel 2.2) Kandidaten für den Richtungsvektor \mathbf{v}_t gezogen. Ist die A-Posteriori Wahrscheinlichkeitsverteilung sehr scharf, ist die gemessene Diffusionsverteilung gut durch das Modell zu beschreiben. Dies führt zu einer geringen Variation von \mathbf{v}_t , damit zu ähnlichen Trajektorien und schlussendlich zu einer hohen Sicherheit des Faserverlaufes.

Aus Gründen der Vollständigkeit sollen an dieser Stelle die nach dem Prinzip der *Front-Evolution* arbeitenden Methoden erwähnt werden. Ein Beispiel einer solchen Methode ist im Artikel [Parker u. a. 2002] beschrieben. Dabei wird ausgehend von einem Seedpunkt eine geschlossene Fläche an allen Seiten iterativ expandiert. Die Geschwindigkeit, mit der sich die Fläche an einer Stelle bewegt, berechnet sich aus dem Diffusionstensor und der Flächennormalen. Dadurch lässt sich für jedes Voxel die notwendige Zeitspanne bis zum Erreichen der Front und eine Verbindungsmetrik berechnen, die die Wahrscheinlichkeit einer Verbindung zum Seedpunkt beschreibt. Da im Weiteren diese Art von Algorithmen nicht weiter untersucht und verwendet wird, sei auf die entsprechende Literatur verwiesen.

3.3.3 Zusammenfassung

In diesem Abschnitt wurde ein Überblick über die existierenden Methoden zur Rekonstruktion von Faserverläufen gegeben. Die Gruppe der *Streamline*-Algorithmen hat den Vorteil, dass der Betrachter schnell einen guten Eindruck über die drei-dimensionale Struktur der Fasern bekommt. Daher ist diese Methode für klinische Anwendungen wie Operationsplanung besser geeignet als die Wahrscheinlichkeitskarten. Hingegen eignen sich die Wahrscheinlichkeitskarten gut für Gruppenstudien, da durch Normalisierungsverfahren die korrespondierenden Positionen bekannt sind.

Grundsätzlich arbeiten alle Methoden nach dem Läufer-Prinzip, bei dem ausgehend von einer Position Trajektorien durch das Volumen durch propagiert werden. Bei diesen Verfahren entscheidet jeder einzelne Schritt über den Verlauf der restlichen Trajektorie. Stellen, an denen eine Richtung sehr unwahrscheinlich ist, werden dabei sehr selten oder nie in Betracht gezogen.

Die meisten Methoden basieren auf der DTI (siehe Kapitel 3.1). Dabei werden vor allem in Bereichen von Kreuzungen Fehler in der Rekonstruktion in Kauf genommen. Ein wesentlicher Vorteil dieser Methoden ist die einfache Handhabung und die kurze Rechenzeit. Tatsächlich hat sich gezeigt, dass vor allem für stark ausgeprägte Nervenbahnen die Qualität der rekonstruierten Bahnen für die meisten Anwendungen ausreichend gut ist und damit die DTI-basierten Methoden nach wie vor ihre Daseinsberechtigung haben.

Kapitel 4

Kreuzungsmodellierung: Das MDT/SDT Modell

Nach der Einführung in die Methoden zur Analyse der sphärischen Diffusionsverteilung und den darauf aufbauenden Algorithmen zur Nervenbahnrekonstruktion im vorangegangenen Kapitel werden im Folgenden die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Verfahren vorgestellt. Kernthema dieser Arbeit bildet die Rekonstruktion von Nervenbahnen in Regionen von sich kreuzenden Fasern. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Entwicklung einer Methode, die eine quantitative Auswertung von neuronalen Verbindungen zwischen funktionellen Arealen erlaubt. Zur Evaluierung und klinischen Anwendung wurden die in der vorliegenden Arbeit entwickelten Methoden in einer benutzerfreundlichen und graphisch orientierten Toolbox implementiert.

Die im vorherigen Kapitel eingeführten Methoden erlauben entweder die Erkennung von Regionen sich kreuzender Fasern oder können die Richtungen sich der sich kreuzenden Nervenbahnen rekonstruieren. Das auf Multi-Diffusionstensor (MDT) basierte Verfahren in [Behrens u. a. 2003] erlaubt durch die Analyse der A-Posteriori Wahrscheinlichkeit die Erkennung von Regionen sich kreuzender Fasern. Es ist mit dieser Methode aber nicht möglich, die Richtungen der sich kreuzenden Fasern zu bestimmen. Demgegenüber ermöglicht der in [Tuch u. a. 2002] vorgestellte Ansatz, mit Hilfe eines MDT-Modells die Richtungen der Fasern zu bestimmen. Bei diesem Verfahren ist allerdings die Form der Tensorkomponenten durch ihre Eigenwerte vordefiniert, was zu ungenauen Ergebnissen führen kann. Außerdem wird beim Fitten des MDT-Modells an eine Signalverteilung, die keine Kreuzung enthält, zum Teil Rauschen modelliert. Die daraus resultierenden Ergebnisse sind schwer zu interpretieren und liefern Faserverläufe, die nicht unbedingt mit der zugrunde liegenden Morphologie übereinstimmen. In diesem Kapitel

wird ein Verfahren vorgestellt, das es durch die Fehleranalyse verschiedener Modelle ermöglicht, Faserkreuzungen zu erkennen und bis zu zwei Faserrichtungen zu bestimmen. Die dabei verwendeten Modelle beschränken sich auf das klassische bei der DTI verwendete Tensormodell (SDT) zur Modellierung einzelner Faserbündel und ein vereinfachtes MDT-Modell zur Modellierung von Faserkreuzungen. Im ersten Abschnitt dieses Kapitels wird in die Theorie der Multi-Tensoren eingeführt und es werden die für das Verfahren notwendigen Zusammenhänge und Vereinfachungen dargestellt. Danach wird der sogenannte MDT/SDT-Algorithmus zur Analyse der sphärischen Diffusionsverteilung vorgestellt, der anschließend durch Simulation und exemplarisch *in vivo* verifiziert wird. Die in diesem Kapitel beschriebenen Verfahren wurden bereits in [Kreher u. a. 2003] und [Kreher u. a. 2005] publiziert.

Aufbauend auf die in diesem Kapitel dargestellten Zusammenhänge und Methoden werden im darauffolgenden Kapitel 5 zwei Verfahren zur Rekonstruktion von Faserverläufen in Kreuzungsregionen vorgestellt. Das erste Verfahren (mFACT) baut direkt auf den Ergebnissen des MDT/SDT-Algorithmus auf und dient zusätzlich zu seiner Verifizierung. Das zweite Verfahren (Point-Tracking) führt die Analyse der sphärischen Diffusionsverteilung und die Rekonstruktion der Faserverläufe simultan durch. Dabei wird ein adaptives MDT-Modell verwendet, das von dem in diesem Kapitel vorgestellten Modell abgeleitet ist.

Zusätzlich zur Rekonstruktion der Faserverläufe ist es in vielen klinischen Anwendungen notwendig, neuronale Verbindungen zwischen zwei funktionellen Arealen im Gehirn zu quantifizieren. In Kapitel 3.3.2 wurden Methoden vorgestellt, die ausgehend von einem Seedpunkt Wahrscheinlichkeitskarten berechnen, die als Sicherheit einer direkten neuronalen Verbindung zum Seedpunkt herangezogen werden können. Kapitel 6 stellt ein effizientes Verfahren vor, das auf der Basis dieser Methoden Verbindungen zwischen zwei funktionellen Arealen isolieren kann.

Um die entwickelten Methoden im klinischen Umfeld validieren zu können, wurde ein Programmpaket erstellt, dessen Funktionsumfang dann anschließend in Kapitel 7 kurz umrissen wird.

4.1 Theorie: Freiheitsgrade des MDT Modells

Wie in Abschnitt 1.2 bereits eingeführt, lässt sich das diffusionsgewichtete Signal S_i für eine Richtung i wie folgt beschreiben: $S_i = S_0 * \exp(-\text{Tr}(\mathbf{B}_i \mathbf{D}))$.

Die Diffusionsverteilung wird hier durch einen 3×3 Tensor \mathbf{D} beschrieben und die diffusions-gewichtenden Eigenschaften der Sequenz sind in der b-Matrix \mathbf{B}_i definiert. Im Abschnitt 3.1 wurde bereits diskutiert, dass der Diffusionstensor ein ausreichend gutes Modell ist, falls sich nur ein Faserstrang mit einer Verlaufsrichtung im Voxel befindet. Sind jedoch mehrere Faserstränge mit unterschiedlichen Richtungen in einem Voxel enthalten, so summieren sich die diffusionsgewichteten Signale anteilig auf:

$$S_i = S_0 \sum_k c_k \exp(-\text{Tr}(\mathbf{B}_i \mathbf{D}_k)) \quad \text{mit} \quad \sum_k c_k = 1 \quad (4.1)$$

Die Diffusionsverteilung der einzelnen Komponenten und ihre Anteile am Gesamtvolumen werden durch die Tensoren \mathbf{D}_k und die positiven Faktoren c_k beschrieben. Jede Komponente kann in einen iso- und anisotropen Anteil \mathbf{I}_k und \mathbf{A}_k zerlegt werden. Diese können so definiert werden, dass folgende Gleichungen gelten:

$$\mathbf{D}_k = \mathbf{A}_k + \mathbf{I}_k \quad \mathbf{I}_k = \bar{d}_k \mathbf{E} \quad \text{Tr}(\mathbf{A}_k) = 0 \quad (4.2)$$

Wobei \mathbf{E} der 3×3 Einheitsmatrix entspricht. Daher sind alle Eigenwerte von \mathbf{I}_k gleich und entsprechen der mittleren Diffusion \bar{d}_k . Durch einfache Umformungen kann man zeigen, dass sich die Eigenwerte ($a_{1,k} \ a_{2,k} \ a_{3,k}$) von \mathbf{A}_k und \bar{d}_k wie folgt zu den Eigenwerten ($\lambda_{1,k} \ \lambda_{2,k} \ \lambda_{3,k}$) von \mathbf{D}_k verhalten:

$$\begin{aligned} a_{1,k} &= \frac{1}{3}(2 \lambda_{1,k} - \lambda_{2,k} - \lambda_{3,k}) \\ a_{2,k} &= \frac{1}{3}(2 \lambda_{2,k} - \lambda_{1,k} - \lambda_{3,k}) \\ a_{3,k} &= \frac{1}{3}(2 \lambda_{3,k} - \lambda_{1,k} - \lambda_{2,k}) \end{aligned} \quad \bar{d}_k = \frac{1}{3}(\lambda_{1,k} + \lambda_{2,k} + \lambda_{3,k}) \quad (4.3)$$

Durch Erweiterung der Gleichung 4.1 mit der Gleichung 4.2 resultiert:

$$\frac{S_i}{S_0} = \sum_k \exp(-\text{Tr}(\mathbf{B}_i \mathbf{A}_k) - b_i(\bar{d}_k - \frac{1}{b_i} \ln c_k)) \quad \text{mit} \quad \sum_k c_k = 1 \quad \text{und} \quad b_i = \text{Tr}(\mathbf{B}_i) \quad (4.4)$$

In den meisten Fällen ist die Variation von b_i zwischen den einzelnen diffusionskodierenden Richtungen sehr gering und wird durch $b = \text{mean}(\text{Tr}(\mathbf{B}_i))$ approximiert. Bei den in dieser Arbeit verwendeten Bildern war die Signalvariation aufgrund des approximierten b-Wertes unterhalb des Rauschens. Bei höheren Feldstärken des MRT könnte sich diese Variation auf das Modell signifikant auswirken. Dann müsste die Sequenz dahingehend optimiert werden.

Unter Berücksichtigung der oben gemachten Vereinfachung wird der zweite Term der Exponentialgleichung unabhängig von der diffusionskodierenden

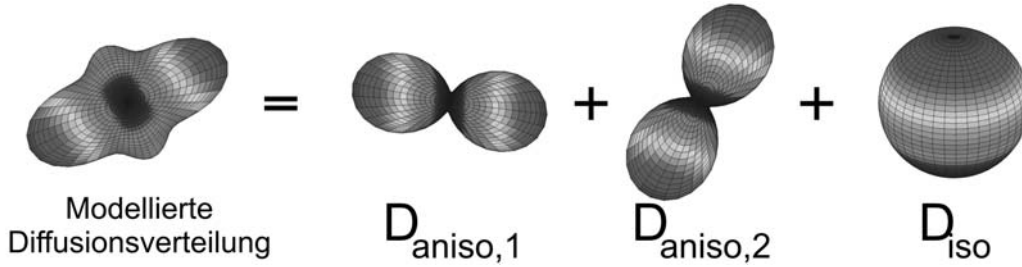


Abbildung 4.1: Modell zur Modellierung der Diffusionsverteilung in Bereichen von Kreuzungen. Das Signal ergibt sich aus der Summe zweier zylindersymmetrischen, anisotropen Tensorkomponenten und einer rein isotropen Tensorkomponente.

Richtung:

$$\frac{S_i}{S_0} = \sum_k \exp(-\text{Tr}(\mathbf{B}_i \mathbf{A}_k) - b(\bar{d}_k - \frac{1}{b} \ln c_k)) \quad (4.5)$$

Sowohl \bar{d}_k als auch c_k sind unbekannte Parameter und lassen sich bei dem hier verwendeten Messschema mit nur einem b -Wert größer Null nicht trennen. Aus diesem Grund macht es Sinn, für die einzelnen Komponenten einen Pseudodiffusionstensor $\tilde{\mathbf{D}}_k$ zu definieren und sein mittleres Signal zu berechnen:

$$\tilde{\mathbf{D}}_k := \mathbf{A}_k + (\bar{d}_k - \frac{1}{b} \ln c_k) \mathbf{E} \quad \bar{S}_k := c_k \exp(-b\bar{d}_k) = \exp(-b\bar{d}_k^*) \quad (4.6)$$

Die zu \mathbf{D}_k addierten und subtrahierten Tensoren sind alle ein Vielfaches der Einheitsmatrix. Somit sind die Richtungen der Eigenvektoren und die Reihenfolge der korrespondierenden Eigenwerte in $\tilde{\mathbf{D}}_k$ identisch mit denen in \mathbf{D}_k .

4.2 Das MDT-Modell

Theoretisch kann das oben vorgestellte Multi-Tensor Modell auf eine beliebig hohe Anzahl von Tensorkomponenten erweitert werden. Allerdings ist die Varianz des Signals aufgrund der Diffusion im Vergleich zum Rauschen eher gering. Dadurch wird das Fitten bei zunehmender Komplexität des Modells schnell instabil. Das in diesem Kapitel vorgestellte Verfahren beschränkt sich auf ein Multi-Tensor Modell, das sich aus zwei zylindersymmetrischen, anisotropen und einer isotropen Tensorkomponente zusammensetzt (siehe Abb. 4.1). Die Eigenwerte der anisotropen Tensorkomponenten entsprechen der

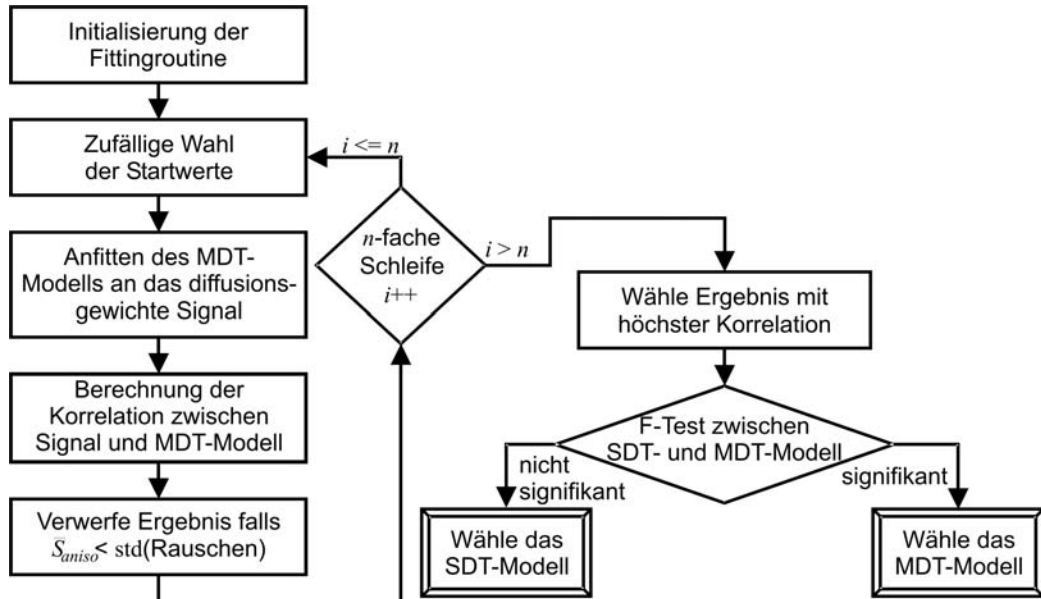


Abbildung 4.2: Ablaufplan des MDT/SDT-Algorithmus. Die Fitroutine wird innerhalb der Schleife n mal mit zufälligen Startwerten wiederholt, um schlechte lokale Minimas zu vermeiden. Die Konfiguration mit dem höchsten Korrelationskoeffizienten wird ausgewählt und mit Hilfe eines F-Tests geprüft, ob das komplexere MDT-Modell signifikant besser ist als das SDT-Modell.

Bedingung $\lambda_1 > \lambda_2 = \lambda_3$. Mit diesem Modell ist es möglich, eine Kreuzung aus zwei Nervensträngen zu modellieren, wobei Partialvolumeneffekte mit Wasser oder grauer Gehirnschubstanz berücksichtigt werden können. Die zwei anisotropen Tensorkomponenten zur Fasermmodellierung haben aufgrund der Rotationssymmetrie und der im letzten Abschnitt beschriebenen Eigenschaften jeweils vier Freiheitsgrade. Die isotrope Tensorkomponente zur Modellierung von Partialvolumeneffekten hat einen Freiheitsgrad. Für das gesamte Modell ergeben sich somit neun freie Parameter. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels bezieht sich die Abkürzung MDT grundsätzlich auf das hier vorgestellte drei-Komponenten Modell und die Abkürzung SDT (Single-Diffusion Tensor) auf das klassische in der DTI verwendete Modell mit nur einem Diffusionstensor.

4.3 Der MDT/SDT-Algorithmus

Das vorgestellte MDT Modell besitzt nicht-lineare Eigenschaften und viele lokale Minima, was das Anfitzen des Modells an die Daten erschwert. Außerdem ist nicht bekannt, ob das Voxel überhaupt eine Nervenbahnkreuzung enthält. Hierfür wurde der in Abb. 4.2 skizzierte Algorithmus verwendet. In einer Schleife wird durch einen Simplex-Algorithmus nach Nelder und Mead [Lagarias u. a. 1998] der Fehler zwischen dem gemessenen diffusionsgewichteten Signal und dem Modell minimiert. Dabei werden die Startwerte jedes Mal zufällig gewählt. Falls eine Konfiguration eine anisotrope Komponente enthält, deren mittleres Signal geringer als die Standardabweichung des Rauschens ist, wird diese Konfiguration verworfen. Im nächsten Schritt wird jene Konfiguration als Kandidat für den folgenden F-Test ausgewählt, welche den höchsten Korrelationskoeffizienten zwischen Signal und Modell besitzt. Die Nullhypothese des F-Tests erwartet, dass sich die Varianzen zwischen dem Fehlers des MDT-Modells und dem des SDT-Modells nicht signifikant unterscheiden. Dabei werden die unterschiedlichen Freiheitsgrade der beiden Modelle berücksichtigt. Der F-Wert ergibt sich durch:

$$F_{(N-1-n_M, n_M-n_S)} = \frac{N-1-n_M}{n_M-n_S} \frac{\text{VAR}(d_{S,i}-d_i) - \text{VAR}(d_{M,i}-d_i)}{\text{VAR}(d_{S,i}-d_i)} \quad (4.7)$$

Dabei ist N die Anzahl der bei der MR-Messung verwendeten diffusionskodierenden Richtungen und n_M bzw. n_S die Anzahl der freien Parameter des MDT-Modells bzw. des SDT-Modells (neun bzw. sechs). Die Folge d_i beschreibt die gemessene Diffusion und die Folgen $d_{M,i}$ bzw. $d_{S,i}$ beinhalten die simulierte Diffusion unter Verwendung des MDT- bzw. des SDT-Modells, jeweils für die verschiedenen diffusionskodierenden Richtungen. Als Signifikanzniveau wurde eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ gewählt. Wird in einem Voxel das Signifikanzniveau unterschritten, so wird dieses als Kreuzung markiert und das MDT-Modell verwendet, für alle anderen Voxel wird das herkömmliche SDT-Modell verwendet.

4.4 Verifizierung des MDT/SDT Ansatzes

Im diesem Abschnitt wird die Leistung und die Robustheit des MDT/SDT-Algorithmus getestet. Für eine quantitative Aussage sind Datensätze notwendig, in denen die zugrunde liegende Konfiguration der Kreuzung bekannt ist. Leider existieren noch keine Mess-Phantome (Testmessobjekte), die eine mit *in vivo* vergleichbare Diffusionsverteilung aufweisen. Aus diesem Grund

Parameter	Verwendete Werte	
b-Wert	1500	s/mm^2
Eigenwerte der anisotropen Komponenten	$(1.7, 0.2, 0.2) \times 10^{-3}$	mm^2/s
Eigenwerte der isotropen Komponente	$(3.9, 3.9, 3.9) \times 10^{-3}$	mm^2/s
Anteil des 1. Faserbündels	50	%
Anteil des 2. Faserbündels	40	%
Anteil der isotropen Komponente	10	%
Anzahl der simulierten Instanzen	128	

Tabelle 4.1: Verwendete Standard-Parameter, die in den folgenden Simulationen grundsätzlich verwendet werden.

basieren alle quantitativen Aussagen auf Simulationen mit Parametern, welche typischen für *in vivo* Messungen sind. Im letzten Teil dieses Abschnittes werden exemplarisch *in vivo* Ergebnisse dargestellt und die sich kreuzenden Nervenbahnen zur Validierung identifiziert.

4.4.1 Quantifizierung der Leistung durch Simulation

Zur Quantifizierung der Leistung wurde das diffusionsgewichtete Signal für verschiedene Kreuzungswinkel zweier Fasern simuliert. Das diffusionsgewichtete Signal der beiden Faserstränge wurde durch zylindersymmetrische Tensoren simuliert, wobei die Diffusionsverteilung der des menschlichen Spleenium entsprach. Zusätzlich wurde eine isotrope Komponente hinzugefügt, deren Diffusionskonstante der der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit (CSF) entsprach. Die Parameter wurden aus [Le Bihan u. a. 2001] entnommen. Weiter wurde zu den diffusionsgewichteten Signalen weißes Rauschen hinzuaddiert, um verschiedene SNRs zu simulieren. Für jede Kreuzungskonfiguration wurde die Simulation 128 Mal mit unterschiedlichen Instanzen des Rauschens wiederholt. Tabelle 4.1 fasst alle bei der Simulation verwendeten Parameter zusammen.

Zur Quantifizierung der Leistung des MDT/SDT Algorithmus werden im Folgenden zwei Parameter betrachtet: Die **Kreuzungserkennungsrate** und der **Winkelfehler**. Die Kreuzungserkennungsrate ist die prozentuale Häufigkeit, mit der eine Kreuzung erkannt wurde. Der Winkelfehler ist der mittlere Winkel zwischen den simulierten Faserrichtungen und den berechneten Richtungen des MDT/SDT-Modells. Wenn keine Kreuzung erkannt wurde, wird die Richtung des SDT-Modells zur Berechnung des Fehlers verwendet. Wird hingegen eine Kreuzung erkannt, gibt es genau zwei Möglichkeiten für die Korrespondenz zwischen gefitteten und simulierten Richtungen. Für beide

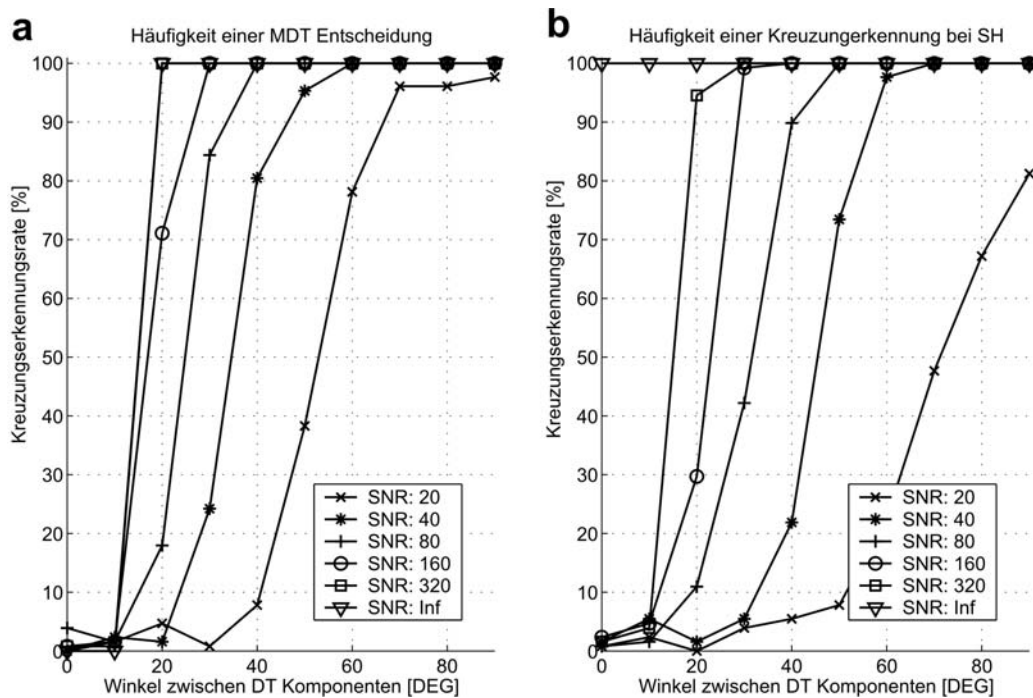


Abbildung 4.3: Kreuzungserkennungsrate in Abhängigkeit des simulierten Winkels zwischen den simulierten Faserrichtungen bei unterschiedlichen SNRs. Plot **a**: Kreuzungserkennungsrate des MDT/SDT-Algorithmus. Plot **b**: Kreuzungserkennungsrate der Kugelflächenfunktionsanalyse (SHA)

Möglichkeiten werden die Winkelfehler berechnet und jene mit der kleineren Fehlersumme für die Quantifizierung verwendet.

a) Abhängigkeit zum simulierten Winkel

Mit dem oben beschriebenen Verfahren wurden Kreuzungswinkel von 0° bis 90° in 10° Schritten und unterschiedlichen SNR simuliert. Die Kreuzungserkennungsrate des MDT/SDT-Algorithmus ist in Abb. 4.3 **a** dargestellt. In Abb. 4.3 **b** ist die Kreuzungserkennungsrate der Kugelflächenfunktionen Analyse (SHA) aus Kapitel 3.2.2 zum Vergleich dargestellt. Das optimale Verhalten wäre eine Kreuzungserkennungsrate von 0% bei 0° und von 100% bei Kreuzungswinkeln größer 0°. Die Diagramme zeigen bei beiden Verfahren eine stark verringerte Sensitivität bei einem schlechtem SNR. Diese Tendenz ist bei der SHA in dieser Simulation stärker ausgeprägt. Allerdings konnte der MDT/SDT-Algorithmus auch ohne Rauschen Kreuzungen mit einem Winkel von 10° nicht erkennen. In Abb. 4.4 ist der Winkelfehler des MDT/SDT-

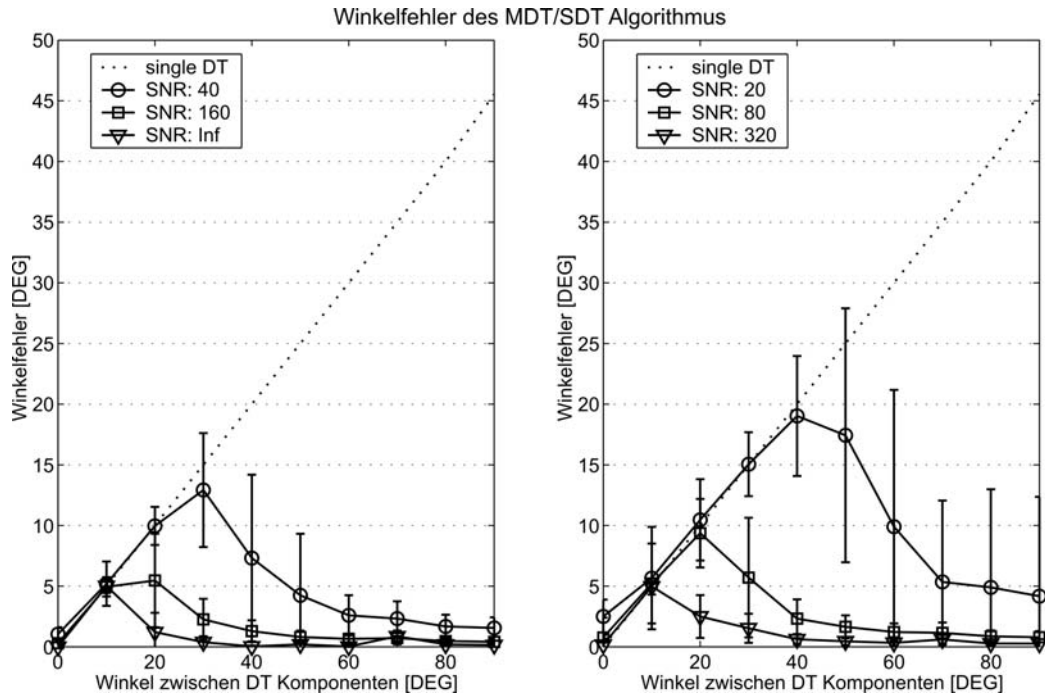


Abbildung 4.4: Winkelfehler des MDT/SDT-Algorithmus in Abhängigkeit des tatsächlichen Winkels bei verschiedenen SNR. Für eine bessere Übersicht wurden die Kurven auf zwei Plots verteilt.

Algorithmus dargestellt. Die gestrichelte Linie steht für den theoretischen Winkelfehler der klassischen DTI. Es ist ersichtlich, dass der MDT/SDT-Algorithmus ab einem SNR von mehr als 40 eine klare Verbesserung zeigt. Die zum Teil große Standardabweichung des Winkelfehlers ist auf den Übergang zurückzuführen, bei dem die Sensitivität der Kreuzungserkennung gering ist.

b) Einfluss des Gradienten-Schemas

Um den Einfluss des in der MRT-Sequenz verwendeten Richtungsschemas der diffusionsgewichtenden Gradienten zu bestimmen, wurden mehrere Schemata simuliert. Dafür wurden die in [Skare u. a. 2000] vorgeschlagenen Schemata Jones 20, Jones 30 und dsm 40 mit 20, 30 und 40 Richtungen und zusätzlich zwei Schemata mit 60 und 121 gleichmäßig verteilten Richtungen simuliert. Rauschen wurde hinzu addiert, so dass sich ein SNR von 20, 40, 80, 160 und 320 ergab. Die Kreuzungserkennungsraten und die Winkelfehler für Kreuzungswinkel von 0° , 40° und 90° sind in den Tabellen 4.2 und 4.3 aufgelistet.

Mit der Erhöhung der räumlichen Abtastdichte verbessert sich sowohl die

	Jones 20	Jones 30	dsm 40	60	121
Kreuzungswinkel von 0°					
SNR= 40	21,9%	13,3%	2,3%	1,6%	0,0%
SNR= 80	21,9%	10,9%	2,3%	1,6%	0,0%
SNR= 160	20,3%	10,9%	2,3%	0,8%	0,0%
SNR= 320	15,6%	11,7%	1,6%	0,0%	0,0%
Kreuzungswinkel von 40°					
SNR= 40	68,8%	71,9%	68,0%	75,0%	83,6%
SNR= 80	99,2%	98,4%	98,4%	100,0%	100,0%
SNR= 160	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
SNR= 320	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Kreuzungswinkel von 90°					
SNR= 40	99,2%	99,2%	100,0%	100,0%	100,0%
SNR= 80	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
SNR= 160	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
SNR= 320	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 4.2: Die berechnete Kreuzungserkennungsrate des MDT/SDT-Algorithmus für verschiedene Richtungsschemata der diffusionsgewichtenden Gradienten der MRT-Sequenz. Die fett gedruckten Zahlen haben in etwa das gleiche effektive SNR. Das optimale Verhalten wäre eine Kreuzungserkennungsrate von 0% bei 0° und 100% bei einem Kreuzungswinkel größer als 0°.

	Jones 20	Jones 30	dsm 40	60	121
Kreuzungswinkel von 0°					
SNR 40	4,3 ± 8,86	2,6 ± 5,04	1,8 ± 1,66	1,2 ± 1,41	0,9 ± 0,36
SNR 80	3,4 ± 8,94	1,5 ± 4,06	0,9 ± 1,12	0,7 ± 2,73	0,4 ± 0,22
SNR 160	1,4 ± 4,73	0,7 ± 1,71	0,4 ± 0,21	0,2 ± 0,12	0,2 ± 0,09
SNR 320	0,5 ± 1,43	0,3 ± 0,82	0,2 ± 0,24	0,1 ± 0,07	0,1 ± 0,05
Kreuzungswinkel von 40°					
SNR 40	10,6 ± 7,53	10,0 ± 7,28	10,2 ± 7,50	8,5 ± 7,37	6,0 ± 6,60
SNR 80	4,0 ± 2,93	3,9 ± 3,18	3,3 ± 2,94	2,6 ± 1,64	1,8 ± 1,35
SNR 160	2,2 ± 1,50	1,7 ± 1,29	1,6 ± 1,02	1,4 ± 0,97	0,9 ± 0,68
SNR 320	1,1 ± 0,79	0,9 ± 0,69	0,8 ± 0,53	0,7 ± 0,45	0,5 ± 0,37
Kreuzungswinkel von 90°					
SNR 40	3,1 ± 5,44	2,6 ± 4,81	2,4 ± 1,46	1,5 ± 0,94	1,0 ± 0,64
SNR 80	1,4 ± 0,86	1,1 ± 0,69	1,3 ± 0,95	0,7 ± 0,44	0,5 ± 0,34
SNR 160	0,7 ± 0,41	0,5 ± 0,31	0,6 ± 0,36	0,4 ± 0,24	0,3 ± 0,18
SNR 320	0,3 ± 0,17	0,3 ± 0,18	0,3 ± 0,44	0,2 ± 0,13	0,1 ± 0,08

Tabelle 4.3: Der berechnete Winkelfehler des MDT/SDT-Algorithmus für verschiedene Richtungsschemata der diffusionsgewichtenden Gradienten der MRT-Sequenz. Die fett gedruckten Zahlen haben in etwa das gleiche effektive SNR.

