

Diffusionsbildgebung - Trends und aktuelle Entwicklungen

Dorit Merhof¹, Diana Röttger², Christopher Nimsky³

¹Visual Computing, Universität Konstanz

²Institut für Computervisualistik, Universität Koblenz-Landau

³Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinik Marburg

Abstract:

Für die Therapie-Planung in der Neurochirurgie ist die Lokalisierung neuronaler Bahnen von großer Bedeutung, da diese während der OP nicht verletzt werden dürfen. Da der Verlauf neuronaler Bahnen auf anatomischen Magnet-Resonanz-Tomografie-Aufnahmen (MRT) nicht ersichtlich ist, kommt die Diffusionsbildgebung zum Einsatz. Dieses Bildgebungsverfahren ermöglicht Rückschlüsse auf die Lage und den Verlauf neuronaler Bahnen im Gehirn. Die Forschung in diesem Gebiet orientiert sich momentan hin zu Diffusionsaufnahmen mit hoher Winkelauflösung, bei denen das Diffusionssignal mit deutlich erhöhter Auflösung abgetastet wird. Auf diese Weise werden genauere Informationen über die lokale Diffusion gewonnen und damit die komplexe Subvoxelstruktur der weißen Substanz besser abgebildet. Im Rahmen des Beitrags werden aktuelle Forschungsfragen vorgestellt und diskutiert, die das Ziel haben auf Basis von Diffusionsaufnahmen mit hoher Winkelauflösung genauere Bahnverläufe zu ermitteln. Die Forschung in diesem Bereich trägt dazu bei, die Planung neurochirurgischer Eingriffe weiter zu verbessern und das Risiko postoperativer neurologischer Defizite für den Patienten zu verringern.

1 Einleitung

In den letzten Jahrzehnten haben Verfahren zur Analyse und Visualisierung medizinischer Bilddaten zunehmend an Bedeutung gewonnen. Inzwischen profitiert eine Vielzahl klinischer Anwendungen von Methoden zur Datenanalyse und Visualisierung, sowohl im Rahmen der Diagnose als auch bei der Planung und Durchführung von Operationen. Für die Planung und den intraoperativen Einsatz bei Tumorresektionen in der Neurochirurgie ist beispielsweise die Diffusionsbildgebung von großem Interesse. Dieses Bildgebungsverfahren ermöglicht Rückschlüsse auf die Lage und den Verlauf neuronaler Bahnen im Gehirn, die damit nicht-invasiv rekonstruiert werden können.

Bislang hat sich das Diffusionstensor-Modell etabliert, welches gut in der Lage ist, große Bahnsysteme (z.B. Pyramidenbahn) zu erfassen. Kleine Bahnen und stark gekrümmte Bahnverläufe sowie komplexe Faserkonfigurationen innerhalb eines Voxels (Kreuzungen, Auffächerungen o.ä.) können jedoch nicht adäquat wiedergegeben werden.

In der aktuellen Forschung werden daher Diffusionsaufnahmen mit höherer Winkelauflösung eingesetzt (sogenannte HARDI-Verfahren, High Angular Resolution Diffusion Imaging), um die komplexe Subvoxelstruktur der weißen Substanz genauer abzubilden. Im

Rahmen des Beitrags werden aktuelle und zukünftige Forschungsthemen in diesem Gebiet vorgestellt und diskutiert. Eine ausführliche Einführung in aktuelle Forschungsfragen findet sich außerdem in [Jon11, Sch11].

2 Diffusionsbildgebung

Bei der Diffusionsbildgebung handelt es sich um ein Magnetresonanztomographie (MRT) Verfahren, das anisotrope (d.h. richtungsabhängige) Diffusion misst. In faserigem Gewebe wie der weißen Substanz des Gehirns ist die Diffusion gerichtet und findet vorzugsweise in Faserrichtung statt. Aus der Richtungsabhängigkeit der Diffusion sind daher Rückschlüsse auf die Lage und den Verlauf neuronaler Bahnen möglich. Unter Verwendung geeigneter Gradienten kann beim Stejskal-Tanner-Experiment [ST65] diese Richtungsabhängigkeit erfasst und damit zu jeder gewählten Richtung ein Diffusionskoeffizient (ADC: Apparent Diffusion Coefficient) bestimmt werden.

