

Présentation du sujet de thèse

Titre : Etude non-perturbative de l'équation de Bloch-Torrey associée à l'imagerie de résonance magnétique pondérée par diffusion

Directeur de thèse : Denis GREBENKOV (PMC, Ecole Polytechnique)

Laboratoire d'accueil : Physique de la Matière Condensée (PMC), Ecole Polytechnique

Mots clés : diffusion, théorie spectrale, résonance magnétique nucléaire (RMN), équations aux dérivées partielles (EDP), imagerie médicale, simulations

Titre anglais : Non-perturbative study of the Bloch-Torrey equation associated to the diffusion magnetic resonance imaging

Mots clés en anglais : diffusion, spectral theory, nuclear magnetic resonance (NMR), partial differential equations (PDE), medical imaging, simulations

Description de la problématique de recherche :

L'Imagerie de Résonance Magnétique pondérée par Diffusion (IRMD) est une technique d'imagerie aux très nombreuses applications en médecine, en biologie et en sciences de matériaux. Lorsque les molécules diffusent à l'intérieur d'un milieu hétérogène (un tissu biologique ou un milieu poreux), la statistique des trajectoires aléatoires de leurs noyaux est affectée par la présence d'obstacles ou d'interfaces. Bien que ces obstacles microscopiques ne soient pas visibles à cause de la faible résolution spatiale de l'IRMD, les caractéristiques géométriques sont statistiquement agrégées dans le signal macroscopique mesuré par l'IRMD. La mesure du signal macroscopique à différents temps de diffusion, intensités et directions du gradient de champ magnétique a pour but de déduire la structure morphologique d'un échantillon ainsi que de caractériser la dynamique d'un système. Il s'agit d'un formidable problème inverse qui, jusqu'à présent, n'a pas trouvé de solution complète. Le progrès théorique est principalement lié à l'analyse perturbative aux gradients faibles. Cependant, l'expérience montre que les gradients élevés permettent de mieux révéler des détails géométriques plus fins. Bien que les scanners d'IRM modernes puissent générer tels gradients, la théorie actuelle ne permet pas d'interpréter les mesures ce qui force les expérimentateurs à utiliser des modèles phénoménologiques, souvent non-justifiés. Le but de thèse est de développer une approche *non-perturbative* pour étudier le signal macroscopique aux gradients élevés dans des milieux poreux, révéler le rôle de la microstructure, et aborder le problème inverse de la caractérisation d'un milieu à partir du signal mesuré.

Thesis detailed overview :

Diffusion Magnetic Resonance Imaging (dMRI) is an imaging modality with numerous applications in medicine, biology and material sciences. When molecules diffuse inside a heterogeneous medium (a biological tissue or a porous medium), the statistics of their random trajectories is affected by the presence of obstacles or interfaces. While these microscopic obstacles are not visible due to a limited spatial resolution of dMRI, their geometrical features

are statistically aggregated into the macroscopic signal measured in dMRI. Measuring the macroscopic signal at various diffusion times and magnetic field gradients, one aims at revealing the morphological structure of the sample. This is a formidable inverse problem which, up to present, has no complete solution. The theoretical progress is mainly achieved by the perturbative analysis at weak gradients. At the same time, experiments suggest that higher gradients allow one to reveal finer geometrical details of the microstructure. While modern dMRI scanners can generate high enough gradients, the actual theory does not allow to interpret these measurements. The goal of the PhD thesis consists in developing a non-perturbative approach to study the macroscopic signal in porous media at high gradients, to reveal the role of the microstructure, and to address the inverse problem of characterization of a medium from the measured signal.

Objectif :

Le projet de thèse vise à (i) généraliser la méthode non-perturbative unidimensionnelle aux dimensions supérieures (notamment, deux et trois pour des applications) ; (ii) combiner cette technique avec des approches statistiques afin de pouvoir décrire le signal dans des milieux poreux désordonnés ; (iii) déduire des formules approximatives explicites pour le signal aux gradients élevés ; (iv) identifier les principales caractéristiques géométriques du milieu qui affectent le signal ; (v) proposer des méthodes de résolution du problème inverse ; (vi) développer des nouvelles méthodes numériques pour simuler le signal aux gradients élevés dans des milieux complexes ; et (vii) valider la nouvelle théorie par des simulations numériques dans des milieux modèles, ainsi que par les expériences dans les échantillons contrôlés (sachant que la réalisation des expériences ne fait pas partie de la thèse et doit être réalisée par les collaborateurs externes).

