arXiv:2304.02065v1 [physics.bio-ph] 4 Apr 2023

内部梯度分布张量的累积量展开框架

Leonardo A. Pedraza Pérez[1,2] 和 Gonzalo A. Álvarez[1,3,4,*][1]*Instituto Balseiro*、*CNEA*、*Universidad Nacional de Cuyo*，*S. C. de Bariloche*，*8400*，阿根廷。[2]*Centro Atómico Bariloche*、*CNEA*，*S. C. de Bariloche*，*8400*，阿根廷。[3]*Centro Atómico Bariloche*、*CONICET*、*CNEA*，*S. C. de Bariloche*，*8400*，阿根廷。[4]*Instituto de Nanociencia y Nanotecnologia*、*CNEA*、*CONICET*，*S. C. de Bariloche*，*8400*，阿根廷

磁共振成像是一种强大的非侵入性医学诊断工具。由于核自旋信号的检测灵敏度较低，图像分辨率通常仅为临床前系统中的数十微米以及临床扫描仪中的毫米级。其他信息来源，如水等内源性分子在组织中的扩散过程，可在微米和亚微米尺度获得形态信息，并作为多种病理状况的潜在生物标志物。在此，我们通过探测介质磁化率不均匀性所诱导的内部磁场梯度分布，来提取这些形态信息。我们采用累积量展开，推导分子扩散并探测这些内部梯度时所引起的自旋信号去相位。基于累积量展开，我们定义了内部梯度分布张量（IGDT），并提出采用调制梯度自旋回波序列对其进行探测。这些IGDT包含表征多孔介质和生物组织的微观结构形态学信息。我们在脑组织的典型条件下评估了IGDT效应对磁化衰减的影响，并表明这些效应可通过实验观测到。因此，我们的研究结果为将IGDT用作定量诊断工具提供了一个框架。

1. 引言

磁共振成像（MRI）已被证明是一种强大的无创医学诊断技术。磁共振成像技术的实际应用通常将临床扫描仪的空间分辨率限制在毫米级，而临床前系统的空间分辨率则限制在数十微米。然而，所监测的核自旋能够探测更小的空间尺度。因此，不同的方法利用核自旋感知到的各种物理过程，例如分子扩散 [1–21] 或磁化率等组织特性 [22–31]来生成可揭示组织微观结构的对比度。

基于这些原理，扩散加权图像（DWI）呈现了组织内水分子运动的信息 [32]。DWI 已成为临床实践中常用的诊断工具。例如，DWI 最成熟的临床适应证是评估脑缺血 [14]。在肿瘤影像学中，DWI 也被用于监测病灶侵袭性和肿瘤反应 [33]。将其扩展为扩散张量成像（DTI），通过估算多个方向上的表观扩散系数组分，能够确定组织微观结构各向异性，这对于追踪脑连接非常有用 [34–39]。然而，在某些情况下，表观扩散张量的各向异性较小，例如脑内宽大区室或纤维交叉区域，因此 DTI 的应用受到限制 [37, 40–42]。

或者，磁化率加权成像（SWI）利用组织磁化率差异，在高场扫描仪中（>7 特斯拉）[26]生成高分辨率（0.3 mm）解剖图像。组织磁化率的差异会编码在磁共振（MR）信号的幅度和相位中。利用这些信息，可以抑制或增强频谱成分，并改变不同组织的对比度。这些概念已用于水脂分离 [43, 44], 、磁共振血管成像 [45–47]以及灰质/白质对比 [48]。将其用作疾病生物标志物，在观察铁和钙浓度变化引起的图像改变以及轴突脱髓鞘方面，前景十分广阔 [49–51]。然而，要获得这些定量信息，通常需要旋转受试者 [52]。

由于分子组成不同，生物组织具有非常复杂的结构和区室化异质性。组织结构中的磁化率变化体现了其固有的异质性 [27, 30, 31, 53, 54]。在外部磁场作用下，磁化率不连续性会产生内部磁场梯度 [22, 24, 25,55–57]。这些内部或背景梯度与孔径分布相关，因此可以根据内部梯度的统计特性推断组织微观结构的尺寸 [23, 28, 58–61]。此外，内部梯度分布还包含微观结构各向异性的信息，例如与纤维取向相关的信息 [24, 30]。当扩散近乎各向同性，导致弥散张量成像失效时，这些技术尤其有用。重要的是，与定量磁敏感加权成像相比，内部梯度分布的统计表征无需相对于主磁场方向重新调整受试者的朝向，因此能够基于磁化率异质性提取各向异性信息

* gonzalo.alvarez@cab.cnea.gov.ar

组织内 [24, 30]。

脑生理学还受到多种分子和结构的共同调节，例如轴突的髓鞘；与周围介质相比，髓鞘具有显著的磁化率变化。研究表明，轴突髓鞘化程度会显著影响白质中的横向弛豫时间和自旋相位 [25, 56]。因此，预计内部梯度分布也与此类组织中的髓鞘含量相关 [26, 29, 62, 63], ，从而有望成为退行性疾病的生物标志物。

本文提出了一种微扰框架，通过内部（或背景）梯度分布的一阶统计矩对其进行表征和确定。这些矩定义了内部梯度分布张量（IGDT），可提供有关介质各向异性的信息。我们对以往研究进行了形式化，这些研究基于超越高斯相位近似的自旋去相位累积量展开，证明了这些 IGDT [24, 30, 61, 63, 64], 。我们考虑了一个内部梯度系综模型，其中含自旋分子在有效梯度存在的条件下发生扩散。该有效梯度由自旋沿扩散轨迹所感受到的平均梯度决定。这种方法可以简化自旋位移的高阶相关性，因为分子扩散可视为高斯过程，进而以不同阶数的 IGDT 展开来表示磁化信号。IGDT 可能会对磁化信号衰减产生细微影响，因此我们利用 IGDT 展开设计了调制梯度自旋回波（MGSE）序列 [1, 32] ，通过利用施加梯度与内部梯度之间的互相关来增强其对磁共振信号 [30] 的贡献。这些 MGSE 序列将内部梯度信息编码到扩散加权衰减中，而不是编码到磁化信号中的相移上，因为后者会被消除。我们结合解析分析和数值分析，证明了在采用典型脑组织特性的现实条件下确定 IGDT 的可行性。我们还讨论了所提出框架的有效性。

在第2 节中，我们描述物理问题以及所考虑的内部梯度系综模型。第3节介绍用于描述磁化衰减的累积量展开框架，并推导 IGDT 展开。在第4 节中，我们提出一种测量 IGDT 的方法，并设计 MGSE序列，以增强 IGDT效应对磁化信号衰减的影响。第5 节讨论在类似于脑组织的条件下测量 IGDT 的可行性。在第6 节中，我们讨论所考虑模型在表征内部梯度方面的适用范围和局限性。最后，在第7 节中，我们总结研究结果，并进一步阐述结论与展望。

2. 在非均匀场中扩散的自旋

2.1. 由 MGSE 序列和内部梯度调制的自旋相位

我们考虑处于静磁场 $\boldsymbol{B}_0$ 且磁场方向为 z 的非均匀介质。由于样品中的磁化率不均匀，有效磁场也变得不均匀，从而导致局部场变化$\Delta\boldsymbol{B}_0(\boldsymbol{x})$，具体取决于空间位置 $\boldsymbol{x}$。多孔介质中的磁化率变化所引起的典型磁场变化量级为 $\approx 10^{-6}\boldsymbol{B}_0$ [24, 32, 65, 66]。由于这些局部场变化远弱于静磁场强度，我们只需考虑局部磁场的 z 分量，即 $\Delta B_0(\boldsymbol{x})$。由于 $\Delta B_0(\boldsymbol{x})$本质上取决于介质的微观结构形态，我们希望对其进行探测，以提取亚体素形态信息。由于这些场变化源于内部或背景梯度$\boldsymbol{G}_0(\boldsymbol{x})$ $= \nabla\Delta B_0(\boldsymbol{x})$，其中 ∇ 为关于 $\boldsymbol{x}$的微分算子，因此可利用在这些内部场梯度中扩散的核自旋分子 [27, 30, 31, 65, 67–69]对其进行探测。

自旋粒子在恒定磁场梯度中的布朗运动会引起自旋去相位，而基于自旋回波的序列无法将其完全重聚焦 [70–72]。这种去相位会导致磁化衰减，通常用于探测多孔介质中的分子扩散 [32, 39, 73–75]。通过施加随时间变化、具有调制函数 $f_G(t)$ 的磁场梯度，可以表征时变扩散过程 [3, 5, 8, 76–78]。因此，扩散时间 t_d 内扩散自旋粒子所获得的相位取决于自旋粒子轨迹 $\boldsymbol{x}(t)$、内部场 ΔB_0 和施加梯度 $\boldsymbol{G}$ [24, 27, 30, 67–69, 74, 77] ，即

$$\phi\left[t_d, \boldsymbol{x}(t), \Delta B_0\right] = \gamma \int_0^{t_d} dt' \left\{\boldsymbol{x}(t') \cdot \boldsymbol{G} f_G(t') + f_0(t')\Delta B_0[\boldsymbol{x}(t')]\right\}, \quad (1)$$

其中， γ 是原子核的旋磁比。

内部场的符号可通过射频（RF） π脉冲控制，并由调制函数 $f_0(t)$描述。RF π脉冲会对自旋的相位演化产生全局影响。在自旋的切换框架表示中，每个脉冲也会有效地改变施加梯度的符号[27, 30]。所考虑的调制 $f_G(t)$ 包含施加梯度控制引起的总调制效应，以及由 RFπ 脉冲诱导的有效符号切换。因此， $f_G(t)$ 表示施加梯度与自旋相互作用的有效调制，见图（1）。这里我们考虑 MGSE序列 [1, 32], , 其中

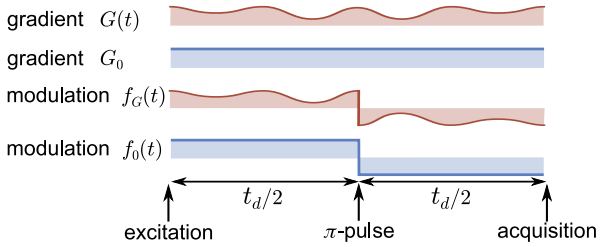


图 1. 基于任意施加梯度波形 $G(t)$以及用于调制内部梯度 G_0的 Hahn 回波序列，对有效施加梯度调制函数 $f_G(t)$和内部梯度调制 $f_0(t)$的示意图。Hahn 回波序列的 RF π脉冲会使施加梯度调制和内部梯度调制发生符号反转。

调制函数满足

$$\int_0^{t_d} dt' f(t') = 0. \tag{2}$$

2.2. 内部梯度系综模型

对自旋系综而言，要精确且严格地描述式（1）中的相位累积，通常非常复杂。因此，我们假设自旋相位由一个有效且空间均匀的内部场梯度 $\boldsymbol{G}_0$ 在扩散时间 t_d（图 2）内决定。由此，自旋相位可简化为以下形式

$$\phi\left[t_d, \boldsymbol{x}(t), \boldsymbol{G}_0\right] = \gamma \int_0^{t_d} dt' \boldsymbol{x}(t') \cdot \{\boldsymbol{G} f_G(t') + \boldsymbol{G}_0 f_0(t')\}. \tag{3}$$

内部梯度 $\boldsymbol{G}_0$ 可能因粒子的位置和扩散路径不同而各异。因此，我们考虑由自旋粒子组成的系综，以及内部梯度系综 [30, 63]，并将其称为内部梯度系综模型（图 2）。

我们在此考虑的自旋相位唯一弛豫机制，是存在磁场梯度时的扩散过程。总自旋磁化强度由自旋系综平均给出，该平均涉及自旋所有可能的累积相位。考虑所引入的内部梯度系综模型，自旋系综平均可分解为对所有可能涨落扩散路径的平均，以及对内部磁场梯度分布的平均，即

$$M(t_d) = \left\langle e^{i\phi[t_d, \boldsymbol{x}(t), \boldsymbol{G}_0]} \right\rangle_{\phi} = \left\langle e^{i\phi[t_d, \boldsymbol{x}(t), \boldsymbol{G}_0]} \right\rangle_{x, G_0}. \tag{4}$$

其中，括号 $\langle\cdot\rangle_{\phi}$ 和 $\langle\cdot\rangle_{x,\ G_0}$ 表示对自旋累积相位的系综平均，以及对粒子位移路径的双重平均

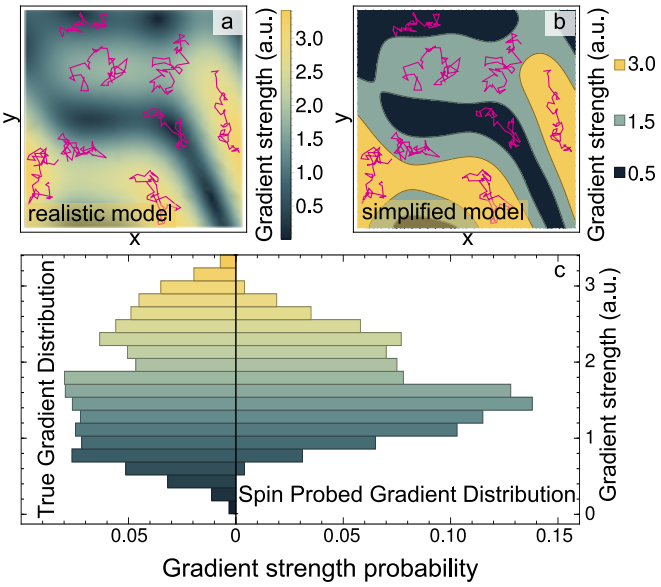


图 2。内部梯度系综模型的示意图。内部梯度强度以颜色表示，颜色条中的数值单位为任意单位。含自旋粒子的布朗运动随机路径以粉色实线表示。(a) 真实模型中的梯度强度，其中自旋粒子可以在非均匀磁场中自由扩散。(b) 简化模型示意图，其中假设含自旋粒子在一个有效且恒定的梯度中运动。(c) 比较与面板 (a) 对应的真实梯度分布，以及由面板 (b) 所示的扩散中的含自旋粒子探测到的有效梯度分布。对于后者，我们考虑均匀分布的自旋，它们在时间 t_d 内扩散，达到均方根位移$\sqrt{\langle(\boldsymbol{x}(t) - \langle\boldsymbol{x}\rangle)^2\rangle}$，该位移远低于模拟矩阵的边界长度。恒定梯度分布模拟了真实的内部梯度分布。

$\boldsymbol{x}$（t）以及内部梯度分布 $\boldsymbol{G}_0$分别。图2 示意说明了这些用于描述内部梯度分布的假设。图2a 展示了一个真实模型，其中含自旋粒子在具有内部梯度分布的空间中自由运动，形成单次随机实现。沿着布朗运动轨迹，自旋会根据其空间位置与不同梯度强度相互作用。图2b 示意展示了我们对这一运动的简化模型：假设在扩散探测时间 t_d内，自旋在一个空间区域中扩散，该区域由一个有效的恒定磁场梯度表示。这样，式（4）中考虑的恒定梯度强度系综便反映了粒子在不同梯度场强度中的分布。图2c 展示了真实的内部梯度分布如何由内部梯度系综模型所确定的分布来模拟。关于可使用这种梯度系综分布的适用范围，更多讨论见

在第 6节中。

3. 内部梯度分布的累积量展开框架

3.1. 自旋去相位的累积量展开

存在恒定梯度时，涨落自旋相位通常服从高斯分布 [78–82]。然而，由于内部梯度分布的影响，式（3）中定义的累积自旋相位偏离了高斯假设。因此，我们通过对自旋相位进行累积量展开，求得式（4）的系综平均 [83, 84]

$$\ln M(t_d) = -\frac{1}{2}\left\langle\left\langle \phi(t_d)^2 \right\rangle\right\rangle + \frac{1}{4!}\left\langle\left\langle \phi(t_d)^4 \right\rangle\right\rangle - \frac{1}{6!}\left\langle\left\langle \phi(t_d)^6 \right\rangle\right\rangle + \cdots . \quad (5)$$

这里，双尖括号 $\langle\langle \phi^n \rangle\rangle$ 表示随机变量 ϕ 的 n 阶累积量。

根据第 2.2节中介绍的内部梯度系综模型，我们将扩散过程导致的空间位置平均与内部梯度分布的平均分离开来。因此，二阶累积量为

$$\begin{aligned}\left\langle\left\langle \phi(t_d)^2 \right\rangle\right\rangle &= \left\langle \Delta\phi\left[\boldsymbol{x}(t_d), \boldsymbol{G}_0\right]^2 \right\rangle_{x,G_0} \\ &= \beta_{ij}^{GG}(t_d) G_i G_j + \beta_{ij}^{00}(t_d)\left\langle \boldsymbol{G}_0 \boldsymbol{G}_0 \right\rangle_{ij} \\ &\quad + 2\beta_{ij}^{0G}(t_d) G_i \left\langle \boldsymbol{G}_0 \right\rangle_j , \end{aligned} \quad (6)$$

其中 $\Delta\phi = \phi - \langle\phi\rangle$ 表示相对于平均累积自旋相位的偏差，我们假设该偏差为零 $\langle\phi(t)\rangle = 0$；由于系统被视为处于满足式（2）的 MGSE 序列作用下的稳态，我们采用式（6）中的爱因斯坦求和约定，其中索引 i、$j = x$、y 和 z 表示三个空间方向。平均值 $\langle \boldsymbol{G}_0 \rangle_j$ 和 $\langle \boldsymbol{G}_0 \boldsymbol{G}_0 \rangle_{ij}$ 表示内部梯度分布前两个矩的矩阵元。衰减矩阵