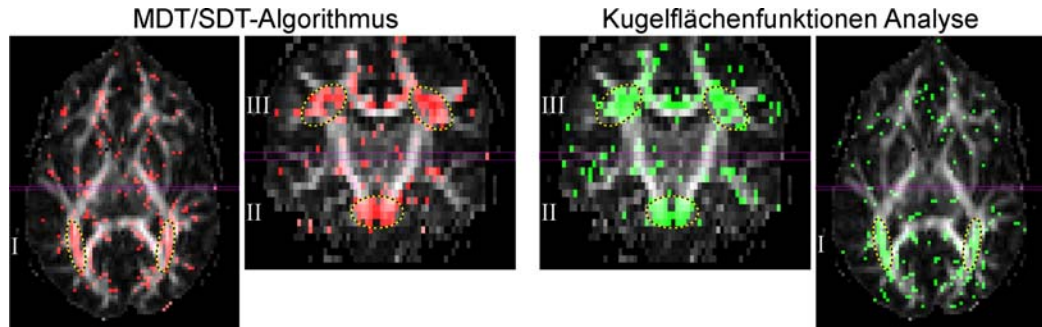


Abbildung 4.5: In den hier dargestellten Bildern sind die als Kreuzung erkannten Voxel eingefärbt. Die mit dem MDT/SDT-Algorithmus als Kreuzung erkannten Voxel sind in den zwei linken Bildern rot eingefärbt. Die mit der SHA erkannten Kreuzungen sind in den rechten zwei Bildern grün markiert. Die umrandeten Bereiche markieren bekannte Kreuzungsregionen, die von beiden Ansätzen identifiziert werden konnten.

Sensitivität und Spezifität der Erkennungsrate, als auch der mittlere Winkelfehler. Durch das Mitteln von N Bildern erhöht sich das SNR um den Faktor \sqrt{N} . Berücksichtigt man dies, entspricht das *effektive* SNR von Jones 30 mit einem gemessenen SNR von 160 in etwa dem *effektiven* SNR des Schemas mit 121 Richtungen und einem gemessenen SNR von 80. In den Ergebnistabellen 4.2 und 4.3 sind diese korrespondierenden Werte fett gedruckt. Bei großen Kreuzungswinkeln scheint das räumlich dichtere Abtasten der Diffusionsverteilung keinen Vorteil zu bringen. Nur bei sehr geringen Kreuzungswinkeln ist beim Schema Jones 30 die Spezifität der Kreuzungserkennungsrate geringer und der Winkelfehler größer.

4.4.2 Qualitative Ergebnisse *in vivo*

Die *in vivo* Daten eines gesunden Probanden wurden mit den in Anhang D.1 aufgelisteten Messparametern aufgenommen. In Abb. 4.5 sind Voxel, die mit dem MDT/SDT-Algorithmus als Kreuzung erkannt wurden, rot unterlegt. Die mittels der SHA identifizierten Kreuzungsbereiche wurden grün markiert. In Abb. 4.5 sind die zentralen Regionen umrandet, die von beiden Methoden erkannt wurden. Im Bereich **I** grenzen Teile der Sehstrahlung und Teile der Assoziationsfasern, wie der Fasciculus longitudinalis superior, aneinander. Im Bereich **II** der koronalen Bilder befinden sich von oben nach unten verlaufende corticospinale Fasern und ebenfalls pontine Fasern, die von rechts nach links verlaufen. In höher liegenden Bereichen **III** treffen mehrere Faserstränge aufeinander. Hier ziehen von hinten nach vorne die Assoziationsfasern:

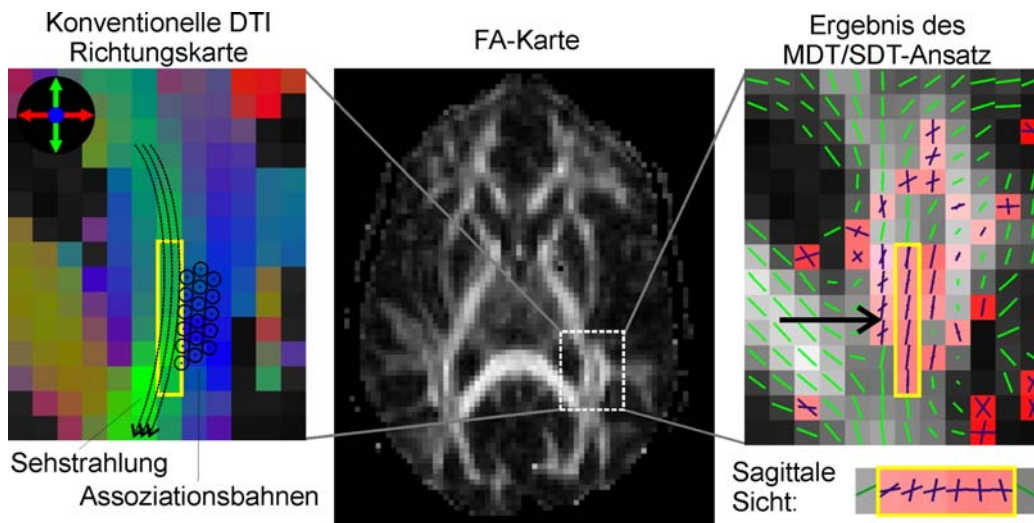


Abbildung 4.6: Exemplarisches Ergebnis des MDT/SDT-Algorithmus. Der Verlauf der Sehstrahlung und Teile der Assoziationsfasern sind links in der farbkodierten Richtungskarte schematisch dargestellt. Im rechten Bild sind die berechneten Richtungen für SDT Entscheidungen in Grün und für MDT Entscheidungen in den rot markierten Voxeln in Blau eingefärbt. Zur besseren Visualisierung ist der gelb umrandete Bereich, wo sich die Sehstrahlung mit Teilen der Assoziationsfasern kreuzen zusätzlich sagittal dargestellt, was einer durch den schwarzen Pfeil symbolisierten Blickrichtung entspricht.

Lateral der Fasciculus longitudinalis superior und medial der Fasciculus occipitofrontalis superior. Dazwischen befinden sich Teile der von oben nach unten ziehenden Projektionsfasern, wie der Traktus corticospinalis. Zusätzlich sind in diesen Bereichen auch Assoziationsfasern, die den rechten und linken Kortex über das Corpus Callosum miteinander verbinden.

Zur Verifizierung der rekonstruierten Faserrichtungen ist in Abb. 4.6 exemplarisch ein Kreuzungsbereich vergrößert dargestellt. Links in Abb. 4.6 ist der grobe Verlauf der Sehstrahlung und der Assoziationsfasern eingezeichnet. Dabei sind jene Voxel, die hier betrachtet werden, gelb umrandet. Rechts in Abb. 4.6 ist das Ergebnis des MDT/SDT-Algorithmus visualisiert. Als Kreuzung erkannte Voxel sind rot unterlegt. Die grünen Linien beschreiben die Faserrichtung des SDT-Modells und die mit Hilfe des MDT-Modells bestimmten Faserrichtungen entsprechen den blauen Linien. Die in der sagittalen Sicht (schwarzer Pfeil symbolisiert die Blickrichtung) dargestellten Richtungen entsprechen der Ausrichtung der Sehstrahlung (vorne nach hinten) und der Projektionsfasern (hier von oben nach unten).

Die hier benannten Nervenbahnen wurden entsprechend des anatomischen Atlases [Mori u. a. 2005] identifiziert.

4.5 Diskussion

In diesem Kapitel wurde ein Verfahren zur Identifizierung von Kreuzungsregionen und zur Bestimmung der Richtungen von Fasersträngen *in vivo* vorgestellt. Die Freiheitsgrade des verwendeten Multi-Tensor Modells wurden so beschränkt, dass zwei Faserrichtungen modelliert werden.

Es wurde bereits erwähnt, dass das Modell auf eine beliebige Anzahl von Komponenten erweitert werden könnte, dies aber zur Instabilität der Fitting-Routine führen würde. Durch ein dichteres Abtasten der sphärischen Diffusionsverteilung oder eine Erhöhung des diffusionspezifischen Kontrastes könnte der Fit wiederum stabilisiert werden, so dass eventuell auch mehr anisotrope Komponenten gefittet werden könnten. Allerdings verlängert eine dichtere Abtastung die Messzeit, so dass im klinischen Umfeld hier Grenzen gesetzt sind. Auch bei einer Verstärkung der Diffusionsgewichtung würde sich die Messzeit verlängern, um ein äquivalentes SNR zu erhalten. Hinzu kommt, dass bei hohen b-Werten das Signalverhalten nicht mehr monoexponentiell ist und die Annahmen über die Diffusion hier nicht mehr gültig sind. Es konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, dass mit zwei Tensorkomponenten die Faserrichtungen signifikant besser bestimmt werden können als mit der DTI. Es hängt von der Problemstellung ab, ob der notwendige Aufwand, um drei oder mehr anisotrope Tensorkomponenten fitten zu können, gerechtfertigt werden kann.

Im Kapitel 4.1 wurde darauf hingewiesen, dass die mittlere Diffusion und der Anteil einer Tensorkomponente nur bestimmt werden können, wenn Messungen mit mindestens zwei oder mehr b-Werten größer Null vorliegen. Dies würde die Messzeit erhöhen. Hinzu kommt, dass die Diffusion im menschlichen Gehirn nicht wie angenommen Gaußsche Eigenschaften hat. Dadurch kann die Diffusionsverteilung nicht mehr durch unser Modell beschrieben werden. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um festzustellen, ob die Fehler des Modells in diesem Fall relevant sind oder nicht. Allerdings sind für die meisten Algorithmen zur Nervenbahnrekonstruktion ausschließlich die Faserrichtungen der Komponenten maßgeblich. Außerdem können durch das Schätzen von Parametern (z.B. der mittleren Diffusion) die Nervenbahnanteile im Voxel angenähert werden. Es muss daher abgewogen werden, ob sich der Mehraufwand für die klinische Routine rechtfertigen lässt.

Der Vergleich der Kreuzungserkennungsrate des MDT/SDT-Algorithmus

mit der SHA zeigte zum Teil klare Unterschiede sowohl bei den Simulationen als auch bei den Messungen *in vivo*. Diese Abweichung kann auf mehrere Ursachen zurückgeführt werden. Zum einen ist es bei der SHA nicht möglich, die vollständige b-Matrix zu verwenden. Dies führt wie in [Il'yasov u. a. 2005] beschrieben zu Fehlern bei der Auswertung. Zum anderen basiert die SHA auf einem anderen Modell, das nicht equivalent mit dem MDT-Modell ist. Dies erklärt auch die schlechte Spezifität der SHA in Abb. 4.3 bei Null Grad ohne Rauschen. Des Weiteren sollte erwähnt werden, dass das verwendete MDT-Modell, im Gegensatz zur SHA, Kreuzungen mit mehr als zwei Fasern nicht beschreiben kann. Damit schlägt das MDT-Modell möglicherweise in den Bereichen fehl, in denen eine solche Faserkonfiguration vorliegt.

In diesem Kapitel wurde ein Multi-Tensor Modell mit beschränkten Freiheitsgraden zur Modellierung von Kreuzungen und ein voll automatisierter Algorithmus zur Erkennung und Rekonstruktion von Faserrichtungen vorgestellt. In Simulationen wurde die Leistung des Ansatzes quantifiziert. Zusätzlich wurde anhand von Beispielen die Korrektheit des Ansatzes an *in vivo* Daten bestätigt.

Kapitel 5

MDT-basierte Nervenbahnrekonstruktion

Die in Kapitel 3.3 beschriebenen Methoden basieren in den meisten Fällen auf der DTI und können daher kreuzende Nervenbahnen nicht beschreiben. Durch die Verwendung komplexerer Modelle (siehe Kapitel 3.2 und Kapitel 4) können die verschiedenen Faserrichtungen innerhalb eines Voxels bestimmt werden. Sie beschreiben den Faserverlauf innerhalb von Kreuzungen allerdings nicht eindeutig (siehe Kapitel 1.4), was zu einer Vielzahl möglicher zum Teil auch widersprüchlicher Trajektorien führt.

In diesem Kapitel werden zwei Ansätze zur Nervenbahnrekonstruktion in Kreuzungsregionen vorgestellt. Die erste Methode, der mFACT Algorithmus, ist eine Erweiterung des in Kapitel 3.3.1 vorgestellten FACT Algorithmus. Dieser rekonstruiert alle möglichen Verläufe und dient des Weiteren zur Validierung der in Kapitel 4.3 vorgestellten Methode. Der zweite Ansatz, der Point-Tracking Algorithmus, betrachtet alle im Datensatz enthaltenen Nervenbahnen gleichzeitig und nähert die Nervenbahnen durch aneinandergereihte Zylinder an. Dadurch ist es möglich, mit Hilfe des MDT-Modells (Kapitel 4) das resultierende diffusionsgewichtete Signal zu simulieren. Das Modell wird durch einen markierten Punktprozess realisiert (Kapitel 2.1). Um eine Konfiguration zu finden, die die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit maximiert, wurde eine RJMCMC Methode (Kapitel 2.2) mit einem '*Simulated Annealing*' Verfahren (Kapitel 2.3) kombiniert.

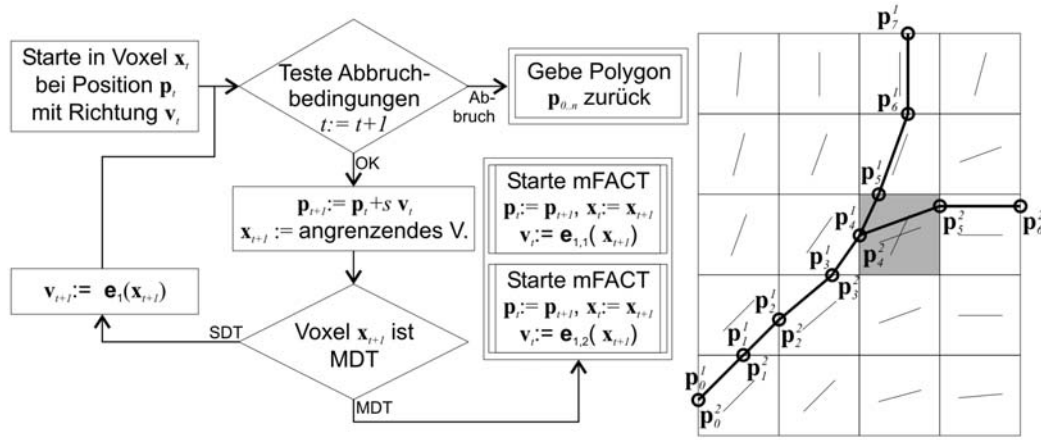


Abbildung 5.1: Flussdiagramm des mFACT-Algorithmus. Das grau unterlegte Voxel enthält eine Kreuzung und daher zwei Faserrichtungen. Der Vektor $e_{1,k}(\mathbf{x})$ entspricht der ersten Hauptachse der k -ten Tensorkomponente des MDT-Modells und $e_1(\mathbf{x})$ der ersten Hauptachse des SDT-Modells im Voxel \mathbf{x} .

5.1 Erweiterung des FACT Algorithmus auf MDT

Der mFACT Algorithmus ist eine Erweiterung des im Kapitel 3.3.1 vorgestellten FACT-Algorithmus. Diese Erweiterung erlaubt es, verzweigende Äste zu modellieren und baut dabei auf dem in Kapitel 4 vorgestellten MDT/SDT-Algorithmus auf. Unter der Berücksichtigung von nur geringem Vorwissen rekonstruiert der mFACT Algorithmus alle möglichen Pfade.

Im ersten Teil dieses Abschnittes wird die Funktionsweise der mFACT Methode ausführlich beschrieben. Danach werden exemplarisch die Leistung des mFACT mit der des klassischen FACT Algorithmus in Simulation und *in vivo* verglichen. Die Ergebnisse werden am Ende dieses Abschnittes ausführlich diskutiert. Die hier beschriebene Methode wurde bereits in [Kreher u. a. 2004] und [Kreher u. a. 2005] veröffentlicht.

5.1.1 Der mFACT Algorithmus

Wie in Kapitel 4 beschrieben, ist es mit dem MDT/SDT-Algorithmus möglich, Kreuzungsregionen zu detektieren und die Faserrichtungen zu bestimmen. Der mFACT Algorithmus arbeitet in Regionen, in denen keine Kreuzungen erkannt wurden, analog zum klassischen FACT. Hier entspricht die Lauf-

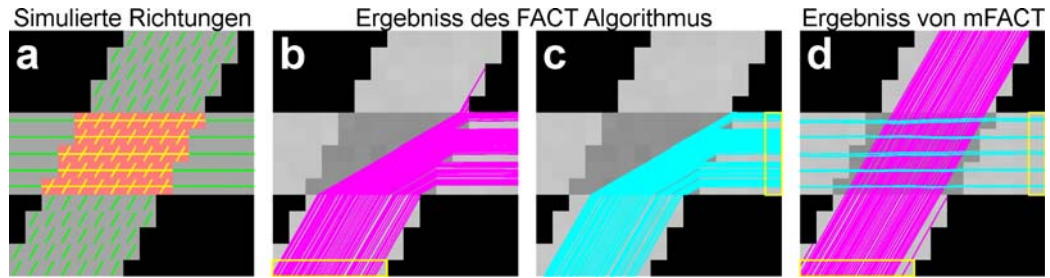


Abbildung 5.2: Ergebnisse der Simulation einer 60° Kreuzung. Bild **a**: Ergebnis des SDT/MDT-Algorithmus. Als Kreuzung erkannte Voxel sind rot dargestellt und die gefitteten Faserrichtungen sind als Linien visualisiert. Bild **b**, **c**; Ergebnis des klassischen FACT-Algorithmus. Die ROIs zur Faserselektion sind gelb umrahmt. Bild **d**: Ergebnis der mFACT-Methode.

richtung der Hauptachse des SDT-Modells. Trifft der mFACT-Algorithmus hingegen auf ein Voxel, das als Kreuzung erkannt wurde, ruft sich der mFACT-Algorithmus mit jeder anisotropen Komponente des MDT-Modells selbst rekursiv auf. Die Laufrichtung im aktuellen Voxel entspricht dann der Hauptachse der jeweiligen Tensorkomponente. Der bis dahin bestimmte Faserverlauf wird dupliziert. Der hier beschriebene Algorithmus ist in Abb. 5.1 schematisch dargestellt.

Der mehrfache rekursive Aufruf der mFACT Funktion führt zu einem exponentiellen Speicherverbrauch pro Rekursionsstufe. Aus diesem Grund wurde die maximale Rekursionstiefe auf 20 beschränkt. Danach wurde die Trajektorie abgebrochen. Das Winkelabbruchkriterium wurde auf 50° gesetzt. Abgebrochen wurde auch, wenn der FA-Index des aktuellen Voxels den Wert 0,15 unterschreitet, falls dieses nicht als Kreuzung erkannt worden ist.

5.1.2 Verifizierung des mFACT Algorithmus

Bis dato existiert noch kein Goldstandard, um die rekonstruierten Faserverläufe *in vivo* zu verifizieren. Aus diesem Grund wird im Folgenden anhand einer Simulation die prinzipielle Funktion des Algorithmus gezeigt. Danach werden die Rekonstruktionsergebnisse von der motorischen Bahn *in vivo* des FACT und mFACT Algorithmus miteinander verglichen.

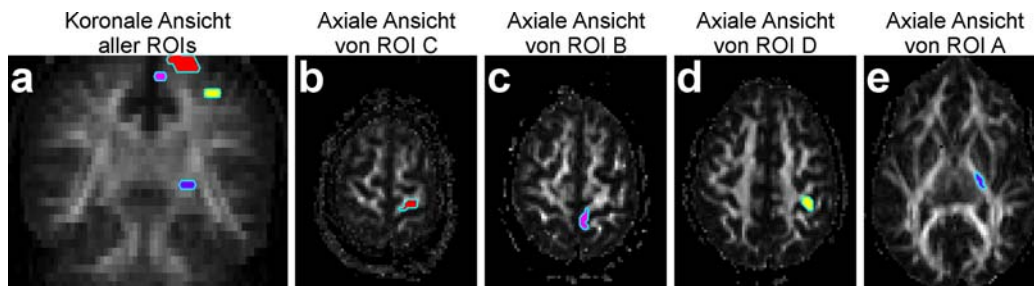


Abbildung 5.3: ROIs zur Selektion der Fasern. Bild **a**: Verwendete ROIs in koronaler Ansicht. Rot, magenta und gelb sind die Bereiche des motorischen Kortex dargestellt, die mit dem Rumpf, dem Bein bzw. der Hand assoziiert werden. Blau sind die motorischen Bahnen auf der Höhe des dritten Ventrikels markiert. Bild **b**, **c**, **d** und **e**: Axiale Ansicht der verschiedenen ROIs.

a) Vergleich des FACT und mFACT Algorithmus in Simulationen

Um die prinzipielle Funktion des mFACT-Algorithmus zu verifizieren, wurde eine Schicht einer 60° Kreuzung simuliert. Das diffusionsgewichtete Signal wurde analog zur Simulation in Kapitel 4.4.1 berechnet. Außerhalb der Kreuzung setzt sich das Gesamtsignal zu 80% aus der anisotropen und zu 20% aus der isotropen Komponente zusammen. Innerhalb der Kreuzung bildet sich das Signal aus der Summe von den zwei anisotropen Komponenten mit jeweils 40% und einer isotropen Komponente mit 20%. Zusätzlich wurde Gaußsches Rauschen hinzuaddiert, um ein SNR von 80 zu erhalten.

In Abb. 5.2 sind die simulierte Kreuzung (Bild **a**), die Ergebnisse des FACT Algorithmus (Bild **b** und **c**) und mFact-Algorithmus (Bild **d**) dargestellt. Der FACT- als auch der mFACT-Algorithmus wurden nach dem Brute-Force Prinzip (siehe Kapitel 3.3.1) angewendet. Da die zwei anisotropen Komponenten zu gleichen Teilen zusammenaddiert worden sind, entspricht die Hauptachse des klassischen DT der Winkelhalbierenden. Daher werden die rekonstruierten Faserverläufe beim FACT-Algorithmus in die falsche Richtung abgelenkt. Hingegen konnten bei der mFACT Methode die Faserverläufe entsprechend der Simulation korrekt rekonstruiert werden. Dies resultiert auch daraus, dass der 60° Kreuzungswinkel das Winkelabbruchkriterium überschreitet.

b) Vergleich des FACT und mFACT Algorithmus *in vivo*

Um die Leistung des mFACT-Algorithmus für *in vivo* Daten zu bestimmen und das Ergebnis bezüglich des FACT-Algorithmus zu vergleichen, wurde

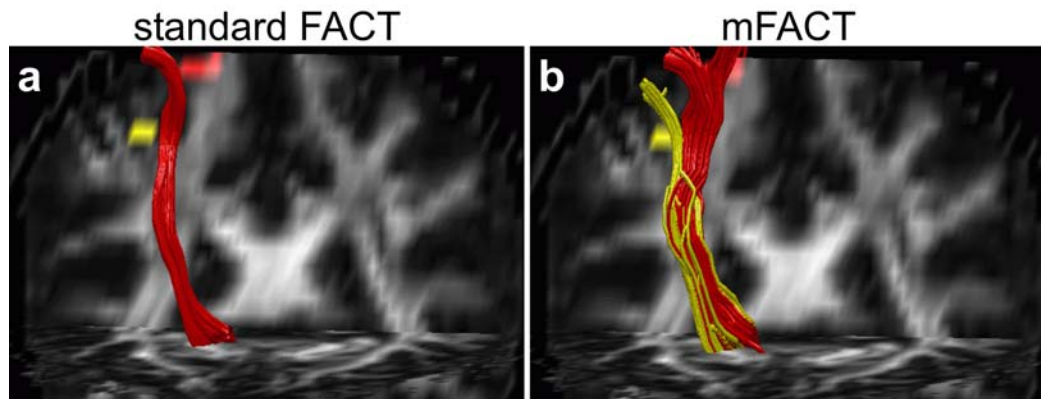


Abbildung 5.4: Rekonstruktionsergebnisse der corticospinalen Fasern des FACT und mFACT Algorithmus. Bild **a**: Ergebnis der FACT-Methode. Ausschließlich mit dem Rumpf assoziierte, rot eingefärbte Fasern konnten gefunden werden. Bild **b**: Ergebnis der mFACT-Methode. Mit dem Rumpf (rot) und der Hand (gelb) assoziierte Fasern konnten bestimmt werden.

der Traktus corticospinalis ausgewählt. Dieser Faserstrang kommt direkt vom Rückenmark und mündet in den primären motorischen Kortex, dem Gyrus precentralis. Dabei werden Teile der Assoziationsfasern und der Fasciculus longitudinalis superior gekreuzt. Zur Selektion der Fasern wurden verschiedene ROIs definiert, die in Abb. 5.3 farblich dargestellt sind. Die erste ROI A wurde in der Höhe des dritten Ventrikels erstellt (siehe Bild **a** und **e**). Innerhalb des Gyrus precentralis wurden drei weitere ROIs erstellt. Die erste ROI B wurde medial in dem Bereich erstellt der die Beine oder den Fuß repräsentiert (siehe Bild **a** und **c**), die zweite ROI C wurde mehr lateral im Bereich des motorischen Kortex erstellt, der den Rumpf repräsentiert (siehe Bild **a** und **b**) und die dritte ROI D wurde im sogenannten *Handknop* erstellt, der die Hand repräsentiert (siehe Bild **a** und **d**).

In Abb. 5.4 sind die rekonstruierten Nervenbahnen des FACT-Algorithmus in Bild **a** und die des mFACT-Algorithmus in Bild **b** visualisiert. Beide Algorithmen konnten keine mit dem Fuß assoziierten Bahnen rekonstruieren, die ROI A mit ROI B verbinden. Jedoch konnten von beiden Algorithmen Fasern rekonstruiert werden, die ROI A und ROI C verbinden und mit dem Rumpf assoziiert werden. Dabei deckt der mFACT-Algorithmus den durch ROI C definierten Bereich besser ab. Die mit dem Rumpf assoziierten Fasern sind in Abb. 5.4 in rot gefärbt. Mit der Hand assoziierte Fasern, die ROI A mit ROI D verbinden, konnten nur von dem mFACT-Algorithmus rekonstruiert werden und sind in Abb. 5.4 gelb dargestellt.

5.1.3 Diskussion

In diesem Abschnitt wurde ein Verfahren zur Nervenbahnrekonstruktion vorgestellt, das anhand des Winkelabbruchkriteriums zwischen aufspaltenden Fasern (Y-Kreuzung) und kreuzenden Fasern (X-Kreuzung) unterscheidet. Der Algorithmus wurde in Simulation und *in vivo* verifiziert und mit dem FACT-Algorithmus verglichen.

Die Verifikation der Algorithmen ist nach wie vor ungelöst. Daher wurde exemplarisch der Traktus Kortikospinalis rekonstruiert. Diese Nervenbahn ist gut bekannt und kann durch leicht zu findende Landmarken im motorischen Kortex und auf der Höhe des dritten Ventrikels mittels ROIs spezifiziert werden. Der mFACT-Algorithmus konnte mehr Fasern rekonstruieren und zeigte eine höhere Sensitivität als der FACT Algorithmus.

Es ist nach wie vor nicht möglich, die zugrunde liegende Konfiguration der Nervenbahnen *in vivo* zu bestimmen. In dem hier vorgestellten Ansatz existiert eine Verbindung, wenn der Winkel zwischen zwei aufeinander folgenden Liniensegmenten unterhalb eines definierten Winkels liegen. Dies hat zur Folge, dass X-Kreuzungen mit einem kleinem Kreuzungswinkel falsch interpretiert werden oder dass stark gekrümmte Faserbereiche nicht verbunden werden. Da die Krümmung der Faserverläufe im menschlichen Gehirn stark variiert, wäre es ein guter Ansatz, diesen Parameter in Abhängigkeit der anatomischen Position anzupassen. Dies ist allerdings nur beim gesunden Probanden sinnvoll. Durch Tumore oder Ödeme kann sich die Anatomie des Gehirns stark verändern. In diesem Fall könnten die aufgrund der Position gemachten Annahmen falsch sein.

Sich auseinanderfächernde Fasern können bei diesem hier vorgestellten Beispiel nicht rekonstruiert werden, da hier nur zwei Faserrichtungen vom MDT/SDT-Algorithmus bestimmt wurden. Prinzipiell ist es auch hier möglich, den Algorithmus auf eine beliebige Anzahl von Fasern zu erweitern. Wie schon in Kapitel 4 diskutiert, führt dies bei den hier verwendeten Messparametern zu numerischer Instabilität.

Der hier vorgestellte Algorithmus extrahiert aus den zugrunde liegenden Daten alle möglichen Pfade. Informationen über die Wahrscheinlichkeit einer Verbindung und die Sicherheit einer Trajektorie lassen sich damit, wie auch beim FACT-Algorithmus, nicht bestimmen. Wie in Abschnitt 4.1 dargestellt, kann beim MDT-Modell nicht zwischen der mittleren Diffusion und dem Faseranteil im Voxel unterschieden werden. Denkbar wäre durch Annahme der mittleren Diffusion oder des FA-Index der einzelnen MDT-Komponenten, Rückschlüsse auf den Anteil der Komponente im Voxel zu schließen. Damit wäre es möglich, bei einer Y-Kreuzung die Verteilung der Fasern auf die zwei

Stränge anzunähern und somit die Wahrscheinlichkeit einer Verbindung zu approximieren. Die geschätzten Parameter sind wiederum sehr stark von der anatomischen Position abhängig.

5.2 Modellierung der Nervenbahnen durch Punktprozesse

In diesem Kapitel wird ein Ansatz vorgestellt, der im Gegensatz zu den existierenden Methoden die Gesamtheit der Daten betrachtet. Die in Kapitel 3.3 vorgestellten Verfahren basieren auf dem Prinzip, dass ein 'Läufer' aufgrund der lokalen Gegebenheiten einen Pfad durch das Volumen generiert, der letztendlich den globalen Zusammenhang beschreibt. Der in diesem Abschnitt vorgestellte grundsätzlich andere Ansatz geht quasi den umgekehrten Weg. Ausgehend von definiertem Vorwissen über die globalen Zusammenhänge werden Faserverläufe generiert. Dabei wird eine globale Kostenfunktion minimiert und damit die lokalen Gegebenheiten berücksichtigt. Bei den herkömmlichen Methoden wird die Nervenbahnrekonstruktion und die Modellierung des Signals in separaten Schritten durchgeführt. Der im Folgenden vorgestellte Point-Tracking Ansatz ermöglicht es durch die Simulation der sphärischen Signalverteilung beide Schritte simultan durchzuführen. Dies hat den Vorteil, dass Nachbarschaftsinformationen sich stabilisierend auf die Bestimmung der Faserrichtungen auswirken. Zum anderen können theoretisch für die MR-Sequenz spezifische Eigenschaften berücksichtigt werden. Diese hier vorgestellte Methode wurde auf der Tagung der ESMRMB/ISMRM bereits vorgestellt [Kreher u. a. 2007a].

Das hier beschriebene Point-Tracking Verfahren wurde durch das im Kapitel 2.4.1 eingeführte '*Candy*' Modell zur Extraktion von Straßenverläufen stark motiviert. Da Nervenbahnen im menschlichen Gehirn andere Eigenschaften als Straßenverläufe haben, musste das '*Candy*' Modell entsprechend angepasst werden. Im Gegensatz zu Straßen auf Satellitenbildern ...

... haben Nervenbahnen drei-dimensionale Trajektorien.

... enden Nervenbahnen nicht einfach, sondern verbinden Strukturen miteinander.

... grenzen Nervenbahnen sehr dicht aneinander.

... zeichnen sich die Querschnittsflächen der Faserbündel durch eine hohe Variabilität aus.

... ist die Voxelgröße relativ zum Querschnitt der Nervenbahn meist groß. Innerhalb der Voxel ist die Position einer Bahn nicht bekannt.

... resultiert die Richtung einer Nervenbahn durch die Intensitätsvariation aufgrund des diffusionsgewichteten Gradienten in einem Voxel.

Im ersten Abschnitt wird das Konzept der Methode erläutert. Die Eigenschaften des für Nervenbahnen erweiterten '*Candy*'-Modells werden im Folgenden vorgestellt. Danach folgt eine Beschreibung der Simulation des diffusionsgewichteten Signals anhand der in einer Konfiguration definierten Zylinder. Im dritten Teil dieses Abschnittes wird die Bewertung einer Konfiguration im Sinne der Bayesschen Statistik erläutert. Analog zu dem '*Candy*'-Modell wird die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit durch eine '*Simulated Annealing*' kombinierte RJMCMC Methode maximiert (siehe Kapitel 2.3.2). Die zur Simulation des Punktprozesses verwendeten Proposal-Operationen werden im vierten Teil eingeführt. Die Leistung dieser Methode wird anhand von Simulationen im fünften Teil und *in vivo* im sechsten Teil gezeigt und verglichen. Zum Schluss folgt eine Diskussion der Ergebnisse und der vorgestellten Methode.