Die gebräuchlichste Methode zur Beschreibung gerichteter Diffusion ist das Diffusionstensor-Modell [BMB94]. Hierbei wird der Diffusionsprozess mit einer dreidimensionalen Gaußverteilung modelliert und innerhalb eines Voxels als Kovarianzmatrix (Tensor) dieser Verteilung dargestellt.

Die beim Diffusionstensor verwendete Gaußverteilung stellt jedoch ein stark vereinfachendes Modell der tatsächlich zugrunde liegenden Diffusionsverteilung dar. Um die komplexe Faserstruktur innerhalb eines Voxels besser abbilden zu können, muss daher zu allgemeineren Diffusionsverteilungsfunktionen übergegangen werden. Bei der allgemeinen Diffusionsverteilungsfunktion (der Diffusion- oder Ensemble-Average-Propagator, EAP) handelt es sich um eine dreidimensionale Wahrscheinlichkeitsverteilung, die Information darüber enthält, in welche Richtung und wie weit sich Spins innerhalb der Diffusionszeit von ihrem Ausgangspunkt entfernen. Während der EAP ursprünglich nur durch Diffusion Spectrum Imaging geschätzt werden konnte, dessen Messaufwand für klinische Zwecke indiskutabel ist, gibt es in jüngerer Zeit Bestrebungen, ihn aus weniger aufwändiger Messungen zu schätzen [HCWA11]. Die ODF (Orientation Distribution Function), die das zugrunde liegende Diffusionsprofil beschreibt und jeder Richtung die Wahrscheinlichkeit der Diffusion in diese Richtung zuordnet, ergibt sich wiederum als Marginalisierung der allgemeinen Diffusionsverteilungsfunktion.

Darüber hinaus kann die Anzahl der Gradienten deutlich erhöht werden, in Verbindung mit geeigneten Rekonstruktionsverfahren spricht man dann von HARDI-Verfahren. Das Diffusionssignal kann so mit deutlich erhöhter Winkelauflösung abgetastet werden, was jedoch auch eine erheblich verlängerte Akquisitionszeit mit sich bringt. Das Signal wird im Anschluss zu einer (stetigen) Funktion auf der Sphäre interpoliert:

Zur Interpolation können z.B. Spherical Harmonics verwendet werden, die eine Orthonormalbasis des Hilbertraumes der quadratintegrierbaren Funktionen auf der Sphäre darstellen. Üblicherweise wird zusätzlich mit dem Laplace-Beltrami-Operator regularisiert, um den Einfluss von Rauschen zu verringern [DAFD06].

Beim sogenannten Q-Ball Imaging wird die Funk-Radon-Transformation dieses Signals

als Näherung an die Faserverteilungsfunktion [TCGC04] verwendet. Diese lässt sich analytisch aus der Spherical Harmonics Entwicklung berechnen [And05, HMH⁺06, DAFD07]. Daran anknüpfend wurde in der neueren Forschung eine exaktere Variante entwickelt, die schärfere ODFs erzeugt und ebenfalls eine analytische Lösung in Spherical Harmonics besitzt [ALS⁺10, TVWAF10].

Eine weitere Möglichkeit, das Diffusionssignal zu interpolieren, wird in [MR10a, MR10b, MRD11] ausgeführt. Das Signal wird dabei als Linearkombination von Spherical Ridgelets beschrieben. Spherical Ridgelets sind spezielle Funktionen auf der Kugel, die eine dünn besetzte Repräsentation des Signals erlauben. Dies ermöglicht die Verwendung von Compressed Sensing [Don06] bei der Akquisition von HARDI-Daten.

3 Aktuelle Entwicklungen

Um die komplexe Subvoxelstruktur der weißen Substanz besser abzubilden, werden in der aktuellen Forschung Diffusionsaufnahmen mit höherer Winkelauflösung eingesetzt, sogenannte HARDI-Verfahren.