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d) &= \gamma^2 \int_0^{t_d} dt_1 \int_0^{t_d} dt_2 f_G(t_1) f_G(t_2) \\ &\quad \times \langle \Delta\boldsymbol{x}(t_1) \Delta\boldsymbol{x}(t_2) \rangle \\ &= \gamma^2 \int_{-\infty}^{\infty} \frac{d\omega}{2\pi} \left| F_G(\omega, t_d) \right|^2 \boldsymbol{S}(\omega), \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\beta}^{00}(t_d) &= \gamma^2 \int_0^{t_d} dt_1 \int_0^{t_d} dt_2 f_0(t_1) f_0(t_2) \\ &\quad \times \langle \Delta\boldsymbol{x}(t_1) \Delta\boldsymbol{x}(t_2) \rangle \\ &= \gamma^2 \int_{-\infty}^{\infty} \frac{d\omega}{2\pi} \left| F_0(\omega, t_d) \right|^2 \boldsymbol{S}(\omega) \end{aligned} \quad (8)$$

and

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d) &= \gamma^2 \int_0^{t_d} dt_1 \int_0^{t_d} dt_2 f_0(t_1) f_G(t_2) \\ &\quad \times \langle \Delta\boldsymbol{x}(t_1) \Delta\boldsymbol{x}(t_2) \rangle \\ &= \gamma^2 \int_{-\infty}^{\infty} \frac{d\omega}{2\pi} \Re\left[F_0(\omega, t_d) F_G^*(\omega, t_d) \right] \boldsymbol{S}(\omega) \end{aligned} \quad (9)$$

是重叠矩阵函数，包含磁化衰减的全部时间依赖性。它们与自旋位移的自相关张量函数 $\langle \Delta\boldsymbol{x}(t_1) \Delta\boldsymbol{x}(t_2) \rangle$ 以及梯度调制函数 $f_0(t)$ 和 $f_G(t)$ 相关。我们认为调制函数与梯度方向无关。此处，瞬时位移 $\Delta\boldsymbol{x}(t) = \boldsymbol{x}(t) - \langle \boldsymbol{x} \rangle$ 表示相对于其平均值的偏差。这些重叠矩阵函数也可用傅里叶表示，其中梯度调制函数的傅里叶变换为

$$F(\omega, t_d) = \int_0^{t_d} dt' \, e^{i\omega t'} f(t') \quad (10)$$

并且，利用维纳–辛钦定理，位移功率谱矩阵为

$$S_{ij}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} dt' \, e^{i\omega t'} \left\langle \Delta x_i(t') \Delta x_j(0) \right\rangle , \quad (11)$$

假设系统处于稳态。

基于位移功率谱的傅里叶表示，通过滤波函数与以下两者之间的重叠来定义自旋信号的去相位：滤波函数 $|F(\omega, t)|^2$ 取决于梯度控制和扩散过程的频率模式分布 $\boldsymbol{S}(\omega)$ [3, 5,8, 76–78]。因此，滤波函数 $|F(\omega, t)|^2$ 可以选择位移功率谱中的哪些频率分量会影响去相位。

因此，可以定制重叠矩阵函数 $\boldsymbol{\beta}(t)$，以探测扩散自旋粒子与调制梯度 [27, 30]之间的相互作用。矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{GG}(t)$ 和 $\boldsymbol{\beta}^{00}(t)$分别量化自旋与施加梯度和背景梯度的相互作用，而 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t)$则量化自旋与施加梯度和背景梯度之间的交叉相互作用 [30]。

式（5）的下一个非高斯修正是四阶累积量 $\langle\langle \phi(t_d)^4 \rangle\rangle$。该累积量涉及四个时间自相关张量函数，例如 $\langle \Delta\boldsymbol{x}(t_1) \Delta\boldsymbol{x}(t_2) \Delta\boldsymbol{x}(t_3) \Delta\boldsymbol{x}(t_4) \rangle$；对于自旋粒子的高斯扩散过程轨迹$\boldsymbol{x}(t)$，这些函数可以用两个时间的函数 $\langle \Delta\boldsymbol{x}(t_1) \Delta\boldsymbol{x}(t_2) \rangle$ 进行简化。

3.2. 作为三维奥恩斯坦-乌伦贝克过程的扩散平移

根据内部梯度系综模型，描述扩散运动的随机变量

与梯度分布无关。因此，为了获得解析结果，我们根据下文讨论的假设，将含自旋粒子的扩散建模为高斯马尔可夫过程。这种扩散模型使我们能够简化式（5）中出现的高阶自相关张量函数。

正如对受限区室中的扩散过程进行建模时通常所假设的那样，我们要求扩散传播子在扩散时间趋于无穷大时达到平稳状态。在一维空间中，唯一同时具备高斯性、马尔可夫性和平稳性的过程是奥恩斯坦–乌伦贝克（OU）过程 [85, 86]。在三维空间中，OU 过程保留了这些性质，因此我们采用这一扩散模型进行解析计算。

在一般的受限介质中，沿给定方向的位移相关函数为

$$\langle \Delta x(0)\Delta x(t)\rangle = D_0 \sum_k b_k \tau_k e^{-|t|/\tau_k}, \qquad (12)$$

其中，系数 b_k 和特征时间 τ_k反映了区室的具体几何形状[76, 87, 88]。通常，第一个指数衰减项最为重要，主导着自旋信号演化 [8, 78, 89]。OU 过程的相关函数为 $\langle \Delta x(0)\Delta x(t)\rangle = D_0\tau_c e^{-|t|/\tau_c}$，其特征相关时间为 τ_c [8, 21, 78–80, 85, 89]。因此，采用 OU 过程对扩散进行建模，等价于用其主导项近似公式（12）中的相关函数。

基于这一假设，有效限制长度 l_c 可定义为发生扩散的微结构区室中 OU 过程的平稳位移分布的方差。该限制长度通过相关时间由以下方程定义 $l_c^2 = D_0\tau_c$ [32]。限制长度 l_c 以及区室的几何尺寸取决于其形状。对于轴线垂直于磁场梯度方向的圆柱体，一个较好的近似为 $l_c = 0.37d$，其中 d 为圆柱直径 [3, 8, 76, 78]。

三维 OU 过程 [90]考虑了各向异性扩散过程 [35, 36, 38, 39, 91, 92]，这类过程通常也存在于多孔介质和生物组织中。为了建立能够引入微结构形态的定量模型，我们首先假设自由扩散系数是各向同性的，从而得到张量 $\boldsymbol{D}_0 = D_0\boldsymbol{I}$。因此，扩散过程的各向异性仅源于区室形态。这种各向异性通过位移自相关张量中不同空间方向上的不同相关时间引入

$$\langle \Delta\boldsymbol{x}(t)\Delta\boldsymbol{x}(0)\rangle = D_0\boldsymbol{\tau}_c \exp\left(-\boldsymbol{\tau}_c^{-1}\,|t|\right). \qquad (13)$$

此处，相关时间张量 $\boldsymbol{\tau}_c$ 的特征值是 τ_i 区室几何形状主轴方向上的扩散相关时间（图3）。傅里叶

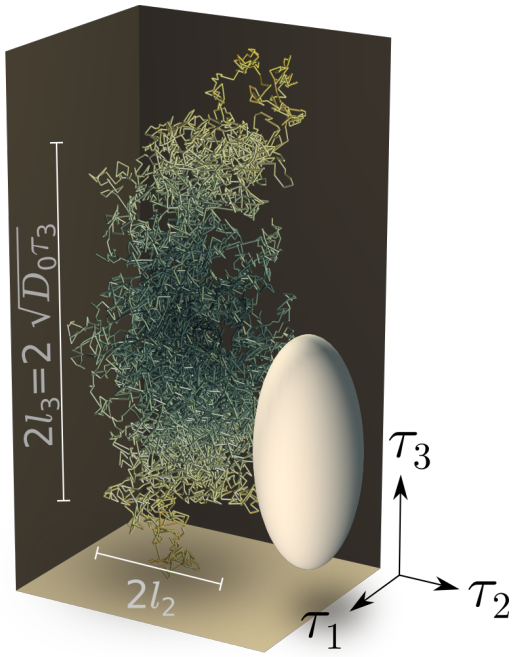


图 3. 各向异性限制长度导致的各向异性扩散示意图。空间中的自旋轨迹受到限制，可用具有限制长度 $l_3 > l_2 = l_1$ 的奥恩斯坦-乌伦贝克随机过程描述，其中 $l_i^2 = D_0\tau_i$。椭球表示相应的相关时间张量 $\boldsymbol{\tau}_c$。

变换位移自相关张量可得到三维位移功率谱

$$\boldsymbol{S}(\omega) = 2D_0\left(\boldsymbol{\tau}_c^{-2} + \boldsymbol{I}\omega^2\right)^{-1}. \qquad (14)$$

因此，位移功率谱矩阵的各向异性直接反映了微结构区室形态的各向异性。下文将基于该扩散模型计算式（7-9）中的重叠矩阵函数。

3.3. IGDT 展开

我们考虑累积量展开，直至第一个非高斯修正，即直至式（5）的四阶累积量，因此假设自旋粒子的扩散过程由奥恩斯坦–乌伦贝克过程驱动。非高斯效应会随内部梯度方差的增大而增强 $\langle \Delta G_0^2\rangle$，其中 $\Delta\boldsymbol{G}_0 = \boldsymbol{G}_0 - \langle \boldsymbol{G}_0\rangle$。因此，预期当 $\|\boldsymbol{G} + \langle \boldsymbol{G}_0\rangle\| \gg \sqrt{\langle \Delta G_0^2\rangle}$ 时，式（5）的展开效果良好。于是，我们将式（5）改写为内部梯度分布的分布矩形式。一般而言，随着高阶项的加入，累积量展开（5）收敛缓慢且不规则 [75]。随后，为了改善展开至四阶累积量时的收敛性，我们省略内部梯度

三阶以上的分布矩。在这些假设下，磁化衰减为

$$\begin{aligned}\ln M(t_d) = &-\frac{1}{2}G_i\beta_{ij}^{GG}(t_d)G_j - G_i\beta_{ij}^{0G}(t_d)\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_j \\ &-\frac{1}{2}\beta_{ij}^{00}(t_d)\langle \boldsymbol{G}_0\boldsymbol{G}_0\rangle_{ij} \\ &+\frac{1}{2}G_iG_l\beta_{ij}^{0G}(t_d)\beta_{lk}^{0G}(t_d)\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jk} \\ &+G_i\beta_{ij}^{0G}(t_d)\beta_{lk}^{00}(t_d)\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_l\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jk} \\ &+\frac{1}{2}\beta_{ij}^{00}(t_d)\beta_{kl}^{00}(t_d)\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_i\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_l\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jk} \\ &+\frac{1}{2}G_i\beta_{ij}^{0G}(t_d)\beta_{lk}^{00}(t_d)\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jkl} \\ &+\frac{1}{2}\beta_{ij}^{00}(t_d)\beta_{lk}^{00}(t_d)\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_i\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jkl} \\ &+\mathcal{O}\left[\langle \Delta\boldsymbol{G}_0^4\rangle\right], \end{aligned} \tag{15}$$

这里我们再次使用了爱因斯坦求和约定。矩 $\langle \boldsymbol{G}_0\boldsymbol{G}_0\cdots\rangle_{ij\ldots}$ 和中心矩$\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\cdots\rangle_{ij\ldots}$表示 IGDT 的矩阵元。请注意，平均是对内部梯度分布取的，这样便可将式（5）的累积量展开表示为不同阶数的 IGDT。

式（15）的展开包含若干项，这些项取决于施加梯度强度 G 和不同阶数的 IGDT，并结合了梯度调制函数与位移自相关之间的重叠积分，这些重叠积分由矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{GG}(t)$、 $\boldsymbol{\beta}^{00}(t)$ 和 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t)$给出。因此，式（15）确立了本文的一个主要结果，并定义了我们所称的*IGDT*展开。表I汇总了下文中式（15）各项所用的符号。

首项 $\chi_{G^2} = -\frac{1}{2}G_i\beta_{ij}^{GG}(t_d)G_j$仅取决于施加的梯度调制。下一项 $\chi_{0G} = -G_i\beta_{ij}^{0G}(t_d)\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_j$ 是一个交叉项，涉及位移功率谱与施加和内部梯度调制滤波器的重叠积分。重叠矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t)$可正、可负，也可为零，具体取决于梯度调制形状和对称性；而衰减矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{GG}(t)$ 和 $\boldsymbol{\beta}^{00}(t)$ 始终为正定。 χ_{0G} 的大小取决于施加梯度与内部梯度之间的夹角，因此可通过施加梯度方向进行调控，以探测内部梯度方向。因此，其符号取决于 $\boldsymbol{G}$ 的方向。下一项 $\chi_{0^2} = -\frac{1}{2}\beta_{ij}^{00}(t_d)\langle \boldsymbol{G}_0\boldsymbol{G}_0\rangle_{ij}$与背景梯度的均方值成正比，但不受其空间取向的影响。

下一个相关项是$\chi_{G^2\Delta^2} = \frac{1}{2}G_iG_l\beta_{ij}^{0G}(t_d)\beta_{kl}^{0G}(t_d)\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jk}$。这也是一个交叉项，与 χ_{0G}类似，但它涉及方差IGDT$\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle$。该方差张量提供了有关内部梯度分布宽度在不同空间方向上各向异性的信息，因此取决于介质形态 [30]。然后，项$\chi_{0^2\Delta^2} = \frac{1}{2}\beta_{ij}^{00}(t_d)\beta_{kl}^{00}(t_d)\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_i\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_l\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jk}$仅取决于内部梯度，并包含有关其分布宽度的信息。然而，它在施加的梯度调制下保持不变，因此无法提供有关内部梯度各向异性的信息。项$\chi_{0G\Delta^2} = G_i\beta_{ij}^{0G}(t_d)\beta_{kl}^{00}(t_d)\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_l\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jk}$是一个交叉项，与 $\chi_{G^2\Delta^2}$和 χ_{0G}类似，在这种情况下，其大小可由施加梯度控制。通过适当控制梯度调制的对称性，该项可能会消失。此外，当施加梯度方向反转时，$\chi_{0G\Delta^2}$ 的符号也会像 χ_{0G} 一样改变。最后两项$\chi_{G\Delta^3} = \frac{1}{2}G_i\beta_{ij}^{0G}(t_d)\beta_{kl}^{00}(t_d)\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jkl}$和$\chi_{0\Delta^3} = \frac{1}{2}\beta_{ij}^{00}(t_d)\beta_{kl}^{00}(t_d)\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_i\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jkl}$涉及三阶IGDT张量，这些张量提供有关内部梯度分布偏度的信息。因此，对于对称分布，它们会消失。

4. 提炼并增强 IGDT 展开对自旋去相位的影响

4.1. 观察 IGDT 项

我们的目标是提炼式（15）中各 IGDT 展开项的贡献，并最大限度地增强它们对自旋磁化衰减的影响。我们使用 MGSE序列，依据式（2），避免平均宏观不均匀性在磁化信号中引起相移 [27]。随后，我们在式（$\ln M = \chi_{\text{app}} + \chi_{\text{bck}} + \chi_{\text{odd-cross}} + \chi_{\text{even-cross}}$ 15）的IGDT展开中识别出四组项（见表 I）：

(*i*) *the pure applied term* $\chi_{\text{app}} = \chi_{G^2}$;

(*ii*) *the pure background terms*: $\chi_{\text{bck}} = \chi_{0^2} + \chi_{0^2\Delta^2} + \chi_{0\Delta^3}$;

(*iii*) *the odd cross-terms* $\chi_{\text{odd-cross}} = \chi_{0G} + \chi_{0G\Delta^2} + \chi_{G\Delta^3}$;

(*iv*) and *the even cross-term* $\chi_{\text{even-cross}} = \chi_{G^2\Delta^2}$.