5.2.1 Konzept der Point-Tracking Methode

Die Methode ist motiviert durch das in Kapitel 2.4.1 beschriebene '*Candy*'-Modell, das zur Straßenrekonstruktion auf der Basis von Satellitenbildern erfolgreich eingesetzt wurde. Die Nervenbahnen werden stückweise durch Zylinder approximiert, die durch einen markierten Punktprozess (Kapitel 2.1) beschrieben werden (siehe Abb. 5.5). Durch Nachbarschaftsrelationen wird die Aneinanderreihung der Zylinder zur Beschreibung der Trajektorien begünstigt. Zusätzlich sind an den Grenzen zwischen der weißen und grauen Gehirns substanz Andockstellen definiert, die die Anfangs- und Endpunkte der rekonstruierten Nervenbahnen bestimmen. Aus der Ausrichtung, Länge und Lage der einzelnen Zylinder wird das diffusionsgewichtete Signal simuliert. Dazu wird ein erweitertes MDT-Modell verwendet, ähnlich zu dem in Kapitel 4 beschriebenen Modell. Die Bewertung der möglichen Konfigurationen von Zylindern wird im Sinne der Bayesschen Statistik interpretiert. Durch Maximierung der A-Posteriori Wahrscheinlichkeit wird eine Konfiguration von Zylindern bestimmt, die sowohl die gemessenen diffusionsgewichteten Signale gut beschreibt, als auch das von dem gemessenen Signal unabhängige Vorwissen in Form von Nachbarschaftsrelationen berücksichtigt.

Die Maximierung der A-Posteriori Wahrscheinlichkeit ist nicht trivial, da die durch den Punktprozess beschriebene Dichteverteilung hoch-dimensional

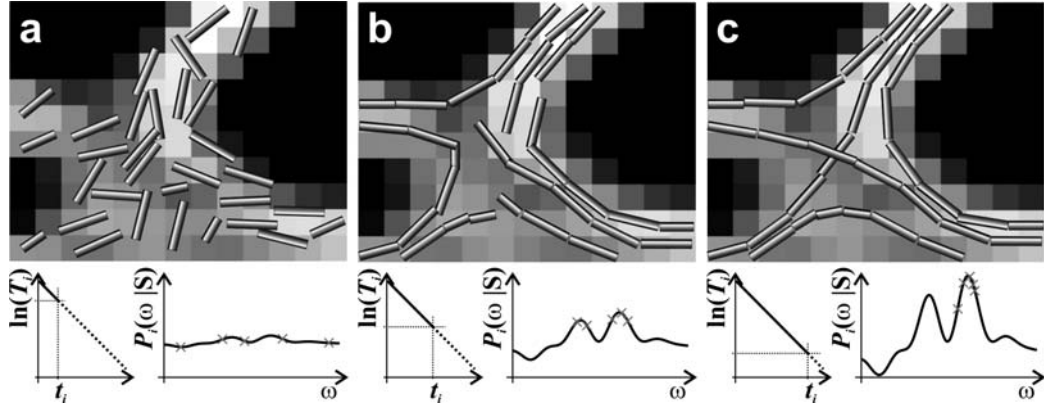


Abbildung 5.5: Konzept der Point-Tracking Methode. Die Verläufe der Nervenbahnen werden durch Zylinder approximiert. In Bild **a**, **b** und **c** sind durch den Metropolis-Hastings Algorithmus erzeugte Instanzen von Zylinderkonfigurationen für verschiedene Temperaturen dargestellt. Unterhalb ist jeweils der Temperaturverlauf über die Zeit und die daraus resultierende Dichteverteilung der A-Posteriori Wahrscheinlichkeit schematisch dargestellt. Die Kreuze symbolisieren gezogene Stichproben von Zylinderkonfigurationen ω .

und sehr komplex ist. Dies wird analog zum in Kapitel 2.4.1 beschriebenen Verfahren zur Straßenextraktion durch einen Metropolis-Hastings Algorithmus (Kapitel 2.2.1) realisiert, der mit einem 'Simulated Annealing' Verfahren (Kapitel 2.3) kombiniert wurde. Dabei wird durch einen zusätzlichen Temperaturparameter T_i die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit manipuliert: $P_i(\omega|\mathbf{S}) = P(\omega|\mathbf{S})^{1/T_i}$. Dadurch wird die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Temperatur geglättet (hohe Temperatur) bzw. geschärft (niedrige Temperatur). Beispiele hierfür sind in Abb. 5.5 dargestellt. Bei hohen Temperaturen sind die Zylinder nahezu zufällig verteilt (Bild **a**). Durch langsames Absinken der Temperatur bilden sich erste kurze Faserverläufe. Vor allem in Kreuzungsbereichen, in denen ein geringer anisotroper Kontrast des diffusionsgewichteten Signals vorliegt, können die Verbindungskonfigurationen zwischen Kurvensegmenten noch variieren. Im Sinne der A-Posterior Dichteverteilung entspricht dies einem Wechsel zwischen lokalen Maxima (Bild **b**). Ab einer gewissen Tiefe der Temperatur ist die Verteilung so scharf, dass der Wechsel zwischen lokalen Maxima zunehmend unwahrscheinlich wird. In dieser Phase sind Änderungen von Verbindungskonfigurationen sehr selten und es wird vor allem der Verlauf der durch die Zylinder definierten Kurven optimiert. Beim Erreichen der Endtemperatur wird die letzte Konfiguration der Zylinder als Ergebnis der Nervenbahnrekonstruktion verwendet und weiterverarbeitet.

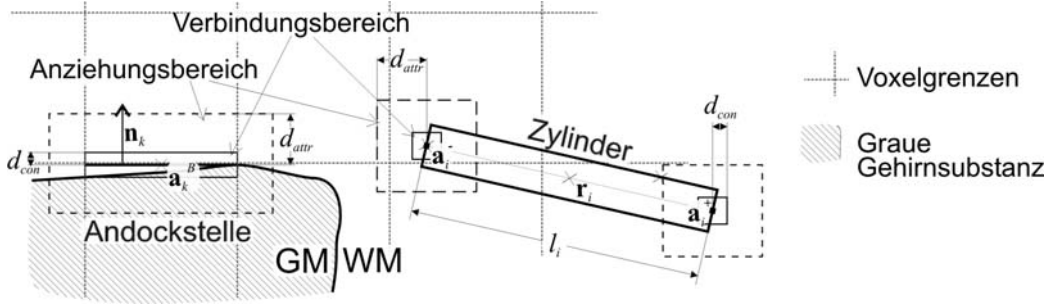


Abbildung 5.6: Elemente des auf Nervenbahnrekonstruktion erweiterten 'Candy'-Modells. Nervenbahnen werden durch Zylinder approximiert. Jeder Zylinder besitzt zwei Endpunkte \mathbf{a}_i^+ und \mathbf{a}_i^- . Um die Endpunkte definiert der Abstand d_{con} bzw. d_{attr} den Verbindungs- bzw. den Anziehungsbereich. Die möglichen Enden von Nervenbahnen werden durch Andockstellen vordefiniert. Sie sind achsenparallel ausgerichtet und liegen auf der Grenzfläche zweier Voxel.

5.2.2 Das erweiterte 'Candy'-Modell

Dieser Abschnitt gibt eine detaillierte Beschreibung des zur Nervenbahnrekonstruktion erweiterten 'Candy'-Modells. Dabei wird auf die gleiche Nomenklatur wie in den Grundlagen in Kapitel 2 zurückgegriffen. Im ersten Teil werden die verwendeten Elemente des Modells erläutert. Danach folgt im zweiten Teil dieses Abschnittes die Definition der möglichen Interaktionen zwischen den Elementen.

a) Elemente des Modells

Analog zum 'Candy'-Modell werden Nervenbahnen stückweise durch Segmente angenähert. Die Segmente entsprechen Zylindern mit festem Radius und sind definiert durch $h_i = (\mathbf{r}_i, m_i) \in K \times M$ (siehe Abb. 5.6). Dabei beschreibt $\mathbf{r}_i = (x_i, y_i, z_i)^T \in K \subset \mathbb{R}^3$ den Mittelpunkt des Zylinders. Die Markierung $m_i = (l_i, \theta_i, \phi_i) \in M$ des Punktes definiert durch seine Länge $l_i \in [l_{min}; l_{max}]$, durch den Polarwinkel $\theta_i \in [0; \pi)$ und den Azimutwinkel $\phi_i \in [0; \pi)$. Jeder Zylinder besitzt einen Endpunkt in der Mitte der Ober- und Unterseite. Im Folgenden werden die zu h_i korrespondierenden Endpunkte mit \mathbf{a}_i^+ und \mathbf{a}_i^- bezeichnet bzw. mit \mathbf{a}_i , falls das Vorzeichen nicht relevant ist.

$$\mathbf{a}_i^+ := \mathbf{r}_i + \frac{l_i}{2} \begin{pmatrix} \cos \theta_i \cos \phi_i \\ \sin \theta_i \cos \phi_i \\ -\sin \phi_i \end{pmatrix} \quad \mathbf{a}_i^- := \mathbf{r}_i - \frac{l_i}{2} \begin{pmatrix} \cos \theta_i \cos \phi_i \\ \sin \theta_i \cos \phi_i \\ -\sin \phi_i \end{pmatrix} \quad (5.1)$$

Der Bereich mit einer Distanz kleiner als d_{con} zum Endpunkt \mathbf{a}_i^+ bzw. \mathbf{a}_i^- definiert den **Verbindungsbereich** V_i^+ bzw. V_i^- :

$$V_i^+ = \{\mathbf{p} \in K \mid \|\mathbf{p} - \mathbf{a}_i^+\|_\infty \leq d_{con}\} \quad (5.2)$$

$$V_i^- = \{\mathbf{p} \in K \mid \|\mathbf{p} - \mathbf{a}_i^-\|_\infty \leq d_{con}\} \quad (5.3)$$

Dabei entspricht $\|\cdot\|_\infty$ der Maximumsnorm. Die Vereinigung beider Verbindungsbereiche eines Zylinders h_i wird im Folgenden mit $V_i = V_i^+ \cup V_i^-$ bezeichnet. Der **Anziehungsbereich** des Endpunktes \mathbf{a}_i^+ bzw. \mathbf{a}_i^- entspricht dem Gebiet mit einer Distanz kleiner als d_{attr} zu dem jeweiligen Endpunkt:

$$A_i^+ = \{\mathbf{p} \in K \mid \|\mathbf{p} - \mathbf{a}_i^+\|_\infty \leq d_{attr}\} \quad (5.4)$$

$$A_i^- = \{\mathbf{p} \in K \mid \|\mathbf{p} - \mathbf{a}_i^-\|_\infty \leq d_{attr}\} \quad (5.5)$$

Analog zum Verbindungsbereich wird im Folgenden die Vereinigung der Anziehungsbereiche eines Zylinders h_i mit $A_i = A_i^+ \cup A_i^-$ benannt. Aus Gründen der Rechenzeit wurde für die Distanzberechnung die Maximumnorm verwendet.

Wie oben bereits erwähnt, enden Nervenbahnen nicht plötzlich. Entweder verbinden sie zwei Areale in der grauen Gehirnschubstanz oder sie verlassen das untersuchte Volumen. Zur Definition von möglichen Anfangs- und Endpunkten der Bahnen werden an den Rändern der untersuchten weißen Gehirnschubstanz **Andockstellen** $(\mathbf{a}_m^B, \mathbf{n}_m, n_m^B) = h_k^B$ vordefiniert (siehe Abb. 5.6). Diese liegen auf der Grenzfläche zweier benachbarter Voxel im Übergang zwischen weißer und grauer Gehirnschubstanz bzw. weißer Gehirnschubstanz und Volumengrenze. Diese sind definiert durch ihre Position $\mathbf{a}_m^B \in \mathbb{R}^3$ in der Mitte der Grenzfläche, durch die auf der Grenzfläche senkrecht stehenden Normalen mit Länge eins $\mathbf{n}_m \in \mathbb{R}^3$ und durch ihre Kapazität $n_m^B \in \mathbb{N}$. Die Kapazität einer Andockstelle beschreibt die Anzahl der Zylinder, die andocken sollen. Der Verbindungsbereich entspricht einem achsenparallelen Quader, definiert durch die Größe der Grenzfläche und der Tiefe d_{con} . Der Anziehungsbereich der Andockstelle ist die Vergrößerung des Verbindungsbereiches um $d_{attr} - d_{con}$ in alle Richtungen.

$$V_m^B = \{\mathbf{p} \in K \mid |\mathbf{p} - \mathbf{a}_m^B| \leq \frac{1}{2}\mathbf{g} ; |\langle \mathbf{p} - \mathbf{a}_m^B, \mathbf{n}_m \rangle| \leq d_{con}\} \quad (5.6)$$

$$A_m^B = \{\mathbf{p} \in K \mid |\mathbf{p} - \mathbf{a}_m^B| \leq \frac{1}{2}\mathbf{g} + d_{attr} ; |\langle \mathbf{p} - \mathbf{a}_m^B, \mathbf{n}_m \rangle| \leq d_{attr}\}$$

Dabei ist $\mathbf{g} \in \mathbb{R}^3$ die Ausdehnung eines Voxels in die drei Raumrichtungen. Die Ungleichung in der Bedingung $|\mathbf{p} - \mathbf{a}_m^B| \leq \frac{1}{2}\mathbf{g}$ bezieht sich in der obigen Definition auf die einzelnen Komponenten des Vektors. Die Bedingung ist erfüllt, wenn die Ungleichung für alle Komponenten erfüllt ist. Die Kapazität der Andockstelle berechnet sich aus dem Produkt von Flächeninhalt der

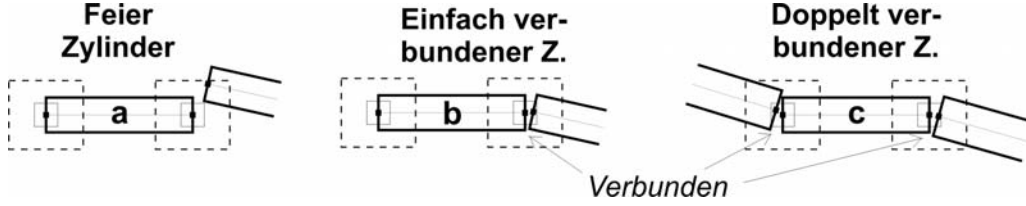


Abbildung 5.7: Verbindungskonfigurationen zwischen Zylindern. Zwei Zylinder gelten als verbunden, wenn sich einer ihrer Endpunkte im Verbindungsbereich des anderen befindet. Der oben dargestellte Zylinder **a** ist **frei**, da keiner seiner Endpunkte verbunden ist, **b** ist **einfach verbunden**, da genau ein Endpunkt verbunden ist, und **c** ist **doppelt verbunden**, da beide Endpunkte verbunden sind.

Grenzfläche F_k , einer vordefinierten Faserdichte ρ_{pre} und dem Skalarprodukt zwischen der Normalen \mathbf{n}_m und der benachbarten Faserrichtung:

$$n_k^B = \text{round}(F_k * \rho_{pre} * |\langle \mathbf{n}_k, \mathbf{e}_1 \rangle|) \quad (5.7)$$

Dabei ist \mathbf{e}_1 der Eigenvektor mit dem höchsten Eigenwert des benachbarten Voxels in der weißen Gehirnssubstanz und die Funktion 'round' rundet das Ergebnis zur nächstliegenden ganzen Zahl. Laufen die Fasern direkt auf die Andockstelle zu, ist die Kapazität n_k^B hoch, ziehen sie parallel an der Voxel-seite vorbei, ist diese entsprechend gering. Im Gegensatz zu den Zylindern werden die Andockstellen und deren Eigenschaften im Vorfeld berechnet und ändern sich während der Laufzeit nicht mehr. Die Menge der vordefinierten Andockstellen wird im Folgenden als $\{h_1^B, h_2^B, \dots\} = B$ bezeichnet.

b) Interaktionen im Modell

Die Interaktionen zwischen den Elementen des erweiterten 'Candy'-Modells werden im Folgenden eingeführt. Dabei sei $\{h_1, \dots, h_n\} = \omega \in \Omega$ die aktuelle Konfiguration des Modells.

Der Zylinder $h_i \in \omega$ ist genau dann mit dem Zylinder $h_k \in \omega, i \neq k$ bzw. der Andockstelle $h_m^B \in B$ **verbunden** (Relation $h_i \sim_c h_k$ bzw. $h_i \sim_c h_m^B$), wenn sich einer der Endpunkte \mathbf{a}_k von h_i im Verbindungsbereich V_k bzw. V_m^B befindet:

$$h_i \sim_c h_k \quad :\Leftrightarrow \quad \mathbf{a}_i \in V_k \quad \text{mit} \quad i \neq k \quad (5.8)$$

$$h_i \sim_c h_m^B \quad :\Leftrightarrow \quad \mathbf{a}_i \in V_m^B \quad (5.9)$$

Eine Andockstelle h_m^B ist genau dann mit einem Zylinder h_i verbunden ($h_m^B \sim_c h_i$)

h_i), wenn der Zylinder mit der Andockstelle verbunden ist:

$$h_m^B \sim_c h_i \Leftrightarrow h_i \sim_c h_m^B \quad (5.10)$$

Die Relation \sim_c ist damit eine symmetrische Relation. Ein Zylinder gilt in der Konfiguration ω als:

- **frei**, wenn er mit keinem anderen Zylinder oder Andockstelle verbunden ist (siehe Abb. 5.7 **a**).
- **einfach verbunden**, wenn einer der Endpunkte mit einem anderen Zylinder oder Andockstelle verbunden ist (siehe Abb. 5.7 **b**).
- **doppelt verbunden**, wenn beide seiner Endpunkte verbunden sind (siehe Abb. 5.7 **c**).

Die Anzahl von freien Zylindern in der Konfiguration ω wird im Folgenden durch die Abbildung $n_f : \Omega \rightarrow \mathbb{N}$ beschrieben und die Anzahl der einfach verbundenen Zylindern durch $n_s : \Omega \rightarrow \mathbb{N}$. Die Abbildung $n^B : \Omega \rightarrow \mathbb{N}$ summiert die Differenzen zwischen den Kapazitäten und der Anzahl der zu den Andockstellen verbundenen Zylindern:

$$n^B(\omega) = \sum_{h_m^B \in B} | |\{h_i \in \omega | h_i \sim_c h_m^B\}| - n_m^B | \quad (5.11)$$

Seien h_i und h_k mit $i \neq k$ zwei Zylinder der Konfiguration ω mit den Endpunkten \mathbf{a}_i und \mathbf{a}_k . Der Endpunkt \mathbf{a}_i wird genau dann vom Endpunkt \mathbf{a}_k **angezogen** (Relation $\mathbf{a}_i \gg_\omega \mathbf{a}_k$), wenn \mathbf{a}_i sich im Anziehungsbereich von \mathbf{a}_k befindet, \mathbf{a}_i und \mathbf{a}_k nicht verbunden sind und \mathbf{a}_k der zu \mathbf{a}_i nächste Endpunkt in der Konfiguration ω ist (siehe Abb. 5.8 **a**):

$$\begin{aligned} \mathbf{a}_i \gg_\omega \mathbf{a}_k & \Leftrightarrow & (5.12) \\ i) & \mathbf{a}_i \in A_k \setminus V_k \\ ii) & 0 = |\{h_j \in \omega | j \neq i ; h_j \sim_c h_i\}| + |\{h_j^B \in B | h_j^B \sim_c h_i\}| \\ iii) & 0 = |\{h_j \in \omega | j \neq k ; h_j \sim_c h_k\}| + |\{h_j^B \in B | h_j^B \sim_c h_k\}| \\ iv) & 0 = |\{h_j \in \omega | \|\mathbf{a}_j - \mathbf{a}_i\|_\infty < \|\mathbf{a}_k - \mathbf{a}_i\|_\infty\}| \\ & + |\{h_j^B \in B | |\langle \mathbf{a}_j^B - \mathbf{a}_i, \mathbf{n}_j \rangle| < \|\mathbf{a}_k - \mathbf{a}_i\|_\infty\}| \end{aligned}$$

Analog dazu wird ein Endpunkt \mathbf{a}_i genau dann von einer Andockstelle $h_m^B \in$

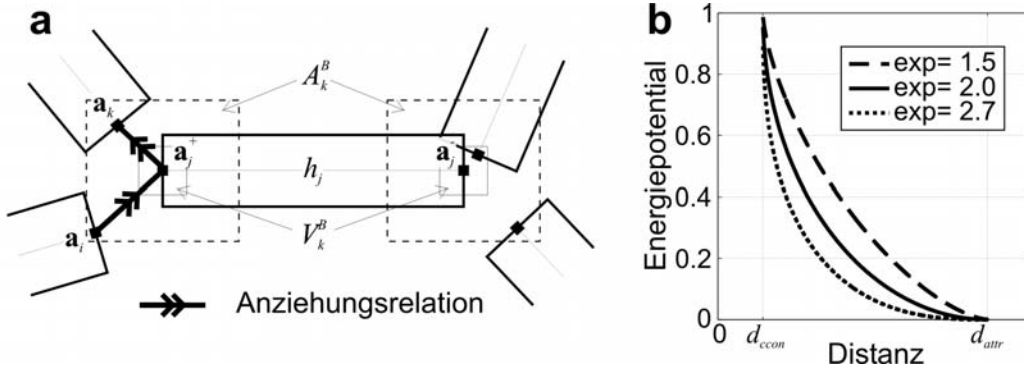


Abbildung 5.8: Anziehungsrelation und Energiepotential zwischen zwei Endpunkten. Bild **a**: Beispiele für Anziehungsrelation \gg_ω . Der Endpunkt \mathbf{a}_j^+ zieht den Endpunkt \mathbf{a}_i an ($\mathbf{a}_i \gg_\omega \mathbf{a}_j^+$) wird aber selbst vom Endpunkt \mathbf{a}_k angezogen ($\mathbf{a}_j^+ \gg_\omega \mathbf{a}_k$). Der rechte Endpunkt von h_j ist bereits verbunden und kann daher weder von einem anderen Endpunkt angezogen werden noch andere anziehen. Bild **b**: Energiepotential der Relation \gg_ω in Abhängigkeit der Distanz für verschiedene Exponenten. Mit abnehmender Distanz nimmt das Energiepotential zu, bis sie bei einer Distanz von d_{con} das Maximum von eins erreicht hat.

B angezogen, wenn gilt:

$$\mathbf{a}_i \gg_\omega \mathbf{a}_m^B \quad :\Leftrightarrow \quad (5.13)$$

- i) $\mathbf{a}_i \in A_m^B \setminus V_m^B$
- ii) $0 = |\{h_j \in \omega \mid h_j \sim_c h_i\}| + |\{h_j^B \in B \mid j \neq m; h_j^B \sim_c h_i\}|$
- iii) $0 = |\{h_j \in \omega \mid \|\mathbf{a}_j - \mathbf{a}_i\|_\infty < |\langle \mathbf{a}_i - \mathbf{a}_m^B, \mathbf{n}_m \rangle|\}|$
 $+ |\{h_j^B \in B \mid |\langle \mathbf{a}_j^B - \mathbf{a}_i, \mathbf{n}_j \rangle| < |\langle \mathbf{a}_i - \mathbf{a}_m^B, \mathbf{n}_m \rangle|\}|$

Aufgrund der Bedingung *iv*) in Gleichung 5.12 bzw. der Bedingung *iii*) in Gleichung 5.13 darf es keinen Endpunkt in der Konfiguration ω geben, der näher an \mathbf{a}_k ist als \mathbf{a}_i . Daraus folgt, dass ein Endpunkt höchstens zu einem anderen angezogen wird, aber ein Endpunkt mehrere andere Endpunkte anziehen kann. Wird ein Endpunkt von einem anderen angezogen, so errechnet sich die Potentialenergie $f_{attr}(\mathbf{a}_i \gg_\omega \mathbf{a}_k)$ bzw. $f_{attr}(\mathbf{a}_i \gg_\omega \mathbf{a}_m^B)$ aus der Distanz zwischen den beiden Endpunkten:

$$f_{attr}(\mathbf{a}_i \gg_\omega \mathbf{a}_k) = 1 - \sqrt[q]{1 - \frac{(d_{attr} - \|\mathbf{a}_i - \mathbf{a}_k\|_\infty)^q}{(d_{attr} - d_{con})^q}} \quad (5.14)$$

$$f_{attr}^B(\mathbf{a}_i \gg_\omega \mathbf{a}_m^B) = 1 - \sqrt[q]{1 - \frac{(d_{attr} - |\langle \mathbf{a}_i - \mathbf{a}_m, \mathbf{n}_m \rangle|)^q}{(d_{attr} - d_{con})^q}} \quad (5.15)$$

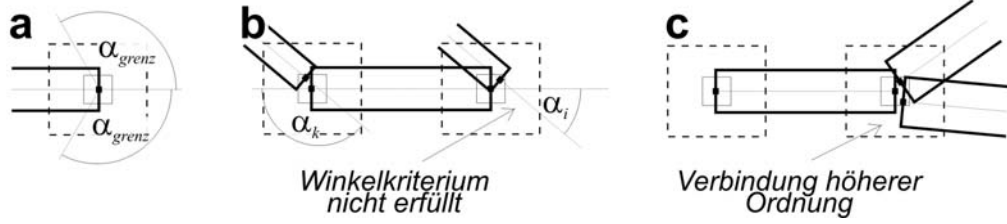


Abbildung 5.9: Beispiele für schlecht verbundene Zylinder. Bild **a**: Winkelkriterium mit Grenzwinkel α_{grenz} . Bild **b**: Beispiel für nicht erfülltes Winkelkriterium. Bild **c**: Verbindung höherer Ordnung.

Dabei steuert der Exponent q , wie stark die Energie mit abnehmender Distanz zunimmt. In Abb. 5.8 **b** ist die Potentialenergie in Abhängigkeit von der Distanz für drei verschiedene Exponenten aufgetragen. Die aus der Anziehungsrelation resultierende Gesamtenergie der Konfiguration ω berechnet sich wie folgt:

$$f_{\text{attr}}(\omega) = \sum_{\forall \mathbf{a}_i \gg_{\omega} \mathbf{a}_k} f_{\text{attr}}(\mathbf{a}_i \gg_{\omega} \mathbf{a}_k) + \sum_{\forall \mathbf{a}_i \gg_{\omega} \mathbf{a}_m^B} f_{\text{attr}}^B(\mathbf{a}_i \gg_{\omega} \mathbf{a}_m^B) \quad (5.16)$$

Nervenbahnen im Gehirn haben in der Regel glatte Trajektorien. Eine abrupte Änderung der Richtung ist daher eher unwahrscheinlich. Sind $h_i, h_k \in \omega, i \neq k$ zwei Zylinder, die durch die Endpunkte \mathbf{a}_i und \mathbf{a}_k miteinander verbunden sind, dann berechnet sich der Verbindungswinkel $\alpha(h_i, h_k)$ wie folgt:

$$\alpha(h_i, h_k) = \arccos \left(\frac{\langle \mathbf{a}_i - \mathbf{r}_i, \mathbf{a}_k - \mathbf{r}_k \rangle}{\|\mathbf{a}_i - \mathbf{r}_i\| * \|\mathbf{a}_k - \mathbf{r}_k\|} \right) \quad (5.17)$$

Zwei verbundene Zylinder erfüllen genau dann das Winkelkriterium, wenn ihr Verbindungswinkel größer als der vordefinierte Grenzwinkel α_{grenz} ist (siehe Abb. 5.9 **a**). Die Funktion $n_w(\omega)$ berechnet die Anzahl von Verbindungen, die das Winkelkriterium in der Konfiguration ω **nicht** erfüllen:

$$n_w(\omega) := \frac{1}{2} |\{h_i, h_k \in \omega \mid h_i \sim_c h_k ; \alpha(h_i, h_k) < \alpha_{\text{grenz}}\}| \quad (5.18)$$

Der Faktor $\frac{1}{2}$ ergibt sich aus der Symmetrie der Relation \sim_c .

Ein Zylinder steht für eine bestimmte 'Anzahl von Axonen'. Da sich diese entlang einer Trajektorie nicht ändern soll, müssen Mehrfachverbindungen, bei denen mehr als zwei Zylinder involviert sind, vermieden werden (siehe Abb. 5.9 **b**). Die Funktion $n_h(\omega)$ bestimmt die Anzahl von Mehrfachverbindungen in der Konfiguration ω :

$$n_h(\omega) := |\{h_i \in \omega \mid \exists h_j, h_k \in \omega \text{ mit } h_j \sim_c h_i \text{ und } h_i \sim_c h_k\}| \quad (5.19)$$

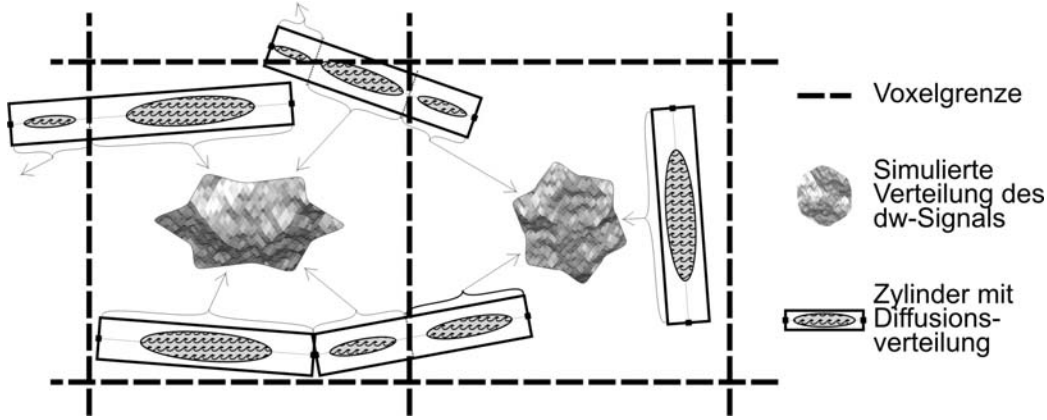


Abbildung 5.10: Prinzipielle Darstellung zur Berechnung des simulierten diffusionsgewichteten Signals aus der Modellkonfiguration. Jeder Zylinder besitzt eine Diffusionsverteilung, die durch einen Diffusionstensor berechnet wird. Jeder Zylinder wird entsprechend seiner Überlappung auf die einzelnen Voxel in Volumenanteile aufgeteilt. Das simulierte diffusionsgewichtete Signal eines Voxels ergibt sich aus der Summe der Signalverteilungen der Zylinder, die durch die jeweiligen Volumenanteile gewichtet sind.

5.2.3 Interferenz zu gemessenen Daten

Die Ähnlichkeit zwischen einer Konfiguration $\omega \in \Omega$ und einem gemessenen Datensatz diffusionsgewichteter Bilder $S_k(\mathbf{x})$ wird durch das in Kapitel 4 eingeführte Multi-Tensor Modell realisiert. Im Gegensatz zum MDT/SDT-Algorithmus (siehe Kapitel 4.3) beschränkt sich das hier verwendete Modell nicht auf zwei anisotrope und eine isotrope Tensorkomponente. Die Anzahl der anisotropen Tensorkomponenten ist bei diesem Ansatz dynamisch und wird durch die Anzahl an Zylindern innerhalb eines Voxels bestimmt. Die isotrope Komponente wird nicht betrachtet und bei der Bestimmung des Fehlers herausgerechnet. Für jeden Zylinder wird eine charakteristische sphärische Verteilung des ADCS angenommen, die durch einen entlang der Zylinderachse zylindersymmetrischen Tensor beschrieben wird. Das durch einen Zylinder resultierende diffusionsgewichtete Signal wird anhand seines Volumenanteils im Voxel, seiner Orientierung und der in der *in vivo* Messung verwendeten b-Matrizen simuliert. Das Gesamtsignal eines Voxels ergibt sich aus der Summe der durch die Zylinder simulierten diffusionsgewichteten Signale. Der Zusammenhang zwischen Zylinder und simulierter diffusionsgewichteter Signalverteilung eines Voxels ist in Abb. 5.10 schematisch dargestellt. Die Ähnlichkeit zwischen den simulierten und den gemessenen Signalen resultiert aus der Summe der quadratischen Fehler.