Contexte :

Le contexte de la thèse est interdisciplinaire. La recherche sur l'imagerie par résonance magnétique de diffusion implique des mathématiciens, des physiciens, des ingénieurs, des biologistes et des médecins. Comme il s'agit des études à la fois théoriques, numériques et expérimentales, des connaissances et des savoir-faire pluridisciplinaires sont exigés afin de pouvoir développer, valider et appliquer des nouvelles approches théoriques dans ce domaine. Bien que la thèse soit principalement positionnée sur la frontière entre la physique et les mathématiques, la validation par des simulations numériques et l'application pour l'interprétation des expériences feront une partie importante de cette recherche.

Les collaborations suivantes sont envisagées :

- 1) avec Prof. B. Helffer (Université de Nantes, France) sur les aspects mathématiques ;
- 2) avec Dr. J.-M. Bonny (INRA, Clermont-Ferrand, France) sur les applications expérimentales dans des milieux biologiques ;
- 3) avec Dr. T. Kuder (German Cancer Research Center, Heidelberg, Allemagne) sur la validation expérimentale des concepts théoriques développés ;

4) avec Prof. V. Kiselev (Université Hospitalière de Freiburg, Allemagne) sur la description statistique du signal dans des milieux désordonnés.

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,.. :

Les travaux de thèse seront publiés dans les revues internationales de haut niveau avec le comité de lecture et présentés aux conférences internationales. Comme le sujet de thèse vise une recherche fondamentale, on ne prévoit pas de problème de confidentialité.

Profil et compétences recherchées :

Le candidat recherché doit avoir un mastère en physique théorique. Des connaissances profondes en équations aux dérivées partielles, théorie spectrale, méthodes statistiques et simulations numériques sont appréciées. Le candidat doit avoir une forte motivation pour la recherche interdisciplinaire.

Profile :

The successful candidate is expected to have a Master degree in theoretical physics. Strong background on partial differential equations, spectral theory, statistical tools, and numerical simulations is encouraged. Motivation to interdisciplinary research is welcomed.

Résumé détaillé :

L'Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion (IRMd) est une technique d'imagerie aux très nombreuses applications en médecine, en biologie et en sciences de matériaux^{1,2,3}. Lorsque les molécules diffusent à l'intérieur d'un milieu hétérogène (comme un tissu biologique ou un milieu poreux, voir Fig. 1), la statistique des trajectoires aléatoires de leurs noyaux est affectée par la présence d'obstacles ou d'interfaces. Bien que ces obstacles microscopiques ne soient pas visibles à cause de la faible résolution spatiale de l'IRMd, les caractéristiques géométriques sont statistiquement agrégées dans le signal macroscopique mesuré par l'IRMd. En d'autres termes, ce signal renseigne sur une information moyenne décrivant un volume, appelé voxel dont la longueur caractéristique est beaucoup plus grande que celle de la microstructure. Par exemple, la taille des cellules dans le cerveau varie de l'échelle sub-micrométrique (diamètre des neurites) à la dizaine de microns (diamètre des corps neuronaux, des axones et des cellules gliales), tandis que la taille typique d'un voxel est de l'ordre d'un millimètre. La mesure du signal macroscopique à différents temps de diffusion, intensités et directions de gradients a pour but de déduire la structure morphologique d'un échantillon ainsi que de caractériser la dynamique d'un système. Il s'agit d'un formidable problème inverse qui, jusqu'à présent, n'a pas trouvé de solution complète.