这些项可以通过借鉴先前方案 [30] 对梯度调制序列进行适当设计，从而有选择地加以探测。通过令 (iii) 和 (iv) 中所述的交叉项贡献为零，可以直接观测纯施加梯度项和背景梯度项（i 和 ii ）$\chi_{\text{app}} + \chi_{\text{bck}}$。若重叠矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d) = 0$，则交叉项为零；为此，可使乘积 $f_0(t)f_G(t)$ 关于扩散时间 $t_d/2$为奇函数。这是通过利用施加梯度调制和背景梯度调制的对称性来实现的，从而生成我们称为对称序列的序列，如图4a所示。因此，该序列的磁化衰减因子为 $\ln M_{\text{Sym}} = \chi_{\text{app}} + \chi_{\text{bck}}$。通过令施加梯度为零，可以有选择地观测纯背景梯度效应（ii ），即我们

IGDT 组	IGDT 名称	定义	IGDT 术语说明
χ_{app}	χ_{G^2}	$-\frac{1}{2}G_i\beta_{ij}^{GG}(t)G_j$	应用梯度加权
χ_{bck}	χ_{0^2}	$-\frac{1}{2}\beta_{ij}^{00}(t)\ \langle \boldsymbol{G}_0\boldsymbol{G}_0\rangle_{ij}$	内部梯度方差张量的迹加权
	$\chi_{0^2\Delta^2}$	$\frac{1}{2}\beta_{ij}^{00}(t)\beta_{kl}^{00}(t)\ \langle \boldsymbol{G}_0\rangle_i \langle \boldsymbol{G}_0\rangle_l \langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jk}$	内部梯度方差张量的加权 沿平均内部梯度方向
	$\chi_{0\Delta^3}$	$\frac{1}{2}\beta_{ij}^{00}(t)\beta_{kl}^{00}(t)\ \langle \boldsymbol{G}_0\rangle_i \langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jkl}$	内部梯度分布偏度的加权
$\chi_{\mathrm{odd-cross}}$	χ_{0G}	$-G_i\beta_{ij}^{0G}(t)\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_j$	投影到施加梯度方向上的内部平均梯度的权重 投影到施加梯度方向
	$\chi_{0G\Delta^2}$	$G_i\beta_{ij}^{0G}(t)\beta_{kl}^{00}(t)\langle \boldsymbol{G}_0\rangle_l \langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jk}$	内部梯度方差张量的权重 投影到施加梯度方向和 内部平均梯度方向
	$\chi_{G\Delta^3}$	$\frac{1}{2}G_i\beta_{ij}^{0G}(t)\beta_{kl}^{00}(t)\ \langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jkl}$	内部梯度分布的交叉加权 施加梯度下的偏度
$\chi_{\mathrm{even-cross}}$	$\chi_{G^2\Delta^2}$	$\frac{1}{2}G_iG_l\beta_{ij}^{0G}(t)\beta_{kl}^{0G}(t)\ \langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle_{jk}$	内部梯度方差张量 沿施加梯度方向加权

表 I. 累积量展开中不同 IGDT 项的名称、定义及物理描述。最后一列中的术语描述给出了各向同性扩散情况下的几何解释，即 重叠矩阵 $\boldsymbol{\beta}(t)$ 与单位矩阵成正比。更一般的解释是将重叠矩阵视为度量张量，用以修正梯度向量的内积。在这种情况下，重叠矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{GG}(t)$ 和 $\boldsymbol{\beta}^{00}(t)$ 为实对称正定矩阵，而 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t)$ 则可能为零、负定或正定，具体取决于梯度调制对称性。给定一个非奇异对称矩阵 $\boldsymbol{\beta}$，我们可以定义两个向量 $\boldsymbol{u}$和 $\boldsymbol{v}$之间的内积 $(\cdot,\cdot)$，即 $(\boldsymbol{u},\boldsymbol{v}) = \boldsymbol{u}\cdot\boldsymbol{\beta}\cdot\boldsymbol{v}$。这里 $\boldsymbol{\beta}$是度量张量，是传统欧几里得内积 $\boldsymbol{u}\cdot\boldsymbol{v} = \boldsymbol{u}\cdot\boldsymbol{I}\cdot\boldsymbol{v}$的推广。第三列中的定义可通过这种内积推广来解释，其中度量由扩散过程的各向异性所定义，并由 $\boldsymbol{\beta}$ 矩阵编码。

得到 $\ln M_{\mathrm{Sym},\ \boldsymbol{G}=0} = \chi_{\mathrm{bck}}$。随后，将其对应的衰减因子减去对称序列得到的衰减因子，即可探测纯施加梯度项 $\chi_{\mathrm{app}} = \ln M_{\mathrm{Sym}} - \ln M_{\mathrm{Sym},\ \boldsymbol{G}=0}$。

随后，我们在保持 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)$、 $\boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$ 和 $\boldsymbol{\beta}^{00}(t_d)$ 不变的同时，增加交叉重叠矩阵的贡献。具体做法是仅相对移动施加梯度调制函数和背景梯度调制函数，从而形成我们称之为非对称序列的序列，如图 4b 所示。因此，通过从衰减信号中分别减去对称和非对称序列对应的衰减因子，我们可以选择性地观察交叉项的贡献 $\chi_{\mathrm{odd-cross}} + \chi_{\mathrm{even-cross}} = \ln M_{\mathrm{Asym}} - \ln M_{\mathrm{Sym}}$。随后，我们利用这样一个事实：反转施加梯度方向会改变奇交叉项的符号，而偶交叉项在这种变化下保持不变。同样，通过对施加梯度方向反转后得到的衰减因子进行相减或相加，我们可以选择性地探测奇交叉项

$$\chi_{\mathrm{odd-cross}} = 1/2\ln M_{\mathrm{Asym},+\boldsymbol{G}} - 1/2\ln M_{\mathrm{Asym},-\boldsymbol{G}} \quad (16)$$

以及偶交叉项

$$\chi_{\mathrm{even-cross}} = 1/2\ln M_{\mathrm{Asym},+\boldsymbol{G}} + 1/2\ln M_{\mathrm{Asym},-\boldsymbol{G}} - \ln M_{\mathrm{Sym}}. \quad (17)$$

图 4c 展示了示意图，呈现了上述信号行为。

对于三维 IGDT 推断，我们必须针对多个非共线施加梯度方向重复这一策略，以确定 IGDT项。受扩散张量重建方法的启发， [35, 36]，我们提出了一种提取$\langle \boldsymbol{G}_0\rangle$和 $\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle$的技术，见参考文献[30]。首先，我们需要确定纯施加梯度重叠矩阵$\boldsymbol{\beta}^{GG}(t)$，以求得相关时间张量 $\boldsymbol{\tau_c}$ 和自由扩散系数 D_0。矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{GG}(t)$ 有六个独立元素。因此，我们必须至少针对六个非共线施加梯度方向测量纯施加项 χ_{app}。由于衰减项存在噪声，增加非共线梯度方向的数量也很重要， [37, 40, 93]以便通过多元线性回归进行统计估计$\boldsymbol{\beta}^{GG}(t)$。通过基于我们的解析模型拟合估计得到的 $\boldsymbol{\beta}^{GG}(t)$ ，可以估计各方向上的相关时间和自由扩散系数（7）。

确定这些参数后，我们可以利用方程（ $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t)$ 和 $\boldsymbol{\beta}^{00}(t)$ ，以及（8）、（9）和（14），据此计算另外两个重叠矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t)$。重建重叠矩阵 $\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle$ 后，我们可以在若干施加梯度方向上测量偶交叉项$\chi_{\mathrm{even-cross}}$ 和奇交叉项 $\chi_{\mathrm{odd-cross}}$ ，并利用多元线性回归估算 IGDT $\langle \Delta\boldsymbol{G}_0\Delta\boldsymbol{G}_0\rangle$ 以及内部梯度向量的平均值 $\langle \boldsymbol{G}_0\rangle$。

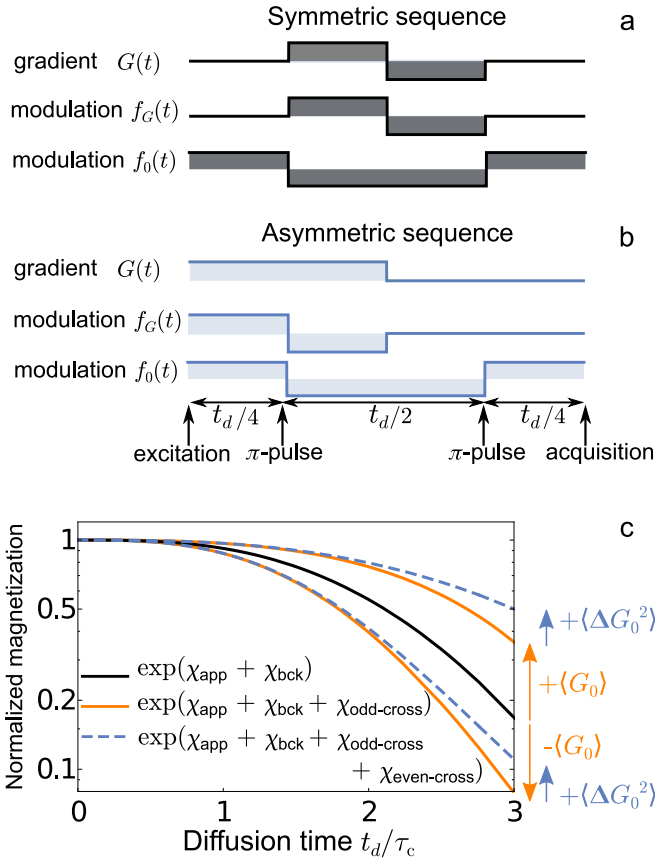


图4. 对称序列 (a)、非对称序列 (b)的示意图，以及基于不同 IGDT 项贡献的相应自旋信号变化(c)。(c)中的黑色实线对应于从对称序列推导出的纯施加梯度i和纯背景梯度ii项所引起的衰减。橙色实线将奇交叉项 iii的贡献叠加到信号衰减中。根据施加梯度与平均背景梯度之间的相对方向，这一贡献为正或为负。(c)中的蓝色虚线表示从非对称序列推导出的信号衰减，其中还加入了偶交叉项的贡献，该贡献与内部梯度分布的协方差张量成正比。无论施加梯度方向如何，偶交叉项 始终为正。

4.2. 增强 IGDT 项贡献的序列设计

IGDT 的贡献可能较弱。由于重叠矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)$ 以并矢积的形式出现在交叉项 $\chi_{G^2\Delta^2}$, $\chi_{0G\Delta^2}$ 和 $\chi_{0^2\Delta^2}$中，随着扩散时间增加，这些交叉项会变得比纯施加梯度项和纯背景梯度项更为显著。考察衰减因子 $\beta(t_d) \sim 2c\gamma^2 D_0 \tau_c^2 t_d$ 和$\beta(t_d) \sim 2c\gamma^2 D_0 t_d^3$在受限（$t_d \gg \tau_c$）和自由（$t_d \ll \tau_c$）扩散极限下的渐近行为，可以看出这一点。这里， c是一个无量纲系数，取决于具体的梯度调制波形。与重叠矩阵$\boldsymbol{\beta}(t_d)$呈线性正比的一阶项，对衰减因子的影响最为显著，直至以下近似时间尺度

$$t_{G_{tot}} = \left[c\gamma^2 D_0 \left(\boldsymbol{G} + \langle \boldsymbol{G}_0\rangle\right)^2\right]^{-1/3}, \tag{18}$$

对于自由扩散区间，

$$t_{G_{tot}} = \left[c\gamma^2 D_0 \left(\boldsymbol{G} + \langle \boldsymbol{G}_0\rangle\right)^2 \tau_c^2\right]^{-1}, \tag{19}$$

对于受限扩散区间。在此， $t_{G_{tot}}$ 是与磁化强度 $M(t_d) = \exp\left\{-\frac{1}{2}\beta(t_d)\left(\boldsymbol{G} + \langle \boldsymbol{G}_0\rangle\right)^2\right\}$衰减至 $1/e$相关的去相位时间，该磁化强度对应于在相应扩散状态的梯度 $\boldsymbol{G}_{tot} = \boldsymbol{G} + \langle \boldsymbol{G}_0\rangle$中扩散的自旋粒子。超过这些时间后，高阶 IGDT项变得更加重要。

关于累积量展开，前述考虑具有普适性。下面，我们将考虑控制策略，以增强 IGDT项对信号衰减的贡献，同时尽量减少纯粹与施加梯度相互作用导致的信号损失。我们需要增强包含交叉重叠矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t)$ 的项，该矩阵出现在式（15）的 IGDT 展开中。因此，我们寻求使重叠矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$和 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)$ 满足特定条件，从而增大交叉项相对于纯施加梯度项的贡献。

我们发现，要求矩阵差$|\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)| - \boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$ 为正定，可增强 IGDT项的贡献。这里，我们将模矩阵 $|\boldsymbol{\beta}|$ 定义为其特征值等于 $\boldsymbol{\beta}$的特征值的模的矩阵。由于所有所考虑的重叠矩阵的主方向均由相关时间张量 $\boldsymbol{\tau}_c$的主方向定义，因此， $|\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)| - \boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$ 的正定条件为

$$|\beta_i^{0G}(t_d)| > \beta_i^{GG}(t_d) \quad i = 1, 2, 3, \tag{20}$$

其中 $\beta_i^{0G}(t_d)$和 $\beta_i^{GG}(t_d)$分别是相应重叠矩阵的特征值。附录 A中给出了增强 IGDT 贡献的这一条件的推导。请注意，根据式（15），如果向量$\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)\langle \boldsymbol{G}_0\rangle$ 与施加梯度正交，则无论关系式（20）如何，第二项都会消失。因此，式（20）中的表达式是必要条件，但不是充分条件。

通过尽量减少射频脉冲的数量，可以增强纯背景梯度贡献，因为相应的滤波函数会使其主峰移至更低频率，从而最大限度地与位移谱密度重叠 $\boldsymbol{S}(\omega)$ 该谱密度以零频率为中心。交叉项贡献可通过增大施加梯度强度来增强[见式（15）]，但这也会增强纯施加梯度项。为避免这一影响，我们提高施加梯度的调制频率，以减小施加梯度的

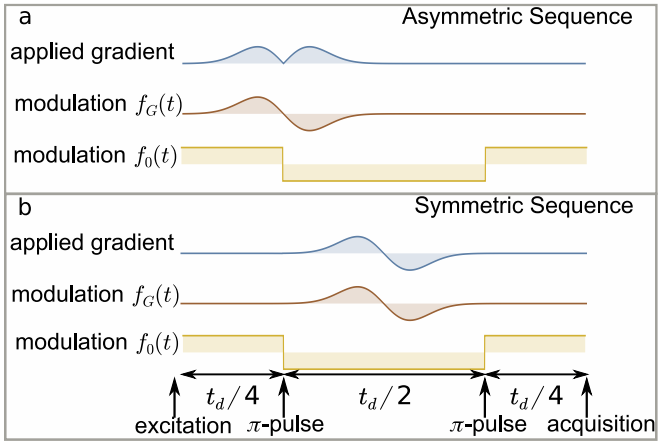


图 5. 用于探测 IGDT 的调制梯度对称序列和非对称序列的适当设计。这些序列包括一个初始激励脉冲，随后施加由 $f_G(t)$ 定义的梯度调制，其定义见式 (26)。再结合在时间 $t = 1/4\, t_d$ 和 $t = 3/4\, t_d$ 施加的两个 RF π-脉冲，以将背景梯度调制为 $f_0(t)$，即可确定高斯导数梯度自旋回波（GDGSE）序列。该扩散加权模块之后是一个采集模块。(a) 非对称序列；(b) 对称序列。在这两种序列中，内部梯度调制 $f_0(t)$ 对应于由两个 RF 脉冲确定的调制，该调制构成 CPMG 序列，可重聚焦由磁化率诱导的磁场不均匀性所导致的退相干。施加的梯度调制与高斯函数的一阶导数成正比，如式 (26) 所示。由与施加梯度调制正值部分相互作用导致的自旋去相位，随后通过与调制负值部分的相互作用得到重聚焦。非对称序列中的调制曲线 $f_G(t)$ 通过施加 (b) 图中蓝线所示的梯度曲线获得，因为 RF π-脉冲会有效改变自旋相位演化的符号。调制 $f_G(t)$ 显著偏离零的时间间隔小于 $1/2\, t_d$。

滤波函数与谱密度之间的重叠，从而减弱其去相位效应。为此，可以将 f_G（t）的时间变化集中在一个较小的区间内，如图5所示。

如果施加梯度的调制频率高于背景梯度调制的频率，方程（$\Re[F_0(\omega, TE) F_G^*(\omega, TE)]$中的9）中的交叉滤波器重叠也会减小。为了增强交叉项的去相位效应，我们因此缩短施加的梯度调制的总时长，以拓宽其高频峰，并使其能够与较低频率处的背景梯度滤波器分量重叠。通过适当同步施加梯度调制和背景梯度调制的符号变化，可以进一步最大化这种交叉滤波器重叠，使二者产生相长干涉，具体细节见附录B。

为了满足式（20），我们缩短自旋与施加梯度相互作用的有效时间，使其短于自旋与施加梯度和背景梯度的交叉干涉相互作用的时间。

与自旋和施加梯度及背景梯度的交叉干涉相互作用的时间相比，自旋与施加梯度相互作用的有效时间更短。背景梯度和施加梯度的有效相互作用时间，分别是自旋与各自梯度相互作用的扩散时间，

$$T_0 = \int_0^{t_d} dt\, f_0^2(t) \tag{21}$$

and

$$T_G = \int_0^{t_d} dt\, f_G^2\ (t)\ , \tag{22}$$

分别。类似地，交叉项的有效相互作用时间是产生施加梯度与背景梯度之间交叉干涉的扩散时间，

$$T_{0G} = \int_0^{t_d} dt\, f_0(t) f_G(t). \tag{23}$$

因此，为了满足条件（20），我们需要 $T_{0G} > T_G$。在受限扩散极限下，可以更直接地看出后一条件；此时我们可以将重叠矩阵近似为

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\beta}_{rest}^{GG}(t_d) &\approx \boldsymbol{S}(0)\gamma^2 \int_{-\infty}^{\infty} \frac{d\omega}{2\pi} |F_G(\omega, t_d)|^2 \\ &\approx \boldsymbol{S}(0)\gamma^2 \int_0^{t_d} dt\, f_G^2(t) \\ &\approx \boldsymbol{S}(0)\gamma^2 T_G \end{aligned} \tag{24}$$

and

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\beta}_{rest}^{0G}(t_d) &\approx \boldsymbol{S}(0)\gamma^2 \int_{-\infty}^{\infty} \frac{d\omega}{2\pi} \Re\left[F_0(\omega, t_d) F_G^*(\omega, t_d)\right] \\ &\approx \boldsymbol{S}(0)\gamma^2 \int_0^{t_d} dt\, f_0(t) f_G(t) \\ &\approx \boldsymbol{S}(0)\gamma^2 T_{0G}, \end{aligned} \tag{25}$$