Dieser Abschnitt gliedert sich in drei Teile, wobei der erste die Berechnung der Volumenanteile der Zylinder auf die Voxel einführt. Danach folgt die Methodik zur Bestimmung der simulierten diffusionsgewichteten Signale. Am Ende dieses Abschnittes wird auf die Bestimmung des Fehlers zwischen dem Modell und den gemessenen Daten eingegangen.

a) Berechnung der Volumenanteile der Zylinder im Voxel

Die Funktion $v : (\mathbf{x}, h_i) \mapsto \mathbb{R}^+$ berechnet zu einem gegebenen Voxel $x \in \mathbb{N}^3$ und einem gegebenen Zylinder $h_i \in \omega$ das Volumen des Schnittes zwischen Zylinder und Voxel. Eine exakte Berechnung der Schnittmenge ist nicht trivial und würde die Rechenzeit drastisch erhöhen. Aus diesem Grund werden in der Implementierung dieser Methode die Zylinder durch Geraden angenähert (siehe auch Abb. 5.10). Dies ist eine gute Approximation, wenn die Querschnittsfläche der Zylinder klein im Vergleich zur Voxelgröße ist, was bei der hier vorgestellten Anwendung der Fall sein sollte. Zur Berechnung der Volumenverteilung wurden ausschließlich allgemein bekannte Methoden verwendet, welche daher in dieser Arbeit nicht im Detail beschrieben werden.

b) Berechnung des simulierten Signals in einem Voxel

Wie schon erwähnt, wird das diffusionsgewichtete Signal mit Hilfe des in Kapitel 4 vorgestellten Multi-Tensor Modells simuliert. Jeder Zylinder beinhaltet einen zylindersymmetrischen Diffusionstensor \mathbf{D}_i mit vordefinierten Eigenwerten λ_1 und $\lambda_{2,3}$ und einer räumlichen Lage entsprechend der Orientierung des Zylinders:

$$\mathbf{D}_i = \mathbf{R}_z(\theta_i) \mathbf{R}_y(\phi_i) \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_{2,3} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_{2,3} \end{pmatrix} \mathbf{R}_y(-\phi_i) \mathbf{R}_z(-\theta_i) \quad (5.20)$$

Dabei generiert $\mathbf{R}_z(\theta_i)$ bzw. $\mathbf{R}_y(\phi_i)$ eine Rotationsmatrix um die z- bzw. y-Achse. Für alle Zylinder der aktuellen Konfiguration ω wird für eine gegebene b-Matrix \mathbf{B}_k das diffusionsgewichtete Signal berechnet. Zur Simulation des Gesamtsignals eines Voxels werden die Signale der Tensorkomponenten unter Berücksichtigung ihres Volumenanteils aufsummiert, entsprechend Kapitel 4:

$$\hat{S}(\mathbf{x})_k = \sum_{h_i \in \omega} \frac{v(\mathbf{x}, h_i)}{g_x g_y g_z} * \exp(-\text{Tr}[(\mathbf{B}_k - \mathbf{B}_0) * \mathbf{D}_i]) \quad (5.21)$$

Dabei entspricht \mathbf{B}_0 der b-Matrix ohne Diffusionsgewichtung, $v(\mathbf{x}, h_i)$, der im letzten Teil dieses Abschnittes eingeführten Funktion zur Berechnung des

Volumenanteils eines Zylinders h_i im Voxel \mathbf{x} und $(g_x, g_y, g_z) = \mathbf{g}$ der Ausdehnung eines Voxel in x-, y- und z-Richtung.

c) Berechnung des Fehlers zwischen Modell und Daten

Zur Berechnung des Fehlers zwischen Modell und gemessenen Daten ist die isotrope Komponente der Diffusion nicht relevant und wirkt sich störend auf den Fehler aus, da diese nicht simuliert wird. Daher wird für jedes Voxel das Mittel des gemessenen und simulierten Signals berechnet und vor der Fehlerberechnung abgezogen. Der Gesamtfehler des Modells wurde mit der folgenden Gleichung bestimmt:

$$err(\omega) = \sum_{\mathbf{x} \in K} \sum_{k=1..N} \left[\left(\hat{S}_k(\mathbf{x}) - \overline{\hat{S}_k(\mathbf{x})} \right) - \left(S_k^*(\mathbf{x}) - \overline{S_k^*(\mathbf{x})} \right) \right]^2 \quad (5.22)$$

Dabei entspricht $\hat{S}_k(\mathbf{x})$ dem mit Gleichung 5.21 simulierten Signal, $S_k^*(\mathbf{x})$ dem gemessenen und durch das b_0 -Bild normierte Signal $S_k^* = S_k/S_0$ und $\overline{S_k^*(\mathbf{x})}$ bzw. $\overline{\hat{S}_k(\mathbf{x})}$ dem Mittelwert des gemessenen bzw. simulierten Signals über alle N diffusionskodierenden Richtungen im Voxel \mathbf{x} .

5.2.4 Bewertung der Konfiguration

Die Bewertung einer Konfiguration $\omega \in \Omega$ wird analog zum in Kapitel 2.4.1 eingeführten 'Candy'-Modell berechnet. Die Wahrscheinlichkeitsdichte des Gibbs-Punktprozesses berechnet sich wie folgt:

$$f(\omega) \sim \exp(-U_I(\omega) - U_D(\omega)) \quad (5.23)$$

Dabei ist $U_I(\omega)$ die A-Priori Interaktionsenergie und $U_D(\omega)$ die Datenenergie der Konfiguration ω . Die Interaktionsenergie ergibt sich aus der in Abschnitt 5.2.2 b) eingeführten Interaktion zwischen den Zylindern aus einer Konfiguration ω . Die Datenenergie $U_D(\omega)$ berechnet sich aus dem in Abschnitt 5.2.3 eingeführten Fehler zwischen Modellkonfiguration und den gemessenen Daten. Die Dichtefunktion $f(\omega)$ kann analog zu Kapitel 2.4.1 als nicht-normalisierte A-Posteriori Wahrscheinlichkeit betrachtet werden, wobei $\exp(-U_I)$ proportional zur A-Priori Wahrscheinlichkeit und $\exp(-U_D)$ proportional zur Likelihoodfunktion ist.

a) A-Priori Energie des Systems

Die Interaktionsenergie der Konfiguration $\omega \in \Omega$ berechnet sich beim erweiterten 'Candy'-Modell wie folgt:

$$\begin{aligned} U_I(\omega) &= w_f n_f(\omega) \\ &+ w_s \left(n_s(\omega) + n_s^B(\omega) - \frac{1}{2} (f_{attr}(\omega) + f_{attr}^B(\omega)) \right) \\ &+ w_b (n_w(\omega) + n_h(\omega)) \end{aligned} \quad (5.24)$$

Dabei sind w_f , w_s und $w_b \in \mathbb{R}^+$ positive Gewichte, die die Interaktion zwischen den Zylindern beeinflussen. Um die Anzahl der freien Parameter zu reduzieren, wurden n_w und n_h zusammengefasst, da beide Fälle möglichst nicht vorkommen sollten. Das Energiepotential wurde durch die Anziehungsrelation an w_s gekoppelt, um eine negative Gesamtenergie auszuschließen. Um das Ausbilden von langen Zylinderketten zu begünstigen, sollte außerdem $w_f \geq 2w_s$ gelten.

b) Energie der Daten

Die Energie der Konfiguration ω bezüglich der gemessenen Daten wird für das erweiterte 'Candy'-Modell wie folgt berechnet:

$$U_D(\omega) = \frac{1}{k_{norm}} err(\omega) \quad (5.25)$$

Da der Wertebereich von $err(\omega)$ schwer abzuschätzen ist und zusätzlich von den verwendeten b-Werten und der Anzahl der diffusionskodierenden Richtungen abhängt, wird der Fehler durch die Konstante k_{norm} normiert. Sie ergibt sich analog zur Gleichung 5.22 aus der quadratischen Differenz der um den Mittelwert verschobenen diffusionsgewichteten Signale zweier Diffusionstensenoren. Die Tensoren besitzen die identischen Eigenwerte $(\lambda_1, \lambda_{2,3}, \lambda_{2,3})$, sind aber um 5° um die z-Achse zueinander verdreht. Durch diese Normalisierung müssen die Gewichte der A-Priori Energie bei einer Änderung der Messparameter nicht neu angepasst werden.

5.2.5 Simulation des Punktprozesses

Die Dynamik des Punktprozesses wird analog zum 'Candy'-Modell mit einer *Reversal-Jump-Monte-Carlo-Markov-Chain* (RJCMCMC) (siehe Kapitel 2.2.2) realisiert. Dabei wird der zugrunde liegende Poisson-Punktprozess

mit einem Intensitätsmaß $\nu(K) = \beta \nu_{mm}(K)$ simuliert. Das Lebesgue-Maß $\nu(K)_{mm}$ bestimmt das Volumen in mm^3 und β die Intensität des Punktprozesses, also die mittlere Anzahl von Zylindern pro mm^3 . Die Proposal-Kernels wurden von der Simulation des 'Candy'-Modells (siehe Kapitel 2.4.2) abgeleitet und an das hier verwendete Modell angepasst. Im Folgenden werden die verwendeten Proposal-Kernels eingeführt und beschrieben. Wenn die Dichteverteilung der Zufallsexperimente in den folgenden Teilen nicht näher spezifiziert wird, entsprechen diese generell einer Gleichverteilung.

a) Kreieren und Löschen eines Zylinders

Das 'Kreiere'- bzw. 'Lösche'-Proposal generiert bzw. entfernt einen zufälligen Zylinder aus der Konfiguration ω . Beim Kreieren wird ein Zylinder $h = (\mathbf{r}, m) \in K \times M$ generiert mit $m = (l, \theta, \phi)$, wobei die Parameter $\mathbf{r} \in K$, $l \in [l_{min}; l_{max}]$ und $\theta, \phi \in [0; \pi)$ zufällig gewählt sind. Die Winkel θ und ϕ dürfen nicht unabhängig voneinander bestimmt werden, um eine räumliche Gleichverteilung der Orientierung zu gewährleisten. Dazu wurde ein Vektor $\mathbf{v} \in [-1; 1]^3$ zufällig bestimmt und die sphärischen Winkel θ und ϕ daraus berechnet. Die Wahrscheinlichkeit für einen bestimmten Zylinder ist somit $u = (\nu(K) (l_{max} - l_{min}) \pi^2)^{-1}$.

Beim Löschen eines Zylinders wird zufällig ein Zylinder aus der Konfiguration ω ausgewählt und gelöscht. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmter Zylinder gelöscht wird, ist $q = 1/n(\omega)$.

Daraus folgt das *Greensche Ratio* R_b zum Einfügen eines zufälligen Zylinders h in die Konfiguration ω bzw. R_d zum Löschen eines zufälligen Zylinders $h_i \in \omega$ aus der Konfiguration ω durch:

$$\begin{aligned} R_b(\omega, \omega \cup h) &= \frac{f^{1/T_k}(\omega \cup h)}{f^{1/T_k}(\omega)} \frac{p_d}{p_b} \frac{\nu(K) (l_{max} - l_{min}) \pi^2}{n(\omega) + 1} \\ R_d(\omega, \omega \setminus h_i) &= \frac{f^{1/T_k}(\omega \setminus h_i)}{f^{1/T_k}(\omega)} \frac{p_b}{p_d} \frac{n(\omega)}{\nu(K) (l_{max} - l_{min}) \pi^2} \end{aligned} \quad (5.26)$$

Dabei ist T_k die momentane Temperatur des Systems (siehe dazu 'Simulated Annealing' Kapitel 2.3), p_b die Wahrscheinlichkeit für die Wahl dieses 'Kreiere'-Proposals und p_d die Wahrscheinlichkeit für die Wahl des inversen 'Lösche'-Proposals.

b) Verschieben eines Zylinders

Das 'Verschiebe'-Proposal ist die Vereinigung eines 'Lösche'- und 'Kreiere'-Proposals. Dabei wird aus der aktuellen Konfiguration zufällig ein Zylinder

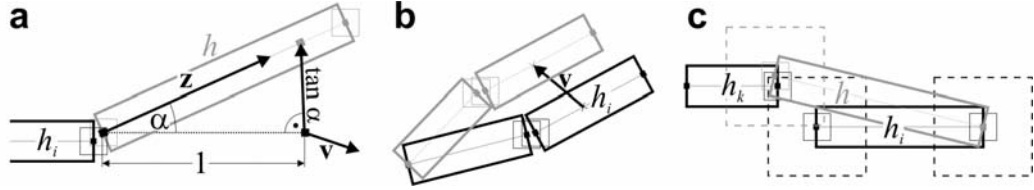


Abbildung 5.11: Beispiel für die verschiedenen Proposals. In allen Beispielen sind die neuen Zylinder in grau gezeichnet, die alten in schwarz. Bild **a**: Beispiel für 'Kreiere-Verbunden'-Proposal. Bild **b**: Beispiel für 'Verschiebe-Verbunden'-Proposal. Bild **c**: Beispiel für 'Verbinde'-Proposals.

$h_i \in \omega$ ausgewählt und durch einen neuen Zylinder h ersetzt. Der neue Zylinder h mit der Position \mathbf{r} und den Endpunkten \mathbf{a}^+ und \mathbf{a}^- wird aus h_i mit der Position \mathbf{r}_i und den Endpunkten \mathbf{a}_i^+ und \mathbf{a}_i^- durch eines der folgenden drei Verfahren berechnet:

$$\begin{aligned}
 i) \quad & \mathbf{a}^+ := \mathbf{a}_i^+ + \hat{\mathbf{v}} \quad \mathbf{r} := \mathbf{r}_i + \hat{\mathbf{v}} \quad \mathbf{a}^- := \mathbf{a}_i^- + \hat{\mathbf{v}} \\
 ii) \quad & \mathbf{a}^+ := \mathbf{a}_i^+ + \hat{\mathbf{v}} \quad \mathbf{r} := \mathbf{r}_i + \frac{1}{2}\hat{\mathbf{v}} \quad \mathbf{a}^- := \mathbf{a}_i^- \\
 iii) \quad & \mathbf{a}^+ := \mathbf{a}_i^+ \quad \mathbf{r} := \mathbf{r}_i + \frac{1}{2}\hat{\mathbf{v}} \quad \mathbf{a}^- := \mathbf{a}_i^- + \hat{\mathbf{v}}
 \end{aligned} \tag{5.27}$$

Das Verfahren *i*) realisiert eine Verschiebung des Zylinders, *ii*) eine Verschiebung des positiven Endpunktes und *iii*) eine Verschiebung des negativen Endpunktes von h_i um den Vektor $\hat{\mathbf{v}}$. Die Verfahren werden zufällig mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils $1/3$ ausgewählt. Der Translationsvektor berechnet sich aus $\hat{\mathbf{v}} = \frac{X(0, \sigma_m)}{\|\mathbf{v}\|} \mathbf{v}$. Dabei ist $\mathbf{v} \in [-1; 1]^3$ ein zufällig gewählter Vektor, der die Richtung der Translation bestimmt. Die normalverteilte Zufallsvariable $X(0, \sigma_m)$ mit einem Erwartungswert von 0 und einer Standardabweichung von σ_m bestimmt die Distanz der Verschiebung.

Aufgrund der Symmetrie des Verfahrens ist die Wahrscheinlichkeit einer Bewegung eines Zylinder gleich ihrer Inversen. Somit vereinfacht sich das *Greensche Ratio* für das 'Verschiebe'-Proposal zu:

$$R_m(\omega, (\omega \setminus h_i) \cup h) = \frac{f^{1/T_k}((\omega \setminus h_i) \cup h)}{f^{1/T_k}(\omega)} \tag{5.28}$$

c) Kreieren und Löschen eines verbundenen Zylinders

Das 'Kreiere-Verbunden'- bzw. 'Lösche-Verbunden'-Proposal erzeugt einen Zylinder, der verbunden sein wird bzw. löscht einen einfach verbundenen Zylinder.

Beim 'Kreiere-Verbunden' wird ein Zylinder h erzeugt, der mit einem zufällig ausgewählten Zylinder $h_i \in \omega$ verbunden ist. Die Ausrichtung von h

wird dabei von h_i so beeinflusst, dass Ausrichtungen von h wahrscheinlicher sind, die mit h_i eine geringe Krümmung erzeugen. Der Zylinder h wird bei diesem Proposal durch seine Endpunkte \mathbf{a}^+ und \mathbf{a}^- definiert. $\mathbf{a}^+ \in V_i$ wird zufällig aus dem Verbindungsbereich eines freien Endpunktes \mathbf{a}_i von h_i gewählt. Der zweite Endpunkt \mathbf{a}^- berechnet sich durch folgende Gleichungen (siehe dazu Abb. 5.11 a):

$$\mathbf{z} = \mathbf{a}_i - \mathbf{r}_i + \frac{\tan \alpha}{|(\mathbf{a}_i - \mathbf{r}_i) \times \mathbf{v}|} (\mathbf{a}_i - \mathbf{r}_i) \times \mathbf{v} \quad (5.29)$$

$$\mathbf{a}^- = \mathbf{a}^+ + \frac{l}{|\mathbf{z}|} \mathbf{z} \quad (5.30)$$

Dabei ist $\mathbf{v} \in [-1; 1]^3$ ein zufällig gewählter Vektor, der indirekt die Rotationsachse definiert, $\alpha = X(0, \sigma_{cb})$ ist ein zufälliger Winkel, der die Winkeldifferenz zwischen h und h_i bestimmt und $l \in [l_{min}; l_{max}]$ ist die ebenfalls zufällig gewählte Länge des neuen Zylinders h . Damit ergibt sich die Wahrscheinlichkeit für einen durch dieses Proposal eingefügten Zylinder durch:

$$u = \frac{p_{dir}(h \sim_c h_i)}{(2n_f(\omega) + n_s(\omega)) \nu(V_i) (l_{max} - l_{min}) \pi}$$

$$p_{dir}(h \sim_c h_i) = \frac{1}{\sigma_{cb} \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{\angle(h, h_i)^2}{2\sigma_{cb}^2}\right)$$

Beim 'Lösche-Verbunden'-Proposal wird zufällig ein einfach verbundener Zylinder $h_k \in \omega$ ausgewählt und gelöscht. Die Wahrscheinlichkeit, dass mit diesem Proposal der Zylinder h_k zum Löschen ausgewählt wird, beträgt $q = 1/n_s(\omega)$.

Daraus ergibt sich das *Greensche Ratio* R_{bc} für das 'Kreiere-Verbunden'-Proposal zum Einfügen eines mit $h_i \in \omega$ verbundenen Zylinders h bzw. R_{dc} für das 'Lösche-Verbunden'-Proposal zum Löschen eines mit h_i einfach verbundenen Zylinders $h_k \in \omega$ wie folgt:

$$R_{bc}(\omega, \omega \cup h) = \frac{f^{1/T_k}(\omega \cup h)}{f^{1/T_k}(\omega)} \frac{p_{dc}}{p_{bc}} \frac{(2n_f(\omega) + n_s(\omega)) \nu(V_c) (l_{max} - l_{min}) \pi}{p_{dir}(h \sim_c h_i) n_s(\omega \cup h)} \quad (5.31)$$

$$R_{dc}(\omega, \omega \setminus h_k) = \frac{f^{1/T_k}(\omega)}{f^{1/T_k}(\omega)} \frac{p_{dc}}{p_{bc}} \frac{p_{dir}(h_k \sim_c h_i) n_s(\omega)}{(2n_f(\omega \setminus h_k) + n_s(\omega \setminus h_k)) \nu(V_c) (l_{max} - l_{min}) \pi}$$

d) Verschieben eines verbundenen Zylinders

Das 'Verschiebe-Verbunden'-Proposal arbeitet analog zum 'Verschiebe'-Proposal und beinhaltet ebenfalls die drei Operationen 'verschiebe Zylinder', 'verschiebe positiven Endpunkt' und 'verschiebe negativen Endpunkt'. Im

Gegensatz zum 'Verschiebe'-Proposal wird hier ein Zylinder $h_i \in \omega$ zufällig ausgewählt, der mindestens mit einem anderen Zylinder verbunden ist. Beim Verschieben von h_i werden die mit ihm verbundenen Endpunkte mit verschoben, so dass die Zylinder verbunden bleiben (siehe auch Abb. 5.11 **b**). Analog zum 'Verbunden'-Proposal ist auch diese Operation symmetrisch, so dass die Wahrscheinlichkeit für eine Verschiebung genauso groß ist wie die Verschiebung zurück. Daraus ergibt sich das *Greensches Ratio* R_{mc} für das 'Verschiebe-Verbunden'-Proposal:

$$R_{mc}(\omega, (\omega \setminus h_i) \cup h) = \frac{f^{1/T_k}((\omega \setminus h_i) \cup h)}{f^{1/T_k}(\omega)} \quad (5.32)$$

e) Aufbrechen und Verbinden von Endpunkten zweier Zylinder

Das 'Verbinde'- bzw. 'Trenne'-Proposal verbindet zwei freie Endpunkte, die sich gegenseitig im Anziehungsbereich befinden bzw. trennt zwei verbundene Endpunkte wieder.

Beim 'Verbinde'-Proposal wird ein Zylinder $h_i \in \omega$ zufällig ausgewählt, bei dem mindestens ein Endpunkt \mathbf{a}_i^+ frei ist. Ein zweiter Zylinder $h_k \in \omega$ wird zufällig ausgewählt. Dabei muss ein Endpunkt sowohl innerhalb des Anziehungsbereiches von \mathbf{a}_i liegen, als auch frei sein. Der Zylinder h_k wird entfernt und ein neuer Zylinder h erzeugt. Dabei wird ein Endpunkt von h auf \mathbf{a}_i^- gesetzt und die Position des anderen Endpunktes wird innerhalb des Verbindungsbereiches von \mathbf{a}_k zufällig gewählt (siehe Abb. 5.11 **c**). Die Wahrscheinlichkeit dieser Operation entspricht $u = (n_{fe}(\omega) n_A^i(\omega) \nu(V))^{-1}$. Wobei $n_{fe}(\omega) = 2n_f(\omega) + n_s(\omega)$ die Anzahl von verbundenen Endpunkten in ω , $n_A^i(\omega)$ die Anzahl von nicht verbundenen Endpunkten im Anziehungsbereich des Endpunktes \mathbf{a}_i und $\nu(V)$ das Volumen des Verbindungsbereiches eines Endpunktes darstellt.

Beim 'Trenne'-Proposal wird ein Zylinder $h_m \in \omega$ zufällig ausgewählt, bei dem mindestens ein Endpunkt mit einem anderen Zylinder $h_k \in \omega$ verbunden ist. Analog zum 'Verbinde'-Proposal wird der Zylinder h_m entfernt und durch einen neuen Zylinder h ersetzt. Dabei wird ein Endpunkt von h auf den Endpunkt von h_m gesetzt, der nicht mit h_k verbunden ist. Der andere Endpunkt von h wird auf eine zufällige Position innerhalb des Anziehungsbereiches von h_k gesetzt, Daraus ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit für diese Operation von $q = (n_{ce}(\omega) (\nu(A) - \nu(V)))^{-1}$. Dabei entspricht $n_{ce}(\omega) = 2n(\omega) - 2n_f(\omega) - n_s(\omega)$ der Anzahl verbundener Endpunkte in ω und $\nu(A)$ dem Volumen des Anziehungsbereiches eines Endpunktes.

Somit ergibt sich das *Greensche Ratio* R_c für das 'Verbinde' Proposal

Parametername	Werte
Anzahl von diffusionskodierenden Richtungen	60
b-Wert	1500 s/mm^2
Eigenwerte der anisotropen Komponenten	$(0.17, 0.02, 0.02) \times 10^{-3}$ mm^2/s
Eigenwerte der isotropen Komponente	$(3.9, 3.9, 3.9) \times 10^{-3}$ mm^2/s
Subvoxelraster zur Simulation von Partialvolumeneffekten	10×10
Voxelgröße	$2 \times 2 \times 2$ mm^2
Größe der Phantome	$10 \times 10 \times 1$ Voxel

Tabelle 5.1: *Parameter, die für die Simulationen 'Kreuzung', 'Gerade' und 'gebogene Fasern' verwendet wurden.*

bzw. R_d für das 'Trenne'-Proposal wie folgt:

$$\begin{aligned}
R_c(\omega, (\omega \setminus h_i) \cup h) &= \frac{f^{1/T_k}((\omega \setminus h_i) \cup h)}{f^{1/T_k}(\omega)} \frac{p_d}{p_c} \frac{n_{fe}(\omega) n_A^{h_i}(\omega) \nu(V)}{n_{ce}((\omega \setminus h_i) \cup h) (\nu(A) - \nu(V))} \quad (5.33) \\
R_d(\omega, (\omega \setminus h_i) \cup h) &= \frac{f^{1/T_k}((\omega \setminus h_i) \cup h)}{f^{1/T_k}(\omega)} \frac{p_c}{p_d} \frac{n_{ce}(\omega) (\nu(A) - \nu(V))}{n_{fe}((\omega \setminus h_i) \cup h) n_A^h((\omega \setminus h_i) \cup h) \nu(V)}
\end{aligned}$$

5.2.6 Leistung in Simulationen

Wie bereits erwähnt, existiert kein Goldstandard zur Verifizierung der Nervenbahnrekonstruktion *in vivo*. Daher wird im Folgenden die Richtigkeit und die Leistung der Methode in drei simulierten Szenarien gezeigt. Das erste Szenario testet die Leistung der Methode im Falle einer 60° Kreuzung. Bei dem hier vorgestellten Ansatz wird der Anteil von Faserkomponenten innerhalb eines Voxel abgeschätzt und damit Rückschlüsse auf die Anzahl der enthaltenen Nervenbahnen gezogen. Dazu wird in einem zweiten Phantom eine gerade Nervenbahn simuliert. Ihre unterschiedliche Überlappung in den Voxeln beeinflusst die enthaltene Anzahl der rekonstruierten Zylinder. Das erweiterte 'Candy'-Modell approximiert die Trajektorie einer Nervenbahn durch gerade Segmente. Die Modellierung von gekrümmten Faserverläufen ist daher nicht trivial. Beim dritten Szenario wird die Leistungsfähigkeit der Methode anhand eines Halbkreises gezeigt. Zur Simulation von Partialvolumeneffekten wurde jedes Voxel in 10×10 Subvoxel unterteilt. Das simulierte Signal eines Voxels resultiert aus dem Mittel der Signale der Subvoxel. Für die in diesem Abschnitt simulierten Phantome wurden die in Tabelle 5.1 aufgelisteten Parameter verwendet. Die für das erweiterte 'Candy'-Modell verwendeten Parameter sind in Anhang D.3 zusammengefasst.

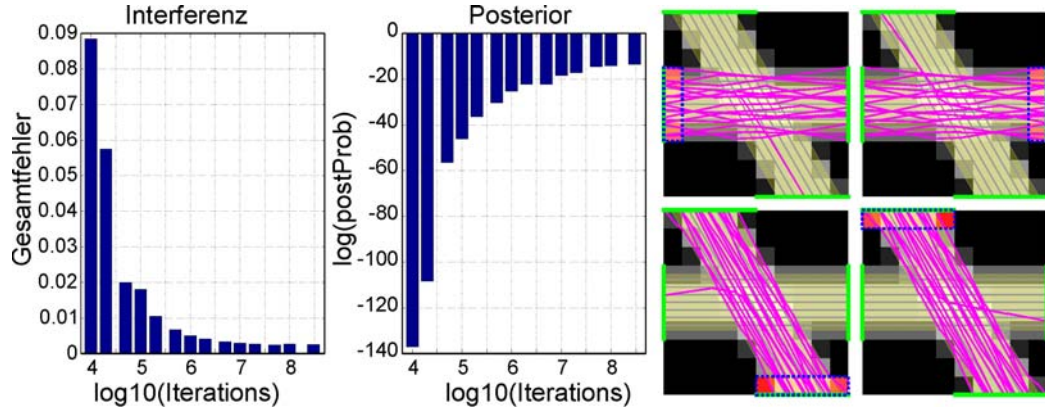


Abbildung 5.12: Ergebnisse des simulierten Kreuzungsphantoms. Die vier Karten rechts stellen das Kreuzungsphantom dar. Die grauen Linien deuten die Richtung und Ausdehnung der zugrunde liegenden Nervenbahn an. Die grünen Linien am Rande des Phantoms markieren die vordefinierten Andockstellen. Die rekonstruierten Verläufe mit 10^9 Iterationen wurden durch die rot markieren ROIs selektiert und in magenta dargestellt. Links bzw. in der Mitte ist der Fehler zwischen Modellkonfiguration und Messung bzw. der A-Posteriori Wahrscheinlichkeit beim Erreichen der Endtemperatur in Abhängigkeit der Anzahl der Iterationen aufgetragen.

a) Rekonstruktion von Kreuzungen

In Abb. 5.12 ist rechts die simulierte Kreuzung dargestellt. Die beiden zugrunde liegenden Nervenbahnen sind bezüglich Ausdehnung und Orientierung als graue Linien auf dem Phantom angedeutet. Der Anteil des Nervengewebes bei vollständiger Überlagerung eines Voxel wurde mit 40%-igem Anteil simuliert. Innerhalb der Kreuzungsregion addieren sich die Anteile der beiden Nervenbahnen auf, so dass der isotrope Anteil nur 20% beträgt. An den Übergängen zwischen Nervenbahn und Volumengrenze wurden Andockstellen definiert. Das zur Nervenbahnrekonstruktion erweiterte 'Candy'-Modell wurde auf das simulierte Phantom mit einer variierenden Anzahl von Iterationen mehrfach angewendet. Die Starttemperatur $T_0 = 10^3$ und Endtemperatur $T_N = 10^{-5}$ waren dabei konstant. Die Diagramme in Abb. 5.12 stellen (links) den Fehler zwischen Modell und gemessenen Daten bzw. (rechts) die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Anzahl von Iterationen zum Erreichen der Endtemperatur T_N dar. In die Bewertung floss die letzte Konfiguration bei Erreichen der Endtemperatur ein. Mit zunehmender Anzahl von Iterationen nimmt die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit zu und der Fehler zwischen Modell und Daten ab, so dass beide bei einer hohen Anzahl von Iterationen in

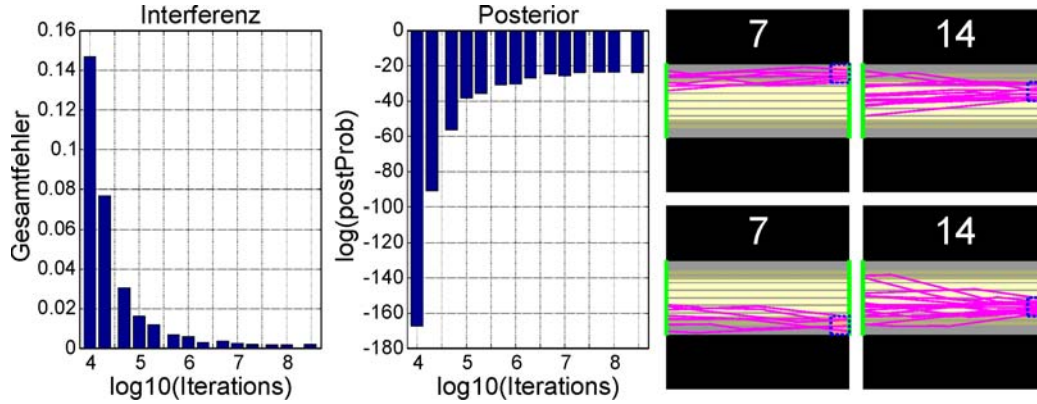


Abbildung 5.13: Ergebnisse des simulierten Phantoms einer geraden Nervenbahn. Die vier Karten rechts stellen das simulierte Phantom dar. Die Richtung und Ausdehnung der Nervenbahnen sind als graue Linien angedeutet. Dabei überlagern die simulierten Nervenbahnen die weißen Voxel zu 100% und die grauen Voxel zu 50%. Die vordefinierten Andockstellen sind grün markiert. Die rekonstruierten Verläufe mit 10^9 Iterationen wurden durch die rot markieren und blau umrandeten ROIs selektiert und in magenta dargestellt. Die Zahlen auf den Karten entsprechen der Anzahl der selektierten Fasern. Links bzw. in der Mitte ist der Fehler zwischen Modellkonfiguration und Messung bzw. der A-Posteriori Wahrscheinlichkeit beim Erreichen der Endtemperatur in Abhängigkeit der Anzahl der Iterationen aufgetragen.

eine Sättigung geraten. Zusätzlich sind auf der rechten Seite von Abb. 5.12 die extrahierten Nervenbahnverläufe der Konfiguration mit 3×10^9 Iterationen dargestellt. Um die Ergebnisse besser zu visualisieren, wurden die Nervenbahnen mittels ROIs selektiert und in vier Bildern getrennt voneinander dargestellt. Sowohl die horizontalen als auch die diagonalen Fasern konnten rekonstruiert und die Kreuzung aufgelöst werden. Nur eine sehr geringe Anzahl von rekonstruierten Fasern verläuft nicht wie erwartet gerade durch die Kreuzung. Allerdings ist aufgrund der Nicht-Eindeutigkeit des Problems ein solcher Verlauf nicht ausgeschlossen.

b) Rekonstruktion einer Geraden

In Abb. 5.13 ist rechts das simulierte Phantom einer geraden Nervenbahn dargestellt. Die Ausdehnung und Orientierung der simulierten Nervenbahn sind durch die grauen Linien angedeutet. Die Nervenbahn wurde so simuliert, dass sich die Grenze in der Mitte der grau eingefärbten Voxel befindet und dort nur die Hälfte des Volumens einnimmt. Die simulierte Nervenbahn

beinhaltet 100% Faseranteil. Daraus ergibt sich ein Faseranteil in den grauen Voxeln von 50%. Analog zum Kreuzungsphantom wurde das erweiterte 'Candy'-Modell mehrfach angewendet, wobei die Anzahl von Iterationen variiert wurde. Als Starttemperatur wurde ein Wert von $T_0 = 3 \times 10^3$ verwendet und als Endtemperatur $T_N = 10^{-5}$. Der resultierende Fehler zwischen Modellkonfiguration und Messung bzw. der posterioren Wahrscheinlichkeit sind in Abb. 5.13 links bzw. in der Mitte dargestellt. Mit zunehmender Anzahl von Iterationen nimmt die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit zu und der Fehler zwischen Modell und Daten ab. Vergleicht man diese Kurven mit denen aus Abb. 5.12, ist bei dem einfacheren Phantom einer Geraden ein schnelleres Sättigungsverhalten zu erkennen. Das Rekonstruktionsergebnis mit 10^9 Iterationen ist in Abb. 5.13 dargestellt. Zur Übersichtlichkeit wurden die rekonstruierten Verläufe durch ROIs selektiert und oben getrennt voneinander dargestellt. Die Zahlen entsprechen der jeweiligen Anzahl von durch die ROIs selektierten Fasern. Bei einem Zylinderradius von $0.3mm$ und einer Voxelgröße von $2 \times 2 \times 2mm^3$ wird eine mittlere Anzahl von Fasern von 14.15 erwartet. Diese Erwartung stimmt mit den gefundenen 14 Fasern pro Voxel in der Mitte bei 100% Faseranteil und 7 Fasern pro Voxel am Rand bei 50% Faseranteil sehr gut überein.

c) Rekonstruktion von gebogenen Fasern

Abb. 5.14 zeigt rechts das simulierte Phantom des dritten Szenarios einer gekrümmten Bahn. Die simulierte Nervenbahn ist mit grauen Linien in der Karte angedeutet und gelb unterlegt. Sie wurde mit einer Faserdichte von 90% simuliert. Der für die Rekonstruktion verwendete Temperaturverlauf ist in Abb. 5.14 links dargestellt und beginnt bei einer Temperatur von 3×10^3 und erreicht nach 3×10^8 Iterationen die Endtemperatur von 10^{-5} . Die Kurve in der Mitte zeigt den Verlauf der nicht-normalisierten A-Posteriori Wahrscheinlichkeit. Während der ersten Hälfte des Verlaufs von Iteration 0 bis 1.5×10^8 scheint sich die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit nicht signifikant zu verbessern. Danach, im Bereich zwischen der 1.5 und 2.5×10^8 -ten Iteration, was einer Temperatur von 0.05 bis 1.6×10^{-4} entspricht, erhöht sich die A-Posteriori Wahrscheinlichkeit am stärksten. Am Ende flacht der Verlauf ab und gerät unter Berücksichtigung der logarithmischen Skala in eine Sättigung. Im rechten Teil von Abb. 5.14 sind die resultierenden Trajektorien dargestellt. Wie dort zu sehen, konnte die simulierte gekrümmte Bahn durch die Zylinder approximiert werden.