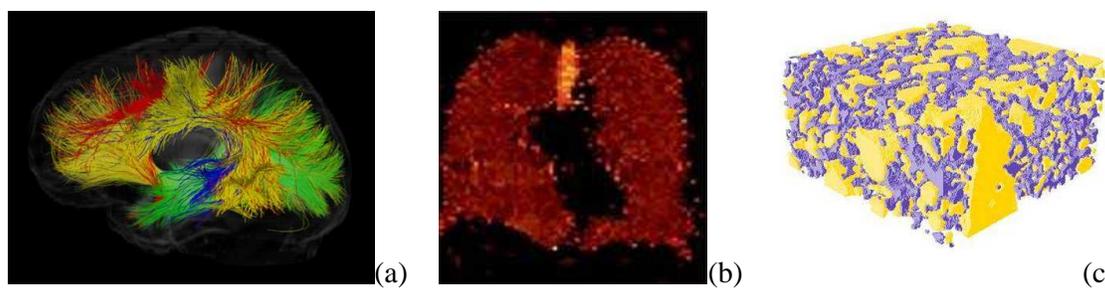


Figure 1 : (a) Fibres neuronales détectées par l'IRMd *in vivo* ; (b) Carte de diffusivités apparentes dans les poumons sains obtenue par l'IRMd *in vivo* ; (c) Reconstruction tridimensionnelle de la microstructure d'une pâte de ciment à partir de la micro-tomographie par des rayons X. Les molécules d'eau diffusent dans les pores (en violet) formés dans la phase solide (en jaune). Cette image illustre l'organisation complexe d'un milieu poreux dont la structure microscopique n'est pas directement accessible par l'IRMd. En revanche, on cherche à inférer les propriétés géométriques de cette structure en mesurant la diffusion des molécules.

Malgré ce manque de solution, le caractère non invasif de l'IRMd fait de cette technique un étalon-or en science des matériaux (avec l'analyse d'échantillons minéraux, par exemple, les roches sédimentaires dans l'industrie pétrolière, le béton, les ciments et le gypse dans l'industrie de la construction), dans le domaine des neurosciences (avec l'étude fonctionnelle du cerveau via des changements qui surgissent dans la microstructure des tissus au cours de l'activation neuronale) ou encore en médecine (avec l'étude structurale et fonctionnelle du cerveau, des os ou des poumons). Ainsi, l'imagerie cérébrale pondérée en diffusion est effectuée quotidiennement en recherche clinique pour la détection de régions pathologiques (tumeurs, anomalies de la myélinisation et de connectivité) et de l'ischémie cérébrale (cellules gonflant dans le cerveau quelques minutes après un accident vasculaire cérébral)³.

Afin de pouvoir résoudre le problème inverse, il est d'abord nécessaire de comprendre la relation entre la microstructure et le signal macroscopique mesuré. Lorsque la microstructure

d'un milieu est connue, le signal macroscopique peut être calculé en résolvant l'équation de Bloch-Torrey² :

$$\frac{\partial M(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = -i \gamma(\mathbf{g} \cdot \mathbf{r})f(t)M(\mathbf{r}, t) + D\nabla^2 M(\mathbf{r}, t) \quad (1)$$

qui décrit l'évolution de l'aimantation transversale complexe $M(\mathbf{r}, t)$ des noyaux grâce à l'encodage par un champ magnétique inhomogène (le premier terme) et la diffusion (le deuxième terme). Dans cette équation, i est l'unité imaginaire, γ est le rapport gyromagnétique du noyau, D est le coefficient de diffusion, \mathbf{g} est le gradient de champ magnétique appliqué et $f(t)$ est son profil temporel (type de séquence). L'aimantation initiale est souvent générée de manière uniforme. La microstructure du milieu se manifeste par la présence des interfaces (membranes cellulaires) ou des frontières (solide-liquide) qui gênent la diffusion des noyaux. Cet effet est pris en compte par les conditions aux bords imposées sur chaque interface :

$$D\partial_n M_+(\mathbf{r}, t) = -D\partial_n M_-(\mathbf{r}, t) = \kappa(M_-(\mathbf{r}, t) - M_+(\mathbf{r}, t)), \quad (2)$$

où ∂_n est la dérivée normale, κ est la perméabilité de l'interface, et $M_{\pm}(\mathbf{r}, t)$ est l'aimantation de deux côtés de l'interface. Le signal macroscopique S est ensuite obtenue comme l'intégrale de $M(\mathbf{r}, t)$ sur le voxel. Les paramètres dynamique (D) et physiologique (κ), ainsi que la microstructure, rentrent dans le signal macroscopique de manière *implicite*. Leur inférence à partir du signal S , mesuré en variant la durée de l'expérience et/ou le champ magnétique appliqué (gradient \mathbf{g} et/ou son profil $f(t)$), présente un défi majeur.