Um den Zugewinn an Information auch zu nutzen, werden geeignete skalare Indizes und Tracking-Verfahren benötigt, die in der Lage sind HARDI-Daten adäquat auszuwerten. Da die Akquisition von HARDI-Aufnahmen aufgrund der höheren Winkelauflösung deutlich längere Messzeiten erfordert, sind Compressed Sensing Verfahren für HARDI Gegenstand aktueller Forschung. Auch die Korrektur von Verzerrungsartefakten, die bei der Bildgebung entstehen, sind nach wie vor ein aktuelles Forschungsthema, insbesondere vor dem Hintergrund der inzwischen vermehrt eingesetzten 3T MRT-Geräte, bei denen aufgrund der höheren Feldstärke Artefakte deutlicher zu Tage treten. Die Weiterentwicklung der Aufnahmesequenzen und Scanner-Technologie und der damit einhergehende Gewinn an Information und Genauigkeit wirft jedoch auch Fragen nach Unsicherheiten in den Daten bzw. den Rekonstruktionsergebnissen auf. Daher werden dedizierte Visualisierungsverfahren benötigt, die Unsicherheiten in den Daten geeignet darstellen, damit der Neurochirurg diese bei der OP-Planung berücksichtigen kann.

Dies bringt eine Reihe von Forschungsfragen mit sich, die im Folgenden näher beschrieben werden:

Skalare Indizes: Mit Hilfe skalarer Indizes kann die umfassende Diffusionsinformation pro Voxel in einfacher Weise dargestellt werden. Als Generalisierung der Fractional Anisotropy (FA) für Diffusionstensor-Daten wurde die Generalized Fractional Anisotropy (GFA) [Tuc04] für HARDI-Daten vorgestellt, die eine Approximation an den rotationsinvarianten und generalisierten L-Index [LRM11] darstellt. In [RDMM12] wird ein Index vorgestellt, welcher unterschiedliche Typen von Subvoxelstrukturen geeignet wiedergibt und somit eine Differenzierung isotroper Regionen ohne neuronale Bahnen, anisotroper Bereiche mit Faserstruktur in eine Vorzugsrichtung und Kreuzungsstellen mit mehreren Faserrichtungen erlaubt. Neben diesen Indizes, welche die ODF als ganzes beschreiben, gibt es auch eine Klasse skalarer Indizes, welche individuelle Peaks oder Fiber Compartments darstellen. Hier sind beispielsweise die Peak Sharpness [SK10] oder die Peak Frac-

tional Anisotropy [GD11] zu nennen. Die Herausforderung besteht jedoch darin, bei der Fülle der in HARDI-Daten enthaltenen Information verschiedene komplementäre Indizes zu finden und ggf. geeignet zu kombinieren.

Modellschätzung: Tensoren höherer Ordnung wurden früh als alternative und den Spherical Harmonics äquivalente Basis für Funktionen auf der Sphäre eingeführt. Da sich Tensorzerlegungen bei der Modellschätzung und Analyse nutzbar machen lassen, sind sie nach wie vor ein aktives Forschungsthema [zM03, ÖVM06].

Fibertracking: Fibertracking-Algorithmen werden eingesetzt, um aus der gemessenen gerichteten Diffusion die zugrunde liegenden Bahnen zu berechnen. Aktuelle Forschung in diesem Bereich widmet sich der effizienten Implementierung globaler [RMA⁺11] und probabilistischer [BFMW12] Fibertracking-Verfahren, dem Vergleich unterschiedlicher Ansätze [YAD⁺09] und der Evaluation anhand von Phantom-Daten [BBK⁺11], sowie der Analyse von Konnektivität [EWH⁺10] in Verbindung mit fMRI-, MEG- oder EEG-Daten.

Compressed Sensing: Das Diffusionssignal kann auch als Linearkombination von Spherical Ridgelets (spezielle Funktionen auf der Sphäre) beschrieben werden, die eine dünn besetzte Repräsentation des Signals erlauben. Dies ermöglicht die Verwendung von Compressed Sensing bei der Akquisition von HARDI-Daten und somit die Erzeugung von HARDI-Daten in der Akquisitionszeit einer gewöhnlichen DTI-Aufnahme. Damit ist es möglich, die Vorteile von HARDI-Aufnahmen auszunutzen, ohne dabei lange Akquisitionszeiten in Kauf nehmen zu müssen. Dies eröffnet die Möglichkeit, HARDI-Daten zur Rekonstruktion neuronaler Bahnen auch im klinischen Einsatz zu nutzen.