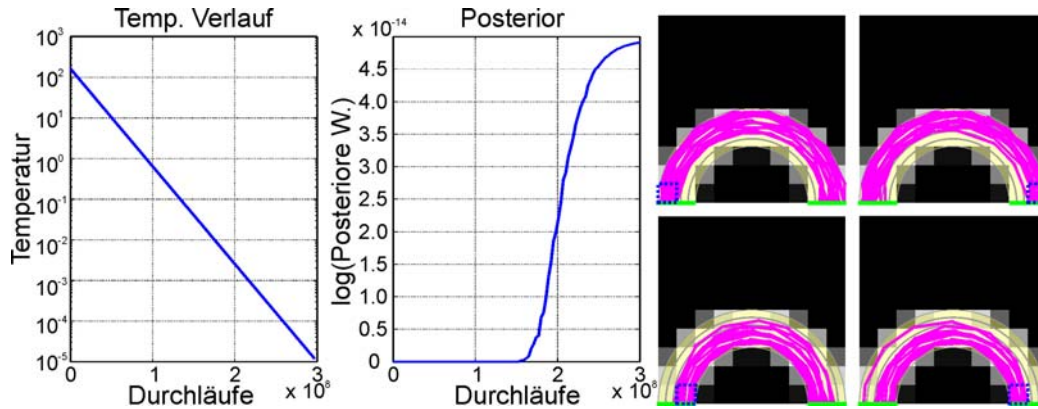


Abbildung 5.14: Ergebnis des simulierten gekrümmten Phantoms. Die vier Karten auf der rechten Seite stellen das simulierte Phantom dar. Die zugrunde liegende Nervenbahn ist gelb unterlegt und durch die grauen Linien angedeutet. Die vordefinierten Andockstellen sind grün markiert. Die rekonstruierten Verläufe wurden durch die blau umrandeten ROIs selektiert und in magenta dargestellt. Der Temperaturverlauf und der Verlauf der nicht-normalisierten A-Posteriori Wahrscheinlichkeit ist im linken bzw. im rechten Diagramm dargestellt.

5.2.7 Die Point-Tracking Methode *in vivo*

Um die Funktion der Methode *in vivo* zu überprüfen, wurde der Algorithmus auf reale Daten angewendet. Dazu wurden hochaufgelöste anatomische und diffusionsgewichtete Bilder vom Kopf eines Probanden aufgenommen. Die Messparameter sind im Anhang D.2 tabellarisch aufgelistet. Die weiße (WM) und graue Gehirnschicht (GM) wurde mit Hilfe von Programmpaket SPM [Neuroscience 2005] segmentiert und der linke motorische Kortex aus dem frei zugänglichen WFU PickAtlas Tool [Maldjian u. a. 2003] entnommen.

Mit Hilfe der WM- und GM-Masken wurden die Andockstellen automatisch extrahiert. Die oben beschriebene Point-Tracking Methode wurde auf die gemessenen diffusionsgewichteten Bilder mit den im Anhang D.3 aufgelisteten Parametern angewandt. Der Temperaturverlauf wurde so gewählt, dass die Endtemperatur nach 5×10^9 Iterationen erreicht wurde. Auf einem Standardrechner benötigte die Prozedur ungefähr einen Monat Rechenzeit.

Mittels Selektion durch ROIs wurden Nervenbündel aus den rekonstruierten Trajektorien ausgewählt. Die verwendeten ROIs sind in Abb. 5.15 durch die gelben Bereiche angedeutet. ROI A markiert den linken motorischen Kortex und wurde, wie bereits erwähnt, dem WFU PickAtlas entnommen und in das Koordinatensystem des diffusionsgewichteten Datensatzes transformiert.

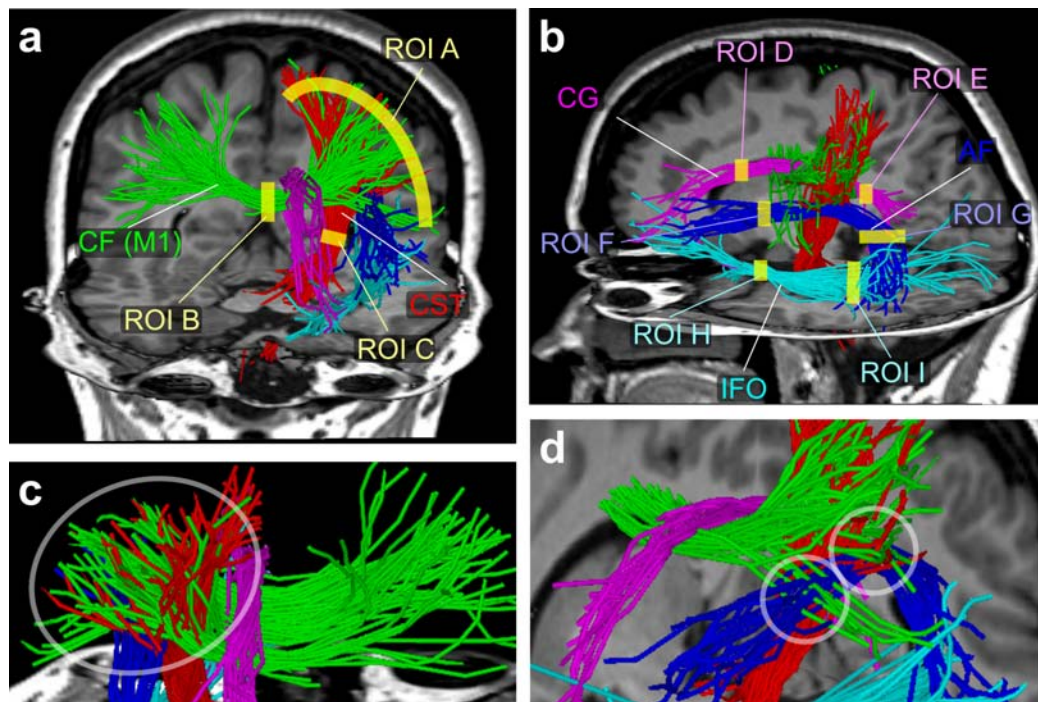


Abbildung 5.15: Mit der *Point-Tracking Methode* rekonstruierte Fasern, die mittels ROIs selektiert wurden. Bild **a**: Koronale Ansicht mit allen selektierten Bahnen und ROIs. Beschriftet sind Teile der callosal Fibers (CF in grün, selektiert durch ROI A und B) und Tractus corticospinalis Fasern (CST in rot, selektiert durch ROI A und C). Bild **b**: Sagittale Ansicht. Beschriftet ist das Cingulum (CG in magenta, selektiert durch ROI D und E), der Fasciculus arcuatus (AF in blau, selektiert durch ROI F und G) und der Fasciculus occipitofrontalis inferior (IFO in cyan, selektiert durch ROI H und I). Bild **c** und **d**: Aufgelöste Kreuzungsregionen.

Die anderen ROIs wurden entsprechend dem 'MRI Atlas of Human White Matter' [Mori u. a. 2005] von Hand eingezeichnet. In Abb. 5.15 **a** und **b** sind die selektierten Bahnen in koronaler und sagittaler Ansicht dargestellt:

CF Teile der callosalen Fasern, die den motorischen Kortex zwischen den Hemisphären verbindet (grün eingefärbt). Selektiert durch ROI A und B.

CST Der Tractus corticospinalis verläuft vom Rückenmark in den motorischen Kortex (rot eingefärbt). Selektiert durch ROI A und C.

CG Das Cingulum ist Teil des limbischen Systems und verläuft oberhalb

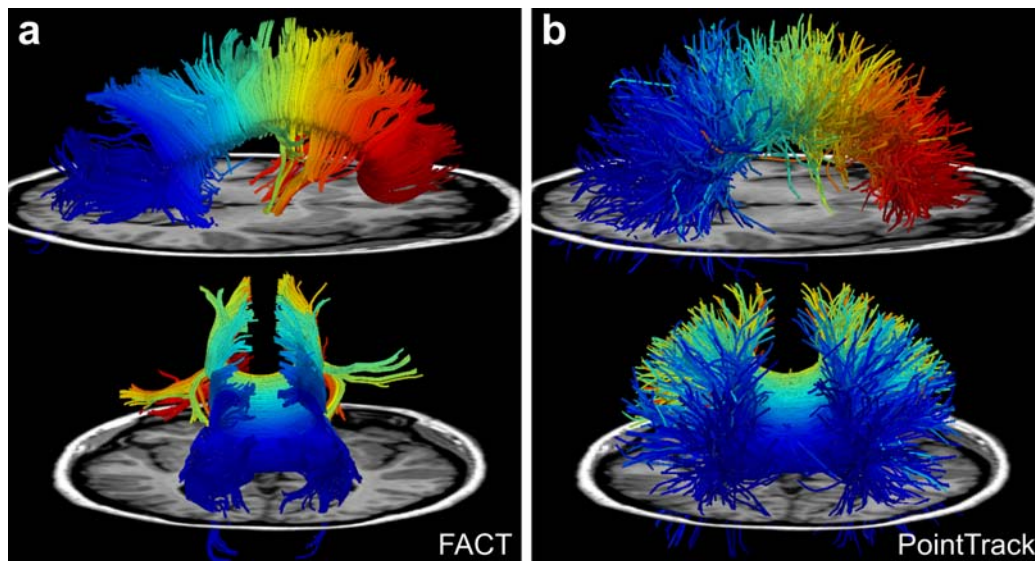


Abbildung 5.16: Darstellung der callosalen Bahnen. Die rekonstruierten Trajektorien wurden in Abhängigkeit ihrer Position im Balken eingefärbt. Bild **a**: Rekonstruktionsergebnis durch die DTI-basierte FACT Methode. Bild **b** Rekonstruktionsergebnis der Point-Tracking Methode.

des Corpus Callosums (magenta eingefärbt). Selektiert durch ROI D und E.

AF Der Fasciculus arcuatus ist Teil der Assoziationsbahnen und verläuft lateral der Pyramidenbahn (blau eingefärbt). Selektiert durch ROI F und G.

IFO Der Fasciculus occipitofrontalis inferior ist ebenfalls Teil der Assoziationsbahnen und verbindet die frontalen Areale mit dem Occipitallappen (cyan eingefärbt). Selektiert durch ROI H und I.

Vor allem im Bereich der Cortiko-Spinalen Fasern auf der Höhe des Corpus Callosum kreuzen sich mehrere verschiedene Bahnen. In Abb. 5.15, Bild **c** und **d** sind aufgelöste Kreuzungsregionen vergrößert dargestellt.

In Abb. 5.16 werden die Rekonstruktionsergebnisse des FACT-Algorithmus mit der Point-Tracking Methode anhand der callosalen Bahnen verglichen. Dazu wurde im Balken eine ROI markiert und alle Fasern selektiert, die darüber die Hemisphären verbinden. Die Fasern wurden in Abhängigkeit der Position im Balken unterschiedlich eingefärbt. So sind zum Beispiel die Fasern, die den Balken im hinteren Teil passieren, blau und jene, die den Balken vorne passieren, sind rot eingefärbt. Beim DTI-basierten FACT

Algorithmus werden fast alle Fasern von den sehr dominanten Pyramidenbahnen nach oben oder unten abgelenkt und gelangen nicht in die seitlichen Bereiche des Kortex. Die mit Hilfe der Point-Tracking Methode bestimmten Bahnen durchdringen den Kreuzungsbereich und decken den Kortex gleichmäßig ab. In der sagittalen Ansicht von Abb. 5.16 **b** ist erkennbar, dass der Farbverlauf weitestgehend erhalten ist und damit das Auffächern der Fasern nicht durch numerisches Rauschen verursacht wurde, sondern auf die Daten zurückzuführen ist.

5.2.8 Diskussion

In diesem Abschnitt wurde eine auf einem Punktprozess basierende Methode zur Nervenbahnrekonstruktion eingeführt. Bei diesem vom 'Candy'-Modell abgeleiteten Ansatz werden die Nervenbahnen stückweise durch Zylinder approximiert. Diese werden als Parameter für das adaptive MDT-Modell zur Simulation des diffusionsgewichteten Signals herangezogen. Der Verlauf der Nervenbahnen wird durch die Minimierung von Energietermen bestimmt. Um lokale Minimas zu vermeiden, wurde eine RJMCMC basierte 'Simulated Annealing' Methode zur Simulation des Modells verwendet. Der Ansatz wurde durch mehrere simulierte Szenarien und anhand von *in vivo* Daten getestet.

In der hier vorgestellten Methode ist die Anzahl von Tensorkomponenten variabel und hängt von der Anzahl der Zylinder ab, die mit dem Voxel Kontakt haben. Dadurch passt sich die Komplexität des Modells in Abhängigkeit seiner Umgebung und der zugrunde liegenden Diffusionsverteilung automatisch an. Bahnen mit einem geringen Anteil am Signal werden ebenfalls berücksichtigt. Bei dem hier vorgestellten Ansatz wurde angenommen, dass sich das Signal aus getrennten Kompartimenten zusammensetzt, wobei allen die gleiche charakteristische Diffusionsverteilung zugrunde liegt. Dies muss nicht immer der Fall sein, so kann zum einen die Packdichte der Axone eines Nervenstrangs entlang einer Trajektorie variieren, was eine Änderung der charakteristischen Diffusionsverteilung nach sich zieht. Zum anderen sind Regionen im menschlichen Gehirn bekannt, in denen sich kreuzende Nervenbahnen durchdringen wie zum Beispiel im Chiasma, so dass in diesen Regionen nicht von dem Modell der getrennten Kompartimente ausgegangen werden kann. Allerdings zeigen die mit dem erweiterten 'Candy'-Modell rekonstruierten Trajektorien eine gute Übereinstimmung bekannter Bahnen *in vivo*. Es bleibt zu prüfen wie stark der Einfluss der gewählten charakteristischen Diffusionsverteilung auf die extrahierten Trajektorien ist und wie sich die Methode in Regionen wie dem Chiasma verhält.

Bei der vorgestellten Methode wird im Gegensatz zum MDT/SDT-

Algorithmus (siehe Kapitel 4.3) die Umgebung miteinbezogen. Dadurch ist es möglich, mit mehr als zwei anisotropen Tensorkomponenten stabile Resultate zu erzielen. In dem hier vorgestellten Ansatz wird die Diffusionsverteilung eines Nachbarvoxels miteinbezogen, wenn Zylinder mit mehreren Voxeln gleichzeitig Kontakt haben. Durch das Hinzunehmen weiterer A-Priori Informationen, wie zum Beispiel das Kriterium eines glatten Verlaufs der Trajektorien, kann der Einfluss der Umgebung noch verstärkt werden. Des Weiteren werden bei diesem Ansatz alle im Datensatz vorhandenen Fasern gleichzeitig rekonstruiert. Damit wird die Gesamtheit des Signals simuliert und es müssen nicht nur einzelne Komponenten des Signals isoliert voneinander betrachtet werden. Da sich die Tensorkomponenten des MDT Modells gegenseitig beeinflussen, ist dies ein wesentlicher Vorteil dieser Methode. Des Weiteren ist es mit diesem Ansatz möglich, weitere Eigenschaften der verwendeten Mess-Sequenz wie zum Beispiel die bei EPI-Sequenzen sehr breite PSF zu berücksichtigen. Durch die Einbeziehung der PSF in die Simulation des Signals kann theoretisch die möglichen Position der Zylinder innerhalb eines Voxels beschränkt werden.

Es wird bei dieser Methode eine globale Energie unter Berücksichtigung der lokalen Fehler minimiert. Dies ermöglicht eine höhere Robustheit gegenüber lokalen Artefakten. Diese sind vor allem bei der Nervenbahnrekonstruktion wesentlich, da sich entlang einer Trajektorie die Fehler aufsummieren bzw. bei lokalen Artefakten die Trajektorien komplett unterbrochen sein können. Durch die Minimierung einer globalen Kostenfunktion können lokale Ungereimtheiten je nach Art und Gewichtung der einzelnen Energieterme überbrückt werden. Die quantitative Bestimmung der Robustheit dieses Ansatzes ist nicht Thema dieser Arbeit und wird hier daher nicht weiter behandelt.

Ein Nachteil dieser Methode ist die verhältnismäßig lange Rechenzeit. Durch das parallele Ausführen mehrerer Proposals könnte die mittlere Zeit pro Iteration reduziert werden. Dies ist einfach zu realisieren, da ein Konflikt zwischen parallel ausgeführten Proposals bei einer hohen Anzahl von Zylindern sehr unwahrscheinlich ist und daher selten behandelt werden muss. Ein anderer Ansatz zur Minimierung der Rechenzeit ist die Verringerung der notwendigen Anzahl von Iterationen. Wie in [Perrin u. a. 2005] beschrieben, kann durch einen adaptiven Temperaturverlauf die Anzahl der notwendigen Iterationen, bei gleich bleibender Qualität der Ergebnisse, verringert werden. Alternativ dazu können auch durch die Verwendung von komplexeren Proposaloperationen, wie das Verschieben ganzer Trajektorien in einem Schritt, die Anzahl der Iterationen ebenfalls reduziert werden. Ein offenes Problem ist allerdings die notwendige Anzahl von Iterationen im Voraus abzuschätzen.

Weiter bleibt der Einfluss der verwendeten Parameter zu untersuchen. Grundsätzlich können die Parameter in drei Gruppen unterteilt werden: Die für die Proposals relevanten Parameter, wie p_b , p_d , p_m , σ_m , etc., beeinflussen im Wesentlichen wie schnell der Algorithmus ein gutes Maximum erreicht. Diese Parameter sind relevant für die Optimierung der Laufzeit und wurden schon oben diskutiert. Die zweite Gruppe von Parametern beinhaltet die im Vorfeld gemachten Annahmen und legt die Eigenschaften des erweiterten 'Candy' Modells fest. Dazu gehören die charakteristische Diffusionsverteilung der Zylinder, der Zylinderradius, d_{con} , d_{attr} und α_{grenz} . Diese Parameter haben einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis, können aber in der Regel gut abgeschätzt werden. Die dritte Gruppe von Parametern gewichtet die einzelnen Terme der A-Posteriori Wahrscheinlichkeit und steuert maßgeblich die Entwicklung des Punktprozesses. Dazu gehört die Intensität des zugrunde liegenden Poisson-Prozesses β und die Gewichte zur Bewertung der aktuellen Konfiguration, wie w_s , w_f und w_b . Diese Parameter können durch Plausibilitätsprüfungen und einfaches Testen im Groben angenähert werden. Um das Optimum für diese Parameter zu bestimmen, müsste das Ergebnis bekannt sein. Da sich die groben Strukturen des menschlichen Gehirns zwischen den Individuen nicht zu stark unterscheiden, ist zu erwarten, dass ein optimierter Satz an Parametern auch bei anderen Individuen gute Ergebnisse liefert. Dies wird in dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

Die Verifizierung von Methoden zur Nervenbahnrekonstruktion ist ein schwieriges Problem. Es konnte aber gezeigt werden, dass die hier vorgestellte Methode in simulierten Phantomen die korrekten Verläufe rekonstruieren konnte. Ebenfalls wurden *in vivo* bekannte Nervenbahnen mit Hilfe des Point-Tracking Verfahrens identifiziert. Aufgrund der hohen Anzahl von Freiheitsgraden muss die Stabilität der Methode gegenüber numerischem Rauschen allerdings noch genauer evaluiert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, durch einen punktprozessbasierten Ansatz Nervenbahnen auch in Regionen komplexer Kreuzungen zu rekonstruieren. Die vorgestellte Methode kann, wie bereits oben diskutiert, in einigen Bereichen noch verbessert und optimiert werden. Das bei dieser Version der Methode verwendete Vorwissen über die Faserverläufe entspricht in etwa dem gleichen Vorwissen, das bei der FACT Methode verwendet wurde. Aufgrund der verwendeten Metropolis-Hastings Methode zur Maximierung der A-Posteriori Wahrscheinlichkeit können weitere Nebenbedingungen sehr flexibel eingebunden werden, was zu noch stabileren Ergebnissen führen sollte.

Kapitel 6

Verknüpfte Wahrscheinlichkeitskarten basierend auf DTI

In vielen Studien ist es notwendig, eine Verbindung zwischen zwei Arealen zu quantifizieren, um einen Vergleich zwischen Gruppen zu ermöglichen. Die Parameterisierung von Faserverläufen, die durch die im letzten Kapitel vorgestellten Methoden rekonstruierten wurden, wäre umständlich und Rechenzeit intensiv. Die in Kapitel 3.3.2 eingeführten Wahrscheinlichkeitskarten stellen demgegenüber eine direktere Methode zur Quantifizierung dar. Die damit bestimmten Wahrscheinlichkeiten beschreiben die Sicherheit einer direkten Verbindung zu einem definierten Seedpunkt. Ein bestimmter Nervenstrang, der definiert ist durch die Areale, die er verbindet, lässt sich mit dieser Methode nur schwer isolieren. Das in [Hagmann u. a. 2003] beschriebene Verfahren (siehe Kapitel 3.3) ermöglicht zwar, mehrere ROIs auf die Trajektorien anzuwenden. Doch ist diese Methode sehr rechenaufwendig, da nur Trajektorien gezählt werden dürfen, die ihr Ziel auch erreichen. In diesem Kapitel wird ein effizientes Verfahren vorgestellt, das es mit Hilfe von *Random-Walk* basierten Methoden zur Berechnung von Wahrscheinlichkeitskarten ermöglicht, eine einzelne durch ihre Endpunkte spezifizierte Nervenbahn zu extrahieren. Die hier beschriebene Methode wurde bei der Tagung der ESMRMB-ISMRM in Berlin bereits vorgestellt [Kreher u. a. 2007b].

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels wird das Konzept dieser Methode erläutert. Im darauffolgenden Abschnitt wird auf die Realisierung dieses Verfahrens eingegangen. Anhand einer Simulation und der Extraktion der Sehbahn wird die hier vorgestellte Methode validiert. Dieses Kapitel schließt danach mit einer Diskussion des Verfahrens und der Ergebnisse ab.

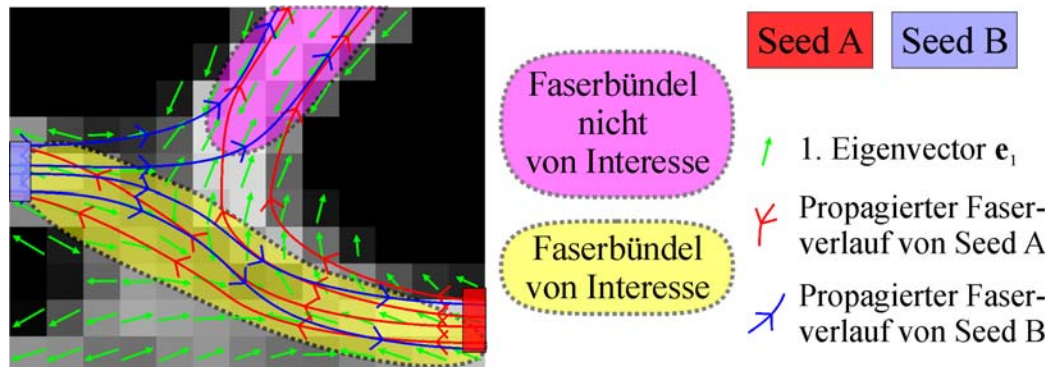


Abbildung 6.1: Schematische Darstellung von propagierten Trajektorien. Die Eigenvektoren \mathbf{e}_1 sind grün auf dem Ausschnitt einer FA-Karte dargestellt. Das zu extrahierende Faserbündel verläuft vom roten Seed A zum blauen Seed B und ist gelb unterlegt (verbindende Faserkonfiguration). Zusätzlich verlaufen Fasern entlang des magenta eingefärbten Bereichs, der kein Teil des gesuchten Faserbündels ist (vereinigende Faserkonfiguration). Auch hier sind die Verbindungswahrscheinlichkeiten zu Seed A und Seed B hoch.

6.1 Konzept der verknüpften Wahrscheinlichkeitskarten

Um die durch zwei Punkte (Seeds) definierte Nervenbahn zu extrahieren, wird für jeden Seed jeweils eine Wahrscheinlichkeitskarte erstellt. Durch die Multiplikation der Karten ergibt sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein Punkt mit beiden Seedregionen verbunden ist. Diese Methode zeichnet sich als sehr unspezifisch aus, um die die beiden Seedregionen verbindende Bahn zu isolieren. Ein Beispiel hierfür ist in Abb. 6.1 schematisch dargestellt. In dem Bereich, wo die propagierten Fasern von Seed A und B gegeneinander laufen, befindet sich eine **verbindende Faserkonfiguration**. Hingegen, befinden sich in den Bereich, wo die Trajektorien in die gleiche Richtung verlaufen, eine **vereinigende Faserkonfiguration**. Beide Bereiche zeichnen sich durch eine hohe Besucherhäufigkeit für beide Seedpunkte aus, aber nur der Bereich mit einem hohen Anteil an verbindenden Faserkonfigurationen kann Teil der verbindenden Nervenbahn sein. Die Häufigkeit von verbindenden Faserkonfigurationen wird im Folgenden als Kriterium verwendet, um die gesuchte Bahn zu isolieren.

Die Verteilung der Wahrscheinlichkeitskarten wird für jede Seedregion separat berechnet. Daher können die propagierten Trajektorien im Einzelnen nicht direkt miteinander verglichen werden. Der im Folgenden vorgestellte

Ansatz verwendet den Eigenvektor $\mathbf{e}_1(\mathbf{x})$ als Referenz. Dies liegt nahe, da die zugrunde liegenden Fasern in den meisten Fällen einen flachen Winkel zu $\mathbf{e}_1(\mathbf{x})$ haben. Das Vorzeichen der Eigenvektoren hat zwar keine physikalische Bedeutung, ändert sich aber während der Berechnung der Karten nicht und kann daher als Referenzrichtung dienen (siehe Abb. 6.1)

Als Kriterium, ob es sich um eine verbindende oder vereinigende Faserkonfiguration handelt, bietet sich der Vergleich des Vorzeichens des Skalarproduktes zwischen der Referenzrichtung und der propagierten Richtung an. Bei einer verbindenden Faserkonfiguration haben die von Seed A und Seed B propagierten Verläufe unterschiedliche Vorzeichen, da sie gegeneinander verlaufen. Hingegen sind bei einer vereinigenden Faserkonfiguration die Vorzeichen gleich, da die Verläufe in der gleichen Richtung verlaufen.

Im Gegensatz zu den üblichen *Random-Walk* basierten Algorithmen existieren hier zwei Zähler pro Voxel $n^+(\mathbf{x})$ und $n^-(\mathbf{x})$. Verläuft eine durch das Tensorfeld propagierte Trajektorie im Voxel \mathbf{x} in Richtung von $\mathbf{e}_1(\mathbf{x})$, dann wird $n^+(\mathbf{x})$ erhöht, ansonsten $n^-(\mathbf{x})$. Durch einfache Verrechnung der Karten mit unterschiedlichen Seeds werden zwei voneinander unabhängige Werte gewonnen: Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Punkt mit beiden Seeds verbunden ist und die Wahrscheinlichkeit, dass ein Punkt eine verbindende bzw. vereinigende Faserkonfiguration enthält. Diese beiden Informationsmodalitäten werden empirisch miteinander verrechnet.

6.2 Methodik

In diesem Abschnitt wird die Umsetzung des oben dargestellten Konzeptes beschrieben. Dabei geht der erste Teil auf den verwendeten *Random-Walk* Algorithmus ein. Dieser berechnet eine zwei-komponentige Wahrscheinlichkeitskarte für einen einzelnen Seedpunkt. Zur Extraktion der verbindenden Nervenbahnen müssen zwei solcher Karten mit unterschiedlichen Seedpunkten miteinander kombiniert werden. Mit dem Kombinieren der Karten beschäftigt sich der zweite Teil dieses Abschnittes.

6.2.1 Erweiterter *Random-Walk* Algorithmus

Der im Folgenden verwendete Algorithmus zur Berechnung von Wahrscheinlichkeitskarten wurde vom FACT-Algorithmus abgeleitet (siehe Kapitel 3.3.1) und basiert auf einem ähnlichen Prinzip wie der PICO-Algorithmus (siehe Kapitel 3.3.2). Der Ablauf der Methode ist in Abb. 6.2 schematisch dar-

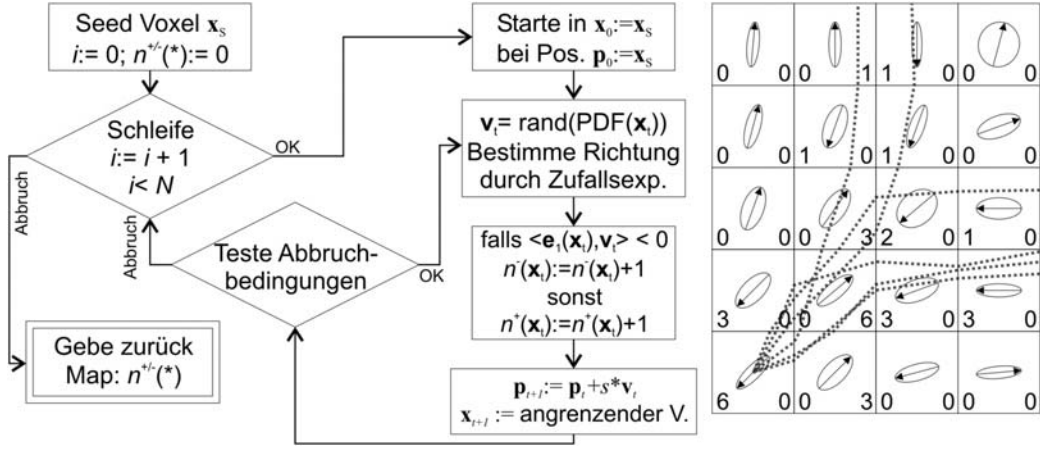


Abbildung 6.2: Flussdiagramm (links) und Beispiel (rechts) des verwendeten Random-Walk Algorithmus. Die im Beispiel dargestellten Ellipsen entsprechen der Diffusionsverteilung und die Pfeile der Richtung des ersten Eigenvektors \mathbf{e}_1 . Die gestrichelten Linien beschreiben Instanzen der durch das Tensorfeld propagierten Trajektorien. Die daraus resultierenden Werte für die Zähler n^- bzw. n^+ sind für jedes Voxel links bzw. rechts vermerkt.

gestellt. Jedes Voxel enthält zwei Zähler $n^+(\mathbf{x})$ und $n^-(\mathbf{x})$, die zu Beginn mit 0 initialisiert werden. Der Algorithmus setzt sich aus zwei Schleifen zusammen. Die äußere Schleife bestimmt bei diesem *Monte-Carlo* Ansatz die Anzahl der Wiederholungen. Die innere Schleife ist eine modifizierte Version des FACT-Algorithmus (siehe Kapitel 3.3.1). Im Gegensatz zur klassischen FACT Methode werden nicht die resultierenden Polygone gespeichert, sondern die Zähler inkrementiert, um die Anzahl der Besuche zu erhalten. Analog zur PICO Methode wird die Laufrichtung im aktuellen Voxel durch ein Zufallsexperiment mit Normalverteilung $\mathfrak{N}(0, \sigma)$ bestimmt. Dabei wird die Standardabweichung σ auf die durch einen Exponenten q geschärften Eigenwerte des Diffusionstensors gesetzt. Die Eigenvektoren bilden eine Rotationsmatrix, die den generierten Vektor vom Koordinatensystem des Tensors in das des Datensatzes rotiert:

$$\mathbf{v}_t(\mathbf{x}_t) = (\mathbf{e}_1(\mathbf{x}_t); \mathbf{e}_2(\mathbf{x}_t); \mathbf{e}_3(\mathbf{x}_t)) \begin{pmatrix} \mathfrak{N}(0, \lambda_1(\mathbf{x}_t)^q) \\ \mathfrak{N}(0, \lambda_2(\mathbf{x}_t)^q) \\ \mathfrak{N}(0, \lambda_3(\mathbf{x}_t)^q) \end{pmatrix} \quad (6.1)$$

In jedem besuchten Voxel \mathbf{x}_t wird der Zähler $n^+(\mathbf{x}_t)$ um eins erhöht, falls das Skalarprodukt zwischen Eigenvektor und Laufrichtung positiv ist, andernfalls der Zähler $n^-(\mathbf{x}_t)$. Die innere Schleife wird abgebrochen, wenn die Maske, die die weiße Gehirnsubstanz definiert, verlassen wird oder die maximale Anzahl

von Schritten erreicht wurde.

Die Karten können durch die Division durch die Gesamtzahl an propagierten Trajektorien N normalisiert werden. Daraus ergeben sich die folgenden Möglichkeiten:

$$p^+ = n^+/N \quad (6.2)$$

$$p^- = n^-/N \quad (6.3)$$

$$p = (n^+ + n^-)/N \quad (6.4)$$

Dabei entspricht p^+ bzw. p^- der Häufigkeit eines Besuchs in bzw. gegen die Richtung des Eigenvektors. Hingegen beschreibt p die Häufigkeit der Besuche unabhängig von den Eigenvektoren.