De nombreux travaux théoriques, numériques et expérimentaux ont été réalisés afin d'apporter des solutions à ce problème fondamental^{1,2,3}. Le progrès principal est lié à l'analyse perturbative aux gradients faibles. Par exemple, les comportements asymptotiques du signal à temps court et à temps long ont permis d'estimer le rapport surface sur volume d'un milieu⁴ et la distribution des tailles de pores⁵, respectivement. Plus récemment, une approche statistique d'un milieu effectif et une méthode du groupe de renormalisation ont été appliquées pour relier le désordre du milieu et le comportement du signal^{6,7}. Malgré l'importance de ces avancées, la validité des approximations perturbatives sous-jacentes est limitée et, par conséquent, le comportement du signal aux gradients élevés, ainsi que son relation à la microstructure, restent quasiment inconnus. En même temps, l'expérience montre que les gradients élevés permettent de mieux révéler des détails géométriques plus fins. Bien que les scanners d'IRM modernes puissent générer tels gradients, la théorie actuelle ne permet pas d'interpréter les mesures ce qui force les expérimentateurs à utiliser des modèles phénoménologiques, souvent non-justifiés. Le but de thèse est de développer une approche *non-perturbative* pour étudier le signal macroscopique aux gradients élevés dans des milieux poreux, révéler le rôle de la microstructure, et aborder le problème inverse de la caractérisation d'un milieu à partir du signal mesuré.

La première étude non-perturbative de l'équation de Bloch-Torrey s'est limitée à la diffusion unidimensionnelle sur un demi-axe⁸. La localisation de l'aimantation $M(\mathbf{r}, t)$ sur la frontière imperméable et le comportement atypique du signal macroscopique ont été démontrés. Plus

récemment, cette approche a été généralisée au cas de multiples frontières semi-perméables (toujours à une dimension)⁹. Cette généralisation permet d'étudier les effets d'échange entre les compartiments d'un tissu et montre que le signal aux gradients élevés est plus sensible à des variations de la perméabilité. Bien que l'effet de localisation soit également attendu pour des domaines bi- et tridimensionnels, aucune étude n'est effectuée jusqu'à présent.

Le projet de thèse vise à (i) généraliser la méthode non-perturbative unidimensionnelle aux dimensions supérieures (notamment, deux et trois pour des applications) ; (ii) combiner cette technique avec des approches statistiques afin de pouvoir décrire le signal dans des milieux poreux désordonnés ; (iii) déduire des formules approximatives explicites pour le signal aux gradients élevés ; (iv) identifier les principales caractéristiques géométriques du milieu qui affectent le signal ; (v) proposer des méthodes de résolution du problème inverse ; (vi) développer des nouvelles méthodes numériques pour simuler le signal aux gradients élevés dans des milieux complexes (comme empilement de sphères, cellules de Voronoi, formes fractales, etc., voir Fig. 2) ; et (vii) valider la nouvelle théorie par des simulations numériques dans des milieux modèles, ainsi que par les expériences dans les échantillons contrôlés (sachant que la réalisation des expériences ne fait pas partie de la thèse et doit être réalisée par les collaborateurs externes).

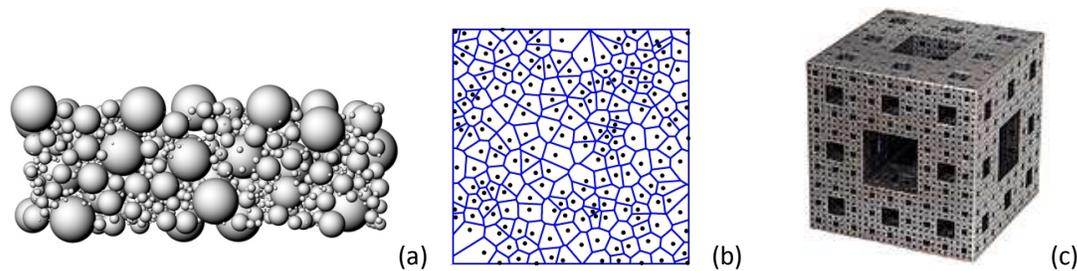


Figure 2 : Milieux poreux modèles pour réaliser des simulations numériques : empilement de sphères (a), cellules de Voronoi (b), éponge de Menger (c).