Korrektur von Verzerrungs-Artefakten: Die in der Diffusionsbildgebung verwendeten schnellen EPI-Sequenzen (Echo Planar Imaging Sequenzen) sind sensitiv gegenüber Inhomogenitäten des stationären magnetischen Feldes. Suszeptibilitätsartefakte entstehen aufgrund der variierenden magnetischen Suszeptibilität (Magnetisierbarkeit) unterschiedlicher Materialien und treten in Bereichen mit großen Magnetisierbarkeitsgradienten auf. Die entstehenden Artefakte sind stark nicht-lineare Verzerrungen sowohl der Geometrie als auch der Intensitätswerte. Im klinischen Einsatz der Diffusionsbildgebung müssen diese Verzerrungen berücksichtigt werden, um verlässliche Daten z.B. für die OP-Planung liefern zu können. In [ORK⁺10] wurde ein Verfahren zur Korrektur dieser Artefakte vorgestellt.

Erfassung und Visualisierung von Unsicherheiten: Die aktuelle Forschung zu Unsicherheiten im Kontext der Diffusionsbildgebung beschäftigt sich einerseits mit der Erfassung, andererseits mit der visuellen Darstellung von Unsicherheiten. Bei der Erfassung wurden sowohl unterschiedliche Parametrisierungen bei der Akquisition von Diffusionsdaten [ZLG⁺09] und beim Fibertracking [BPVR09] untersucht, als auch eine systematische Analyse von Fehlerquellen beim Fibertracking durchgeführt [BBK⁺11]. In Verbindung mit Visualisierungstechniken für Unsicherheiten wurden außerdem durch probabilistisches Fibertracking generierte Auftrittswahrscheinlichkeiten von Nervenbahnen

dargestellt [BFMW12], sowie interaktive Visualisierungstechniken für verschiedene Risikostrukturen in Verbindung mit Unsicherheiten präsentiert [DPL⁺11].

Evaluation des klinischen Nutzens der Diffusionsbildgebung: Im Kontext der computerassistierten Neurochirurgie stellt die Evaluation des praktischen Nutzens der Diffusionsbildgebung für die Chirurgie einen wichtigen Aspekt dar. Nach wie vor ist die Diffusionsbildgebung jedoch an vielen Standorten noch kein fester Bestandteil der Operationsplanung. Auch wenn die Validierung *in vivo* eine große Herausforderung aufgrund der fehlenden Ground-Truth darstellt, gibt es zunehmend Studien die sich mit dem Potential und dem Nutzen der Diffusionsbildgebung im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe beschäftigen. Neben positiven Korrelationen zwischen dem post-operativen Ergebnis und dem Einsatz von DTI (z.B. [WZT⁺07, KBB⁺12, NGM⁺06, MEMW09]) konnten auch positive Korrelationen zwischen den Ergebnissen subkortikaler Stimulation und DTI gezeigt werden, beispielsweise in [BGC⁺08, BRA⁺10, MFN⁺10]. Es bedarf jedoch möglicherweise weiterer Studien, die einen signifikanten Vorteil für die Patienten nachweisen, um die Integration der Diffusionsbildgebung in den neurochirurgischen OP zu fördern und weitere methodische Arbeiten in diesem Gebiet anzustoßen.

4 Diskussion

Die Möglichkeit, neuronale Bahnen mit Hilfe der Diffusionsbildgebung erstmals patientenspezifisch *in vivo* darstellen zu können, hat zunächst eine gewisse Euphorie ausgelöst. Bald schon traten jedoch auch Fragen nach der Genauigkeit der Rekonstruktion auf.

Die beim Diffusionstensor verwendete Gaußverteilung stellt ein stark vereinfachendes Modell der tatsächlich zugrunde liegenden Diffusionsverteilung dar. Während sie in Voxeln mit stark homogener Faserstruktur bereits eine gute Darstellung liefert, können Voxel mit komplexer Faserstruktur wie z.B. Kreuzungen oder Auffächerungen nicht hinreichend detailliert beschrieben werden. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass in diesen Voxeln die Annahme der Gaußverteilung nicht zulässig ist. Da ungefähr ein Drittel der Voxel mehr als eine dominierende Faserrichtung enthalten [BJBJ⁺07, Fra02], ist diese Problematik nicht zu unterschätzen und wirft die Frage auf, inwieweit das Diffusionstensor-Modell zur Rekonstruktion neuronaler Bahnen zulässig ist.

