INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von
Dipl.-Phys. Christina Hopfgarten
aus Dortmund

Tag der mündlichen Prüfung: 12.06.2013

Der Einfluss des Magic-Angle-Effekts auf das Magnetisierungstransferverhältnis zur Charakterisierung von Meniskusgewebe mit Hilfe der Magnetresonanztomographie bei 9,4 Tesla

Gutachter: Prof. Dr. Lothar Schad
Prof. Dr. Peter Bachert

Für meine Eltern.

Der Einfluss des Magic-Angle-Effekts auf das Magnetisierungstransferverhältnis zur Charakterisierung von Meniskusgewebe mit Hilfe der Magnetresonanztomographie bei 9,4 Tesla

Der Hauptauslöser für Knieschmerzen ist Arthrose, die oft durch Meniskusschäden verursacht wird. In der MR-Bildgebung wird häufig die transversale Relaxationszeit T_2 als Marker für degenerative Erkrankungen herangezogen, da sie sowohl von der Hydratation des Gewebes, als auch von seiner biochemischen Zusammensetzung abhängt. Allerdings ist T_2 aufgrund des Magic-Angle- (MA-) Effekts von der Lage der Kollagenfasern des Meniskus relativ zum statischen Magnetfeld abhängig, was zu falsch-positiven Diagnosen von Meniskusschäden führen kann. Daher wird neben T_2 in dieser Arbeit das Magnetisierungstransferverhältnis (MTR) untersucht, welches den Austausch von Magnetisierung zwischen einem gebundenen und einem freien Wasserpool beschreibt und von der Größe der beiden Pools abhängig ist.

In dieser Arbeit wird der Einfluss des MA-Effekts auf T_2- und MTR-Karten von isolierten Schweinemenisken bei $9,4\,\mathrm{T}$ untersucht. Insbesondere soll dabei die Frage geklärt werden, ob mit Hilfe des MTRs degenerierte Bereiche im Meniskus lokalisiert und gleichzeitig Fehlinterpretationen und Artefakte aufgrund des MA-Effekts vermieden werden können.

In gesunden Menisken steigt T_2 von $T_2^{0^\circ} \approx 8 - 9\,\mathrm{ms}$ bei paralleler Ausrichtung auf $T_2^{55^\circ} \approx 14 - 15\,\mathrm{ms}$ im magischen Winkel ($\theta_m \approx 54,7^\circ$) an. Das MTR hingegen ist von der Orientierung der Kollagenfasern unabhängig. Mit Hilfe eines *in vitro*-Degenerationsmodell konnte gezeigt werden, dass T_2 sich aufgrund des MA-Effektes nicht eignet, degenerierte Bereiche des Meniskus zu lokalisieren. Im Gegensatz dazu war das MTR in den degenerierten Bereichen bis zu 20% niedriger als im gesunden Meniskus, sodass eine genauere Lokalisierung des degenerierten Gewebes möglich war. Dieses Verhalten des MTRs könnte für *in vivo*-Studien von Vorteil sein, da es Fehlinterpretation durch den MA-Effekt verhindert und die Positionierung des Knies im MR-Tomographen flexibler macht.

The influence of the magic angle effect on the magnetization transfer ratio to characterize meniscal tissue with magnetic resonance imaging at 9.4 T

Alterations of meniscal tissue are a main risk factor for the development of osteoarthritis in the knee joint. As it is sensitive to tissue hydration and biochemical composition, the transverse relaxation time T_2 is known as a marker of tissue degeneration. However, it is dependent on the collagen fiber alignment due to the magic angle (MA) effect, leading to false-positive diagnoses of meniscal disease. Hence, the magnetic transfer ratio (MTR) is studied in this work. It describes the exchange of magnetization between a bound and a free water pool and is dependent on the size of each pool.

In this work, the influence of the MA effect on T_2 and magnetization transfer ratio (MTR) maps of acutely isolated porcine menisci was investigated at $9.4\,\mathrm{T}$. The experiments were focused on the question, if the MTR can be used to identify *in vitro* meniscal tissue degeneration while avoiding artifacts and misinterpretation owing to the MA effect.

In healthy menisci T_2 raises from $T_2^{0^\circ} \approx 8 - 9\,\mathrm{ms}$ with the fibers alligned parallel to B_0 to $T_2^{55^\circ} \approx 14 - 15\,\mathrm{ms}$ in the magic angle. In contrast the MTR does not show any comparable variations with the fiber alignment. Based on the T_2 maps, a clear identification and differentiation of the degenerated tissue without the possibility of misinterpretation owing to the MA effect was not possible. However, the MTR maps allowed a clear identification of the region of tissue degeneration by a 20% reduction of the MTR values. In human *in vivo*-studies this feature of the MTR could be beneficial, because it prevents misinterpretation owing to the MA effect, and it provides more flexibility in positioning of the knee in the MR scanner.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**