二者均与相应的有效相互作用时间成正比，因为位移谱密度可以从重叠积分中提取出来。附录中给出了一个一般性证明A。

一般而言，施加梯度可以采用任意调制方式。然而，背景梯度只能通过施加 RF π 脉冲来调制，这些脉冲会反转自旋相位演化；这种演化由调制函数 $f_0(t)$ 编码，该函数在每次施加 π 脉冲时于 $+1$ 和 -1 之间切换。因此，为了增强交叉项效应相对于纯施加项的作用，我们提出对施加梯度进行平滑调制，使其满足条件 $|f_G(t)|^2 \lhd |f_G(t)|$，并同步 $f_0(t)$ 与 $f_G(t)$ 的符号变化，使得 $f_0(t) f_G(t) = |f_G(t)|$（图 5）。

要获得 MGSE序列，施加的梯度调制 $f_G(t)$ 必须至少有一次过零。通过设置平滑的 MGSE，使施加的梯度调制仅包含一个重聚焦回波，并令其过零时刻与施加 RF π 脉冲以调制背景梯度函数 $f_0(t)$ 的时刻相匹配，即可满足条件 $f_0(t)f_G(t) = |f_G(t)|$ 。为避免 $f_0(t)f_G(t)$ 出现额外的符号反转，施加的梯度调制 $f_G(t)$ 必须在每次施加 π 脉冲时为零。图 5a 展示了这种调制的一个示例。因此，这些条件共同定义了一种能够增强 IGDT交叉项贡献的通用非对称序列。

为了直接探测与 $\boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$ 和 $\boldsymbol{\beta}^{00}(t_d)$ 成正比的 IGDT项，我们必须抵消式（15）中的交叉项去相位效应，同时保持纯项不变。因此，我们通过设置 $f_G(t)$ 关于其中间时刻为奇函数，并将 $f_0(t)$ 关于其中间时刻再次设为偶函数，使 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d) = 0$ 。随后，通过匹配 $f_G(t)$和 $f_0(t)$ 的调制中心，交叉滤波器便会消失。图 5b 展示了这种调制序列的一个示例。因此，纯重叠矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$ 和 $\boldsymbol{\beta}^{00}(t_d)$ 保持不变，因为相应调制函数的时间平移不会改变其傅里叶变换的模平方。因此，这种平移后的调制定义了一般的对称序列。

最后，为了通过重叠积分 $\boldsymbol{\beta}^{00}(t_d)$和 $\left|\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)\right|$最大化背景梯度去相位效应，我们必须以低频调制背景梯度，以最大化它们与位移谱密度 $\boldsymbol{S}(\omega)$的重叠。因此，我们需要采用脉冲数尽可能少的调制序列。由于我们要求 $f_0(t)$ 为偶函数，因此我们选择采用 Carr-Purcell-Meiboom-Gill（CPMG）序列 [71, 72] 进行调制，该序列包含两个脉冲。RF π脉冲因此分别施加于 $t = 1/4\,t_d$和 $t = 3/4\,t_d$（图 5）。

在附录A中，我们表明，在任意扩散状态下，假设满足本节推导出的序列条件，式（20）中的关系成立。

总之，为了增强交叉项效应，背景梯度调制 $f_0(t)$ 必须是关于 $t_d/2$ 的偶函数，且脉冲数量应尽可能少。施加的梯度调制必须采用 MGSE 序列，并具有平滑的调制函数，使得 $|f_G(t)| \leq 1$；其中，单个重聚焦回波的过零时刻与一个 π脉冲相匹配，该脉冲调制 $f_0(t)$。调制函数 $f_G(t)$ 必须关于其中间时刻（即过零时刻）为奇函数，并且在每个调制 $f_0(t)$ 的 π 脉冲处也应为零。

4.3. 典型示例：高斯导数调制

为遵循上述序列设计，我们在此提出一种典型的 MGSE 序列，其施加的梯度调制由高斯函数的导数推导而来。我们将其称为高斯导数梯度自旋回波（GDGSE）调制，可据此进行解析计算。GDGSE序列由一个调制函数构成 $f_G(t)$，该函数由以 $t_d/2$ 为中心的高斯函数的一阶导数确定，其标准差为 $\alpha\, t_d$ 与总扩散时间 t_d 的一个分数（见图5b）

$$f_G(t) = \frac{\sqrt{e}}{\alpha t_d}(t - t_d/2)e^{-\frac{(t-t_d/2)^2}{2\alpha^2 t_d^2}}. \tag{26}$$

此处，$\alpha \ll 1$ 是控制高斯调制宽度的系数。

调制函数经过归一化，满足最大值$[f_G(t)] = 1$，因此可达到最大梯度强度 G 。虽然 GDGSE 使我们能够获得去相位的解析表达式，但其调制在时间域内并非有限。由于施加的梯度调制在时间 $t \gg \alpha t_d$时呈指数衰减，我们将参数 $\alpha \ll 1$ 设为某个值，使每个 RF π脉冲处以及所考虑的扩散时间间隔之外的调制幅度都可以忽略 t_d。因此，我们认为 RF 脉冲 $f_G(1/4\,t_d) = f_G(3/4\,t_d) \approx 0$处以及扩散探测时间之外的调制幅度可以忽略。例如，设定 $\alpha = 1/15$后，RF 脉冲处及探测时间之外的调制幅度为 $\lesssim 10^{-3}$。对 α的这一要求也使施加的梯度调制具有第4.2 节所要求的较高频率，同时缩短了式（22）中施加梯度的有效相互作用时间。

将调制函数 $f_G(t)$ 向左平移 $t_d/4$ ，即可得到非对称序列，如图 5a 所示。为确保施加的梯度滤波器与背景梯度滤波器 $\Re\left[F_0(\omega, t_d)F_G^*(\omega, t_d)\right]$, 之间有显著的积分重叠，系数 α 不能太小。我们发现，$1/30 \lesssim \alpha \lesssim 1/10$效果足够好。要找到合适的 α，我们需要将 GDGSE 滤波器的最大值 $|F_G(1/(\alpha t_d)\ t_d)|^2$（见附录 C 中的公式 (C3)）| 与背景梯度的调制频率处的 GDGSE 滤波器值 $2\pi/t_d$进行比较。例如，对于 $\alpha = 1/15$, $|F_G(2\pi/t_d, t_d)|^2/|F_G(1/(\alpha t_d)\ t_d)|^2 = 0.4$。

4.4. 扩散渐近极限的重叠矩阵权重

这里我们考虑两种具有物理意义的渐近区域，以评估重叠矩阵对 IGDT展开项的加权：自由扩散（$t_d/\tau_c \ll 1$）和受限扩散（$t_d/\tau_c \gg 1$）极限。

方程（7-9）的重叠积分的一般表达式见附录C。正如预期，在自由扩散区间，三个重叠函数随演化时间呈三次方变化。如果$t_d/\tau_c \ll 1$在所有空间方向上均满足该条件，则可假设扩散是各向同性的。此时，由于所有主方向等价，重叠积分均为标量，其中

$$\beta^{GG}_{free}(t_d) = 2e\sqrt{\pi}\gamma^2 D_0 \alpha^3 t_d^3 \tag{27}$$

and

$$\beta^{00}_{free}(t_d) = \frac{\gamma^2 D_0}{24} t_d^3. \tag{28}$$

当我们考虑令 $\alpha \ll 1$ 使 $f_G(t + t_d/4) \approx 0$ 位于区间 $[0, t_d/2]$ 的边缘时，交叉重叠函数在自由扩散极限下给出交叉重叠

$$\beta^{0G}_{free}(t_d) = \sqrt{\frac{\pi e}{2}} \left(1/\alpha - 4\sqrt{\frac{2}{\pi}}\right) \gamma^2 D_0 \alpha^3 t_d^3. \tag{29}$$

相反，在受限扩散极限下，所有重叠矩阵都随扩散时间呈线性变化

$$\boldsymbol{\beta}^{GG}_{rest}(t_d) = e\sqrt{\pi}\gamma^2 D_0 \boldsymbol{\tau_c}^2 \alpha t_d, \tag{30}$$

$$\boldsymbol{\beta}^{00}_{rest}(t_d) = 2\gamma^2 D_0 \boldsymbol{\tau_c}^2 (t_d - 5\boldsymbol{\tau_c}). \tag{31}$$

同样，当 $\alpha \ll 1$时，交叉重叠矩阵在受限扩散极限下可近似为

$$\boldsymbol{\beta}^{0G}_{rest}(t_d) = 4\sqrt{e}\gamma^2 D_0 \boldsymbol{\tau_c}^2 \alpha t_d. \tag{32}$$

与在 $\{-1, +1\}$之间切换梯度符号的尖锐调制相比，使用平滑梯度调制来获得矩阵 $|\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)| - \boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$的正定条件，其优势可从这些渐近行为中看出。对于 $\alpha \ll 1$，自由扩散极限下重叠矩阵的比值为 $\boldsymbol{\beta}^{0G}_{free}(t_d)/\boldsymbol{\beta}^{GG}_{free}(t_d) = \sqrt{\frac{e}{2}}\left(1/\alpha - 4\sqrt{\frac{2}{\pi}}\right)/(2e) > 1$，而受限扩散极限下则为 $\boldsymbol{\beta}^{0G}_{rest}(t_d)/\boldsymbol{\beta}^{GG}_{rest}(t_d) = 4\sqrt{e}/(e\sqrt{\pi}) > 1$。另一方面，仅在 $\{-1, +1\}$之间切换梯度符号的尖锐调制，对于施加梯度产生的自旋相互作用，以及施加梯度与背景梯度之间交叉干涉产生的自旋相互作用，最多只能实现相同的有效相互作用时间。因此，不可能在降低施加梯度所产生相互作用效应的同时，不按相同比例降低交叉相互作用效应，因而无法增强交叉 IGDT 项。

5. 典型脑组织条件下的 IGDT 展开

在本节中，我们假设自由扩散系数取典型值，对 IGDT 展开进行评估以及脑组织中的相关时间。人脑的扩散系数通常在 $0.8\,\mu$m^2/ms 至 $2.2\,\mu$m^2/ms 的范围内，而 37 ℃ [97]时自由水的扩散系数为 $3\,\mu$m^2/ms [94–96]。例如，人脑中的轴突半径通常在 $0.3\,\mu$m-$3\,\mu$m 之间 [18, 98, 99]。假设圆柱几何结构的限制半径处于这一范围内，根据菲克–爱因斯坦方程 $l_c^2 = D_0\tau_c$，预期的扩散相关时间 τ_c 为 10^{-2}ms 至 10 ms。

内部磁场变化的量级为$10^{-6}B_0$ [24, 29, 62]。白质中的轴突内和轴突外内部梯度呈现以零为中心的单分散内部梯度分布，其分布宽度在垂直于轴突方向的方向上最大 [24, 29, 30, 62]。使用模拟轴突形态的毛细管模体也证实了这一点：在 1 T 磁体 [24]中，内部梯度宽度约为 1 mT/m。利用 AxonPacking 开源软件[100] 和有限扰动体方法（FPM） [24, 101],对轴突束中的内部梯度进行数值计算，预测在 9.4T 磁体 [63]中的内部梯度宽度范围为 20–200 mT/m。由于内部梯度随组织区室化的特征长度变化 l_c，可以通过 $\Delta G_0 \approx 10^{-6}B_0/l_c$估算内部梯度变化。因此，脑组织中的内部梯度预计可达 $\Delta G_0 \approx 1000$mT/m，这与数值模拟中的观测结果一致 [63]。然而，最高的内部梯度强度通常仅集中在较小的空间区域，因此分子运动会对其进行平均，使其有效值降低，从而减小内部梯度分布的标准差。

为了评估 IGDT展开的主要特征，我们聚焦于相关时间张量的某一主轴上扩散过程所对应的一维分析 $\boldsymbol{\tau}_c$。对三个主轴进行的分析是等效的，唯一相关的是其如何随相应的 τ_c变化。根据式（15），IGDT展开因而简化为

$$\begin{aligned}\ln M(t_d) = &-\frac{1}{2}G^2\beta_{GG}(t_d) - G\beta_{0G}(t_d)\langle G_0\rangle \\ &-\frac{1}{2}\beta_{00}(t_d)\langle G_0^2\rangle \\ &+\frac{1}{2}G^2\beta_{0G}^2(t_d)\langle \Delta G_0^2\rangle \\ &+G\beta_{0G}(t_d)\beta_{00}(t_d)\langle G_0\rangle\langle \Delta G_0^2\rangle \\ &+\frac{1}{2}\beta_{00}^2(t_d)\langle G_0\rangle^2\langle \Delta G_0^2\rangle + \mathcal{O}\left[\langle \Delta G_0^3\rangle\right].\end{aligned} \tag{33}$$

为模拟扩散过程，我们考虑一维空间中的奥恩斯坦–乌伦贝克过程，以及第 2.2 节中的梯度系综描述。当施加梯度

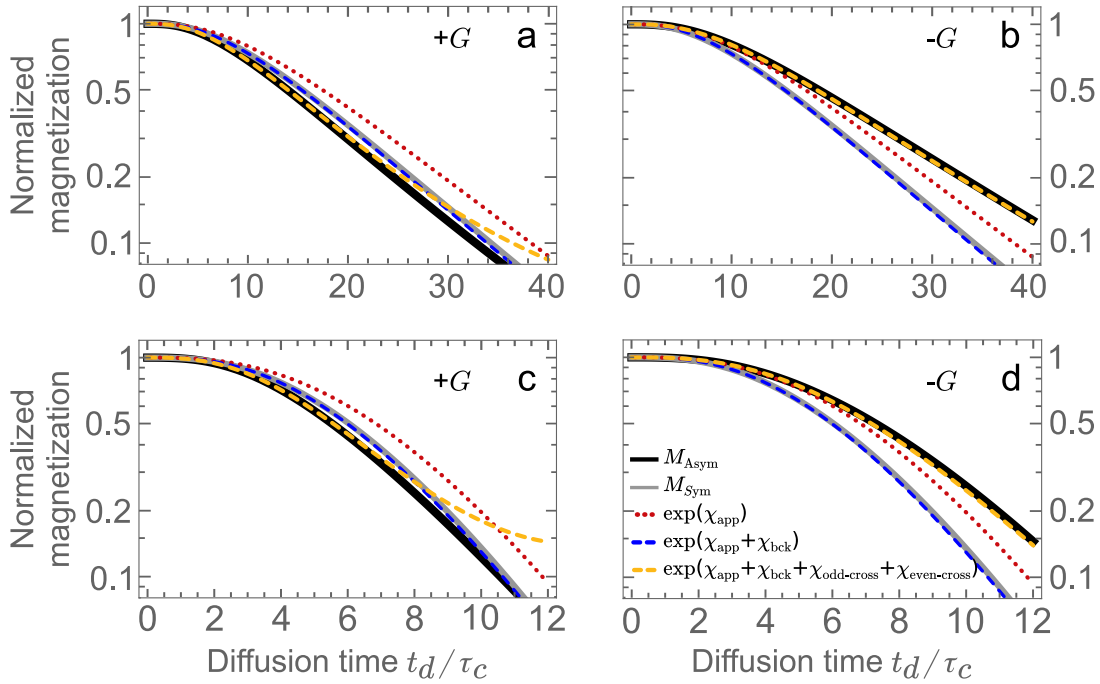


图 6. IGDT 展开中不同项的贡献。黑色实线对应由非对称序列产生的磁化信号，灰色实线则对应由对称序列产生的信号。这些信号通过对背景梯度 G_0 的高斯分布下的磁化信号取平均值进行数值计算，其中标准差为 $\Delta G_0 = 0.15|G|$，面板 (a, c) 中的均值为 $\langle G_0\rangle = 0.1|G|$，面板 (b, d) 中则为相反数。红色点线对应纯施加梯度贡献（$\chi_{\mathrm{app}} = \chi_{G^2}$），蓝色虚线还包括纯背景梯度贡献（$\chi_{\mathrm{bck}} = \chi_{0^2} + \chi_{0^2\Delta^2}$）。黄色虚线包括交叉项贡献 $\chi_{\mathrm{odd-cross}} = \chi_{0G} + \chi_{0G\Delta^2}$ 和 $\chi_{\mathrm{even-cross}} = \chi_{G^2\Delta^2}$。我们取自由扩散系数 $D_0 = 2.2\,\mu\mathrm{m}^2/\mathrm{ms}$；面板 (a, b) 中的相关时间为 $\tau_c = 2\mathrm{ms}$，面板 (c, d) 中为 $\tau_c = 5\,\mathrm{ms}$，分别对应限制长度 $2\mu\mathrm{m}$ 和 $3.3\mu\mathrm{m}$；旋磁因子为 $\gamma = 267\mathrm{mT}^{-1}\mathrm{ms}^{-1}$。面板 (a) 和 (b) 中的施加梯度为 $G = 600\,\mathrm{mT/m}$，面板 (c) 和 (d) 中则为 $G = 400\,\mathrm{mT/m}$。

强于内部梯度分布的标准差 $G \gg \Delta G_0$ 时，IGDT展开对真实信号的近似更准确。这里假设内部梯度服从均值为 $\langle G_0\rangle = 0.1G$ 、标准差为 $\Delta G_0 = 0.15G$ 的高斯分布。根据脑组织内部磁场变化的已报道数值[29], ，我们在模拟中考虑施加梯度与内部梯度之间关系的两种情况： $G = 600\,\mathrm{mT/m}$， $\langle G_0\rangle = 60\mathrm{mT/m}$ 和 $G = 400\,\mathrm{mT/m}$，以及 $\langle G_0\rangle = 40\mathrm{mT/m}$。因此，内部梯度分布宽度分别为 $\Delta G_0 = 90\,\mathrm{mT/m}$ 和 $\Delta G_0 = 60\mathrm{mT/m}$。