Tensoren, die aus HARDI-Aufnahmen rekonstruiert werden, stellen in dieser Hinsicht eine entscheidende Verbesserung dar. Aus der damit verbundenen genaueren Darstellung der Diffusion lassen sich nun beispielsweise Kreuzungsstellen von Bereichen isotroper Diffusion differenzieren [RDMM12]. Jedoch ist auch bei dieser Darstellung Vorsicht geboten, da die Maxima der ODF nicht zwangsläufig mit den Richtungen der darunterliegenden Faserstruktur übereinsimmen [SS08]. Eine Verbesserung kann jedoch erzielt werden, indem ein Verfahren für Multi-Tensor-Fitting [SWK10] eingesetzt wird, das bei Konfigurationen mit zwei oder drei kreuzenden Faserbahnen pro Voxel die zugehörigen Richtungen mit hoher Wahrscheinlichkeit findet. Im Rahmen von Fibertracking-Verfahren kann dem durch den Einsatz eines geeigneten Kreuzungsmodells Rechnung getragen werden, wie es beispielsweise in FSL implementiert ist [BWJ⁺03, BJJ⁺07].

Aus der Perspektive des Neurochirurgen ist jedoch neben der Minimierung der Ungenauigkeiten insbesondere auch die Erfassung und adäquate Darstellung von Unsicherheiten in den Daten von großer Bedeutung, um das Risiko postoperativer Defizite zu reduzieren.

5 Zusammenfassung

Die Diffusionsbildgebung hat sich in den letzten Jahren als Verfahren zur Darstellung neuronaler Bahnen etabliert und wird zunehmend in der Neurochirurgie für die OP-Planung eingesetzt. Aktuelle Entwicklungen bei der Datenakquisition (HARDI) und der Scanner-technologie (3T-MRT) bringen dabei neue Forschungsfragen mit sich, so dass die Analyse und Visualisierung dieser Daten nach wie vor ein sehr aktives Forschungsgebiet ist. Die Ergebnisse dieser Forschung werden langfristig dazu beitragen, die Planung von Tumorsektionen in der Neurochirurgie weiter zu verbessern und eine umfassendere, möglichst vollständige Resektion zu ermöglichen. Gleichzeitig wird das Risiko postoperativer neurologischer Defizite für die Patienten erheblich verringert.

Literatur

- [ALS⁺10] I. Aganj, C. Lenglet, G. Sapiro, E. Yacoub, K. Ugurbil und N. Harel. Reconstruction of the orientation distribution function in single and multiple shell Q-ball imaging within constant solid angle. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64(2):554–566, 2010.
- [And05] A.W. Anderson. Measurement of Fiber Orientation Distributions Using High Angular Resolution Diffusion Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(5):1194–1206, 2005.
- [BBK⁺11] S. Barbieri, M.H. Bauer, J. Klein, C. Nimsy und H.K. Hahn. Segmentation of fiber tracts based on an accuracy analysis on diffusion tensor software phantoms. *Neuroimage*, 55(2):532–544, 2011.
- [BFMW12] K. Bürger, R. Fraedrich, D. Merhof und R. Westermann. Instant visitation maps for interactive visualization of uncertain particle trajectories. In *Proc. IS&T/SPIE Electronic Imaging 2012, Conference on Visualization and Data Analysis 2012*, Seiten 1–12, Paper 8294–22, 2012.
- [BGC⁺08] L. Bello, A. Gambini, A. Castellano, G. Carrabba, F. Acerbi, E. Fava, C. Giussani, M. Cadioli, V. Blasi, A. Casarotti, C. Papagno, A.K. Gupta, S. Gaini, G. Scotti, und A. Falini. Motor and language DTI fiber tracking combined with intraoperative sub-cortical mapping for surgical removal of gliomas. *Neuroimage*, 39(1):369–382, 2008.
- [BJBJ⁺07] T.E.J. Behrens, H. Johansen-Berg, S. Jbabdi, M.F.S. Rushworth und M.W. Woolrich. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*, 34:144–155, 2007.
- [BMB94] P.J. Basser, J. Mattiello und D. Le Bihan. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 103(3):247–254, 1994.