Plan de travail :

En première étape, la méthode non-perturbative développée dans [9] peut être appliquée à l'ensemble des barrières semi-perméables espacées de façon ordonnée ou désordonnée. Dans ce modèle unidimensionnel, la microstructure est complètement déterminée par les distances entre les barrières. Les propriétés spectrales de l'opérateur non-hermitien gouvernant l'évolution de l'aimantation dans Eq. (1) et le comportement du signal en fonction du gradient appliqué seront étudiées. La possibilité expérimentale de choisir librement le profil temporel $f(t)$ sera exploitée afin d'améliorer la sensibilité du signal à la microstructure et à la perméabilité des barrières. On vise à explorer de divers régimes de diffusion en fonction des paramètres du problème et à identifier les caractéristiques géométriques pertinentes qui déterminent le signal. La conséquence pratique pourrait être une formule approximative du signal qui relie la solution perturbative (aux gradients faibles) et la solution non-perturbative asymptotique (aux gradients élevés). Ensuite, les mêmes questions seront abordées pour des

milieux bi- ou tridimensionnels tels que l'empilement de sphères ou des cellules de Voronoi. Cette étude sera démarrée en résolvant l'équation de Bloch-Torrey numériquement par la méthode d'éléments finis déjà développée au sein de l'équipe¹⁰. Lorsque l'influence de la microstructure sur le signal est relevée de manière numérique, une étude théorique plus avancée sera initiée. Bien qu'une solution analytique exacte de l'équation de Bloch-Torrey ne soit pas envisageable dans ce cas, des résultats asymptotiques pourraient être déduits et leur précision pourrait être testée (en comparaison avec des solutions numériques).

En deuxième étape, nous visons à aborder le problème inverse de la caractérisation d'un milieu à partir du signal mesuré. Mathématiquement, ce problème inverse pourrait se voir comme une généralisation du problème classique de Kac « Peut-on entendre la forme d'un tambour ? », c'est-à-dire, si les valeurs propres de l'opérateur de Laplace déterminent la forme du domaine. Cette question stimulait de nombreuses études pendant les cinq dernières décennies, avec la réponse négative obtenue en 1992. Dans le cadre d'IRMd, la présence d'un champ magnétique (le premier terme dans Eq. (1)) donne une nouvelle dimension à ce problème et permettrait potentiellement d'apporter la réponse positive à cette question. La résolution non-perturbative de l'équation de Bloch-Torrey donnera des premiers éléments de la réponse. Sur le plan pratique, on vise à savoir à quel point le signal macroscopique identifie le milieu, le problème qui n'a jamais été traité jusqu'à présent.

En résumé, le projet de thèse porte sur l'étude non-perturbative de l'équation de Bloch-Torrey et la compréhension des mécanismes (physiques et mathématiques) de formation du signal macroscopique d'IRMd aux gradients élevés à partir de la microstructure du milieu. On cherche à décrire le comportement du signal en fonction des paramètres du problème et à identifier les caractéristiques géométriques du milieu qui influencent le signal de manière principale. En plus de ces questions fondamentales, les avancements de thèse permettront une interprétation mathématiquement justifiée des signaux expérimentaux aux gradients élevés (à la place des modèles phénoménologiques non-justifiés), donneront des outils du choix et d'optimisation des séquences d'RMN et pourront même stimuler le développement des nouvelles méthodes d'IRMd. En perspective, la meilleure compréhension de la relation entre la microstructure et le signal macroscopique aux gradients élevés permettra de interpréter les expériences d'IRMd des tissus biologiques et des milieux poreux de manière plus fiable et robuste. Par conséquent, cette étude pourrait aboutir à plus long terme à des nouveaux progrès technologiques et sociétaux dans la médecine, la neuroscience et les sciences de matériaux.

Références :

- [1] P. T. Callaghan, *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy* (Clarendon Press, Oxford, 1991).
- [2] D. S. Grebenkov, *NMR survey of reflected Brownian motion*, Rev. Mod. Phys. **79**, 1077-1137 (2007).
- [3] D. Le Bihan, H. Johansen-Berg, *Diffusion MRI at 25: Exploring brain tissue structure and function*, NeuroImage **61**, 324-341 (2012).
- [4] P. P. Mitra, P. N. Sen, L. M. Schwartz, P. Le Doussal, *Diffusion propagator as a probe of the structure of porous media*, Phys. Rev. Lett. **68**, 3555 (1992).
- [5] L. L. Latour, R. L. Kleinberg, P. P. Mitra, C. H. Sotak, *Pore-Size Distributions and Tortuosity in Heterogeneous Porous Media*, J. Magn. Reson A **112**, 83 (1995).