根据方程（4），我们首先计算在给定内部梯度强度下扩散的含自旋粒子的磁化平均值 G_0。自旋随机相位的热扩散遵循第 3.2 节所述的 OU 高斯过程。因此，所得磁化平均值仅取决于自旋相位的二阶累积量

$$M(t_d, G_0) = e^{-\frac{1}{2}\langle\langle\phi(t_d,G_0)^2\rangle\rangle}, \tag{34}$$

与 $\langle\langle\phi(t_d,G_0)^2\rangle\rangle = G^2\beta_{GG}(t_d) + 2G_0G\beta_{0G}(t_d) + G_0^2\beta_{00}(t_d)$。请注意，对于给定的 6 式中的 G_0 值，这个二阶累积量与之相等，即 不含仍考虑内部梯度分布。重叠函数 $\beta_{GG}(t_d)$、 $\beta_{00}(t_d)$和 $\beta_{0G}(t_d)$ 由式（7-9）中衰减矩阵对应于所考虑主轴的特征值给出。然后，我们对内部梯度分布取平均，计算总磁化衰减，即式（34）。

该非对称序列的磁化信号如图 5a 所示，其中梯度平均值包含交叉项

$$M_{\mathrm{Asym}}(t_d) = e^{-\frac{1}{2}G^2\beta_{GG}(t_d)} \times \left\langle e^{-G_0G\beta_{0G}(t_d)} e^{-\frac{1}{2}G_0^2\beta_{00}(t_d)} \right\rangle. \tag{35}$$

相反，对于图 5b 所示的对称序列，交叉重叠积分 $\beta_{0G}(t_d)$ 为零，因此磁化信号为

$$M_{\mathrm{Sym}}(t_d) = e^{-\frac{1}{2}G^2\beta_{GG}(t_d)} \left\langle e^{-\frac{1}{2}G_0^2\beta_{00}(t_d)} \right\rangle. \tag{36}$$

脑组织中白质和灰质的典型弛豫时间 T_2 约为 $\sim 50 - 130$毫秒 [102–104]。因此，我们评估不同组

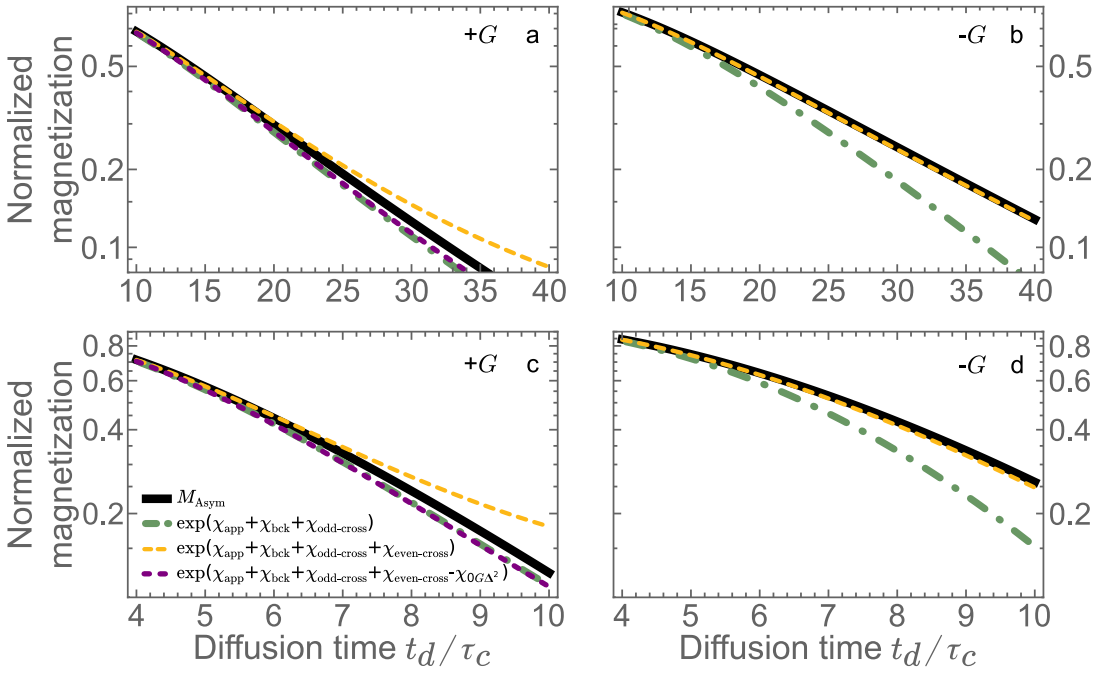


图 7. 非对称序列（黑色实线）产生的磁化信号中，IGDT 展开各项的贡献。绿色情点划线包括纯施加梯度贡献（$\chi_{\mathrm{app}} = \chi_{G^2}$）、纯背景贡献（$\chi_{\mathrm{bck}} = \chi_{0^2} + \chi_{0^2\Delta^2}$）和奇交叉项贡献（$\chi_{\mathrm{odd-cross}} = \chi_{0G} + \chi_{0G\Delta^2}$）。黄色虚线还包括偶交叉项贡献 $\chi_{\mathrm{even-cross}} = \chi_{G^2\Delta^2}$。紫色虚线表示黄色曲线中的所有项减去奇交叉项 $\chi_{0G\Delta^2} = G\beta_{0G}(t_d)\beta_{00}(t_d)\langle G_0\rangle\langle\Delta G_0^2\rangle$。与图 6 一样，我们取自由扩散系数 $D_0 = 2.2\,\mu\mathrm{m}^2/\mathrm{ms}$；面板 (a, b) 中的相关时间为 $\tau_c = 2\,\mathrm{ms}$，面板 (c, d) 中为 $\tau_c = 5\mathrm{ms}$；旋磁因子为 $\gamma = 267\mathrm{mT}^{-1}\mathrm{ms}^{-1}$。面板 (a) 和 (b) 中的施加梯度为 $G = 600\,\mathrm{mT/m}$，面板 (c) 和 (d) 中为 $G = 400\,\mathrm{mT/m}$。

项在这一时间尺度之前对 IGDT展开的影响，以便预测测量这些项的可靠性。图6展示了两种相关的实验情形：受限扩散状态（图6a、b）和自由扩散状态（图6c、d）。为便于说明，我们在图 $D_0 = 2.2\,\mu$中假设自由扩散系数为^2/毫秒。脑组织中的自由扩散系数仍然未知，因为通常测量的只有表观扩散系数。如果自由扩散系数低于假设值，磁化衰减会变慢，因此需要更长的扩散时间来探测IGDT效应。例如，若自由扩散系数降至D_0≈0.7 μ，则图^2/6中曲线的衰减达到初始磁化强度10%的时间，在图a和b所示情形下将由40毫秒延长至100毫秒，在图c和d所示情形下则由12毫秒延长至20毫秒。因此，即使在这种情况下，对于脑白质和灰质的典型 T_2 值，仍可获得足以探测IGDT效应的扩散时间。

我们考虑方向相反的施加梯度调制，以展示累积量展开中的奇次和偶次交叉项的行为。在两种状态下，对称序列的磁化强度都能由以下项很好地描述：纯施加 $\chi_{\mathrm{app}} = -\frac{1}{2}G_i\beta_{ij}^{GG}\ t_d\ G_j$ ()和纯背景梯度项s$\chi_{\mathrm{bck}} = \chi_{0^2} + \chi_{0^2\Delta^2} + \chi_{0\Delta^3}$，即式（33）中 IGDT 展开的项（见表I）。请注意，纯背景梯度项会使磁化衰减加剧，相比之下，仅考虑纯施加梯度项所产生的衰减较小。这是因为背景梯度总项为负值：第一项$\chi_{0^2} = -\frac{1}{2}\beta_{00}(t_d)\langle G_0^2\rangle$大于下一项 $\chi_{0^2\Delta^2} = \frac{1}{2}\beta_{00}^2($ $t_d)\ \langle G_0\rangle^2\langle\Delta G_0^2\rangle$，而后者符号相反。正如我们在第3.3节所讨论的，在短时间内 $t_d < t_{G_{tot}}$，累积量展开中重叠矩阵幂律指数较低的低阶项占主导地位，其中 $t_{G_{tot}}$ 由式（18）和（19）给出，具体取决于扩散状态。在较长时间下 $t_d > t_{G_{tot}}$，高阶项变得重要，并可能减小整体衰减。与背景梯度的有效相互作用时间相比，缩短施加梯度的有效相互作用时间（如图5所示的序列）也会使纯背景梯度项相对于纯施加项更为显著。

接着，通过纳入展开中的交叉项 $\chi_{odd-cross} + \chi_{even-cross} = \chi_{0G} + \chi_{0G\Delta^2} + \chi_{G^2\Delta^2}$ （33）（见表I），我们重现了非对称序列（图6b、d）产生的磁化衰减。与图6a、c相比，图6b、d中的收敛性更好；在前者中，$t_d > 25\tau_c$ 和$t_d > 7\tau_c$的收敛性分别较差。累积量展开的性能差异源于施加梯度与平均背景梯度之间的相对方向

这会改变奇交叉项的符号。

现在我们分析这一效应对信号衰减的影响。这里考察的前两个奇交叉项 $\chi_{0G} = -G\beta_{0G}(t_d)\langle G_0\rangle$ 和 $\chi_{0G\Delta^2} = G\beta_{0G}(t_d)\beta_{00}(t_d)\langle G_0\rangle\langle\Delta G_0^2\rangle$ 符号相反。因此，它们在短时间内对总体衰减的贡献与较长时间内的贡献方向相反。偶交叉项 $\chi_{G^2\Delta^2} = \frac{1}{2}G^2\beta_{0G}^2(t_d)\langle\Delta G_0^2\rangle$ 始终为正，因此总会减缓磁化衰减。由于其中包含衰减重叠函数的二次项，$\beta_{0G}^2(t_d)$在较长时间时变得显著 $t_d > t_{G_{tot}}$ （见公式 18 和 19）。图 7b 中，时间长于 $\sim 15\tau_c$时可以观察到这一点；图 7d 中，时间长于 $\sim 6\tau$ 时也可以观察到：此时，绿色点划线开始偏离精确衰减曲线（黑线），而黄色虚线则继续呈现预期的行为。

在图 6a 和6c 中，施加梯度与背景梯度的符号相同 $\langle G_0\rangle$。纯背景梯度项 χ_{0^2} 和奇交叉项χ_{0G} 因此会使短时间内的磁化衰减加快，因为这两项均为负值。时间较长时，情况会发生变化，因为奇交叉项$\chi_{0G\Delta^2}$ 和偶交叉项 $\chi_{G^2\Delta^2}$ 此时趋于减缓磁化衰减，因为它们为正值。在这些情况下，超过图 $25\tau_c$ 7a 中的时刻，以及超过图 $7\tau_c$ 7c 中的时刻，黄色虚线便偏离预期的信号变化。此时，各项 $\chi_{0G\Delta^2}$ 和 $\chi_{G^2\Delta^2}$ 的重要性会增大。这表明，当施加梯度与平均背景梯度方向相同时，IGDT 展开的收敛速度较慢。在这种情况下，仅纳入偶交叉项 $\chi_{G^2\Delta^2}$ 等项

$$\ln M(t_d) = \chi_{\text{app}} + \chi_{\text{bck}} + \chi_{0G} + \chi_{G^2\Delta^2},$$

并排除奇交叉项 $\chi_{0G\Delta^2}$ 或反之

$$\ln M(t_d) = \chi_{\text{app}} + \chi_{\text{bck}} + \chi_{0G} + \chi_{0G\Delta^2}.$$

图7a 和 c 表明，这些展开的近似（分别以紫色虚线和绿色点划线表示）能更好地再现预测曲线（黑线）。

在图6b 和6d 中，施加梯度的符号与平均背景梯度相反 $\langle G_0\rangle$。在这种情况下，由于起主导作用的奇交叉项 χ_{0G} 会降低磁化衰减，因此短时间内信号衰减减弱。在长时间下 $t_d > t_{G_{tot}}$（见方程18 和19），偶交叉项 $\chi_{G^2\Delta^2}$与奇交叉项 $\chi_{0G\Delta^2}$ 的作用相反，从而实现更好的收敛（图7b 和 d）。因此，与施加梯度和背景梯度方向相同的情况相比，当两者方向相反时，非对称 $M_{\text{Asym}}(t_d)/M_{\text{Sym}}(t_d)$ 序列的磁化强度与对称序列之间的对比度比值达到最大。

如图 7a 和 c 所示，当施加梯度与背景梯度方向相同时，绿色和紫色曲线是很好的近似，彼此无法区分。在绿色曲线中，我们从展开中排除了偶交叉项 $\chi_{G^2\Delta^2}$；在紫色曲线中，则排除了奇交叉项 $\chi_{0G\Delta^2}$。由于排除哪一项是任意的，我们建议在这种条件下近似偶交叉项，来自

$$1/2\chi_{\text{even-cross}} \approx 1/2\ln M_{\text{Asym},+\boldsymbol{G}} + 1/2\ln M_{\text{Asym},-\boldsymbol{G}} - \ln M_{\text{Sym}}, \quad (37)$$

而非通过排除 $\ln M_{\text{Asym},+\boldsymbol{G}}$ 中的项$\chi_{\text{even-cross}}$，从式（17）推导得出。为确定奇数

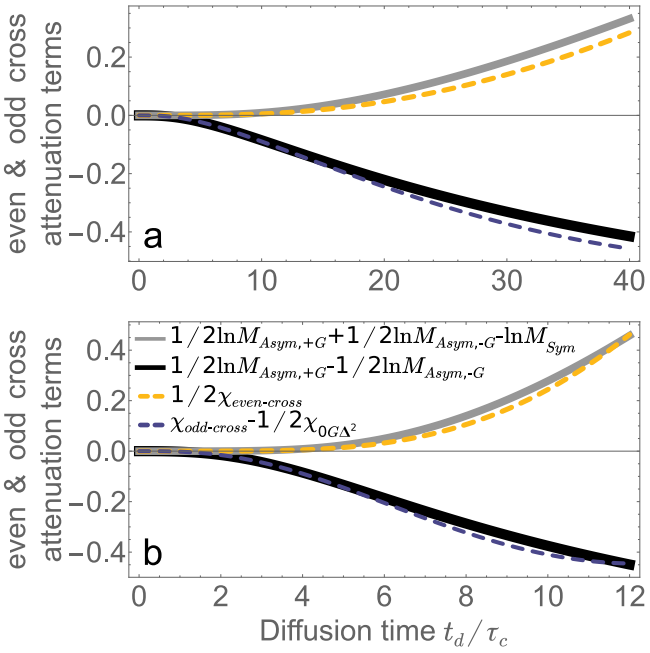


图 8. 施加梯度与背景梯度方向相同时，偶、奇交叉项衰减的近似值。灰色和黑色实线分别表示根据公式 (37) 和 (38) 得到的偶、奇交叉项近似值；这些近似值由对称序列和非对称序列在两个施加梯度方向下的磁化信号进行数学运算得到。计算这些磁化信号时，对背景梯度为 G_0、标准差为 $\Delta G_0 = 0.15|G|$、均值为 $\langle G_0\rangle = 0.1|G|$ 的高斯分布所对应的磁化信号取平均。黄色和紫色虚线分别表示公式 ( ) 和 ( ) 左侧的对应偶交叉项 $1/2\chi_{\text{even-cross}} = 1/2\chi_{0G^2} + 1/2\chi_{G^2\Delta^2}$ 和奇交叉项 $\chi_{\text{odd-cross}} - 1/2\chi_{0G\Delta^2}$ 37 38，它们由公式 (33) 的展开得到。与图 6, $D_0 =$ 中一样，$2.2\,\mu^2/$ $\tau_c = 2$ 我们取自由扩散系数 m ms、面板 (a) 中相关时间 ms、面板 (b) 中 $\tau_c = 5$ ms，以及旋磁因子 267 $^{-1}$ $^{-1}$ $\gamma =$ mT ms。面板 (a) 中的施加梯度为 600 $G = 400$ $G =$ mT/ m，面板 (b) 中则为 mT/m。

交叉项，然后使用近似

$$\begin{aligned}\chi_{0G}+1/2\chi_{0G\Delta^2}&=\chi_{\mathrm{odd-cross}}-1/2\chi_{0G\Delta^2}\\&\approx 1/2\ln M_{\mathrm{Asym},+\boldsymbol{G}}-1/2\ln M_{\mathrm{Asym},-\boldsymbol{G}},\end{aligned}\quad(38)$$

而非通过排除16式中的项 $\chi_{0G\Delta^2}$，从$\ln M_{\mathrm{Asym},+\boldsymbol{G}}$。图8表明这些假设是成立的。

6. 内部梯度系综模型的有效性

我们通过所提出的方法估算得到的内部梯度分布，是含自旋粒子运动平均后形成的有效梯度分布 [22]。内部梯度系综模型将自旋在空间变化的梯度场中运动所导致的信号衰减效应，隐含地简化为自旋在有效恒定内部梯度中运动所引起的效应。因此，我们通过模拟在正弦梯度场中扩散的含自旋粒子的磁化衰减，评估这一假设的可靠性；该正弦梯度场用于模拟多孔系统中典型的磁场不均匀性 [32, 63, 105]。