- [BPVR09] R. Brecheisen, B. Platel, A. Vilanova und B. Ter Haar Romeny. Parameter sensitivity visualization for DTI fiber tracking. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 15(6):1441–1448, 2009.
- [BRA⁺10] A. Bozzao, A. Romano, A. Angelini, G. D’Andrea, L.F. Calabria, V. Coppola, L. Mastronardi, L.M. Fantozzi und L. Ferrante. Identification of the pyramidal tract by neuronavigation based on intraoperative magnetic resonance tractography: correlation with subcortical stimulation. *Eur Radiol*, 20(10):2475–2481, 2010.
- [BWJ⁺03] T.E.J. Behrens, M.W. Woolrich, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, R.G. Nunes, S. Clare, P.M. Matthews, J.M. Brady und S.M. Smith. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50:1077–1088, 2003.
- [DAFD06] M. Descoteaux, E. Angelino, S. Fitzgibbons und R. Deriche. Apparent diffusion coefficients from high angular resolution diffusion imaging: estimation and applications. *Magnetic Resonance in Medicine*, 56(2):395–410, 2006.
- [DAFD07] M. Descoteaux, E. Angelino, S. Fitzgibbons und R. Deriche. Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58(3):497–510, 2007.
- [Don06] D.L. Donoho. Compressed sensing. *IEEE Transactions on Information Theory*, 52(4):1289–1306, 2006.
- [DPL⁺11] S. Diepenbrock, J.-S. Prassni, F. Lindemann, H.-W. Bothe und T. Ropinski. Interactive visualization techniques for neurosurgery planning. In *Eurographics (Short Paper)*, 2011.
- [EWH⁺10] S. Eichelbaum, A. Wiebel, M. Hlawitschka, A. Anwander, T.R. Knösche und G. Scheuermann. Visualization of effective connectivity of the brain. In *Proc. 15th International Workshop on Vision, Modeling and Visualization (VMV)*, Seiten 155–162, 2010.
- [Fra02] L. Frank. Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(6):1083–1099, 2002.
- [GD11] A. Ghosh und R. Deriche. Extracting geometrical features & peak fractional anisotropy from the ODF for white matter characterization. In *IEEE 8th International Symposium on Biomedical Imaging (IEEE ISBI)*, Seiten 266–271, 2011.
- [HCWA11] A.P. Hosseinbor, M.K. Chung, Y.C. Wu und A.L. Alexander. Bessel Fourier orientation reconstruction: an analytical EAP reconstruction using multiple shell acquisitions in diffusion MRI. In G. Fichtinger, A. Martel und T. Peters, Hrsg., *Proc. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Part II*, Jgg. 6892 of LNCS, Seiten 217–225, 2011.
- [HMH⁺06] C.P. Hess, P. Mukherjee, E.T. Han, D. Xu und D.B. Vigneron. Q-ball reconstruction of multimodal fiber orientations using the spherical harmonic basis. *Magnetic Resonance in Medicine*, 56:104–117, 2006.
- [Jon11] D.K. Jones, Hrsg. *Diffusion MRI: Theory, Method, and Applications*. Oxford University Press, 2011.
- [KBB⁺12] D. Kuhnt, M.H. Bauer, A. Becker, D. Merhof, A. Zolal, M. Richter, P. Grummich, O. Ganslandt, M. Buchfelder und C. Nimsky. Intraoperative visualization of fiber tracking based reconstruction of language pathways in glioma surgery. *Neurosurgery*, 70(4):911–919, 2012.