- [6] D. S. Novikov and V. G. Kiselev, *Effective medium theory of a diffusion-weighted signal*, NMR Biomed. **23**, 682-697 (2010).
- [7] D. S. Novikov, E. Fieremans, J. H. Jensen, J. A. Helpert, *Random walks with barriers*, Nat. Phys. **7**, 508-514 (2011).
- [8] S. D. Stoller, W. Happer, F. J. Dyson, *Transverse spin relaxation in inhomogeneous magnetic fields*, Phys. Rev. A **44**, 7459 (1991).
- [9] D. S. Grebenkov, *Exploring diffusion across permeable barriers at high gradients. II. Localization regime*, J. Magn. Reson. **248**, 164-176 (2014).
- [10] D. V. Nguyen, J.-R. Li, D. S. Grebenkov, and D. Le Bihan, *A finite elements method to solve the Bloch-Torrey equation applied to diffusion magnetic resonance imaging*, J. Comput. Phys. **263**, 283-302 (2014).

Detailed Summary :

Diffusion Magnetic Resonance Imaging (dMRI) is an imaging modality with numerous applications in medicine, biology and material sciences^{1,2,3}. When molecules diffuse inside a heterogeneous medium (such as a biological tissue or a porous medium, see Fig. 1), the statistics of their random trajectories is affected by the presence of obstacles or interfaces. While these microscopic obstacles are not visible due to a limited spatial resolution of dMRI, their geometrical features are statistically aggregated into the macroscopic signal measured in dMRI. In other words, the signal provides an averaged information about a macroscopic volume (called a voxel) whose size is much larger than the characteristic scale of the microstructure. For instance, the size of cells in the brain varies from sub-microns (diameter of neurites) to tens of microns (diameter of neuronal bodies, axons and glial cells), while the typical voxel size is of the order of one millimeter. Measuring the macroscopic signal at various diffusion times and magnetic field gradients, one aims at revealing the morphological structure of the sample. This is a formidable inverse problem which, up to present, has no complete solution.

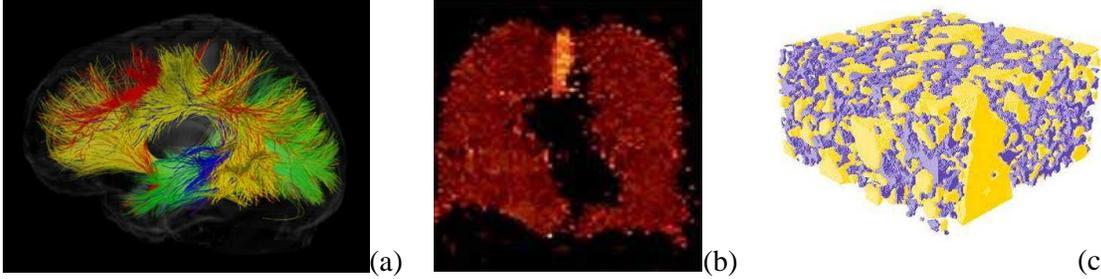


Figure 1: (a) Neuronal fibers detected by dMRI *in vivo*; (b) Map of apparent diffusion coefficients in the healthy human lungs obtained by dMRI *in vivo*; (c) Three-dimensional reconstruction of the microstructure of a cement paste obtained by a micro-CT imaging. Water molecules diffuse inside pores (in violet) formed in the solid phase (in yellow). This image illustrates the complicated organization of a porous medium whose microscopic structure is not directly accessible by dMRI. In turn, one aims at inferring the geometrical properties of this structure by monitoring diffusion of water molecules inside it.

When the microstructure of the medium is known, the macroscopic signal can be found by solving the Bloch-Torrey equation²

$$\frac{\partial M(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = -i \gamma (\mathbf{g} \cdot \mathbf{r}) f(t) M(\mathbf{r}, t) + D \nabla^2 M(\mathbf{r}, t) \quad (3)$$

which describes the evolution of the complex-valued transverse magnetization $M(\mathbf{r}, t)$ due to encoding by inhomogeneous magnetic field (first term) and diffusion (second term). Here i is the imaginary unit, γ is the gyromagnetic ratio, D is the diffusion coefficient, \mathbf{g} is the gradient of the applied magnetic field, and $f(t)$ is its temporal profile. The initial magnetization is uniform. The microstructure of the medium is represented by the interfaces (cellular membranes) or frontiers (solid-liquid) which hinder diffusion of the nuclei, and is incorporated through the boundary conditions