为进行这项评估，我们在一个空间维度上进行模拟，设置施加梯度 G 和具有 z 分量的不均匀背景磁场

$$\Delta B_0(x)=g\frac{\lambda}{2\pi}\cos\left(\frac{2\pi}{\lambda}x\right),\quad(39)$$

其中 g 为最大内部梯度强度，而λ 为不均匀内部场涨落的波长。我们考虑图 9中的四种情形：自由扩散和受限扩散状态，且内部磁场不均匀性的波长 λ 大于或与扩散限制长度相当 l_c。我们不考虑波长 λ 小于扩散限制长度 l_c的情形，因为信号衰减仅取决于平均内部梯度值。

对于模拟，我们评估了 5000 个奥恩斯坦–乌伦贝克过程的随机实现，其自旋位置平均值为 x_0，采用自由扩散系数 $D_0=2\ \mu\mathrm{m}^2/\mathrm{ms}$ 和扩散相关时间 $\tau_c=10\mathrm{ms}$。初始自旋位置 x_0 在空间区间（$-\lambda$，λ）内随机设定。随后，我们计算扩散自旋在所考虑的内部磁场不均匀性以及恒定施加梯度作用下的自旋磁化信号；该梯度在扩散时间 $t_d/2$ 施加 π 脉冲，以提供自旋回波调制序列。

模拟结果如图所示。9其中，黑色虚线曲线表示精确的预测信号。蓝色虚线表示由内部梯度系综模型预测的磁化信号。该信号根据公式（35）计算，并由自序列开始至总扩散时间内自旋所感受到的梯度经运动平均后得到的有效梯度分布确定。

自序列开始至总扩散时间内自旋所感受到的梯度

$$G_0^i=\frac{1}{t_d}\int_0^{t_d}dt\frac{d}{dx}\Delta B_0\left(x_i\left(t\right)\right).\quad(40)$$

此处，磁场偏移 $\Delta B_0(x)$ 由方程（39）给出，G_0^i 是沿着 i个含自旋粒子的 $x_i(t)$ 位置轨迹所见的有效内部梯度。利用有效内部梯度 G_0^i，我们生成直方图，如图9插图中的蓝色所示，并与黑色的实际梯度分布进行比较。红色虚线表示仅由施加梯度的相互作用引起的磁化衰减，黄色实线则表示由方程（33）的 IGDT 展开导出的预测信号。在所考虑的四种情况下，累积量展开和内部梯度系综模型导出的预期信号均与模拟得到的精确结果高度吻合。因此，这一结果表明，含自旋粒子在随位置变化的内部梯度中扩散时对磁化衰减的影响，可以简化为基于梯度系综的有效内部梯度分布。此外，磁化信号衰减仅由有效内部梯度分布的矩决定。

因此，所展示的模拟表明，所建立的模型对于描述多孔系统中由磁化率异质性引起的磁场不均匀性下的复杂扩散过程具有重要意义，并能准确预测信号。不过，我们也注意到该模型存在一些局限。该模型的优势在于将内部磁场异质性的复杂性简化为一个以分布的主要矩为特征的内部梯度系综模型，但它只能确定这些矩，无法给出完整的内部梯度分布。因此，例如，该方法无法提供有关多模态梯度分布的信息。如图所示，分子扩散过程可使自旋所感受到的有效梯度分布收窄，并集中在其平均值附近。9d。因此，取决于实际梯度分布方差，当扩散均方位移处于 λ 量级时，有效梯度方差可能远小于实际方差，甚至可能使 IGDT效应消失。尽管预测信号可能与精确信号一致，如图9d所示，但有关梯度场异质性的一些定量信息可能会丢失。不过，虽然这一点仍有待证实，但这种局限可能是由运动平均造成的物理限制，而非所假设模型本身导致的。

累积量展开的有效时间域还受到其收敛半径的限制，该收敛半径定义为 t_{conv} [75, 106]。方程（5）的累积量展开仅在短于其收敛半径的时间内有效，该收敛半径定义为 $t_{conv}=|z|$ 其中 z是方程 $M(z)=0$ 和 $M(z)$ 在复数域中的

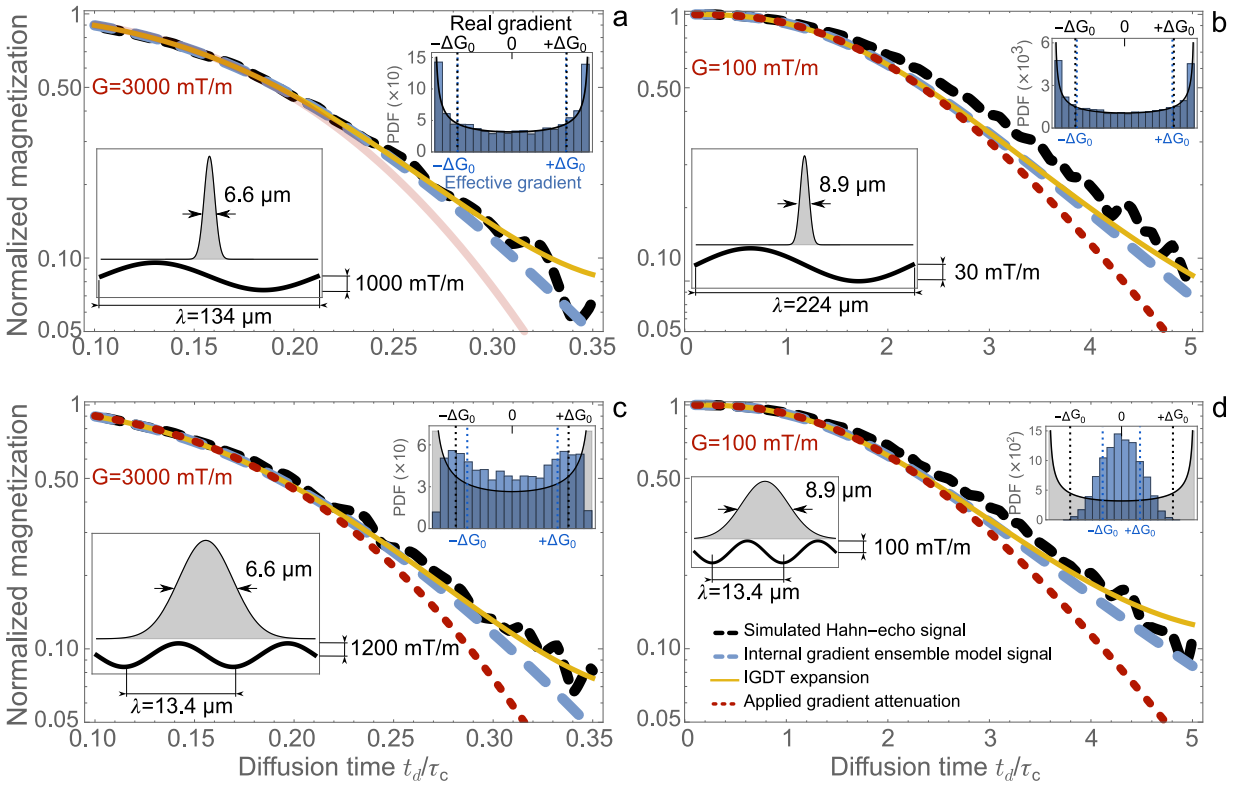


图 9. 内部梯度系综模型和累积量展开框架所得预测信号与非均匀磁场中扩散自旋的精确信号的比较。每个面板左侧插图中的黑色实线表示非均匀磁场中自旋扩散的磁化衰减模拟。插图还显示了背景内部梯度波长与含自旋粒子的扩散长度之间的关系；后者由主图所示最大扩散时间 $[t_d = 3.5$ ms (a,c) 和 50 ms (b,d)] 时自旋位置的高斯分布确定。每个面板右侧的插图将真实内部梯度分布（黑色实曲线）与自旋因运动平均而感知到的有效分布（蓝色直方图）进行比较。对应的标准差以竖直虚线表示。主图中的黑色虚线表示在波长为 λ、最大内部梯度强度为 g 的正弦背景磁场梯度存在时，由奥恩斯坦–乌伦贝克过程驱动的 5×10^3 个含自旋粒子系综在所考虑的自旋回波序列下的模拟磁化强度。蓝色虚线表示使用内部梯度系综模型、按右侧插图中的有效内部梯度分布求得的平均磁化强度。红色点线表示仅由自旋与施加梯度相互作用导致的信号衰减。黄色实线表示由式 (33) 的 IGDT 展开得到的信号衰减，其计算采用右侧插图中有效梯度分布的各阶矩。自由扩散系数为 $D_0 = 2\,\mu\mathrm{m}^2/\mathrm{ms}$，扩散相关时间为 $\tau_c = 10\,\mathrm{ms}$（对应的限制长度为 $l_c = \sqrt{D_0\tau_c} = 4.47\,\mu\mathrm{m}$）。图中展示了四种条件：(a) 自由扩散区间，$\lambda = 30l_c$, $g = 1000\mathrm{mT/m}$，施加梯度为 $G = 3000\,\mathrm{mT/m}$；(b) 受限扩散区间，$\lambda = 50l_c$, $g = 30\mathrm{mT/m}$ 和 $G = 100\mathrm{mT/m}$；(c) 自由扩散区间，$\lambda = 3l_c$, $g = 1200\,\mathrm{mT/m}$ 和 $G = 3000\,\mathrm{mT/m}$；(d) 受限扩散区间，$\lambda = 3l_c$, $g = 100\,\mathrm{mT/m}$ 和 $G = 100\,\mathrm{mT/m}$。

方程（4）在复数域中的解析延拓。因此，如果内部梯度分布的标准差过大（例如在我们的模拟中为 $> 500\mathrm{mT/m}$），那么如图 9a 和 c 所示，IGDT 展开在自由扩散区间内仅在短时间内有效。

7. 结论

无序系统中的扩散过程在物理学、生物学和医学等多个领域都备受关注，但其特征非常复杂。在本文利用含自旋粒子的扩散来探测磁场不均匀性，其中包含有关介质微观结构非均匀性的信息。我们研究了由磁化率异质性引起的内部梯度，这些梯度取决于介质的形态信息。含自旋粒子在其中扩散，并探测其运动过程中所经历的有效梯度。我们提出了一种模型，将自然界中复杂的问题简化为一组空间恒定的内部梯度，这些梯度定义了一种可用其一阶矩表征的分布。我们证明，梯度系综近似很有用，因为它是 arə

含自旋粒子所探索的梯度总体上仍接近真实分布，这符合预期的实际条件。我们证明，非均匀场中的扩散过程会使自旋感受到的梯度发生运动平均，从而收窄有效内部梯度分布。我们还表明，仅凭有效内部梯度分布的矩，就能很好地表征自旋磁化衰减。

该内部梯度系综模型可将自旋相位的累积量展开分解应用于磁化信号衰减。基于这一累积量展开框架，我们推导出 IGDT展开，用以表征内部梯度分布的矩。IGDT包含内部梯度分布各向异性的信息，这些信息本质上取决于介质的磁化率异质性及其相对于静磁场的取向。每个 IGDT项都提供有关内部梯度分布的不同信息。

在某些情形下，IGDT效应可能较弱。因此，利用所提出的框架，我们提出了调制梯度自旋回波序列，以增强这些效应。增强策略基于平滑的施加梯度调制，以及施加梯度与内部梯度的时间调制对称性之间适当的时序配合。我们确定了 IGDT 展开中的四组项，通过采用多个施加梯度方向并以类似于弥散张量成像（DTI）估计的方式设计脉冲序列，可分别测量这些项。我们证明了在典型脑组织条件下，该框架可行，能够从自由扩散和受限扩散状态下的磁化信号衰减中测量 IGDT项。我们还评估了该模型用于表征与分子扩散过程卷积后的真实分布的有效性，并展示了适用该模型的状态。我们也讨论了该模型的一些局限性。

我们观察到，当扩散为自由扩散，或内部梯度空间变化的特征长度相较于含自旋粒子的扩散长度较小时，有效内部梯度分布能够很好地再现真实分布。然而，在受限扩散区间，分子运动可能会对局部内部梯度进行平均，从而丢失有关其分布的信息。因此，我们预计所提出的 IGDT 方法可用于监测轴突外扩散，因为其特征长度可能大于轴突内区域的特征长度，从而能够延长自由扩散时间，以探测平滑的内部梯度变化 [63]。

由于脑生理学受分子以及轴突髓鞘等结构的调节，而髓鞘相较于周围介质具有显著的磁化率，因此轴突髓鞘化程度会显著影响内部梯度分布[25, 56, 63, 103]。因此，内部梯度分布与组织中的髓鞘含量相关，可作为多种退行性疾病的潜在生物标志物。因此，我们的研究结果有助于估算这些情况下的 IGDT，这对于揭示基于磁化率引起的变化的结构和纤维取向可能尤为有用 [29, 30, 62, 63]。IGDT 可作为弥散张量成像的补充，因为当扩散不受限或呈各向同性时，IGDT 仍可用于估算各向异性 [24, 30, 63]。

利益声明

作者声明，他们不存在可能影响本文所报告研究工作的已知竞争性财务利益或个人关系。

致谢

我们感谢 Melisa Gimenez 和 Martin Kuffer 阅读本文并提出改进写作的建议，也感谢 Manuel O. Caceres 进行富有成效的讨论。本研究得到 CNEA、CONICET、ANPCyT-FONCyT PICT-2017- 3156、PICT-2017-3699、PICT-2018-4333、PICT-2021- GRF-TI-00134、PICT-2021-I-A-00070、PIP-CONICET (11220170100486CO)、UNCUYO SIIP Tipo I 2019- C028、2022-C002、2022-C030、Instituto Balseiro 的支持；此外，还获得了 MINCyT（阿根廷）与 MAECI（意大利）的合作项目，以及欧盟委员会在 CIMEC（特伦托大学）与 Instituto Balseiro（Universidad Nacional de Cuyo）之间开展的 Erasmus+ 高等教育项目的支持。

附录 A：所提出的序列设计条件的一般证明定义 $|\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)| - \boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$ 正定

我们在正文第 4.2 节中指出，为增强式（ $\boldsymbol{\beta}^{GG}$ 与 $\boldsymbol{\beta}^{0G}$中的交叉项贡献，重叠矩阵之间必须满足一种必要关系。由此推导出的关系是必要条件，因为还有其他因素会影响这些项的强度，例如施加梯度与平均背景梯度之间的夹角，甚至施加梯度的梯度强度。考虑式（$\frac{1}{2}G_i\beta_{ij}^{GG}(t)\ G_j$和 $G_i\beta_{ij}^{0G}(t)\ \langle \boldsymbol{G}_0 \rangle_j$，我们要求

$$\left|\boldsymbol{n}\cdot\boldsymbol{\beta}^{0G}\cdot\boldsymbol{n}\right| > \boldsymbol{n}\cdot\boldsymbol{\beta}^{GG}\cdot\boldsymbol{n} \tag{A1}$$

对于任意 n 方向上的矩阵元，为了增强第二项相对于第一项的权重，我们因此重点关注交叉项重叠矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{0G}$的最大化。在

矩阵 $\boldsymbol{\beta}^{GG}$ 和 $\boldsymbol{\beta}^{0G}$的主轴坐标系中，矩阵元可写为

$$\left|n\cdot\boldsymbol{\beta}^{0G}\cdot n\right|=\left|\sum_j\left(\tilde{n}_j\right)^2\beta_j^{0G}\right|\leq\sum_j\left(\tilde{n}_j\right)^2\left|\beta_j^{0G}\right|,$$

其中，$\tilde{n}_j$ 是重叠矩阵特征基中单位向量 $\boldsymbol{n}$ 的分量。因此，要求满足条件$n\cdot\left|\boldsymbol{\beta}^{0G}\right|\cdot n>n\cdot\boldsymbol{\beta}^{GG}\cdot n$ 等价于要求 $|\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)|-\boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$为正定。

在第 4.2 节中，我们推导出了梯度控制序列为满足式 (20) 必须遵循的一般条件。具体而言：i）背景梯度调制 $f_0(t)$必须关于 $t_d/2$ 为偶函数，且脉冲数最少；ii）施加的梯度调制必须是具有平滑调制函数的 MGSE序列（$|f_G(t)|\leq1$），且只有一个重聚焦回波，该回波的过零时刻与用于调制 $f_0(t)$的 π脉冲相匹配；iii）调制函数 $f_G(t)$必须关于其中间时刻（即过零时刻）为奇函数，并且在每个用于调制 $f_0(t)$的 π脉冲处也应为零。这些条件确保式 (22) 和式 (23) 中定义的有效相互作用时间满足 $T_{0G}>T_G$。此外，若 ω_0 为交叉调制滤波器的最高峰值频率，且 ω_G 为施加梯度滤波器的最大频率，则上述条件还确保 $\omega_G>\omega_0$。

公式 (7) 和 (9) 中重叠积分的滤波器分别在频率 ω_G 和 ω_0 附近具有带宽。如果滤波器带宽相较于谱密度宽度较小，我们可以将滤波频率处的噪声谱密度提出积分号外，因为它在滤波器带宽内近似为常数。于是，公式 (7) 和 (9) 可分别近似为 $\boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)\approx\gamma^2\boldsymbol{S}(\omega_G)T_G$ 和 $\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)\approx\gamma^2\boldsymbol{S}(\omega_0)T_{0G}$。即使不满足这一条件，我们仍可大致采用该近似，因为可以将常数 $\boldsymbol{S}(\omega^*)$ 提出积分号外，其中 ω^* 属于滤波器带宽，而 $\omega^*\approx\omega_G$ 和 $\omega^*\approx\omega_0$ 分别如此。这里，扩散时间 t_d 的依赖关系编码在有效相互作用时间和梯度调制频率中。通常，谱密度的特征值 $S(\omega)$ 是 ω 的单调递减函数，并在零频率处达到最大值。因此，由于 $\omega_G>\omega_0$ 和 $T_{0G}>T_G$，$|\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)|-\boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$ 是正定的。