- [LRM11] P. Landgraf, M. Richter und D. Merhof. Anisotropy of HARDI diffusion profiles based on the L2-norm. In *Proc. Bildverarbeitung für die Medizin (BVM)*, Seiten 239–243, 2011.
- [MEMW09] Y.A. Moshel, R.E. Elliott, D.J. Monoky und J.H. Wisoff. Role of diffusion tensor imaging in resection of thalamic juvenile pilocytic astrocytoma. *J. Neurosurg. Pediatrics*, 4:495–505, 2009.
- [MFN⁺10] S. Maesawa, M. Fujii, N. Nakahara, T. Watanabe, T. Wakabayashi und J. Yoshida. Intraoperative tractography and motor evoked potential (MEP) monitoring in surgery for gliomas around the corticospinal tract. *World Neurosurg*, 74(1):153–161, 2010.
- [MR10a] O. Michailovich und Y. Rathi. Fast and accurate reconstruction of HARDI data using compressed sensing. In *Proc. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI)*, Seiten 607–14, 2010.
- [MR10b] O. Michailovich und Y. Rathi. On approximation of orientation distributions by means of spherical ridgelets. *IEEE Transactions on Image Processing*, 19(2):461–477, 2010.
- [MRD11] O. Michailovich, Y. Rathi und S. Dolui. Spatially regularized compressed sensing for high angular resolution diffusion imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(5):1100–1115, 2011.
- [NGM⁺06] C. Nimsky, O. Ganslandt, D. Merhof, A.G. Sorensen und R. Fahlbusch. Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. *Neuroimage*, 30(4):1219–1229, 2006.
- [ORK⁺10] J. Olesch, L. Ruthotto, H. Kugel, S. Skare, B. Fischer und C. Wolters. A variational approach for the correction of field-inhomogeneities in EPI sequences. In *Proc. SPIE Medical Imaging - Conference on Image Processing*, Seiten 1–8, 2010.
- [ÖVM06] E. Özarslan, B.C. Vemuri und T.H. Mareci. Higher rank tensors in diffusion MRI. In Joachim Weickert und Hans Hagen, Hrsg., *Visualization and Processing of Tensor Fields*, Kapitel 10, Seiten 177–187. Springer, 2006.
- [RDMM12] D. Röttger, D. Dudai, D. Merhof und S. Müller. ISMI: a classification index for high angular resolution diffusion imaging. In *Proc. SPIE Medical Imaging - Conference on Image Processing*, Seiten 1–8, Paper 8314–158, 2012.
- [RMA⁺11] M. Reisert, I. Mader, C. Anastasopoulos, M. Weigel, S. Schnell und V. Kiselev. Global fiber reconstruction becomes practical. *Neuroimage*, 54(2):955–962, 2011.
- [Sch11] T. Schultz. Feature extraction for DW-MRI visualization: the state of the art and beyond. In Hans Hagen, Hrsg., *Scientific Visualization: Interactions, Features, Metaphors*, Jgg. 2 of *Dagstuhl Follow-Ups*, Seiten 322–345. Schloss Dagstuhl – Leibniz-Zentrum für Informatik, 2011.
- [SK10] T. Schultz und G. Kindlmann. A maximum enhancing higher-order tensor glyph. *Computer Graphics Forum*, 29(3):1143–1152, 2010.
- [SS08] T. Schultz und H.-P. Seidel. Estimating crossing fibers: a tensor decomposition approach. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics (Proc. IEEE Visualization)*, 14(6):1635–1642, 2008.
- [ST65] E. Stejskal und J. Tanner. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *Journal of Chemical Physics*, 42(1):288–292, 1965.

- [SWK10] T. Schultz, C.-F. Westin und G. Kindlmann. Multi-diffusion-tensor fitting via spherical deconvolution: a unifying framework. In *Proc. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI)*, Seiten 673–680, 2010.
- [TCGC04] J.-D. Tournier, F. Calamante, D.G. Gadian und A. Connelly. Direct Estimation of the Fiber Orientation Density Function from Diffusion-Weighted MRI Data Using Spherical Deconvolution. *NeuroImage*, 23:1176–1185, 2004.
- [Tuc04] D.S. Tuch. Q-ball Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(6):1358–1372, 2004.
- [TVWAF10] A. Tristán-Vega, C.-F. Westin und S. Aja-Fernández. A new methodology for the estimation of fiber populations in the white matter of the brain with the Funk-Radon transform. *NeuroImage*, 49(2):1301–1315, 2010.
- [WZT⁺07] J.-S. Wu, L.-F. Zhou, W.-J. Tang, Y. Mao, J. Hu, Y.-Y. Song, X.-N. Hong und G.-H. Du. Clinical Evaluation and Follow-Up Outcome of Diffusion Tensor Imaging-Based Functional Neuronavigation: A Prospective, Controlled Study in Patients with Gliomas Involving Pyramidal Tracts. *Neurosurgery*, 61(5):935–949, 2007.
- [YAD⁺09] T.-S. Yo, A. Anwander, M. Descoteaux, P. Fillard, C. Poupon und T.R. Knösche. Quantifying brain connectivity: a comparative tractography study. In *Proc. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI)*, Seiten 886–893, 2009.
- [ZLG⁺09] T. Zhu, X. Liu, M.D. Gaugh, P.R. Connelly, H. Ni, S. Eklholm, G. Schifitto und J. Zhong. Evaluation of measurement uncertainties in human diffusion tensor imaging (DTI)-derived parameters and optimization of clinical DTI protocols with a wild bootstrap analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 29(2):422–435, 2009.
- [zM03] E. Özarslan und T.H. Mareci. Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50(5):955–965, 2003.