$$D\partial_n M_+(\mathbf{r}, t) = -D\partial_n M_-(\mathbf{r}, t) = \kappa(M_-(\mathbf{r}, t) - M_+(\mathbf{r}, t)), \quad (4)$$

where ∂_n is the normal derivative, κ is the interface permeability, and $M_{\pm}(\mathbf{r}, t)$ is the magnetization at two sides of the interface. The macroscopic signal S is then obtained by integrating $M(\mathbf{r}, t)$ over the voxel. The dynamical and physiological parameters (D and κ), as well as the microstructure, enter into the macroscopic signal *implicitly*. Inferring these characteristics from the signal S , measured at variable diffusion times and/or applied magnetic fields (gradient \mathbf{g} and/or its profile $f(t)$), presents a major challenge.

Numerous theoretical, numerical and experimental works have been undertaken to solve this fundamental problem^{1,2,3}. The principal progress is achieved by the perturbative analysis at weak gradients (small \mathbf{g}). However, the validity of the perturbative analysis is limited, so that the behavior of the signal at high gradients, as well as the relation to the microstructure, remain poorly understood. At the same time, experiments suggest that higher gradients allow one to reveal finer geometrical details of the microstructure. While modern dMRI scanners can generate high enough gradients, the actual theory does not help much to interpret these measurements. The goal of the PhD thesis consists in developing a non-perturbative approach to study the macroscopic signal in porous media at high gradients and to reveal the role of the microstructure.

The PhD project will include the following steps (i) to generalize one-dimensional non-perturbative solutions^{4,5} to higher dimensions (notably, to dimensions two and three which are relevant for applications); (ii) to combine the non-perturbative technique with statistical methods in order to describe the signal in disordered porous media; (iii) to propose approximate formulas for the signal at high gradients; (iv) to identify the principal geometrical characteristics of the medium that affect the signal in this regime; and (v) to validate these results by numerical simulations⁶ in model media (such sphere packs, Voronoi cells, fractal forms, etc., see Fig. 2).

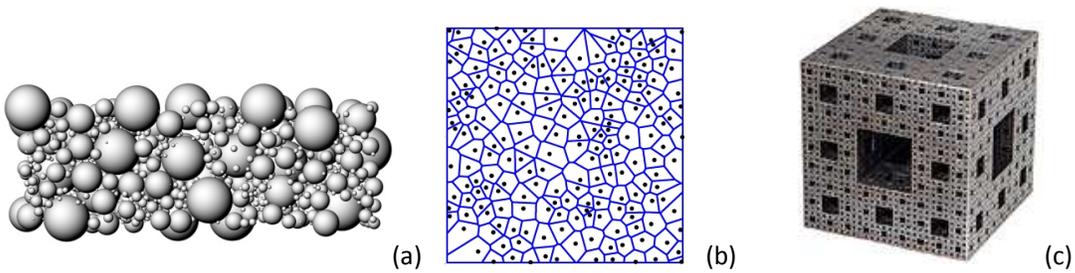


Figure 2: Examples of model porous media suitable for numerical simulations: sphere packs (a), Voronoi cells (b), Menger sponge (c).

References:

- [1] P. T. Callaghan, *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy* (Clarendon Press, Oxford, 1991).
- [2] D. S. Grebenkov, *NMR survey of reflected Brownian motion*, Rev. Mod. Phys. **79**, 1077-1137 (2007).
- [3] D. Le Bihan, H. Johansen-Berg, *Diffusion MRI at 25: Exploring brain tissue structure and function*, NeuroImage **61**, 324-341 (2012).

- [4] S. D. Stoller, W. Happer, F. J. Dyson, *Transverse spin relaxation in inhomogeneous magnetic fields*, Phys. Rev. A **44**, 7459 (1991).
- [5] D. S. Grebenkov, *Exploring diffusion across permeable barriers at high gradients. II. Localization regime*, J. Magn. Reson. **248**, 164-176 (2014).
- [6] D. V. Nguyen, J.-R. Li, D. S. Grebenkov, and D. Le Bihan, *A finite elements method to solve the Bloch-Torrey equation applied to diffusion magnetic resonance imaging*, J. Comput. Phys. **263**, 283-302 (2014).