附录 B：增强交叉滤波器与扩散谱密度的重叠

在第 4.2 节中，我们推导出梯度调制序列必须满足的条件，以确保矩阵 $|\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)|-\boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$ 为正定。通过使有效的扩散自旋粒子与梯度的相互作用时间（定义见方程（22、23））满足$T_{0G}>T_G$，即可确保这一条件。通过令$f_0(t)f_G(t)=|f_G(t)|$。

因此，我们旨在最大化矩阵$|\boldsymbol{\beta}^{0G}(t_d)|-\boldsymbol{\beta}^{GG}(t_d)$ 的特征值。为此，我们最大化交叉滤波器 $\Re\left[F_0(\omega,t_d)F_G^*(\omega,t_d)\right]$的最低频率峰。原则上，条件 $f_0(t)f_G(t)=|f_G(t)|$ 与最大化交叉滤波器的低频峰是相互独立的，可能无法同时满足。在此我们证明，事实上，这两个条件可以同时满足。

首先，我们评估非对称序列中施加的梯度调制的时间偏移条件，该条件可最大化交叉项 重叠贡献。该时间偏移会使背景梯度调制频率处的交叉滤波器最大化，从而优化其与位移谱密度 $\boldsymbol{S}(\omega)$ 的重叠。交叉滤波器可写为

$$\Re\left[F_0(\omega)F_G^*(\omega)\right]=\widetilde{F}_0(\omega)\widetilde{F}_G(\omega)\cos\left[\omega\Delta t-\pi/2\right]\quad\text{(B1)}$$

~假设任意时间偏移 Δt，其中 $F_0(\omega)$ 和~$F_G(\omega)$ 是实函数，分别对应于以 $t=0$为中心的梯度调制的傅里叶变换。 $\pi/2$ 中的相移源于我们将施加的梯度调制视为奇函数这一事实。此处省略傅里叶变换对扩散时间 t_d 的依赖，以简化记号。令 ω_0 为背景梯度调制的基频 $f_0(t)$。对于双脉冲 CPMG 序列，主谐波为 $\omega_0\approx2\pi/t_d$。为优化公式（B1）中的交叉滤波器，我们要求

$$\omega_0\Delta t-\pi/2=n\pi$$

与 $|n|=0$，1，2.....。然后，最佳时间偏移为

$$\Delta t=\frac{\pi}{\omega_0}(n+1/2).\quad\text{(B2)}$$

存在两个解 n，使得 $\Delta t<t_d/2$，从而得到 $\Delta t=\pm t_d/4$。这些时间偏移使 $f_G(t)$ 的过零时刻与双脉冲 CPMG 序列中施加 RF π脉冲的时刻精确同步。

~只要满足 $|F_0(\omega_0)|>~|F_G(\omega_0)|>0$，这种优化就有用。第一种关系按构造始终成立，第二种关系则限制了施加梯度可调制频率的上限。因此，我们展示了如何同时优化这两项增强背景梯度效应的要求：有效相互作用时间关系 $T_{0G}>T_G$ 以及交叉调制的低频滤波。

附录 C：通用滤波器和重叠函数

本节给出 GDGSE 调制、双脉冲 CPMG 序列调制以及交叉滤波器的精确表达式

$\Re[F_0(\omega,\ t_d)\ F_G^*(\omega,\ t_d)]$，它们出现在正文公式（7–9）中。我们假设梯度调制与施加梯度方向无关。我们还给出了一维扩散对应重叠函数的精确解析表达式。背景梯度调制下双脉冲 CPMG 序列的滤波函数为

$$|F_0(\omega,t_d)|^2=\frac{256}{\omega^2}\cos^2\left(\frac{t_d\omega}{8}\right)\sin^6\left(\frac{t_d\omega}{8}\right). \tag{C1}$$

GDGSE 调制的傅里叶变换为

$$F_G(\omega,t_d)=i\sqrt{2\pi e}\alpha^2t_d^2\omega e^{i\frac{T}{2}\omega}e^{-\frac{\alpha^2t_d^2}{2}\omega^2} \tag{C2}$$

因此，其滤波函数为

$$|F_G(\omega,t_d)|^2=2\pi e\alpha^4t_d^4\omega^2e^{-\alpha^2t_d^2\omega^2}. \tag{C3}$$

交叉滤波器为

$$\begin{aligned}\Re\left[F_0(\omega,t_d)F_G^*(\omega,t_d)\right]=&\,32\sqrt{2\pi e}\alpha^2t_d^2e^{-\frac{\alpha^2t_d^2}{2}\omega^2}\\&\times\cos^2\left(\frac{t_d\omega}{8}\right)\sin^4\left(\frac{t_d\omega}{8}\right).\end{aligned} \tag{C4}$$

结合这些滤波器并考虑扩散谱密度

$$S(\omega)=2D_0\left(\tau_c^{-2}+\omega^2\right)^{-1},$$

我们利用正文中的公式（7-9）确定重叠函数

$$\begin{aligned}\beta^{GG}(t_d)=&\,2\gamma^2D_0\sqrt{\pi}e\alpha^3t_d^3\\&\times\left[1-\frac{\sqrt{\pi}\alpha t_d}{\tau_c}e^{\frac{\alpha^2t_d^2}{\tau_c^2}}\operatorname{erfc}\left(\frac{\alpha t_d}{\tau_c}\right)\right],\end{aligned} \tag{C5}$$

$$\begin{aligned}\beta^{00}(t_d)=&\,2\gamma^2D_0\tau_c^3\left(\frac{t_d}{\tau_c}-5+e^{-\frac{t_d}{\tau_c}}-4e^{-\frac{3t_d}{4\tau_c}}\right.\\&\left.+4e^{-\frac{t_d}{2\tau_c}}+4e^{-\frac{t_d}{4\tau_c}}\right),\end{aligned} \tag{C6}$$

and

$$\begin{aligned}\beta^{0G}(t_d)=&\,\gamma^2D_0\sqrt{\frac{\pi e}{2}}\tau_c\alpha^2t_d^2e^{\frac{\alpha^2t_d^2}{2\tau_c^2}}\left[4\operatorname{erfc}\left(\frac{\alpha t_d}{\sqrt{2}\tau_c}\right)\right.\\&-2e^{\frac{t_d}{2\tau_c}}\operatorname{erfc}\left(\frac{\alpha t_d/\tau_c+1/(2\alpha)}{\sqrt{2}}\right)\\&-2e^{-\frac{T}{2\tau}}\operatorname{erfc}\left(\frac{\alpha t_d/\tau_c-1/(2\alpha)}{\sqrt{2}}\right)\\&-e^{\frac{t_d}{4\tau_c}}\operatorname{erfc}\left(\frac{\alpha T/\tau_c+1/(4\alpha)}{\sqrt{2}}\right)\\&-e^{-\frac{t_d}{4\tau_c}}\operatorname{erfc}\left(\frac{\alpha t_d/\tau_c-1/(4\alpha)}{\sqrt{2}}\right)\\&+e^{\frac{3t_d}{4\tau_c}}\operatorname{erfc}\left(\frac{\alpha t_d/\tau_c+3/(4\alpha)}{\sqrt{2}}\right)\\&\left.+e^{-\frac{3t_d}{4\tau_c}}\operatorname{erfc}\left(\frac{\alpha t_d/\tau_c-3/(4\alpha)}{\sqrt{2}}\right)\right].\end{aligned} \tag{C7}$$

这里，$\operatorname{erfc}(x)$ 表示余误差函数。将其推广到三维扩散时，可将相关时间 τ_c 视为一个秩为 3 的张量，其特征值即为沿主方向的相关时间，如正文图3 所示。

[1]P. T. Callaghan，J. Stepišnik，使用调制梯度核磁共振分析自旋运动的频域分析，J. Magn. Reson. A 117 (1) (1995年) 118。doi:10.1006/ jmra.1995.9959。[2] L. Latour，R. Kleinberg，P. Mitra，C. Sotak，非均质多孔介质中的孔径分布和曲折度，J. Magn. Reson. A 112 (1) (1995年) 83–91。doi: 10.1006/jmra.1995.1012。[3] J. Stepišnik，S. Lasič，A. Mohorič，I. Serša，A. Sepe，使用带有 CPMG 序列的调制梯度自旋回波对多孔介质中的扩散进行谱表征，J. Magn. Reson. 182 (2) (2006年) 195。doi:10.1016/j.jmr.2006.06.023。[4] Y. Assaf，T. Blumenfeld-Katzir，Y. Yovel，P. J. Basser，Axcaliber：一种通过扩散磁共振成像测量轴突直径分布的方法，Magn. Reson. Med. 59 (6) (2008年) 1347–1354。doi:10.1002/mrm.21577。[5] J. C. Gore，J. Xu，D. C. Colvin，T. E. Yankeelov，E. C. Parsons，M. D. Does，组织表征

利用时间扩散谱在不同长度尺度上表征结构，NMR Biomed. 23 (7) (2010年) 745. doi:10.1002/nbm.1531.[6] H. H. Ong，F. W. Wehrli，利用 q 空间成像定量分析离体小鼠脊髓中的轴突直径和细胞内体积分数，NeuroImage 51 (4) (2010年) 1360–1366. doi:10.1016/j.neuroimage.2010. 03.063.[7] M. E. Komlosh，E. Özarslan，M. J. Lizak，F. Horkay，V. Schram，N. Shemesh，Y. Cohen，P. J. Basser，利用双脉冲场梯度磁共振成像进行孔径映射，并使用新型玻璃毛细管阵列模体进行验证，J. Magn. Reson. 208 (1) (2011年) 128–135. doi:10.1016/j.jmr.2010.10.014. [8]N. Shemesh，G. A. Álvarez，L. Frydman，通过非均匀振荡梯度自旋回波（NOGSE）核磁共振探测扩散动力学，以测量小隔室尺寸，J. Magn. Reson. 237 (2013年) 49. doi:10.1016/j.jmr.2013.09.009.

[9] J. Xu, H. Li, K. D. Harkins, X. Jiang, J. Xie, H. Kang, M. D. Does, J. C. Gore，利用时间扩散谱通过磁共振成像绘制平均轴突直径和轴突体积分数图，Neuroimage 103 (2014年) 10–19. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.006. [10]N. Shemesh, G. A. Álvarez, L. Frydman，通过非均匀振荡梯度自旋回波（NOGSE）磁共振成像进行尺寸分布成像，PLOS ONE 10 (7) (2015年) e0133201. doi:10.1371/journal.pone.0133201. [11] I. Drobnjak, H. Zhang, A. Ianuş, E. Kaden, D. C. Alexander，脉冲梯度自旋回波、振荡梯度自旋回波及其对扩散磁共振成像中轴突直径的敏感性：模拟研究的启示，Magn. Reson. Med. 75 (2) (2015年) 688–700. doi: 10.1002/mrm.25631.[12] M. Palombo, C. Ligneul, C. Najac, J. L. Douce, J. Flament, C. Escartin, P. Hantraye, E. Brouillet, G. Bonvento, J. Valette，体内通过扩散加权磁共振波谱评估脑细胞形态的新范式，美国国家科学院院刊 113 (24) (2016年) 6671–6676. doi:10.1073/pnas.1504327113. [13] M. Nilsson, S. Lasič, I. Drobnjak, D. Topgaard, C.-F. Westin，扩散磁共振成像中圆柱直径估计的分辨率极限：梯度波形和取向分散的影响，NMR Biomed. 30 (7) (2017年) e3711. doi:10.1002/nbm.3711.[14] M. Drake-Pérez, J. Boto, A. Fitsiori, K. Lovblad, M. I. Vargas，扩散加权成像在神经放射学中的临床应用，Insights Imaging 9 (4) (2018年) 535–547. doi:10.1007/s13244-018-0624-3.[15]D. S. Novikov, E. Fieremans, S. N. Jespersen, V. G. Kiselev，利用扩散磁共振成像定量分析脑微观结构：理论与参数估计，NMR Biomed. 32 (4). doi:10.1002/nbm.3998. [16] D. S. Novikov, J. Veraart, I. O. Jelescu, E. Fieremans，利用扩散磁共振成像对神经元微观结构的标量和取向指标进行旋转不变映射，NeuroImage 174 (2018年) 518–538. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.03.006. [17] J. Xu, X. Jiang, H. Li, L. R. Arlinghaus, E. T. McKinley, S. P. Devan, B. M. Hardy, J. Xie, H. Kang, A. B. Chakravarthy, J. C. Gore，人类乳腺肿瘤平均细胞大小的磁共振成像，Magn. Reson. Med. 83 (6) (2019年) 2002–2014. doi:10.1002/mrm. 28056.[18]S. Y. Huang, Q. Tian, Q. Fan, Q. Fan, T. Witzel, B. Wichtmann, J. A. McNab, J. Daniel Bireley, N. Machado, E. C. Klawiter, C. Mekkaoui, L. L. Wald, A. Nummenmaa，高梯度扩散磁共振成像揭示体内人脑不同白质束中轴突直径指数估计值的差异，Brain Struct. Funct. 225 (4) (2020年) 1277–1291. doi:10.1007/s00429-019-01961-2.[19] J. Veraart, D. Nunes, U. Rudrapatna, E. Fieremans, D. K. Jones, D. S. Novikov, N. Shemesh，利用扩散磁共振成像无创定量分析轴突半径，eLife 9. doi:10.7554/elife.49855.[20]M. Palombo, A. Ianus, M. Guerreri, D. Nunes, D. C. Alexander, N. Shemesh, H. Zhang，SANDI：一种基于区室的模型，用于通过扩散磁共振成像无创表观胞体和神经突成像，NeuroImage 215 (2020年) 116835. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116835. [21]M. Capiglioni, A. Zwick, P. Jiménez, G. A. Álvarez，无创定量成像选择性通过磁共振测量微观结构尺寸，Physical Review Applied 15（2021年）014045。doi:10.1103/PhysRevApplied.15.014045。[22] M. D. Hürlimann，由磁化率差异引起的多孔介质中的有效梯度，J. Magn. Reson. 131（2）（1998年）232–240。doi:10.1006/jmre.1998.1364。[23] Y.-Q. Song，利用内部磁场测定孔径，J. Magn. Reson. 143（2）（2000年）397–401。doi:10.1006/jmre.1999.2012。[24] S. Han，Y. Song，F. Cho，S. Ryu，G. Cho，Y.-Q. Song，H. Cho，基于磁场各向异性的磁共振纤维束成像，J. Magn. Reson. 212（2）（2011年）386–393。doi:10.1016/j.jmr.2011.07.021。[25] C. Liu，W. Li，G. A. Johnson，B. Wu，通过磁化率定量映射对脑脱髓鞘进行高场（9.4T）磁共振成像，NeuroImage 56（3）（2011年）930–938。doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.024。[26] J. Duyn，磁共振磁化率成像，J. Magn. Reson. 229（2013年）198–207。doi:10.1016/j.jmr.2012.11.013。[27] G. A. Álvarez，N. Shemesh，L. Frydman，扩散辅助选择性动态再耦合：一种测量磁共振中背景梯度的新方法，Journal of Chemical Physics 140（8）（2014年）084205。doi:10.1063/1.4865335。[28]Y. Zhang，L. Xiao，G. Liao，B. Blümich，利用低场核磁共振直接关联内部梯度与孔径分布，J. Magn. Reson. 267（2016年）37–42。doi:10.1016/j.jmr.2016.04.009。[29] T. Xu，S. Foxley，M. Kleinnijenhuis，W. C. Chen，K. L. Miller，真实几何结构对白质中磁化率加权磁共振信号的影响，Magn. Reson. Med. 79（1）（2017年）489–500。doi:10. 1002/mrm.26689。[30] G. A. Álvarez，N. Shemesh，L. Frydman，内部梯度分布：一种通过磁共振呈现形态的磁化率导出张量，Sci. Rep. 7（2017年）3311。doi:10.1038/s41598-017-03277-9。[31]A. D. Sandgaard，V. G. Kiselev，N. Shemesh，S. N. Jespersen，将白质微观结构纳入离体小鼠脑磁化率估计（2022年）。doi:10.48550/ARXIV.2208.02594。[32] P. T. Callaghan，平移动力学与磁共振：脉冲梯度自旋回波核磁共振原理，牛津大学出版社，2011年。[33] C. Messina，R. Bignone，A. Bruno，A. Bruno，F. Bruno，M. Calandri，D. Caruso，P. Coppolino，R. D. Robertis，F. Gentili，I. Grazzini，R. Natella，P. Scalise，A. Barile，R. Grassi，D. A. and，肿瘤学中的扩散加权成像：最新进展，Cancers 12（6）（2020年）1493。doi:10.3390/cancers12061493。[34]S. Mori，B. J. Crain，V. P. Chacko，P. C. M. Van Zijl，通过磁共振成像对脑内轴突投射进行三维追踪，Ann. Neurol. 45（2）（1999年）265–269。doi:10.1002/1531-8249(199902)45:2<265::AID-ANA21>3.0.CO;2-3。[35] P. J. Basser，J. Mattiello，D. Lebihan，从核磁共振自旋回波估计有效自扩散张量，J. Magn. Reson. B 103（3）（1994年）247。doi:10.1006/jmrb.1994.1037。[36] P. J. Basser，J. Mattiello，D. Lebihan，磁共振扩散张量波谱与成像，Biophys. J. 66（1）（1994年）259。doi:10.1016/S0006-3495(94)80775-1。