6.2.2 Verknüpfung der Karten

Im Folgenden werden Karten oder Variablen, die sich auf eine Seedregion beziehen (z.B. Seed A oder B) mit dem tief gestellten Seed Namen referenziert. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Punkt sowohl mit dem Seed A als auch mit dem Seed B verbunden ist, wird wie folgt berechnet:

$$p_{A,B}(\mathbf{x}) = p_A(\mathbf{x})p_B(\mathbf{x}) \quad (6.5)$$

$$= \frac{(n_A^-(\mathbf{x}) + n_A^+(\mathbf{x}))(n_B^+(\mathbf{x}) + n_B^-(\mathbf{x}))}{N_A N_B} \quad (6.6)$$

Aufgrund der Addition von n^+ und n^- ist dieses Produkt unabhängig von den Eigenvektoren und trennt nicht zwischen verbindender und vereinigender Faserkonfiguration. Diese Art der Verknüpfung wird im Folgenden als **einfache Multiplikation** bezeichnet.

Die Wahrscheinlichkeit für eine Seed A und B verbindende Faserkonfiguration im Voxel \mathbf{x} bezüglich des Eigenvektors \mathbf{e}_1 wird mit der folgenden Formel berechnet:

$$f_{A,B}^{con}(\mathbf{x}) = \frac{n_A^-(\mathbf{x}) n_B^+(\mathbf{x}) + n_A^+(\mathbf{x}) n_B^-(\mathbf{x})}{(n_A^-(\mathbf{x}) + n_A^+(\mathbf{x}))(n_B^+(\mathbf{x}) + n_B^-(\mathbf{x}))} \quad (6.7)$$

Die Wahrscheinlichkeit einer verbindenden Faserkonfiguration $f_{A,B}^{con}$ ist unabhängig von der Verbindungswahrscheinlichkeit $p_{A,B}$, da N_A und N_B nicht in die Berechnung mit einfließen. Durch eine empirisch gewählte Funktion wird mit Hilfe dieser neuen Informationsmodalität eine Sicherheit für eine zugrunde liegende verbindende Faserkonfiguration definiert:

$$\hat{p}_{A,B}^{con}(\mathbf{x}) = 1 - \frac{1}{\exp((f_{A,B}^{con}(\mathbf{x}) - 0.5)/c) + 1} \quad (6.8)$$

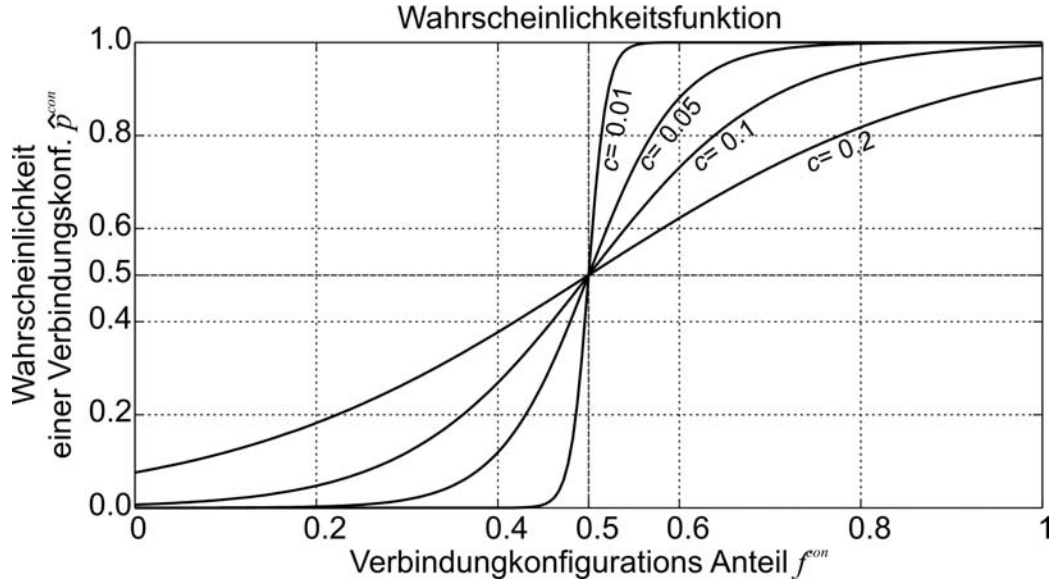


Abbildung 6.3: Empirische Funktion zur Berechnung der Sicherheit einer Verbindung. Diese ist an der Stelle 0.5 punktsymmetrisch und strebt mit $c \rightarrow 0$ gegen eine Sprungfunktion.

Die Konstante c beeinflusst die Form der Funktion. Für $c \rightarrow 0$ nähert diese sich einer Sprungfunktion an, die für $f_{A,B}^{con} > 0.5$ den Wert 1 annimmt und sonst eine Sicherheit 0 zurückgibt (siehe Abb. 6.3). Die Sicherheit einer verbindenden Faserkonfiguration $\hat{p}_{A,B}^{con}$ und die Wahrscheinlichkeit einer Verbindung zu den beiden Seeds $p_{A,B}$ wird durch eine Multiplikation miteinander verknüpft:

$$\begin{aligned} p_{A,B}^{con}(\mathbf{x}) &= \hat{p}^{con}(\mathbf{x}) p_{A,B}(\mathbf{x}) \\ p_{A,B}^{merg}(\mathbf{x}) &= (1 - \hat{p}^{con}(\mathbf{x})) p_{A,B}(\mathbf{x}) \end{aligned} \quad (6.9)$$

$p_{A,B}^{con}(\mathbf{x})$ entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass eine Verbindung der Seed Regionen zum Voxel (\mathbf{x}) existiert und dass eine die Seeds verbindende Faserkonfiguration vorliegt. Diese Art der Verknüpfung wird im Folgenden als '**Connection-Weighted**' Multiplikation bezeichnet. Im Gegensatz dazu beinhaltet $p_{AB}^{merg}(\mathbf{x})$ die Wahrscheinlichkeit, dass eine von den Seeds ausgehende vereinigende Fasernkonfiguration vorliegt. Diese Verknüpfung wird im Folgenden als '**Merged-Weighted**' Multiplikation bezeichnet.

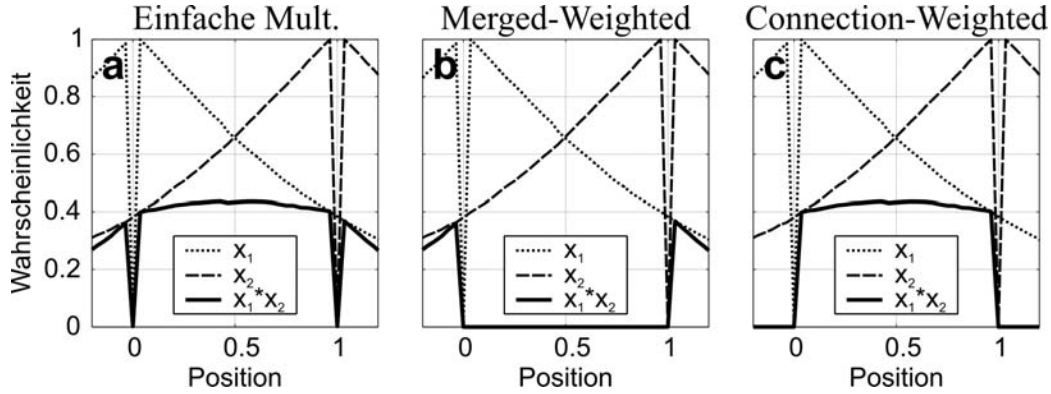


Abbildung 6.4: Wahrscheinlichkeitsverläufe des erweiterten *Random-Walk* Algorithmus in Abhängigkeit der Position. Seed x_0 bzw. x_1 befindet sich an der Position 0 bzw. 1. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbindung zu einem Seed ist in allen drei Plots für den Seed x_0 gepunktet und für den Seed x_1 gestrichelt dargestellt. Plot **a**: Einfache Multiplikation. Plot **b**: Merge-Weighted Multiplikation. Plot **c**: Connection-Weighted.

6.3 Verifizierung der Methode

Die Richtigkeit und Leistung der hier vorgestellten Methode wird in diesem Abschnitt beispielhaft an einem simulierten und einem *in vivo* Datensatz gezeigt. Im ersten Teil dieses Abschnittes bestätigt der Verlauf der Wahrscheinlichkeit eines simulierten Phantoms die Richtigkeit der Methode. Im zweiten Teil wird die Leistung *in vivo* bei der Extraktion der Sehbahn gezeigt.

6.3.1 Verifizierung mit Hilfe einer Simulation

Zur Verifizierung und Untersuchung der Leistung wurde eine gerade Nervenbahn simuliert von 40 Voxeln Länge und 11 Voxeln Breite. Entlang der Nervenbahn wurde eine Diffusion von $1.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und in senkrechter Richtung eine von $0.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ simuliert. Zwei Seedpunkte x_0 und x_1 wurde an den Stellen (6, 6) und (34, 6) definiert. Der oben beschriebene erweiterte *Random-Walk* Algorithmus wurde für beide Seeds 1000 Mal wiederholt. Die maximale Anzahl von Schritten je Trajektorie wurde auf 100 gesetzt und die Tensoren wurden zur Berechnung der PDF mit dem Exponenten $q = 4$ geschärft. Bei der Kombination der beiden Karten wurde zur Berechnung der Sicherheit einer verbindenden Faserkonfiguration \hat{p}^{con} die Konstante c auf 0.05 gesetzt.

In Abb. 6.4 sind die verschiedenen Wahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit

der Position entlang des simulierten Faserverlaufes aufgetragen. Dabei entspricht die Position 0 dem Seed x_0 und 1 dem Seed x_1 . Zwischen den Seeds $x \in (0; 1)$ verlaufen die propagierten Trajektorien gegeneinander. In diesem Bereich sind die Verläufe der Einfachen und der Connection-Weighted Multiplikation praktisch identisch, während bei der Merged-Weighted Multiplikation die Wahrscheinlichkeit in diesem Bereich nahe Null ist. Hingegen sind die Verläufe der propagierten Trajektorie außerhalb des durch die Seeds definierten Bereiches $x \in (0; 1)$ gleichgerichtet. In diesem Bereich sind die Wahrscheinlichkeitsverläufe der Einfachen und der Merged-Weighted Multiplikation ähnlich und die Wahrscheinlichkeiten der Connection-Weighted Multiplikation nahe Null. Dies entspricht dem Erwarteten, da die x_0 mit x_1 verbindende Bahn sich zwischen den Punkten und nicht außerhalb befindet.

6.3.2 Verifizierung anhand der Sehbahn

Die Sehbahn verläuft vom Corpus Geniculatum Laterale (CGL) zum primären Visuellen Cortex (V1). Sowohl der CGL als auch der V1 lassen sich nur schwer allein durch den Kontrast der MR Bilder identifizieren. Aus diesem Grund sind die Seedregionen aus einem elektronischen Atlas entnommen. Dazu wird ein hochaufgelöster anatomischer Datensatz des Probanden mit Hilfe von SPM [Neuroscience 2005] auf das MNI Template normalisiert. Aus dem frei zugänglichen WFU PickAtlas Tool [Maldjian u. a. 2003] wurden die Masken für den CGL und V1 entnommen und in das DTI Koordinatensystem transformiert. Die verwendeten Messparameter sind tabellarisch im Anhang D.2 aufgelistet.

Da sich die extrahierten Masken ausschließlich in der grauen Gehirns substanz befinden, wurden sie in alle Richtungen um ein Voxel vergrößert. Diese vergrößerten Masken wurden als Seedregionen für den oben beschriebenen erweiterten *Random-Walk* Algorithmus verwendet. Ausgehend von jedem Seed-voxel wurden 10^5 Verläufe durch das Tensorfeld propagiert. Jede Trajektorie wurde spätestens nach 150 besuchten Voxeln abgebrochen. Der Exponent q zur Schärfung der PDF wurde auf 4 gesetzt und zur Kombination der beiden Karten wurde der Konstante c ein Wert von 0.05 zugewiesen.

Abb. 6.5 zeigt die vom WFU PickAtlas Tool extrahierten Masken für den CGL und V1 und die resultierenden Wahrscheinlichkeitskarten p_{CGL} und p_{V1} in einer logarithmischen Farbskala. Entlang der Sehbahn sind bei beiden Karten höhere Wahrscheinlichkeiten zu finden. Zusätzlich zeichnen sich auch andere Bereiche durch hohe Wahrscheinlichkeiten aus, so dass die Sehbahn nicht eindeutig zu identifizieren ist.

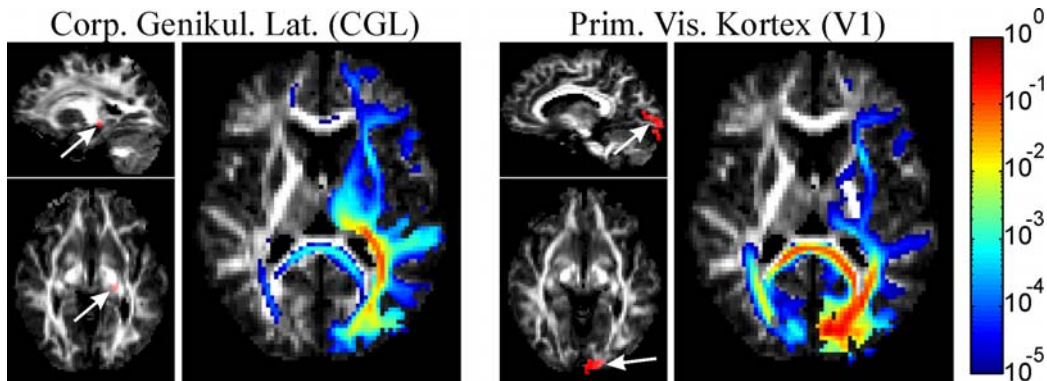


Abbildung 6.5: Verwendete Seedregionen und die entsprechenden konventionellen Wahrscheinlichkeitskarten für den CGL und den V1. Die Seedregionen sind in rot in sagittaler und axialer Ansicht dargestellt. Die resultierenden nicht kombinierten Wahrscheinlichkeitskarten sind in einer logarithmischen Farbskala farblich kodiert.

In Abb. 6.6 sind die Ergebnisse der kombinierten Karten dargestellt. Die Wahrscheinlichkeiten sind in allen drei Karten gleich skaliert und in einer logarithmischer Farbskala dargestellt. Abb. 6.6 **a** zeigt das Ergebnis einer einfachen Multiplikation. Verglichen zu Abb. 6.5 ist der Verlauf der Sehbahn leichter zu erkennen. Allerdings zeichnen sich auch frontale und laterale Bereiche, sowie das Splenium durch höhere Wahrscheinlichkeitswerte aus, obwohl sie nicht Teil der Sehbahn sind. Diese Bereiche sind bei der 'Connection-Weighted' Multiplikation in Bild **c** stark unterdrückt. Die Wahrscheinlichkeiten im Bereich der Sehbahn sind ausgehend von der einfachen Multiplikation weitestgehend erhalten. Die 'Merged-Weighted' Multiplikation in Bild **b** entspricht der Differenz zwischen Bild **a** und **c**.

6.4 Diskussion

In diesem Kapitel wurde eine Methode zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmter Nervenstrang durch ein Voxel verläuft, vorgestellt. Der Nervenstrang wird bei dieser Methode durch die zwei Areale definiert, die er verbindet. Dabei dient der Eigenvektor \mathbf{e}_1 als Referenz zur Trennung zwischen verbundenen oder vereinigten Faserkonfigurationen. Die Richtigkeit und Leistung dieser Methode wurde in einer Simulation und am Beispiel der Sehbahn *in vivo* gezeigt.

In den meisten Fällen ist der Eigenvektor \mathbf{e}_1 eine gute Referenz, da

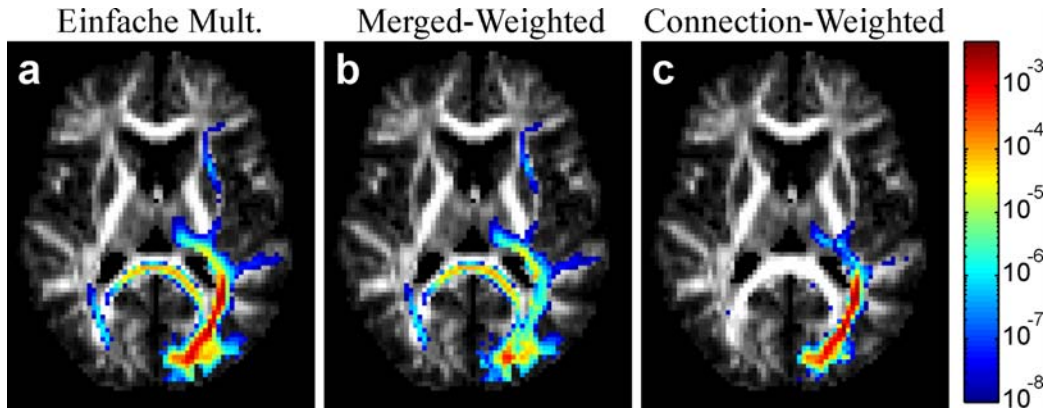


Abbildung 6.6: Ergebnisse der Kombination von Wahrscheinlichkeitskarten. Bild **a**: Einfache Multiplikation $p_{A,B}$. Bild **b**: 'Merged-Weighted' Multiplikation ($p_{A,B}^{mer}$). Bild **d**: 'Connection-Weighted' Multiplikation ($p_{A,B}^{con}$). Um die Wahrscheinlichkeiten vergleichbar zu machen, sind alle drei gleich skaliert und in einer logarithmischen Farbskala farblich dargestellt.

die meisten propagierten Verläufe mit kleinem Winkel zur Hauptachse des Tensors verlaufen. Mit abnehmender Anisotropie nimmt allerdings auch die Wahrscheinlichkeit für einen Verlauf senkrecht zur Hauptachse zu. Da das Ergebnis des Skalarprodukts zwischen Verlauf und Eigenvektor in diesen Fällen nahe Null liegt nimmt die Güte des verwendeten Kriteriums ab. Im Extremfall liegt der Eigenvektor senkrecht zu den propagierten Bahnen. Dann führen im Mittel gleich viele propagierte Trajektorien zu einem positiven wie zu einem negativen Ergebnis des Skalarprodukts. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um die Auswirkung auf die Wahrscheinlichkeitskarten zu quantifizieren.

Ein weiterhin offenes Problem ist die Distanzabhängigkeit aufgrund der verwendeten Methode. In Abb. 6.4 ist ersichtlich, dass sich durch die Multiplikation der Wahrscheinlichkeiten das Maximum in der Mitte der beiden Seedregionen befindet und stark abgeflacht ist. Damit sind die Karten besser an die üblichen Anforderungen angepasst. Die Wahrscheinlichkeiten sind dadurch zwar entlang der rekonstruierten Bahn abgeschwächt, doch eine echte Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit einer Bahn ist nach wie vor ungeklärt. So ist der Vergleich zwischen unterschiedlichen Bahnen nicht möglich, da kurze Bahnen aufgrund der Methode höhere Wahrscheinlichkeiten haben als lange Bahnen. Daher dürfen die bestimmten Wahrscheinlichkeiten nur als relative Werte innerhalb einer Karte angesehen werden. Eine absolute Quantifizierung liegt außerhalb des Themenbereichs dieser Arbeit und wird hier nicht weiter verfolgt.

Im Gegensatz zu den in Kapitel 3.3.1 eingeführten *streamline* basierten Methoden werden bei diesem Ansatz ausschließlich Faserbündel erkannt, die zwischen den Seedregionen liegen. Allerdings sind die meisten verfügbaren Landmarken im Gehirn bezüglich des Kortex definiert oder lassen sich mittels fMRI im Kortex extrahieren. Daher ist dies für viele Anwendungen keine Einschränkung.

Der in diesem Kapitel verwendete *Random-Walk* Algorithmus ist nicht 'state of the art'. Wie in Kapitel 3.3.2 eingeführt, existieren Methoden mit verbesserten PDF und *Random-Walks* fester Schrittlänge, was eventuell zu verbesserten Ergebnissen führen kann. Ziel dieses Teils der Arbeit ist hingegen die Verknüpfung von Wahrscheinlichkeitskarten und sollte sich im Allgemeinen auf die meisten *Random-Walk* basierten Methoden übertragen lassen.

Die vorgestellte Methode zeigte in einer kleinen hier nicht aufgeführten Studie von neun Patienten eine hohe Robustheit beim Identifizieren der Sehbahnen. Bei acht Patienten konnte nach der Beurteilung einer Neuroradiologin die Sehbahn korrekt identifiziert werden [Mader u. a. 2007]. Nur bei einem Patienten schlug das Verfahren fehl. Dies konnte auf eine schlechte Normalisierung der Daten auf das MNI-Template zurückgeführt werden. Es sind allerdings noch weitere Studien notwendig, um die Leistung bei verschiedenen Bahnen zu testen.

Kapitel 7

Die DTI&Fiber Toolbox

Ziel der Arbeit war zusätzlich zur Entwicklung von neuen Methoden auch deren Verifizierung anhand von Probanden und letztendlich auch Patientenstudien. Hierzu ist es notwendig, dem klinischen Personal entsprechende Werkzeuge zur Verfügung zu stellen, die ein einfaches Arbeiten erlauben. Aufgrund der recht starken Entwicklung im Bereich der Algorithmen galt als Nebenbedingung, diese Werkzeuge modular aufzubauen, um neue Erkenntnisse und Methoden einfach implementieren zu können.

Es wurde eine Toolbox unter MATLAB [MathWorks 2007] entwickelt, die es ohne detailliertes Vorwissen ermöglicht, die entwickelten Methoden interaktiv zu verwenden. Dieses als 'DTI&Fiber Toolbox' benannte Programmpaket wurde auf der Jahrestagung der ISMRM vorgestellt [Kreher u. a. 2006] und wird mittlerweile in über 25 Instituten und Forschungseinrichtungen verwendet. Es umfasst im Wesentlichen die folgenden Funktionalitäten:

- Berechnung der Diffusionstensoren.
- Berechnung von Faserverläufen durch die FACT-Methode.
- Berechnung von Verbindungswahrscheinlichkeiten.
- Import- und Exportfunktionen zwischen verschiedenen Datenformaten.
- Definition von ROIs.
- Darstellung der verschiedenen Datenmodalitäten (FA-Index, \overline{ADC} , etc.).
- Statistische Auswertung von Metriken und Nervenbahnen und Protokollierung in einer Textdatei.
- Protokollierung von Bildern in einer Postscript-Datei.
- Darstellung der Nervenbahnen in 3D.

Eine detaillierte Beschreibung der Toolbox in Form des auf der ISMRM vorgestellten Posters ist im Anhang B zu finden. Außerdem sei auf die Homepage <http://www.mr.uniklinikum-freiburg.de> oder auf das auf Anfrage erhältliche Manual verwiesen (email: DTI-FiberTools.MR@uniklinik-freiburg.de).

Kapitel 8

Zusammenfassung und Ausblick

Die diffusionsgewichtete MRT ist eine nicht-invasive Bildgebungsmodalität und ermöglicht darüber hinaus die Rekonstruktion von Nervenbahnen, was neue Forschungsfelder und Anwendungen eröffnet. Potentielle klinische Einsatzbereiche sind die Entwicklung embryonaler Nervenbahnen, die Reorganisation von zerstörtem neuronalen Gewebe nach Schlaganfällen oder die Planung von Operationen am Gehirn, bei denen eine vorherige Bestimmung der Faserverläufe mittels Navigationssystemen erfolgen soll. Auf diese Weise kann die Gefahr post-operativer Ausfallerscheinungen reduziert werden.

Da die Faserverläufe indirekt über die Anisotropie der gemessenen Diffusion bestimmt werden, sind die daraus extrahierten Informationen häufig nicht eindeutig und die herangezogenen Modelle sehr komplex. Erschwerend kommt hinzu, dass aufgrund der geringen Ortsauflösung der MRT-Messungen Partialvolumeneffekte auftreten können. Dann sind besonders in Regionen sich kreuzender Fasern die DTI-basierten Methoden unzureichend, was zu der Rekonstruktion falscher Ergebnisse führen kann.

Dieses essentielle Problem wurde als Kernpunkt der Arbeit aufgegriffen. Es wurde eine Methode entwickelt, die Kreuzungsregionen von Fasern durch das Anfitten eines drei-komponentigen MDT-Modells erkennt und so die Richtungen von zwei sich kreuzenden Fasern bestimmt. Eine dedizierte Anpassung des FACT Algorithmus' erlaubt die durch die MDT/SDT-Methode extrahierten Informationen in die Nervenbahnrekonstruktion einfließen zu lassen. Dabei wurde zwischen X- und Y-Kreuzungskonfiguration anhand eines Winkelkriteriums unterschieden und alle möglichen Pfade in Form von Polygonen bestimmt. Diese Methode ist aufgrund numerischer Instabilität auf maximal zwei extrahierte Faserrichtungen pro Voxel beschränkt.

Die auf markierten Punktprozessen basierende Point-Tracking Methode

erweitert das MDT-Modell und unterstützt dabei eine beliebige Anzahl von Faserrichtungen pro Voxel. Der grundlegende Unterschied zu bereits publizierten Methoden besteht darin, dass dieses neuartige Verfahren simultan die sphärische Diffusionsverteilung und die Rekonstruktion der Nervenbahnverläufe modelliert. Dadurch fließen zusätzliche Nachbarschaftsinformationen mit in den Fit ein, die dessen Stabilität verbessern. Dieses neue Verfahren approximiert die Trajektorien durch aneinander gereihte Zylinder. Dabei simuliert jeder Zylinder in Abhängigkeit seines Volumens und seiner Orientierung eine Tensorkomponente des MDT-Modells. Hierdurch passt dieses adaptive MDT-Modell seine Komplexität den jeweiligen Gegebenheiten an, so dass die Gesamtheit des diffusionsgewichteten Signals simuliert werden kann. Dies eröffnet die zusätzliche Möglichkeit, weitere für die Messsequenz typische Eigenschaften - wie beispielsweise die PDF - mit in die Simulation einfließen zu lassen. Das Point-Tracking Verfahren zeichnet sich durch eine hohe Flexibilität aus, Vorwissen während der Rekonstruktionsphase zu integrieren. Dies liegt in dem verwendeten Verfahren zur Maximierung der A-Posteriori Wahrscheinlichkeit begründet. Um die Ergebnisse der entwickelten Methoden mit anderen existierenden Verfahren vergleichbar zu machen, wurden die A-Priori definierten Eigenschaften einfach gehalten. Grundsätzlich kann die Berücksichtigung von Vorwissen auf mehreren Ebenen verlaufen. Zum einen kann innerhalb eines Voxels die Verteilung der Richtungen der Zylinder bewertet werden oder zum anderen die rekonstruierten Verläufe als Ganzes betrachtet und bewertet werden. Dazu ist auch die Verwendung von elektronischen Atlanten über die Anatomie der Nervenbahnen vorstellbar. Die sich daraus ergebenden Verfeinerungen wurden im Rahmen dieser Arbeit nur ansatzweise untersucht.

Neben der Rekonstruktion von Nervenbahnen ist es besonders in klinischen Studien häufig erforderlich, die Verbindung von Arealen zu quantifizieren. Hierzu wurde eine effiziente DTI-basierte Methode vorgestellt, die Wahrscheinlichkeitskarten zur Beschreibung von neuronalen Verbindungen berechnet. Herkömmlich berechnete Wahrscheinlichkeiten beschreiben voxelweise die Sicherheit einer direkten neuronalen Verbindung zu einem Seedpunkt. Demgegenüber können durch das in dieser Arbeit entwickelte Verfahren zur Kombination zweier Wahrscheinlichkeitskarten mit unterschiedlichen Seedpunkten voxelweise zwei unabhängige Informationsmodalitäten gewonnen werden: Die Sicherheit einer Verbindung zu beiden Seedpunkten und der Anteil von verbindenden Faserkonfigurationen. Damit lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Voxel Teile der Bahn enthält, die die beide Seedpunkte verbindet. Diese Methode verursacht in Bereichen von sich kreuzenden Fasern Fehler, zeigt aber in der Praxis gute Ergebnisse bei deutlich

ausgeprägten Nervenbahnen aufgrund der starken Beschränkung durch die beiden Seedpunkte. Die mit diesem Verfahren bestimmten Karten hängen allerdings auch von immanenten Parametern wie der Distanz zwischen den beiden Seedpunkten ab. Demzufolge sind einzelne Werte nicht zwischen unterschiedlichen Nervenbahnen vergleichbar. Allerdings lassen sich mit dem Verfahren longitudinale Studien durchführen, wie zum Beispiel über die Entwicklung der Integrität und Plastizität von Nervenbahnen.

Zusätzlich zu den methodischen Entwicklungen und Verbesserungen in dieser Arbeit wurde ein graphisch basiertes Programmpaket entwickelt, um die erarbeiteten Methoden direkt in klinischen Studien testen und validieren zu können. Ein besonderer Augenmerk beim Aufbau des Programmpakets lag dabei neben der Funktionalität auf der Anwenderfreundlichkeit, welches die Methoden dem medizinischen Personal leicht zugänglich macht.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Rekonstruktion von Nervenbahnen auf der Basis nicht-invasiver diffusionsgewichteter MRT-Messungen ein Gros an neuen Möglichkeiten und Einsatzgebieten in klinischen Disziplinen bietet. Die in dem vorliegenden Manuskript erarbeiteten Methoden und Programme repräsentieren einen signifikanten Beitrag zu einem neuartigen Werkzeug, welches sich aufgrund seines hohen Potentials zunehmend auch in der klinischen Routine etabliert.

Anhang A

Definitionen zur Wahrscheinlichkeitstheorie

A.1 Bayessche Statistik

Der Satz von Bayes, benannt nach dem Mathematiker Thomas Bayes (†1761), beschreibt die Zusammenhänge der bedingten Wahrscheinlichkeiten. Die Bayessche Statistik bilden seit 1950 eine zentrale Rolle und ist das Fundament für viele Bereiche der Datenanalyse. Die zentrale Aussage beschreibt den folgenden Zusammenhang von bedingten Wahrscheinlichkeiten:

$$P(H_0|E) = \frac{P(E|H_0)P(H_0)}{P(E)} \quad (\text{A.1})$$

Dieser Zusammenhang wird in der Bayesschen Statistik wie folgt interpretiert:

- H_0 entspricht der Hypothese der sogenannten *Nullhypothese*, die bestimmt wurde bevor der Nachweis E erbracht worden ist.
- $P(H_0)$ spiegelt den 'Glauben' an H_0 wieder und wird häufig als *A-Priori-Wahrscheinlichkeit* bezeichnet.
- $P(E|H_0)$ ist die bedingte Wahrscheinlichkeit für den Nachweis E unter der Voraussetzung, dass die Hypothese H_0 wahr ist. Wird dieser Term als Funktion interpretiert, mit gegebenen E und gesuchter Hypothese H_0 , dann bezeichnet man ihn auch häufig als *Likelihoodfunktion*.
- $P(E)$ ist die *marginale Wahrscheinlichkeit*, welche das Vertrauen an den Nachweis E unabhängig einer Hypothese beschreibt. Dieser Term ist meistens sehr schwer zu definieren und wird häufig als Normalisierungskonstante durch Integration bestimmt.

- $P(H_0|E)$ ist die bedingte Wahrscheinlichkeit für die Nullhypothese H_0 unter Berücksichtigung des Nachweises E . Sie wird häufig auch als *A-Posteriori-Wahrscheinlichkeit* bezeichnet.

Im Bereich der Datenanalyse entspricht der Nachweise den gemessenen Daten \mathbf{y} . Häufiges Ziel ist es die gemessenen Daten durch Modelle H oder Modellkonfigurationen $H(\theta)$ (die Hypothesen) best möglichst zu erklären. Die A-Posteriori-Wahrscheinlichkeit $P(\theta|\mathbf{y})$ bezüglich des Modells $H(\theta)$ beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass das Modell H mit den Parametern θ die Zusammenhänge richtig beschreibt, unter der Voraussetzung der gemessenen Daten \mathbf{y} . Um das Modell $H(\theta)$ zu finden, das die gemessenen Daten \mathbf{y} entsprechend der A-Posteriori Wahrscheinlichkeit am besten beschreibt muss $P(\theta|\mathbf{y})$ maximiert werden.

In auf der Bayesischen Statistik basierenden Anwendung ist die Likelihoodfunktion $P(\mathbf{y}|\theta)$ aus dem Fehler zwischen dem Modell $H(\theta)$ und den Daten \mathbf{y} abgeleitet. Dem gegenüber bewertet die A-Priori-Wahrscheinlichkeit das Modell $H(\theta)$ unabhängig von den gemessenen Daten. In dieser Verteilung wird das Vorwissen eingebracht. Um zu der A-Posteriori-Wahrscheinlichkeit zu gelangen müsste prinzipiell noch die marginale Wahrscheinlichkeit $P(\mathbf{y})$ bestimmt werden. Diese hängt ausschließlich von den gemessenen Daten \mathbf{y} ab und ist in vielen Fällen schwierig abzuschätzen. Im Falle eines festen \mathbf{y} entspricht $P(\mathbf{y})$ der Normalisierungskonstante c mit $c = \int P(\mathbf{y}|\theta) P(\theta)d\theta$. Falls ausschließlich $P(\theta|\mathbf{y})$ in Abhängigkeit von θ mit festem \mathbf{y} maximiert werden soll, muss c nicht notwendigerweise bestimmt werden und es genügt die Maximierung der nicht-normalisierten A-Posteriori-Wahrscheinlichkeit.

Bei komplexen Modellen mit hoch-dimensionalen Parameterräumen ist eine deterministische Berechnung des globalen Maximums nicht möglich. Häufig und auch in der vorliegenden Arbeit werden dafür *Monte-Carlo* basierte Methoden verwendet, um eine gute Approximation der maximierenden Konfiguration zu erhalten.

A.2 Eine kurze Einführung in die Maßtheorie

Für eine ausführliche und gut beschriebene Einführung in die Maßtheorie sei auf das Buch [Halmos 1965] verwiesen.

A.2.1 Grundlegende Definitionen

Definition A.2.1. Sei K eine Menge und \mathcal{K} eine σ -Algebra auf K . Dann definiert das Tupel (K, \mathcal{K}) einen *meßbaren Raum* oder auch einen *Meßraum*.

Definition A.2.2. Sei (K, \mathcal{K}) ein meßbarer Raum. Eine Abbildung $\nu : \mathcal{K} \rightarrow \mathbb{R}_+$

definiert ein Maß auf K falls ν die folgenden Eigenschaften besitzt:

$$\begin{aligned} i) \quad & \nu(\emptyset) = 0 \\ ii) \quad & \nu\left(\bigcup_i A_i\right) = \sum_i \nu(A_i) \text{ für alle paarweise disjunkten } A_i \in \mathcal{K} \end{aligned}$$

Der Tupel (K, \mathcal{K}, ν) ist ein Maßraum genau dann wenn (K, \mathcal{K}) ein meßbarer Raum ist und ν ein Maß auf K definiert.

Definition A.2.3. Sei (Ω, \mathcal{F}) ein Meßraum und μ ein Maß auf Ω . μ ist ein *Wahrscheinlichkeitsmaß*, genau dann wenn gilt $\mu(\Omega) = 1$ und $\forall A \in \mathcal{F}$ ist $\mu(A) \geq 0$. Das Tupel $(\Omega, \mathcal{F}, \mu)$ heist *Wahrscheinlichkeitsraum*, genau dann wenn Ω eine Menge ist mit einer σ -Algebra \mathcal{F} und μ ein Wahrscheinlichkeitsmaß auf Ω definiert.

Definition A.2.4. Eine meßbare Abbildung X von einem Wahrscheinlichkeitsraum $(\Omega, \mathcal{F}, \mu)$ in einen meßbaren Raum (K, \mathcal{K}) heist *Zufallsvariable*. Die Zufallsvariable X induziert ein Wahrscheinlichkeitsmaß auf (K, \mathcal{K}) durch $P_X(A) := \mu(X^{-1}(A))$ für $A \in \mathcal{K}$. Dies wird in dieser Arbeit durch die übliche Kurzschreibweise $P[X]$ die durch die Zufallsvariable induzierte Verteilung auf K und durch $P[X = x]$ oder $P[X > x]$ die Wahrscheinlichkeit für das Erfüllen des Kriteriums beschrieben.

A.2.2 Der Satz von Radon-Nikodym

Die Wahrscheinlichkeitstheoretische Grundlage für die Einbeziehung von Nebenbedingungen bei Poisson-Punktprozessen bildet der Satz von Radon-Nikodym. Er beschreibt den Zusammenhang zweier Maße κ und μ , wobei κ absolut stetig gegenüber μ ist ($\kappa \ll \mu$). Im Folgenden werden die dazu notwendigen Definitionen und Zusammenhänge eingeführt.

Definition A.2.5. Seien μ und κ Maße auf einer σ -Algebra \mathcal{F} . Das Maß κ ist genau dann *absolut stetig* gegenüber μ (geschrieben: $\kappa \ll \mu$) wenn für alle $F \in \mathcal{F}$ gilt:

$$\mu(F) = 0 \implies \kappa(F) = 0 \tag{A.2}$$

Etwas unpräzise kann der Begriff der absoluten Stetigkeit gedeutet werden als: κ ist immer dann klein, wenn das dominierende Maß μ klein ist. In unserem Fall ist das dominierende Maß definiert durch die Poissonverteilung des zugrunde liegenden Punktprozesses. Durch das einbringen von Nebenbedingungen wird ein neues, relativ zu μ absolut stetiges Maß konstruiert. Dabei bleibt die Poissonverteilung das dominierende Maß.

Satz A.2.1. Sei $(\Omega, \mathcal{F}, \mu)$ ein σ -endlicher Maßraum und κ ein σ -endliches Maß auf \mathcal{F} , welches absolut stetig bezüglich μ ist. Dann existiert eine endliche meßbare Funktion f auf Ω , so dass für alle $F \in \mathcal{F}$ gilt:

$$\kappa(F) = \int_F f \, d\mu \quad \text{entspricht} \quad \frac{d\kappa}{d\mu} = f \quad (\text{A.3})$$

Um einer Verwirrung beim Studium weiterführender Literatur vorzubeugen sei noch bemerkt, dass $\kappa(F) = \int_F f \, d\mu$ gleichbedeutend ist mit $\kappa(F) = \int_F f(x) \, d\mu(x)$.

A.3 Einführung in die Markov-Ketten

Markov-Ketten sind stochastische Prozesse mit der Eigenschaft, dass die Wahrscheinlichkeit eines Folgezustand nur von einer begrenzten Vorgeschichte abhängig ist. Dieser Abschnitt gibt eine kurze Einführung in die zeitdiskreten Markov-Ketten mit einem diskreten und endlichen bzw. abzählbar unendlichen Zustandsraum.

Sei S ein endlicher oder abzählbar unendlicher Zustandsraum und $\{X^{(t)}\}_{t \in \mathbb{N}}$ eine Sequenz von Zufallsvariablen mit $t = 0, 1, 2, \dots$ und $X^{(t)} \in S$. Die Notation $X^{(t)} = x$ beschreibt eine Zufallsvariable, die den Zustand x zum Zeitpunkt t einnimmt. Eine vollständige Beschreibung der Wahrscheinlichkeit der Sequenz $X^{(0)}, \dots, X^{(n)}$ resultiert aus dem Produkt der bedingten Wahrscheinlichkeitsverteilungen jeder Zufallsvariable unter der Berücksichtigung ihrer gesamten Vorgeschichte:

$$P[X^{(0)} = x^{(0)}, \dots, X^{(n)} = x^{(n)}] = \quad (\text{A.4})$$

$$P[X^{(0)} = x^{(0)}] \times \prod_{i=1}^n P[X^{(i)} = x^{(i)} | X^{(0)} = x^{(0)}, \dots, X^{(i-1)} = x^{(i-1)}]$$

Wie bereits oben erwähnt haben Markov-Ketten die Eigenschaft, dass nur eine begrenzte Vorgeschichte das Folgeereignis beeinflusst.

Definition A.3.1. Ein stochastischer Prozess $\{X^{(t)}\}_{t=0,1,\dots}$ auf dem Wahrscheinlichkeitsraum (S, \mathcal{S}, P) mit dem Zustandsraum S und der Wahrscheinlichkeitsverteilung P ist eine *Markov-Kette*, genau dann wenn für alle Sequenzen $x^{(0)}, \dots, x^{(n)}$ und alle $0 < i \leq n$ gilt:

$$P[X^{(i)} = x^{(i)} | X^{(0)} = x^{(0)}, \dots, X^{(i-1)} = x^{(i-1)}] = P[X^{(i)} = x^{(i)} | X^{(i-1)} = x^{(i-1)}]$$

Häufig wird von *Markovprozessen* anstatt von Markov-Ketten gesprochen, falls der Zustandsraum kontinuierlicher Natur ist. In dieser Arbeit wird diese Unterscheidung allerdings nicht gemacht. Unter der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeitsverteilung des Prozesses über die Zeit konstant ist, vereinfacht sich die obige

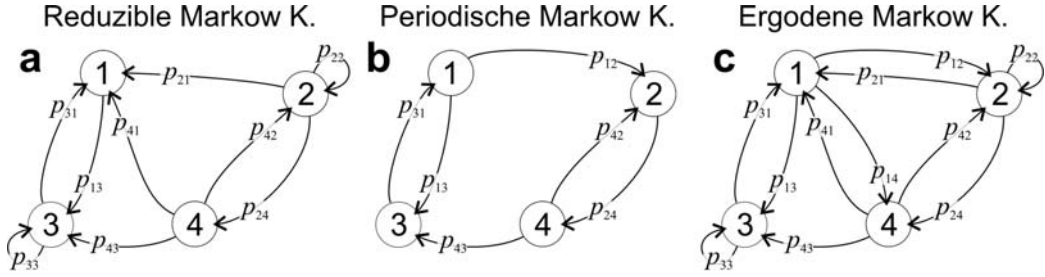


Abbildung A.1: Beispiele von Markov-Ketten als Graph dargestellt. Graph **a** entspricht einer reduzierten Markov-Kette. Ausgehend vom Zustand 1 und 3 können die Zustände 2 und 4 nicht erreicht werden. Graph **b** stellt eine Markov-Kette mit Periode zwei dar. Der Graph **c** beschreibt eine ergodene (irreduzible und aperiodische) Markov-Kette. Alle Zustände können erreicht werden und die Periode ist bei allen Zuständen eins.

Gleichung A.4 für stochastische Prozesse, welche die Markov-Bedingungen erfüllen wie folgt:

$$P[X^{(0)} = x^{(0)}, \dots, X^{(n)} = x^{(n)}] = P[X^{(0)} = x^{(0)}] \times \prod_{i=1}^n p(x^{(i-1)}, x^{(i)}) \quad (\text{A.5})$$

Damit ist die Wahrscheinlichkeit der kompletten Reihe nur noch vom ersten Zustand $x^{(0)}$ abhängig. Die Übergangswahrscheinlichkeit $p(x_{i-1}, x_i)$ entspricht dabei gerade der bedingten Wahrscheinlichkeit $P[X^{(i)} = x^{(i)} | X^{(i-1)} = x^{(i-1)}]$.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten werden häufig auch als Kernel \mathbf{P} bezeichnet. Da bei einer endlichen Zustandsmenge die Übergangswahrscheinlichkeiten als Matrix dargestellt werden kann. Dazu müssen die Zustände auf die natürlichen Zahlen gemappt werden, welche dann den Index der Matrix bezeichnen. Damit entspricht der Eintrag der Übergangsmatrix \mathbf{P} an der Stelle (i, j) gerade der Übergangswahrscheinlichkeit vom Zustand assoziiert mit i zum Zustand assoziiert mit j . Die Einträge der Übergangsmatrix sind aus dem Intervall $[0; 1]$ und die Summe ihrer Zeilen ist genau eins. Der Übersichtlichkeit wegen wird ohne Beschränkung der Allgemeinheit der Zustandsraum mit den Indizes gleichgesetzt. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Zustände wird dabei als Vektor dargestellt $\pi^{(t)}$. Durch die Multiplikation von $\mathbf{P}\pi^{(t)} = \pi^{(t+1)}$ erhält man nun die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Zustände zum Zeitpunkt $i + 1$. Durch n -faches Multiplizieren erhält man die Verteilung zum Zeitpunkt $i + n$. Durch die Assoziativität der Matrixmultiplikation beschreibt die Übergangsmatrix \mathbf{P}^n die Übergangswahrscheinlichkeiten für n Zeitschritte.

Im Allgemeinen kann eine Markov-Kette auf einer endlichen Zustandsmenge S als gerichteter kantenmarkierter Graph $G = (V, E, p)$ beschrieben werden. Dabei entsprechen die Zustände S den Knoten V , die Kanten sind definiert als $E =$

$\{(i, j) | i, j \in V; p(i, j) > 0\}$ und die Übergangswahrscheinlichkeit p definiert die Kantenmarkierungen (siehe Abb. A.1). Dies ist hilfreich um die folgenden Typen von Markov-Ketten besser zu veranschaulichen.

Definition A.3.2. Eine Markov-Kette mit der Übergangswahrscheinlichkeit \mathbf{P} ist *irreduzibel*, falls von jedem Zustand i mit einer Wahrscheinlichkeit > 0 jeder andere Zustand j nach n Zeitschritten erreicht werden kann. Wenn also gilt, dass:

$$\forall i, j \in S, \exists n > 0 : (\mathbf{P}^n)_{i,j} > 0 \quad (\text{A.6})$$

Die zentrale Aussage dieser Definition ist, dass ich von jedem Zustand alle anderen Zustände erreichen können muss. In Abb. A.1 **a** ist ein Beispiel einer reduzierten Markov-Kette als Graph abgebildet. Da vom Zustand 1 die Zustände 2 und 4 nicht erreicht werden können ist diese Kette nicht irreduzibel. Demgegenüber sind die Markov-Ketten **b** und **c** in Abb. A.1 jeweils irreduzibel.

Eine Markov-Kette ist *periodisch* falls bestimmte Bereiche des Zustandsraums nur in bestimmten regelmäßigen Intervallen besucht werden können.

Definition A.3.3. Sei $i \in S$ ein Zustand einer Markov-Kette $\{X^{(t)}\}_{t \in \mathbb{N}}$. Dann ist die Periode d des Zustande j wie folgt definiert:

$$d = \text{ggT} \left(\left\{ k \in \mathbb{N} \mid P \left[X^{(k)} = j \mid X^{(0)} = j \right] > 0 \right\} \right) \quad (\text{A.7})$$

Die Periode wird durch die Anzahl von benötigten Zeitschritten berechnet um wieder mit einer Wahrscheinlichkeit größer Null zum Startzustand zu gelangen. In dem in Abb. A.1 **b** gezeigten Beispiel, ist es ausschließlich möglich ausgehend von einem Startzustand in zwei, vier, sechs, etc. Schritten zu dem selben wieder zurückzugelangen. Damit hat die dargestellte Markov-Kette eine Periode von zwei. Bei der Markov-Kette **c** ist es möglich in zwei, drei, vier, etc Schritten vom Zustand 1 wieder zum Zustand 1 zu gelangen. Daher hat in diesem Beispiel der Zustand 1 eine Periode von eins.

Definition A.3.4. Eine Markov-Kette auf dem Zustandsraum S ist *aperiodisch*, genau dann wenn jeder Zustand $j \in S$ eine Periode von eins hat.

Es bleibt noch zu bemerken, dass bei einer irreduziblen Markov-Kette alle Zustände die gleiche Periode haben. Damit ist die in Abb. A.1 **b** dargestellte Markov-Kette mit einer Periode von zwei *periodisch* und die Markov-Kette **c** mit einer Periode von eins *aperiodisch*.

Eine aperiodische und irreduzible Markov-Kette konvergiert unabhängig von den Startzuständen gegen eine eindeutige Wahrscheinlichkeitsverteilung $\boldsymbol{\pi}$, der sogenannten *stationären Verteilung*:

Satz A.3.1. Sei $\{X^{(t)}\}_{t=1,2,\dots}$ eine aperiodische und irreduzible Markov-Kette mit Übergangswahrscheinlichkeit \mathbf{P} dann konvergiert sie unabhängig von ihrer Anfangsverteilung π gegen die eindeutige *stationäre Verteilung* $\hat{\pi}$:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{P}^n \pi = \hat{\pi} \quad \forall \pi \text{ mit } \pi_i \geq 0 \text{ und } \sum_{i \in S} \pi_i = 1 \quad (\text{A.8})$$

Die stationäre Verteilung ist gegenüber der Markov-Kette mit den Übergangswahrscheinlichkeiten \mathbf{P} ein Fixpunkt und es gilt $\mathbf{P} \hat{\pi} = \hat{\pi}$.

Satz A.3.2. Erfüllt eine Markov-Kette $\{X^{(t)}\}$ mit den Übergangswahrscheinlichkeiten \mathbf{P} die *Reversibilitätsbedingung* für alle Zustände $i, j \in S$:

$$\mathbf{P}_{i,j} \pi_i = \mathbf{P}_{j,i} \pi_j \quad (\text{A.9})$$

Dann ist $\pi = (\pi_i)_{i \in \mathbb{N}}$ gerade eine stationäre Verteilung der Kette $\{X^{(t)}\}$.

Die Reversibilitätsbedingung beschreibt im Wesentlichen, dass der Prozess sich gleich verhält unabhängig davon ob er vorwärts oder rückwärts laufen würde. Betrachtet man dieses Modell unter dem Gesichtspunkt von Teilchen, die zwischen verschiedenen Gefäßen (Zustände) hin und her wandern können, so entspricht das Produkt $\mathbf{P}_{i,j} \pi_i$ in Gleichung A.9 gerade dem Fluss von Teilchen vom Zustand i zum Zustand j . Halten sich die einfließenden und abfließenden Flüsse eines Zustandes gerade die Waage, bleibt die Anzahl der Teilchen in den Gefäßen/Zuständen konstant. Daraus folgt die stationäre Verteilung. Markov-Ketten mit dieser Eigenschaft sind unter anderem für Samplingmethoden relevant, die vom Metropolis-Hastings abgeleitet wurden. Es wird dabei eine reversible Markov-Kette konstruiert, dessen stationäre Verteilung gerade der Zielverteilung entspricht. Für eine Einführung in dieser Methode sei auf Kapitel 2.2 verwiesen.

Anhang B

Beschreibung des DTI&Fiber Tool

Auszüge aus dem Abstrakt [Kreher u. a. 2006]:

DTI and fiber tracking is a new and still developing discipline of MR post-processing. So far there is no commercial and easy extendable tool available. Therefore, most groups working on DTI have to develop their own tools in order to process and visualize their DTI datasets. This is very time consuming, needs know-how and costs manpower. In addition, the results between studies and different groups are not comparable, since the used algorithms can differ in some details. In this abstract, a MATLAB based toolbox is introduced, containing GUI based tools for the whole working procedure of DTI and fiber tracking studies, containing data processing, visualization, evaluation, and documentation.

The introduced toolbox provides a complete and platform independent set of tools containing data processing, fiber tracking, evaluation, and visualization. Additionally the 'DocUnit' was designed to allow larger studies with high number of subjects. Since most common MR file standards are supported, the tool is easily to adapt to the most MR facilities. Furthermore the results of the toolbox can either be imported into the most common statistical program or can be saved as image. The user-friendly GUI, provided by this tool, enables creation and evaluation of DTI data sets and fiber tracks without deep knowledge in DTI. A plug-in adapting the DTI&FiberTools to the SPM diffusion toolbox is work in progress. This extension will allow using the whole collection of the data processing facilities of SPM for the DTI&FiberTools. Additionally, this will allow combining the fMRI results with fiber track results all in one tool



DTI&FiberTools: A Complete Toolbox for DTI Calculation, Fiber Tracking, and Combined Evaluation

B. W. Kreher¹, J. Hennig¹, K. A. Ilyasov¹

UNIVERSITY HOSPITAL
FREIBURG

¹Dept. of Diagnostic Radiology, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany

• INTRODUCTION

DTI and fiber tracking is a new and still developing discipline of MR post-processing. So far there is no commercial and easy extendable tool available. Therefore, most groups working on DTI have to develop their own tools in order to process and visualize their DTI datasets. This is very time consuming, needs know-how and costs manpower. In addition, the results between studies and different groups are not comparable, since the used algorithms can differ in some details. On this poster, a MATLAB based toolbox is introduced, containing GUI based tools for the whole working procedure of DTI and fiber tracking studies, containing data processing, visualization, evaluation, and documentation.

• MATERIALS & METHODS

The DTI&FiberTools is implemented in MATLAB [1]. This toolbox contains several GUI based tools to calculate the diffusion tensors and different DTI-maps, to determine the fiber tracks, and to evaluate the DTI dataset (see Fig 1). Import-filters for the most common MR file standards are also included. The results can be filed either as a slice stack in a postscript file, or as images with 3D impression, or they can be logged in formatted ASCII files. The toolbox is available upon request.

DTI

Processor: In order to use the DTI&FiberTools, the diffusion tensors and their eigenvalues and eigenvectors have to be calculated by the DTI processing unit (see Fig 2) [2]. For the diffusion weighted MR-datasets, different file formats are supported (like DICOM, ANALYZE, etc). The standard SIEMENS and GE diffusion encoding schemes are supported; other schemes have to be defined in a separate text file.

Fiber Tracker:

Fiber tracking is realized by a GUI based tool and uses the FACT algorithm [3]. The seed points and the trackable area can be defined by thresholds for FA-index and mean diffusivity. Additionally, these masks can be created graphically in the FiberViewer (see below).

Fiber Viewer:

The FiberViewer is the central tool within this toolbox (see Fig 1). Maps of different parameters (e.g. FA, Trace, lambda images, ...) can be visualized and evaluated in this tool. In Fig 3, a screen shot of this tool is shown left. In the red 'view center', the different DTI maps or any other map of the same dimensionality can be selected and will be displayed in the magenta 'navigation center'. Additionally, ROIs, fiber tracks, and the main diffusion direction can be overlaid on the maps. The yellow marked part of Fig. 3 shows the 'ROI center' providing several tools to generate or manipulate masks such as free hand painting, thresholds, binary operations, region growing, and erosion/dilatation. The cyan marked 'fiber center' provides operation on fiber tracks. Subsets of the fiber tracks can be selected by ROIs and masks can be generated by the areas visited by one of the fiber subsets. An additional feature of the FiberViewer is the 'DocUnit': First, it allows to generate postscript files containing a stack of images with the overlays. Second, the mean value and the STD for each ROI and each opened map can be filed in a formatted ASCII file, which can be easily imported by Origin or MS Excel.

3D Visualizer:

In order to get a better understanding of the trajectory of the fiber bundles this additional tool was made to visualize fiber subsets, ROIs and slices of one data modality with 3D impression (see Fig 4).

• RESULTS and DISCUSSION

The introduced toolbox provides a complete and platform independent set of tools containing data processing, fiber tracking, evaluation, and visualization. Additionally the 'DocUnit' was designed to document the results of a case study as well as to file statistics of larger studies with high number of subjects. Since most common MR file standards are supported, the tool is easily to adapt to the most MR facilities. Furthermore the results of the toolbox can either be imported into the most common statistical program or can be saved as image or postscript file. The user-friendly GUI, provided by this tool, enables creation and evaluation of DTI data sets and fiber tracks without deep knowledge in DTI. Probability maps of connectivity and a plug-in adapting the DTI&FiberTools to the SPM5 diffusion toolbox [4] is work in progress (see Fig 5). This extension will allow using the whole collection of the data processing facilities of SPM5 for the DTI&FiberTools. Additionally, this will allow combining the fMRI results with fiber track results all in one tool.

• REFERENCES

- [1] MATLAB; The MathWorks, Inc.; <http://www.mathworks.com>
- [2] Basser P, et al; Journal of Magn Reson, Series B 103:247 (1994)
- [3] Mori S, et al.; Ann Neurol. 45:265 (1999)
- [4] Glauche, V; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/exit/>, Diffusion II

<http://www.mr.uniklinik-freiburg.de>

email: bloem.kreher@uniklinik-freiburg.de

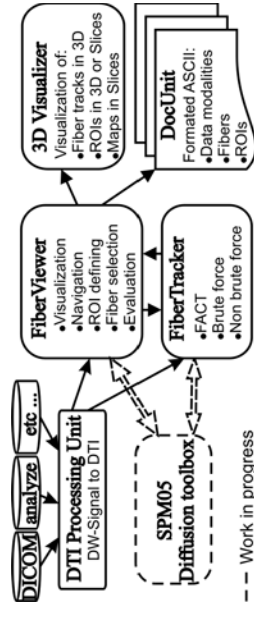


FIG 1: Flowchart of the DTI&FiberTools. The boxes symbolize the main tools, the thin arrow the flow of data between the tools. The dotted thick arrows symbolize the plugin interfaces between the SPM05 Diffusion toolbox [4] and the DTI&FiberTools, which is still work in progress.

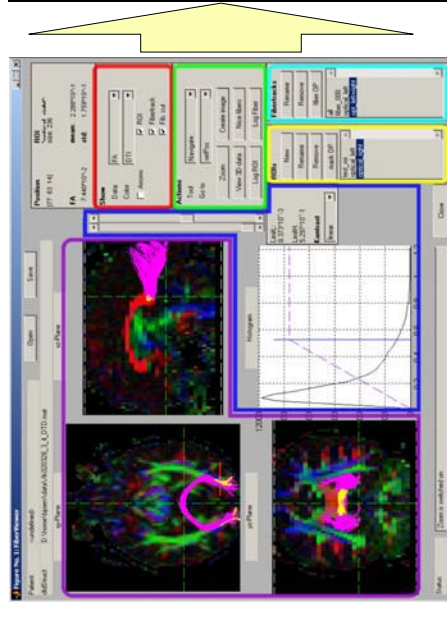


FIG 3: GUI of the FiberViewer is shown left. The navigation center in blue allows to change the contrast of the maps and the area framed in green contains cyan, and view center in red. The area framed in blue allows to change the contrast of the maps and the area framed in green contains cyan, and view center in red. The maps in the middle are examples for the different maps and overlays. The screen shots on the right are examples of exported results.

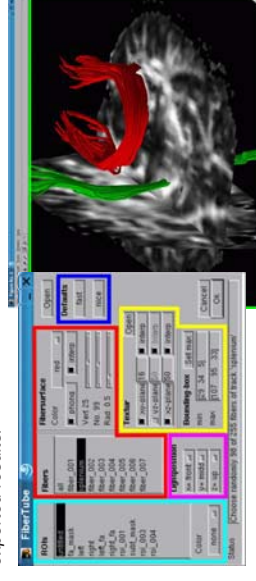


FIG 4: GUI of 3D Visualizer and an example. The fiber center is marked in red, the ROI center in cyan, the map center in yellow, and the output window in green.



FIG 2: Starting from the diffusion weighted signals, the DTI Processing Unit determines the eigenvalues and the eigenvectors of the diffusion tensors. The diffusion encoding schemes for Siemens or GE are defined already, other schemes can be defined as a text file, or the exact b-matrices can be read from a file.

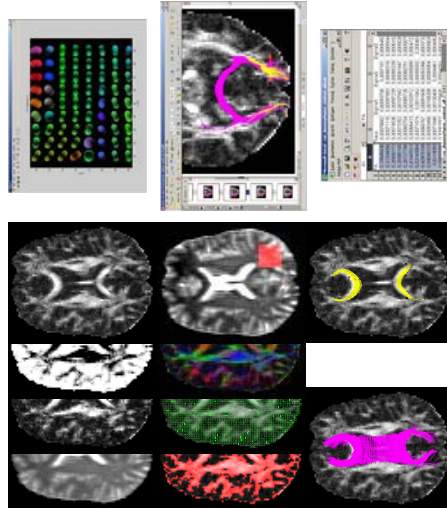


FIG 5: Outlook: Probability of connectivity between Broca's (ROI I) and Wernicke areal (ROI II). Seed points were extracted from an fMRI experiment. ROI I is surrounded by magenta line, ROI II is not in plane.

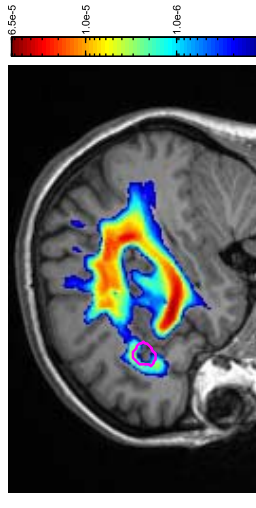


FIG 5: Outlook: Probability of connectivity between Broca's (ROI I) and Wernicke areal (ROI II). Seed points were extracted from an fMRI experiment. ROI I is surrounded by magenta line, ROI II is not in plane.

Anhang C

Nomenklatur

C.1 Abkürzungen

ADC Apparent Diffusion Coefficient. Bei der Interpretation der Messergebnisse wird angenommen, dass die Diffusion homogen ist und eine gaussche Verteilungen hat. *In vivo* liegt dies aber in aller Regel nicht vor. Dadurch hängt der gemessene Diffusionskoeffizient von den Messparametern ab und wird daher als scheinbarer Diffusionskoeffizient bezeichnet.

CSF Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit.

DTI Diffusion Tensor Imaging. Die Diffusionstensor Bildgebung ist das Standardverfahren zur Visualisierung der Nervenbahnen. Dabei wird als Model ein Tensor an die Diffusionsverteilung angefitet (siehe Kapitel 3.1).

fMRI functional MRI. MR basierte Methode zur Visualisierung von Gehirnaktivitäten.

GM Grey Matter. In der grauen Gehirnsubstanz befinden sich im wesentlichen die Zellkörper.

HARDI High Angular Resolution Diffusion Imaging. Diffusionsgewichtete Bildgebung, wobei die die spherische Verteilung des ADCs für einen b-Wert dicht abgetastet wird.

MCMC Monte-Carlo-Markov-Chain. Überbegriff für Sampler von Wahrscheinlichkeitsverteilungen. Sie basieren auf dem Prinzip einer balancierten Markov-Kette von der dann gesamplet wird. Eine Einführung finden sie in Kapitel 2.2

MDT Multi Diffusion Tensor. Erweitertes Tensormodel zur Modellierung von Kreuzungen (siehe Kapitel 4).

- MH Metropolis-Hastings Algorithmus zum ziehen von Stichproben einer Dichteverteilung.
- MRI Magnet Resonance Imaging. Bildgebung auf der Basis von Kernspintomographie.
- MRT Magnet Resonance Tomography.
- ODF Orientation Density Funktion. Spezielle Form einer Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion, wobei der Parameterraum den Raumrichtungen entspricht. Dies sind entweder zwei Winkel oder ein Vektor der Länge eins. In dieser Arbeit wird mit ODF meist die Wahrscheinlichkeitsverteilung der in einem Voxel enthaltenen Faserrichtungen bezeichnet.
- PDF Probability Density Function. Dichte Funktion von Wahrscheinlichkeiten.
- PSF Point Spread Function. Faltungsfunktion, die den Einfluss eines Punktes auf das gemessene Signal beschreibt.
- RJCMC Reversal Jump-Monte-Carlo-Markov-Chain. Von der Metropolitan-Haste Methode abgeleitetes Verfahren zum Samplen von Wahrscheinlichkeitsdichteverteilungen mit variierender Dimensionalität.
- ROI Region of Interest. Der Bereich von Interesse wird häufig verwendet als Seed Regionen oder zur Selektion von Fasern.
- SDT Single Diffusion Tensor. Entspricht dem Model, das bei DTI verwendet wird.
- SH Spherical Harmonics. Die Kugelflächenfunktionen (siehe Kapitel 3.2.2).
- SHA Spherical Harmonics Analysis. Die Kugelflächenfunktionen Analyse wird zur Erkennung von Kreuzungen verwendet (siehe Kapitel 3.2.2)
- SHD Spherical Harmonics Deconvolution. Mit Hilfe der Kugelflächenfunktionen Entfaltung (siehe Kapitel 3.2.2) kann die Signalverteilung durch eine gegebenen Antwortfunktion durch eine einfache Multiplikation entfalten werden. Damit ist es möglich Kreuzungen aufzulösen und eine ODF zu bestimmen.
- SNR Signal-Noise Ratio. Das Verhältnis zwischen dem Signal und dem Rauschen und wird häufig als ein Maß für die Qualität eines Bildes verwendet (je höher desto besser). Zur Berechnung des SNR wurde die folgende Formel verwendet: $SNR = \frac{\text{mean}(\text{Signal})}{\text{std}(\text{Nois}/\text{Background})}$. Die in dieser Arbeit angegebenen SNR beziehen sich grundsätzlich auf die b_0 -Bilder, also ohne Diffusionsgewichtung.
- SPM Statistical Parametric Mapping. MATLAB basierte Toolbox zur statistischen Berechnung von Aktivierungen im Gehirn. Datengrundlage hierfür dient im Allgemeinen EEG, PET, fMRI, etc.

WM White Matter. In der weißen Gehirns substanz befinden sich im Wesentlichen die Nervenbahnen (Axone), welche die verschiedenen Areale mit einander verbinden.

C.2 Funktionen

$\text{Tr}(\mathbf{D})$	Spur der Matrix \mathbf{D} . Dies entspricht der Summe der Diagonalelemente.
\bar{d}_k	Mittelwert der Folge d_k
$\ \mathbf{r}\ _\infty$	Maximumsnorm eines Vektors \mathbf{r} .
$\mathbf{E}(X)$	Erwartungswert der Zufallsvariable X
$\mathbf{VAR}(X)$	Varianz der Zufallsvariable X
$\mathbf{RPY}(\psi, \phi, \theta)$	Berechnung der Euler-Rotationsmatrix.
$\nu(K)$	Lebesgue-Maß $\nu(K)$ entspricht dem Volumen von K .
$\mathfrak{U}(a, b)$	Zufallsvariable entsprechend einer Gleichverteilung aus dem Intervall $[a; b]$
$\mathfrak{N}(\mu, \sigma)$	Zufallsvariable entsprechend einer Normalverteilung mit Erwartungswert μ und Standardabweichung σ

C.3 Variablen

S_0	MR Signal ohne Diffusionsgewichtung. Wird zur Normalisierung der diffusionsgewichteten Bilder verwendet.
S_i	MR Signal mit bestimmter Diffusionsgewichtung.
S_i^*	Durch das b_0 -Bild normierte Signal (s_i/S_0) mit der diffusionsgewichteten Richtung i .
b_i/b	Der b-Wert. Er Beschreibt die Stärke der Diffusionsgewichtung und ist annähernd unabhängig von der diffusionskodierenden Richtung.
d_i	Berechnete Diffusion (meist ADC) in Richtung i
\mathbf{B}_i	b-Matrix oder b-Tensor. Beschreibt die Diffusionsgewichtung der MR-Sequenz und beinhaltet im Wesentlichen den b-Wert und die diffusionskodierende Richtung
\mathbf{D}	Der Diffusionstensor. Er beschreibt die Diffusionsverteilung und geht von Gausscher Diffusion aus. Er ist das häufigste verwendete Modell in der DTI.
$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$	Die Eigenwerte des Diffusionstensors. Sie sind so sortiert, dass gilt $\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \lambda_3$.
$\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3$	Die Eigenvektoren des Diffusionstensors. Der Index verweist auf den korrespondierenden Eigenwert.
\mathbf{D}_k	Tensorkomponente beim Multi-tensor Model.
$\lambda_{1,k}, \lambda_{2,k}, \lambda_{3,k}$	Die Eigenwerte der k -ten Tensorkomponente. Sie sind so sortiert, dass gilt $\lambda_{1,k} \leq \lambda_{2,k} \leq \lambda_{3,k}$.
$\mathbf{e}_{1,k}, \mathbf{e}_{2,k}, \mathbf{e}_{3,k}$	Die Eigenvektoren der k -ten Tensorkomponente. Der Index verweist auf den korrespondierenden Eigenwert.
\mathbf{x}	Vektor, $\mathbf{x} \in \mathbb{N}^3$ beschreibt einen Voxel im Raum.
\mathbf{p}	Vektor, $\mathbf{p} \in \mathbb{R}^3$ beschreibt einen Punkt im Raum.
\mathbf{v}	Vektor, $\mathbf{v} \in \mathbb{R}^3$ beschreibt einen Richtung im Raum.
n	Anzahl $n \in \mathbb{N}$. Beschreibt im Allgemeinen die Anzahl oder Häufigkeit von bestimmten Entitäten.
\mathbf{g}	$\mathbf{g} \in \mathbb{R}^3$ Beschreibt die Größe des Grids, also die Ausdehnung eines Voxel in alle drei Raumrichtungen.