[37] P. J. Basser，D. K. Jones，扩散张量磁共振成像：理论、实验设计与数据分析——技术综述，NMR Biomed. 15（7-8）（2002年）456–467。doi: 10.1002/nbm.783。[38]D. Le Bihan，J.-F. Mangin，C. Poupon，C. A. Clark，S. Pappata，N. Molko，H. Chabriat，扩散张量成像：概念与应用，J. Magn. Reson. Imaging 13（4）（2001年）534–546。doi:10.1002/jmri. 1076。[39] D. Le Bihan，利用扩散磁共振成像探索脑的功能结构，Nat. Rev. Neurosci. 4（6）（2003年）469。doi:10.1038/nrn1119。[40] S. Mori，P. C. M. van Zijl，纤维追踪：原理与策略——技术综述，NMR Biomed. 15（7-8）（2002年）468–480。doi:10.1002/nbm.781。[41] D. K. Jones，A. Simmons，S. C. Williams，M. A. Horsfield，通过扩散张量磁共振成像无创评估人脑轴突纤维连接性，Magn. Reson. Med. 42（1）（1999年）37–41。doi:10.1002/(sici)1522-2594(199907)42:1<37::aid-mrm7>3.0.co;2-o。[42] L. R. Frank，高角分辨率扩散加权磁共振成像中的各向异性，Magn. Reson. Med. 45（6）（2001年）935–939。doi:10.1002/mrm.1125。[43] E. Haacke，J. Patrick，G. Lenz，T. Parrish，场不均匀性存在时水与脂质成分的分离，Rev. Magn. Reson. Med. 1（2）（1986年）123–54。[44] J. Mao，H. Yan，W. Brey，W. Bidgood，J. Steinbach，A. Mancuso，脂肪组织与脂肪抑制，Magn. Reson. Imaging 11（3）（1993年）385–393。doi:10.1016/0730-725x(93)90071-k。[45] L. Axel，磁共振成像中的血流效应，Magn. Reson. Annu.（1986年）237–244。[46] R. Alfidi，T. Masaryk，E. Haacke，G. Lenz，J. Ross，M. Modic，A. Nelson，J. LiPuma，A. Cohen，外周动脉、颈动脉和冠状动脉的磁共振血管成像，Am. J. Roentgenol. 149（6）（1987年）1097–1109。doi:10.2214/ajr.149.6.1097。[47] J. R. Reichenbach，R. Venkatesan，D. J. Schillinger，D. K. Kido，E. M. Haacke，人脑中的小血管：以脱氧血红蛋白为内源性对比剂的磁共振静脉成像，Radiology 204（1）（1997年）272– 277。doi:10.1148/radiology.204.1.9205259。[48] J. H. Duyn，P. van Gelderen，T.-Q. Li，J. A. de Zwart，A. P. Koretsky，M. Fukunaga，基于信号相位的脑皮层下结构高场磁共振成像，Proc. Natl. Acad. Sci. 104（28）（2007年）11796–11801。doi:10.1073/ pnas.0610821104。[49] S. Eskreis-Winkler，K. Deh，A. Gupta，T. Liu，C. Wisnieff，M. Jin，S. A. Gauthier，Y. Wang，P. Spincemaille，多发性硬化病灶在定量磁化率成像（QSM）和相位成像中的几何形态，J. Magn. Reson. Imaging 42（1）（2014年）224– 229。doi:10.1002/jmri.24745。[50] S. Eskreis-Winkler，Y. Zhang，J. Zhang，Z. Liu，A. Dimov，A. Gupta，Y. Wang，定量磁化率成像的临床应用价值：疾病诊断、医疗管理与手术规划，NMR Biomed. 30（4）（2016年）e3668。doi:10.1002/nbm.3668。[51] C. Wang，A. B. Martins-Bach，F. Alfaro-Almagro，G. Douaud，J. C. Klein，A. Llera，C. Fiscone，R. Bowtell，L. T. Elliott，S. M. Smith，B. C. Tendler，K. L. Miller，表型与遗传关联英国生物样本库脑成像中的定量磁化率，《自然-神经科学》25 (6) (2022) 818–831。doi:10.1038/s41593-022-01074-w。[52] T. Liu, P. Spincemaille, L. de Rochefort, B. Kressler, Y. Wang，通过多方向采样计算磁化率（COSMOS）：一种对从测量磁场图到磁化率源图像的逆问题进行条件化的方法，《Magn. Reson. Med.》61 (1) (2009) 196–204。doi: 10.1002/mrm.21828。[53]E. M. Haacke, Y. Xu, Y.-C. N. Cheng, J. R. Reichenbach，磁敏感加权成像（SWI），《Magn. Reson. Med.》52 (3) (2004) 612–618。doi:10. 1002/mrm.20198。[54]C. Liu，磁化率张量成像，《Magn. Reson. Med.》63 (6) (2010) 1471–1477。doi:10.1002/mrm. 22482。[55] N. Nestle, A. Qadan, P. Galvosas, W. Süss, J. Kärger，植物基材料中的脉冲场梯度核磁共振与内部磁场梯度，《Magn. Reson. Imaging》20 (7) (2002) 567–573。doi:10.1016/s0730-725x(02) 00529-5。[56] J. Lee, K. Shmueli, B.-T. Kang, B. Yao, M. Fukunaga, P. van Gelderen, S. Palumbo, F. Bosetti, A. C. Silva, J. H. Duyn，高场脑磁共振成像中髓鞘对磁化率加权对比的贡献，《Neuroimage》59 (4) (2012) 3967–3975。doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.076。[57] H. Liu, M. N. d’Eurydice, S. Obruchkov, P. Galvosas，通过2 MHz核磁共振中的内部磁场调制确定岩心的孔隙长度尺度和孔隙表面弛豫率，《J. Magn. Reson.》246 (2014) 110–118。doi:10.1016/j.jmr.2014.07.005。[58] Y.-Q. Song, S. Ryu, P. N. Sen，确定岩石中的多重长度尺度，《自然》406 (6792) (2000) 178– 181。doi:10.1038/35018057。[59]Q. Chen, M. K. Gingras, B. J. Balcom，自发吸液过程中贝雷亚砂岩孔隙填充过程的磁共振研究，《J. Chem. Phys.》119 (18) (2003) 9609–9616。doi:10.1063/1. 1615757。[60] J.-F. Kuntz, G. Trausch, P. Palmas, P. Mutzenhardt, D. Canet，利用射频场梯度通过核磁共振观察多孔聚合物材料中的扩散衍射现象，《J. Chem. Phys.》126 (13) (2007) 134904。doi:10.1063/1.2713379。[61] H. J. Cho, E. E. Sigmund, Y. Song，利用内部磁场中的扩散对多孔介质进行磁共振表征，《材料》5 (12) (2012) 590– 616。doi:10.3390/ma5040590。[62]W. C. Chen, S. Foxley, K. L. Miller，基于磁化率区室化检测白质的微观结构特性，《NeuroImage》70 (2013) 1–9。doi:10.1016/j.neuroimage.2012.12.032。[63] J. E. Fajardo, G. A. Álvarez，白质束模型的内部梯度分布张量，《国际磁共振医学学会会议论文集》13 (29) (2021) 1716。[64] H. Cho, S. Ryu, J. Ackerman, Y.-Q. Song，磁化率对比导致的非均匀局部磁场梯度可视化，《J. Magn. Reson.》198 (1) (2009) 88–93。doi:10.1016/j.jmr.2009.01.024。[65] S. Wharton, R. Bowtell，高场全脑磁化率成像：多取向和

单取向方法的比较，《Neuroimage》53 (2) (2010) 515。doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.070。[66] P. R. Connolly, W. Yan, D. Zhang, M. Mahmoud, M. Verrall, M. Lebedev, S. Iglauer, P. J. Metaxas, E. F. May, M. L. Johns，砂岩中内部磁场梯度和NMR横向弛豫时间（T2）的模拟与实验测量，《石油科学与工程杂志》175 (2019) 985–997。doi:10.1016/j.petrol.2019.01. 036。[67]L. de Rochefort, T. Liu, B. Kressler, J. Liu, P. Spincemaille, V. Lebon, J. Wu, Y. Wang，利用贝叶斯正则化从MR相位数据重建定量磁化率图：在脑成像中的验证与应用，《Magn. Reson. Med.》63 (1) (2010) 194。doi: 10.1002/mrm.22187。[68] P. N. Sen, S. Axelrod，磁化率对比导致的局部磁场不均匀性，《Journal of Applied Physics》86 (8) (1999) 4548。doi:10.1063/1.371401。[69] W. Li, B. Wu, A. V. Avram, C. Liu，人脑体内磁化率各向异性及其分子基础，《Neuroimage》59 (3) (2012) 2088。doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.038。[70] E. L. Hahn，自旋回波，《Physical Review》80 (1950) 580。doi:10.1103/PhysRev.80.580。[71] H. Y. Carr, E. M. Purcell，扩散对核磁共振实验中自由进动的影响，《Physical Review》94 (1954) 630。doi:10.1103/PhysRev.94. 630。[72] S. Meiboom, D. Gill，用于测量核弛豫时间的改进自旋回波法，《Review of Scientific Instruments》29 (8) (1958) 688。arXiv:https://doi.org/10.1063/ 1.1716296, doi:10.1063/1.1716296。[73] E. O. Stejskal, J. E. Tanner，自旋扩散测量：时变场梯度存在下的自旋回波，《J. Chem. Phys.》42 (1) (1965) 288。doi:10.1063/1.1695690。[74] D. S. Grebenkov，反射布朗运动的核磁共振综述，《Reviews of Modern Physics》79 (2007) 1077。doi:10.1103/RevModPhys.79.1077。[75] D. K. Jones，扩散磁共振成像，牛津大学出版社，2010年。[76] J. Stepišnik，利用NMR自旋回波测量时变自扩散，《Physica B》183 (4) (1993) 343。doi:10.1016/ 0921-4526(93)90124-O。[77] S. Lasič, J. Stepišnik, A. Mohoric，通过恒定梯度下的CPMG测量位移功率谱，《J. Magn. Reson.》182 (2006) 208。doi:10.1016/j.jmr. 2006.06.030。[78]G. A. Álvarez, N. Shemesh, L. Frydman，磁共振中扩散驱动退相干的相干动态再耦合，《Physical Review Letters》111 (2013) 080404。doi:10.1103/PhysRevLett.111.080404。[79] J. R. Klauder, P. W. Anderson，自旋共振实验中的谱扩散衰减，《Physical Review》125 (3) (1962) 912。doi:10.1103/PhysRev.125.912。[80] J. Stepišnik，自旋回波扩散衰减累积量展开中高斯近似的有效性界限，《Physica B》270 (1) (1999) 110。doi:10.1016/ S0921-4526(99)00160-X。[81]C. H. Ziener, T. Kampf, H.-P. Schlemmer, L. R. Buschle，高斯局部相位近似中的自旋去相位，《J. Chem. Phys.》149 (24) (2018) 244201。doi:10.1063/1.5050065.[82]L. T. Rotkopf, E. Wehrse, H.-P. Schlemmer, C. H. Ziener，圆柱形组织模型中的高斯局部相位近似，《Front. Phys.》9。doi:10.3389/fphy.2021.662088。[83] R. Kubo，广义累积量展开法，《J. Phys. Soc. Jpn.》17 (7) (1962) 1100–1120。doi:10.1143/jpsj.17.1100。[84] N. V. Kampen，《物理与化学中的随机过程》，爱思唯尔，2007年。doi:10.1016/b978-044452965-7/50006-4.[85] G. E. Uhlenbeck, L. S. Ornstein，论布朗运动理论，Physical Review 36 (5) (1930) 823–841。doi:10.1103/physrev.36.823。[86] M. Kuffer, A. Zwick, G. A. Álvarez，用于表征和控制非平稳环境在量子探针上诱导的退相干的路径积分框架，《PRX Quantum》3 (2022) 020321。doi:10.1103/PRXQuantum.3.020321.[87] R. C. Wayne, R. M. Cotts，有界介质中自扩散的核磁共振研究，Physical Review 151 (1966) 264–272。doi:10.1103/PhysRev.151.264。[88] B. Robertson，有界区域内扩散自旋的自旋回波衰减，Physical Review 151 (1966) 273–277。doi: 10.1103/PhysRev.151.273。[89] A. Zwick, D. Suter, G. Kurizki, G. A. Álvarez，利用磁共振成像表征组织微观结构的精度极限，Physical Review Applied 14 (2020) 024088。doi:10.1103/PhysRevApplied.14. 024088.[90]P. Vatiwutipong, N. Phewchean，推导多元奥恩斯坦–乌伦贝克过程分布的另一种方法，Adv. Differ. Equ. 2019。doi:10.1186/s13662-019-2214-1.[91]D. L. Bihan, H. Johansen-Berg，25年的扩散磁共振成像：探索脑组织结构和功能，NeuroImage 61 (2) (2012) 324–341。doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.006。[92] K. N. Magdoom, M. E. Komlosh, K. Saleem, D. Gasbarra, P. J. Basser，神经组织的高分辨率离体扩散张量分布磁共振成像，《Front. Phys.》10。doi:10.3389/fphy.2022.807000。[93] E. Caruyer, C. Lenglet, G. Sapiro, R. Deriche，设计具有均匀覆盖的扩散磁共振成像多壳层采样方案，Magn. Reson. Med. 69 (6) (2013) 1534– 1540。doi:10.1002/mrm.24736.[94] R. V. Mulkern, H. Gudbjartsson, C.-F. Westin, H. P. Zengingonul, W. Gartner, C. R. G. Guttmann, R. L. Robertson, W. Kyriakos, R. Schwartz, D. Holtzman, F. A. Jolesz, S. E. Maier，多组分表观扩散系数与人脑，NMR Biomed. 12 (1) (1999年) 51–62。doi:10.1002/(sici)1099-1492(199902)12:1<51:: aid-nbm546>3.0.co;2-e。[95]S. E. Maier, P. Bogner, G. Bajzik, H. Mamata, Y. Mamata, I. Repa, F. A. Jolesz, R. V. Mulkern，正常脑和脑肿瘤：多组分表观扩散系数线扫描成像，Radiology 219 (3) (2001年) 842–849。doi:10.1148/radiology.219.3.r01jn02842。[96] R. Sener，扩散磁共振成像：正常脑的表观扩散系数（ADC）值以及基于ADC值的脑疾病分类，Comput. Med. Imaging Graph. 25 (4) (2001年) 299–326。doi:10.1016/

s0895-6111(00)00083-5。[97]P. Tofts, D. Lloyd, C. Clark, G. Barker, G. Parker, P. McConville, C. Baldock, J. Pope，用于体内定量磁共振成像测量自扩散系数的测试液体，Magn. Reson. Med. 43 (3) (2000年) 368–374。 doi:10.1002/(sici)1522-2594(200003)43:3<368::aid-mrm8>3.0.co;2-b。 [98]F. S. Mikelberg, S. M. Drance, M. Schulzer, H. M. Yidegiligne, M. M. Weis，正常人视神经：轴突计数和轴突直径分布，Ophthalmology 96 (9) (1989年) 1325–1328。 doi:10.1016/ S0161-6420(89)32718-7。[99]D. Barazany, P. J. Basser, Y. Assaf，大鼠脑胼胝体中轴突直径分布的体内测量，Brain 132 (5) (2009年) 1210– 1220。 doi:10.1093/brain/awp042。 [100] T. Mingasson, T. Duval, N. Stikov, J. Cohen-Adad，AxonPacking：用于模拟白质中轴突排列的开源软件，《神经信息学前沿》11。 doi:10.3389/fninf.2017.00005。网址
h
t
t
p
s://
www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2017.00005/full

[101] A. P. Pathak，B. D. Ward，K. M. Schmainda，一种用于对任意微血管几何结构的基于磁化率的对比机制建模的新技术：有限扰动体方法，NeuroImage 40 (3) (2008) 1130–1143。 doi:10.1016/j.neuroimage.2008.01.022。 [102] D. Bailes, I. Young，D. Thomas，K. Straughan，G. Bydder，R. Steiner，使用自旋回波序列进行脑核磁共振成像，临床放射学 33 (4) (1982) 395– 414。 doi:10.1016/s0009-9260(82)80307-3。[103] B. A. Holland, D. K. Haas，D. Norman，M. Brant- Zawadzki，T. H. Newton，正常脑成熟的磁共振成像，美国神经放射学杂志 7 (2) (1986) 201–208。[104] J. P. Wansapura，S. K. Holland, R. S. Dunn，W. S. Ball，3.0 特斯拉下人脑的核磁共振弛豫时间，J. Magn. Reson. Imaging 9 (4) (1999) 531–538。 doi:10.1002/(sici)1522-2586(199904)9:4<531::aid-jmri4>3.0.co;2-l。 [105] Y.-Q. Song，利用内部磁场获得多孔介质的孔径分布，磁共振概念 18A (2) (2003) 97–110。 doi:10.1002/cmr.a. 10072。[106] V. G. Kiselev，K. A. Il’yasov，“双指数扩散”是否为双指数？，Magn. Reson. Med. 57 (3) (2007) 464。 doi:10.1002/mrm.21164。