 Punkt Tracking

\mathbf{X}	Steht für ein Punktprozess. Dabei ist \mathbf{X} ist eine Zufallsvariable von Wahrscheinlichkeitsraum $(\Omega, \mathcal{F}, \mu)$ nach Ω .
(K, \mathcal{B}, ν)	Ist ein messbarer Raum, mit $K \subset \mathbb{R}^n$ einem kompakten Teilraum in dem die Punkte platziert werden. \mathcal{B} ist eine auf K definierte Borel σ -Alegbra und ν ist ein Lebesgue-Maß mit $0 < \nu(K) < \infty$. Im Umfeld von Punktprozessen wird ν auch als Intensitätsmaß des zugrunde liegenden Poisson Punktprozess gesprochen (siehe dazu Kap 2.1, Kap. 2.4.1 und Kap. 5.2)
$N_{\mathbf{X}}(A)$	Zufallsvariable vom Wahrscheinlichkeitsraum (Ω, \mathcal{F}, P) nach \mathbb{N} . Sie bildet die Anzahl der Punkte, der vom Punktprozess \mathbf{X} erzeugten Punktkonfigurationen ab.
M	Die Menge von Markierungen der Punkte.
h_i	$h_i = (\mathbf{r}_i, m_i) \in K \times M$ Beschreibt einen markierten Punkt.
m_i	$M_i \in M$ Beschreibt die Markierung des Punktes h_i
\mathbf{r}_i	$\mathbf{r}_i \in K$ definiert die Position eines Punkt
\mathbf{a}_i^+ bzw. \mathbf{a}_i^-	$\mathbf{a}_i^+, \mathbf{a}_i^- \in K$ Entspricht den zwei Endpunkten eines Zylinders.
Ω_n	Menge der n -Punktkonfigurationen.
Ω	$\Omega_i \in \Omega$ Menge aller Konfigurationen eines Puntprozesses.
$(\Omega, \mathcal{F}, \mu)$	Wahrscheinlichkeitsraum eines Punktprozesses.
μ	Wahrscheinlichkeitsmaß eines Poisson Punktprozesses
\mathcal{F}	σ -Algebra des Konfigurationraumes Ω
κ	Maß welches in der Regel absolut stetig gegenüber μ ist ($\kappa \ll \mu$)
\sim_c	Symmetrische Verbindungsrelation $\sim_c \subset \Omega \times \Omega$. Ein Zylinderpaar ist ein Element der Relation, genau dann wen diese miteinander verbunden sind.
\gg_ω	Anziehungsrelation $\gg_\omega \subset K \times K$. Relation beschreibt welche Enpunkte von Zylindern sich gegenseitig Anziehen.
$f_{attr}(\mathbf{a}_i \gg_\omega \mathbf{a}_k)$	$f_{attr} : \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^3 \rightarrow [0; 1]$ Funktion zur Berechnung der Potentialenergie mit der der Endpunkt \mathbf{a}_k den Endpunkt \mathbf{a}_i in der Konfiguration ω anzieht.
$f(U)$	$f = c * \beta^{n(\omega)} \exp(U(\omega))$ Wahrscheinlichkeitsdichte eines Gibbs Prozesses

Anhang D

Parameter

D.1 Messung A

Hardware	2T Brukersystem mit einem $30mT/m$ Gradientensystem
Sequenz	Spinecho EPI mit $TE= 102ms$ and $TR= 5,9s$. K-Raum wurde in Phasenrichtung zu 70% abgedeckt und die Rohdaten korrigiert und auf eine Matrixgröße von 128×128 rekonstruiert.
Schichtführung	Axial mit $4mm$ Schichtdicke ohne Gap
Auflösung	$2 \times 2mm$ in-plane Auflösung und einer Matrixgröße von 128×128
Diffusionsgewichtung	6 Bilder ohne Diffusionsgewichtung und 60 Bilder mit einem effektiven b-Wert von $1.500s/mm^2$. Die diffusionskodierenden Richtungen waren über eine Kugeloberfläche gleichverteilt
Korrekturen	Eddy-Current Korrektur (Helligkeit, Translation und Scherung)
SNR	SNR der Bilder ohne Diffusionsgewichtung lag bei ca 70
Dauer der Messung	6 Minuten

D.2 Messung B

Hardware	3T Siemens TIM Trio System mit einem $40mT/m$ Gradientensystem
Sequenz	Spinecho EPI mit TE= $95ms$ and TR= $8,5s$. K-Raum wurde in Phasenrichtung zu 75% abgedeckt und die Rohdaten korrigiert und auf eine Matrixgröße von 128×128 rekonstruiert.
Schichtführung	Axial mit $2mm$ Schichtdicke ohne Gap
Auflösung	$2 \times 2mm$ in-plane Auflösung und einer Matrixgröße von 128×128
Diffusionsgewichtung	9 Bilder ohne Diffusionsgewichtung und 61 Bilder mit einem effektiven b-Wert von $1.000s/mm^2$. Die diffusionskodierenden Richtungen waren über eine Kugeloberfläche gleichverteilt
Korrekturen	Eddy-Current Korrektur (Helligkeit, Translation, Scherung und Skalierung) siehe auch [Zaitsev u. a. 2006]
SNR	SNR der Bilder ohne Diffusionsgewichtung lag bei ca 80
Dauer der Messung	10 Minuten

D.3 Parameter für das erweiterte 'Candy'-Modell

Parametername	Werte
Angenommene Diffusions in Faserrichtung	$0,17 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$
Angenommene Diffusions senkrecht zu Faserrichtung	$0,02 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$
Intensität des Punktprozesses β	$6,417 \times 10^{-3}$
Gewicht für freie Zylinder w_f	2,2
Gewicht für einfach verbundene Zylinder w_s	1,0
Gewicht für schlecht verbundene Zylinder w_s	4,0
Abstand für den Verbindungsbereich d_{con}	0,075 mm
Abstand für den Anziehungsbereich d_{attr}	0,75 mm
Faserdichte an Andockstellen	$1 \frac{1}{\text{mm}^2}$
Grenzwinkel für Winkelkriterium α_{grenz}	120°
Zylinderradius	0,3 mm
Wahrs. für 'Kreiere' Proposal p_b	0,04
Wahrs. für 'Lösche' Proposal p_d	0,04
Wahrs. für 'Verschiebe' Proposal p_m	0,12
'Verschiebe' Prop. Std. für Translation σ_m	0,5 mm
Wahrs. für 'Kreiere-Verbunden' Proposal p_{bc}	0,12
'Kreiere-Verbunden' Prop. Std. für Krümmung σ_{cb}	10°
Wahrs. für 'Lösche-Verbunden' Proposal p_{dc}	0,12
Wahrs. für 'Verschiebe-Verbunden' Proposal p_{mc}	0,36
Wahrs. für 'Verbinde' Proposal p_c	0,16
Wahrs. für 'Trenne' Proposal p_d	0,04
Starttemperatur T_0	2 std(E)
Endtemperatur T_N	1×10^{-5}

Literaturverzeichnis

- [Alexander u. a. 2000] ALEXANDER, A. L. ; HASAN, K. ; KINDLMANN, G. ; PARKER, D. L. ; TSURUDA, J. S.: A geometric analysis of diffusion tensor measurements of the human brain. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 44 (2000), Nr. 2, S. 283–291
- [Alexander u. a. 2001] ALEXANDER, A. L. ; HASAN, K. M. ; LAZAR, M. ; TSURUDA, J. S. ; PARKER, D. L.: Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. In: *Magn Reson Med* 45 (2001), Nr. 5, S. 770–80
- [Alexander 2005] ALEXANDER, D. C.: Multiple-fiber reconstruction algorithms for diffusion MRI. In: *White Matter in Cognitive Neuroscience: Advances in Diffusion Tensor Imaging and Its Applications* Bd. 1064. New York : New York Acad Sciences, 2005, S. 113
- [Alexander u. a. 2002] ALEXANDER, D. C. ; BARKER, G. J. ; ARRIDGE, S. R.: Detection and modeling of non-Gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data. In: *Magn Reson Med* 48 (2002), Nr. 2, S. 331–40
- [Anderson 2005] ANDERSON, A. W.: Measurement of fiber orientation distributions using high angular resolution diffusion imaging. In: *Magn Reson Med* 54 (2005), Nr. 5, S. 1194–1206
- [Basser u. a. 1994] BASSER, P. J. ; MATTIELLO, J. ; LEBIHAN, D.: Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. In: *J Magn Reson B* 103 (1994), Nr. 3, S. 247–54
- [Basser u. a. 2000] BASSER, P. J. ; PAJEVIC, S. ; PIERPAOLI, C. ; DUDA, J. ; ALDROUBI, A.: In vivo fiber tractography using DT-MRI data. In: *Magn Reson Med* 44 (2000), Nr. 4, S. 625–32
- [Basser und Pierpaoli 1996] BASSER, P. J. ; PIERPAOLI, C.: Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. In: *J Magn Reson B* 111 (1996), Nr. 3, S. 209–19
- [Behrens u. a. 2003] BEHRENS, T. E. ; WOOLRICH, M. W. ; JENKINSON, M. ; JOHANSEN-BERG, H. ; NUNES, R. G. ; CLARE, S. ; MATTHEWS, P. M. ; BRADY, J. M. ; SMITH, S. M.: Characterization and propagation of uncertainty

- in diffusion-weighted MR imaging. In: *Magn Reson Med* 50 (2003), Nr. 5, S. 1077–88
- [Brooks 1998] BROOKS, S. P.: Markov chain Monte Carlo method and its application. In: *Journal of the Royal Statistical Society Series D-the Statistician* 47 (1998), Nr. 1, S. 69–100
- [Cappe u. a. 2003] CAPPE, O. ; ROBERT, C. P. ; RYDEN, T.: Reversible jump, birth-and-death and more general continuous time Markov chain Monte Carlo samplers. In: *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Statistical Methodology* 65 (2003), S. 679–700
- [Chib und Greenberg 1995] CHIB, S. ; GREENBERG, E.: Understanding the Metropolis-Hastings Algorithm. In: *American Statistician* 49 (1995), Nr. 4, S. 327–335
- [Cohen und Assaf 2002] COHEN, Y. ; ASSAF, Y.: High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRS and MRI in neuronal tissues - a technical review. In: *Nmr in Biomedicine* 15 (2002), Nr. 7-8, S. 516–542
- [Conturo u. a. 1996] CONTURO, T. E. ; MCKINSTRY, R. C. ; AKBUDAK, E. ; ROBINSON, B. H.: Encoding of anisotropic diffusion with tetrahedral gradients: A general mathematical diffusion formalism and experimental results. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 35 (1996), Nr. 3, S. 399–412
- [Einstein 1956] EINSTEIN, A.: *Investigations on the theory of the brownian movement*. New York : Dover Publications, 1956. – ISBN –
- [Frank 2002] FRANK, L. R.: Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. In: *Magn Reson Med* 47 (2002), Nr. 6, S. 1083–99
- [Friman u. a. 2006] FRIMAN, O. ; FARNEBACK, G. ; WESTIN, C. F.: A Bayesian approach for stochastic white matter tractography. In: *Ieee Transactions on Medical Imaging* 25 (2006), Nr. 8, S. 965–978
- [Geyer und Moller 1994] GEYER, C. J. ; MOLLER, J.: Simulation Procedures and Likelihood Inference for Spatial Point-Processes. In: *Scandinavian Journal of Statistics* 21 (1994), Nr. 4, S. 359–373
- [Geyer 1998] GEYER, C.J.: Likelihood inference for spatial point processes. In: KENDALL, W.S. (Hrsg.) ; LIESHOUT, M. N. M. (Hrsg.): *Stochastic Geometry: Likelihood and Computation*. London : Chapman - Hall/CRC, 1998. – ISBN 0849303966
- [Green 1995] GREEN, P. J.: Reversible jump Markov chain Monte Carlo computation and Bayesian model determination. In: *Biometrika* 82 (1995), Nr. 4, S. 711–732

- [von dem Hagen und Henkelman 2002] HAGEN, E. A. d. ; HENKELMAN, R. M.: Orientational diffusion reflects fiber structure within a voxel. In: *Magn Reson Med* 48 (2002), Nr. 3, S. 454–9
- [Hagmann u. a. 2003] HAGMANN, P. ; THIRAN, J. P. ; JONASSON, L. ; VANDERGHEYNST, P. ; CLARKE, S. ; MAEDER, P. ; MEULI, R.: DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracking and virtual dissection. In: *Neuroimage* 19 (2003), Nr. 3, S. 545–554
- [Halmos 1965] HALMOS, Paul R.: *Measure Theory*. tenth. Princeton, Toronto, London, New York : D. Van Nostrand Company, Inc, 1965. – ISBN –
- [Hastings 1970] HASTINGS, W. K.: Monte-Carlo Sampling Methods Using Markov Chains and Their Applications. In: *Biometrika* 57 (1970), Nr. 1, S. 97
- [Il'yasov u. a. 2005] IL'YASOV, K. A. ; BARTA, G. ; KREHER, B. W. ; BELLEMANN, M. E. ; HENNIG, J.: Importance of exact b-tensor calculation for quantitative diffusion tensor imaging and tracking of neuronal fiber bundles. In: *Applied Magnetic Resonance* 29 (2005), Nr. 1, S. 107–122
- [Jansons und Alexander 2003] JANSONS, K.M. ; ALEXANDER, D.C.: Persistent angular structure: new insights from diffusion magnetic resonance imaging data. In: *Inverse Problems* 19 (2003), Nr. 5, S. 1031–1046
- [Jiang u. a. 2006] JIANG, H. Y. ; ZIJL, P. C. M. ; KIM, J. ; PEARLSON, G. D. ; MORI, S.: DtiStudio: Resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. In: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 81 (2006), Nr. 2, S. 106–116
- [Jones u. a. 1999] JONES, D. K. ; HORSFIELD, M. A. ; SIMMONS, A.: Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging. In: *Magn Reson Med* 42 (1999), Nr. 3, S. 515–25
- [Kreher u. a. 2005] KREHER, B. W. ; SCHNEIDER, J. F. ; MADER, I. ; MARTIN, E. ; HENNIG, J. ; IL'YASOV, K. A.: Multitensor approach for analysis and tracking of complex fiber configurations. In: *Magn Reson Med* 54 (2005), Nr. 5, S. 1216–25
- [Kreher u. a. 2006] KREHER, B.W. ; HENNIG, J. ; IL'YASOV, K.: DTI-FiberTools: A Complete Toolbox for DTI Calculation, Fiber Tracking, and Combined Evaluation. In: *Proceedings of the 12th Annual Meeting ISMRM Seattle*. Berkley, CA : ISMRM, 2006, S. 2758
- [Kreher u. a. 2007a] KREHER, B.W. ; HENNIG, J. ; IL'YASOV, K.: MDT Based Fiber Tracking in Complex Crossing Regions by Using a Spatial Point Process. In: *Proceedings of ISMRM-ESMRMB Annual Meeting Berlin*. Berlin : ISMRM, 2007a, S. 898

- [Kreher u. a. 2007b] KREHER, B.W. ; MADER, I. ; HENNIG, J. ; IL'YASOV, K.: Reduction of False Positive Valued Area by Combining Probability Maps. In: *Proceedings of ISMRM-ESMRMB Annual Meeting Berlin*. Berlin : ISMRM, 2007b, S. 1554
- [Kreher u. a. 2004] KREHER, B.W. ; SCHNEIDER, J. ; MADER, I. ; MARTIN, E. ; HENNIG, J. ; IL'YASOV, K.: Potential of Fiber Tracking and Connectivity Mapping with Multi Diffusion Tensor. In: *Proceedings of the 11th Annual Meeting ISMRM Kyoto*. Berkley, CA : ISMRM, 2004, S. 12801
- [Kreher u. a. 2003] KREHER, B.W. ; SCHNEIDER, J. ; MARTIN, E. ; HENNIG, J. ; IL'YASOV, K.: Solving of a problem of fiber crossing with a multi-tensor approach. In: *Proceedings of the 11th Annual Meeting ISMRM Toronto*. Berkley, CA : ISMRM, 2003, S. 241
- [Lacoste u. a. 2005] LACOSTE, C. ; DESCOMBES, X. ; ZERUBIA, J.: Point processes for unsupervised line network extraction in remote sensing. In: *IEEE T Pattern Anal* 27 (2005), Nr. 10, S. 1568–1579
- [Lagarias u. a. 1998] LAGARIAS, J. C. ; REEDS, J. A. ; WRIGHT, M. H. ; WRIGHT, P. E.: Convergence properties of the Nelder-Mead simplex method in low dimensions. In: *Siam Journal on Optimization* 9 (1998), Nr. 1, S. 112–147
- [Le Bihan u. a. 2001] LE BIHAN, D. ; MANGIN, J. F. ; POUPON, C. ; CLARK, C. A. ; PAPPATA, S. ; MOLKO, N. ; CHABRIAT, H.: Diffusion tensor imaging: concepts and applications. In: *J Magn Reson Imaging* 13 (2001), Nr. 4, S. 534–46
- [van Lieshout 2000] LIESHOUT, M. N. M.: *Markov Point Processes and Their Applications*. London : Imperial College Press, 2000. – ISBN 1–86094–071–4
- [van Lieshout und Stoica 2003] LIESHOUT, M. N. M. ; STOICA, R. S.: The Candy model: properties and inference. In: *Stat Neerl* 57 (2003), Nr. 2, S. 177–206
- [van Lieshout 1994] LIESHOUT, M.N.M. van: Stochastic annealing for nearest-neighbour point processes with application to object recognition. In: *Adv. Appl. Probab.* 26 (1994), Nr. 2, S. 281–300
- [Mader u. a. 2007] MADER, I. ; GLAUCHE, V. ; MAST, H ; UNFRIED, M ; IL'YASOV, K. ; KREHER, B.W.: Probability Maps of Optic Radiation in Patients With Hippocampal Sclerosis. In: *Proceedings of ISMRM-ESMRMB Annual Meeting Berlin*. Berlin : ISMRM, 2007, S. 349
- [Maier u. a. 2004] MAIER, S. E. ; VAJAPHEYAM, S. ; MAMATA, H. ; WESTIN, C. F. ; JOLESZ, F. A. ; MULKERN, R. V.: Biexponential diffusion tensor analysis of human brain diffusion data. In: *Magn Reson Med* 51 (2004), Nr. 2, S. 321–30

- [Maldjian u. a. 2003] MALDJIAN, J. A. ; LAURIENTI, P. J. ; KRAFT, R. A. ; BURDETTE, J. H.: An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. In: *Neuroimage* 19 (2003), Nr. 3, S. 1233–9
- [MathWorks 2007] MATHWORKS. *MATLAB*. 2007
- [Metropolis u. a. 1953] METROPOLIS, N. ; ROSENBLUTH, A. W. ; ROSENBLUTH, M. N. ; TELLER, A. H. ; TELLER, E.: Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. In: *Journal of Chemical Physics* 21 (1953), Nr. 6, S. 1087–1092
- [Mori u. a. 1999] MORI, S. ; CRAIN, B. J. ; CHACKO, V. P. ; ZIJL, P. C.: Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. In: *Ann Neurol* 45 (1999), Nr. 2, S. 265–9
- [Mori u. a. 2005] MORI, S. ; WAKANA, S. ; NAGAE-POETSCHER, L. M. ; ZIJL, P. C.: *MRI Atlas of Human White Matter*. first. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokio : Elsevier, 2005. – ISBN 0–444–51741–3
- [Neil 1997] NEIL, J. J.: Measurement of water motion (apparent diffusion) in biological systems. In: *Concepts in Magnetic Resonance* 9 (1997), Nr. 6, S. 385–401
- [Neuroscience 2005] NEUROSCIENCE, Wellcome Department of I. *SPM5*. 2005
- [Parker u. a. 2003] PARKER, G. J. M. ; HAROON, H. A. ; WHEELER-KINGSHOTT, C. A. M.: A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. In: *J Magn Reson Imaging* 18 (2003), Nr. 2, S. 242–254
- [Parker u. a. 2002] PARKER, G. J. M. ; WHEELER-KINGSHOTT, C. A. M. ; BARKER, G. J.: Estimating distributed anatomical connectivity using fast marching methods and diffusion tensor Imaging. In: *IEEE T Med Imaging* 21 (2002), Nr. 5, S. 505–512
- [Perrin u. a. 2005] PERRIN, G. ; DESCOMBES, X. ; ZERUBIA, J.: Adaptive simulated annealing for energy minimization problem in a marked point process application. In: *Energy Minimization Methods in Computer Vision and Pattern Recognition, Proceedings* Bd. 3757. Berlin : Springer-Verlag Berlin, 2005. – English Article, S. 3–17
- [Ripley und Kelly 1977] RIPLEY, B. D. ; KELLY, F. P.: Markov Point Processes. In: *Journal of the London Mathematical Society-Second Series* 15 (1977), Nr. JAN, S. 188–192

- [Ruelle 1969] RUELLE, D.: *Statistical Mechanics: Rigorous Results*. Massachusetts : W. A. Benjamin, 1969. – ISBN 0805383603
- [Skare u. a. 2000] SKARE, S. ; HEDEHUS, M. ; MOSELEY, M. E. ; LI, T. Q.: Condition number as a measure of noise performance of diffusion tensor data acquisition schemes with MRI. In: *J Magn Reson* 147 (2000), Nr. 2, S. 340–52
- [Stejskal und Tanner 1965] STEJSKAL, E. O. ; TANNER, J. E.: Spin Diffusion Measurements - Spin Echoes in Presence of a Time-Dependent Field Gradient. In: *Journal of Chemical Physics* 42 (1965), Nr. 1, S. 288
- [Stoica u. a. 2004] STOICA, R. ; DESCOMBES, X. ; ZERUBIA, J.: A Gibbs point process for road extraction from remotely sensed images. In: *Int J Comput Vision* 57 (2004), Nr. 2, S. 121–136
- [Stoica u. a. 2001] STOICA, R.S. (Hrsg.) ; DESCOMBES, X (Hrsg.) ; LIESHOUT, M.N.M. van (Hrsg.) ; ZERUBIA, J (Hrsg.): *Spatial statistics: case studies, Advances in Ecological Sciences*. Bd. 13: *An application of marked point processes to the extraction of linear networks from images*. Southampton : WIT Press, 2001
- [Tournier u. a. 2004] TOURNIER, J. D. ; CALAMANTE, F. ; GADIAN, D. G. ; CONNELLY, A.: Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. In: *Neuroimage* 23 (2004), Nr. 3, S. 1176–1185
- [Tuch 2004] TUCH, D. S.: Q-Ball imaging. In: *Magn. Reson. Med.* 52 (2004), Nr. 6, S. 1358–1372
- [Tuch u. a. 2002] TUCH, D. S. ; REESE, T. G. ; WIEGELL, M. R. ; MAKRIS, N. ; BELLIVEAU, J. W. ; WEDEEN, V. J.: High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. In: *Magn Reson Med* 48 (2002), Nr. 4, S. 577–82
- [Tuch u. a. 2003] TUCH, D. S. ; REESE, T. G. ; WIEGELL, M. R. ; WEDEEN, V. J.: Diffusion MRI of complex neural architecture. In: *Neuron* 40 (2003), Nr. 5, S. 885–95
- [Waagepetersen und Sorensen 2001] WAAGEPETERSEN, R. ; SORENSEN, D.: A tutorial on reversible jump MCMC with a view toward applications in QTL-mapping. In: *International Statistical Review* 69 (2001), Nr. 1, S. 49–61
- [Wakana u. a. 2004] WAKANA, S. ; JIANG, H. ; NAGAE-POETSCHER, L. M. ; ZIJL, P. C. ; MORI, S.: Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. In: *Radiology* 230 (2004), Nr. 1, S. 77–87

- [Zaitsev u. a. 2006] ZAITSEV, M. ; HENNIG, J. ; IL'YASOV, K.: Automated Correction of EPI Geometric Distortions Applied to Diffusion Tensor Imaging. In: *Proceedings of the 12th Annual Meeting ISMRM Seattle*. Berkley, CA : ISMRM, 2006, S. 1024

Eigene Veröffentlichungen

Gastvorträge

DTI-Bildgebung und Fibertracking Arbeitskreis Magnetresonanzverfahren der DGMP, Freiburg (21.03.2005)

Approaches of Fiber Tracking Advanced High Field Imaging Workshop, Seminar am Beijing Hospital, Beijing (Nov 2004)

Rekonstruktion von Nervenbahnen im Gehirn anhand von diffusionsgewichteter MRT Oberseminar Bildverarbeitung, Computersehen und Computergraphik, Institut für Informatik, Uni Freiburg, (Juni 2004)

Zeitschriften

B.A. Jung, **B.W. Kreher**, M. Markl, J. Hennig: Visualization of Tissue Velocity Data from Cardiac Wall Motion Measurements With Myocardial Fiber Tracking: Principles and Implications for Cardiac Fiber Structures. Eur J Cardiothorac Surg (2006).

B.W. Kreher, J. F. Schneider, I. Mader, E. Martin, J. Hennig, K.A. Il'yasov: Multitensor Approach for Analysis and Tracking of Complex Fiber Configurations. Magnet Reson Med 54(5), 1216-1225, (2005)

K.A. Il'yasov, G. Barta, **B.W. Kreher**, M.E. Bellemann, J. Hennig: Importance of Exact b-Tensor calculation for Quantitative Diffusion Tensor Imaging and Tracking of Neuronal Fiber Bundles. Appl Magn Reson 29(1), 107-122, (2005)

I. Mader, R. Tetzlaff, M. Garcia Alzamora, K.A. Il'yasov, **B.W. Kreher**: Characterization of Thalamic Nuclei by Diffusion Tensor Imaging (DTI). Clinical Neurology 14(3), 194-201, 2004

D.W. Cunningham, **B.W. Kreher**, M. von der Heyde and H.H. Bühlhoff: Do Cause and Effect Need to be Temporally Continuous? Learning to Compensate for Delayed Vestibular Feedback. *Journal of Vision* 1(3), 135a 2001

Tagungsbeiträge

D. Saur, S. Schnell, **B.W. Kreher**, H. Küpper, D. Kratochvil, R. Umarova, D. Kümmerer, S. Abel, C. Weiller: fMRI-guided tractography of language processing streams in the healthy brain. In Press: *Neurologie, Supplement*, 2007

D. Saur, S. Schnell, **B.W. Kreher**, H. Kuepper, D. Kuemmerer, S. Abel, R. Umarova, C. Weiller: fMRI-guided tractography of language processing streams in the healthy brain: relevance to recovery of aphasia. *NeuroImage*, S52, Volume 36, Supplement 1, 2007

I. Mader, V. Glauche, H. Mast, M. Unfried, K.A. Il'yasov, **B.W. Kreher**: Probability Maps of Optic Radiation in Patients with Hippocampal Sclerosis. *Proceeding of Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB*, Berlin, Germany, 2007, #349

B.W. Kreher, J. Hennig, K.A. Il'yasov: MDT Based Fiber Tracking in Complex Crossing Regions by Using Spatial Point Process. *Proceeding of Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB*, Berlin, Germany, 2007, #898

B.W. Kreher, J. Hennig, K.A. Il'yasov: Reduction of False Positiv Valued Area by Combining Probability Maps. *Proceeding of Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB*, Berlin, Germany, 2007, #1554

S. Schnell, **B.W. Kreher**, J. Hennig, K.A. Il'yasov: Investigation of the Impact of Noise on standard Fibre Tracking Algorithms. *Proceeding of Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB*, Berlin, Germany, 2007, #1561

J. Bock, **B.W. Kreher**, J. Hennig, M. Markl: Optimized Pre-Processing of Time-Resolved 2D and 3D Phase Contrast MRI Data. *Proceeding of Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB*, Berlin, Germany, 2007, #3138

B.W. Kreher, J. Hennig, K.A. Il'yasov: DTI&FiberTools: DTI Calculation, Fiber-Tracking, and Combined Evaluation Consolidated in a Complete Toolbox. *Proceedings of the 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, Florence, Italy, 2006, #478 T-PM

R. Lorenz, **B.W. Kreher**, J. Hennig, M.E. Bellemann, K.A. Il'yasov: Anisotropic Fiber Phantom for DTI Validation on a Clinical Scanner. Proceeding of ISMRM 14th International Scientific Meeting, Seattle, USA, 2006, #2738

B.W. Kreher, J. Hennig, K.A. Il'yasov: DTI&FiberTools: A Complete Toolbox for DTI Calculation, Fiber Tracking, and Combined Evaluation. Proceeding of ISMRM 14th International Scientific Meeting, Seattle, USA, 2006, #2758

B.W. Kreher, J. Hennig, K.A. Il'yasov: A graph based approach for evaluation of neuronal fiber tracks connectivity probability Proceeding of ISMRM 13th International Scientific Meeting, Miami, USA, 2005, #1314

B.W. Kreher, J. Hennig, K.A. Il'yasov: A graph based approach for evaluation of neuronal fiber tracks connectivity probability Proceeding of ISMRM 13th International Scientific Meeting, Miami, USA, 2005, #1314

B. Jung, **B.W. Kreher**, M. Zeitsev, J. Hennig: Improved data acquisition for cardiac fiber detection based on 3D phase contrast velocity data Proceeding of ISMRM 13th International Scientific Meeting, Miami, USA, 2005, #779

K.A. Il'yasov, G. Barta, **B.W. Kreher**, J. Hennig: Impact of accurate b-Matrix calculation on DTI accuracy Proceeding of ISMRM 13th International Scientific Meeting, Miami, USA, 2005, #1319

B.W. Kreher, J.F.L. Schneider, I. Mader, E. Martin, J. Hennig, K.A. Il'yasov: Potential of Fiber Tracking and Connectivity mapping with multi diffusion tensor Proceeding of ISMRM 12th International Scientific Meeting, Kyoto, Japan, 2004, #1280

B. Jung, **B.W. Kreher**, J. Hennig: Initial experience in cardiac fiber detection based on 3D phase contrast velocity data Proceeding of ISMRM 12th International Scientific Meeting, Kyoto, Japan, 2004, #648

B.W. Kreher, J.F.L. Schneider, E. Martin, J. Hennig, K.A. Il'yasov: Solving of a Problem of Fiber Crossing with a Multi-Tensor Approach Proceeding of ISMRM 11th International Scientific Meeting, Toronto, Canada, 2003, #241

Cheng-Wen Ko, **B.W. Kreher**, Martin Buechert: GUI for Automatic Post Processing and Display of 2D-SI Data Sets with LCModel Proceeding of ISMRM 11th International Scientific Meeting, Toronto, Canada, 2003, #1157

B.W. Kreher, J.F.L. Schneider, E. Martin, J. Hennig, K.A. Il'yasov: Der Einfluss der räumlichen Auflösung auf DTI-basierte Fibertracking Algorithmen 5. Jahrestagung, Deutsche Sektion der ISMRM, Hamburg, Germany, 2002, #38

B.W. Kreher, J.F.L. Schneider, E. Martin, J. Hennig, K.A. Il'yasov: Effect of spatial resolution of the diffusion tensor images on the fiber tracks detectability 19th Annual Meeting ESMRMB, Cannes, France, MAGMA, 2002, 15(1), #574, 280.

B.W. Kreher, M. von der Heyde, H.H. Bühlhoff: Stabilization of oneself in virtual reality: Interaction of visual and vestibular cues 4. Tübinger Wahrnehmungskonferenz, Tübingen, Germany, 2001, Handlung 15

D.W. Cunningham, **B.W. Kreher**, M. von der Heyde, H.H. Bühlhoff: Temporal adaptation to delayed vestibular feedback 4. Tübinger Wahrnehmungskonferenz, Tübingen, Germany, 2001, Handlung 16

Danksagung

In dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich auf dem Weg durch die Promotion sowohl fachlich als auch moralisch unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank:

Prof. Dr. H. Burkhardt für die sehr unkomplizierte Art und Weise, wie er meine Arbeit betreute und für die sehr hilfreichen Anregungen bei unseren gemeinsamen Besprechungen.

Prof. Dr. J. Hennig für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe forschen und lernen zu dürfen, sowie den hilfreichen Diskussionen.

Dr. V. Kiselev, der sehr kurzfristig meine direkte Betreuung übernahm und trotz seines permanent vollen Terminplans immer Zeit für mich fand, wenn ich bei ihm anfragte.

Dr. K. Il'yasov für die jahrelange fachliche Betreuung.

Einen speziellen Dank möchte ich meinen Kolleginnen und Kollegen Susanne Schnell, Stefanie Schwenk und Matthias Weigel aussprechen für die vielen Stunden, die sie bereit waren für meine Arbeit zu spendieren, um diese sprachlich zu optimieren. Ebenso danke ich meiner langjährigen und guten Freundin Tina Gutsch, die aufgrund ihres Studiums in der Germanistik nach meiner Diplomarbeit nun auch noch meine Dissertation korrigieren *durfte*.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meiner Familie für die moralische Unterstützung und dass durch sie vermittelte Gefühl, mir jederzeit zur Seite zustehen.

Zuletzt möchte ich mich noch herzlich bei meiner Freundin und Partnerin Sabrina Harter bedanken für ihren tatkräftigen Einsatz und ihre Unterstützung vor allem bei den letzten Korrekturen. Aber auch für ihre liebevolle Art, die mich während meine Promotion motivierte und mir in den schwierigen Phasen der Arbeit das nötige Durchhaltevermögen gab.