2 Grundlagen **5**

2.1 Physik der Kernspinresonanz . . . 5

2.1.1 Kernspins im statischen Magnetfeld . . . 5

2.1.2 Dichtematrixformalismus . . . 7

2.1.3 Thermisches Gleichgewicht . . . 8

2.1.4 Bewegungsgleichung . . . 9

2.1.5 Freier Induktionszerfall (FID) . . . 9

2.1.6 Dipol-Dipol-Wechselwirkung . . . 13

2.1.7 Relaxation . . . 15

2.2 Bildgebung mit NMR . . . 18

2.2.1 Räumliche Kodierung . . . 18

2.2.2 Der k-Raum und seine Eigenschaften . . . 20

2.2.3 Grundlegende Pulssequenzen . . . 24

2.2.4 Die Gradienten-Echo-Sequenz . . . 24

2.2.5 Das Spin-Echo . . . 25

2.3 Kollagen-Wasser-Systeme . . . 27

2.3.1 Meniskus . . . 27

2.3.2 Freies und gebundenes Wasser . . . 29

2.3.3 Magic-Angle-Effekt . . . 30

2.3.4 Magnetisierungstransfer . . . 31

3 Material und Methoden **35**

3.1 Der Magnetresonanztomograph . . . 35

3.1.1 Hauptmagnetfeld und Gradientensystem . . . 35

3.1.2 RF-Spulen . . . 36

3.2 Pulssequenzen . . . 37

3.2.1 Die FLASH-Sequenz . . . 37

3.2.1.1 Asymmetrische k-Raum-Auslese . . . 37

3.2.2 Die Multi-Spin-Echo-Sequenz . . . 38

3.2.3 Die Turbo-Spin-Echo-Sequenz . . . 39

3.3 Durchführung der Experimente . . . 40

3.3.1 Präparation der Menisken . . . 40

3.3.2 Erstellen von T_2-Karten 41
3.3.3 Erstellen von MTR-Karten 42
3.3.4 Untersuchung der Orientierungsabhängigkeit von T_2 und MTR 42
3.3.5 Messung der Modellparameter des Magnetisierungstransfers 43
3.4 Mathematische Methoden 44
3.4.1 Bildregistrierung 44
3.4.2 Abschätzung des Rauschens 45
3.4.3 Bestimmung der Anpassungsgüte 46

4 Ergebnisse **47**
4.1 Vergleich von T_2- und MTR-Karten 47
4.1.1 Untersuchung einer zentralen koronalen Schicht des Meniskus 47
4.1.2 Untersuchung einer zentralen axialen Schicht des Meniskus 54
4.2 Untersuchung eines Degenerationsmodells 64
4.3 Messung der Modellparameter des Magnetisierungstransfers 69

5 Diskussion **81**
5.1 Schwierigkeiten bei der Durchführung 81
5.2 Vergleich von T_2- und MTR-Karten 82
5.3 Untersuchung eines Degenerationsmodells 86
5.4 Messung der Modellparameter des Magnetisierungstransfers 88

6 Zusammenfassung und Ausblick **91**

Literaturverzeichnis **93**

Abbildungsverzeichnis **99**

Tabellenverzeichnis **101**

1 Einleitung

Die häufigsten Schmerzen nach Rückenleiden sind Knieprobleme. In den USA sind etwa 20 % der Bevölkerung von Knieschmerzen betroffen [Institute of Medicine of the National Academies, 2011], in Deutschland sind es ca. 16 % [Breivik et al., 2006]. Die Hauptursache für Knieschmerzen ist Arthrose [Breivik et al., 2006], welche unter anderem durch Meniskusschäden verursacht wird. Laut einer Statistik der BARMER GEK wurde im Jahre 2009 bei etwa 6,6 % der deutschen Bevölkerung eine Arthrose im Kniegelenk diagnostiziert. Zur Untersuchung von Knieverletzungen und -erkrankungen wird in der Regel die Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet, da es sich um eine nicht-invasive, zeit- und kosten-effiziente Methode handelt [Thornton und Rubin, 2000]. Allein in Deutschland wurden im Jahr 2009 über 2 Millionen MR-Untersuchungen der Extremitäten durchgeführt [BARMER GEK, 2011]. Leider ist die Fehlerquote bei der Untersuchung des Knies mit Hilfe der MRT recht hoch. Vor allem bei der Beurteilung von Menisken werden bis zu 20 % falsch-positive Diagnosen gestellt [Wild, 2009]. Gegenstand dieser Arbeit ist daher die Magnetresonanztomographie von Kniegelenksmenisken, mit dem Ziel, falsch-positive Diagnosen zu reduzieren.

Bei Erkrankungen des Meniskus kann man zwischen traumatischen und degenerativen Läsionen unterscheiden. Traumatische Läsionen sind im Allgemeinen Meniskusrisse, welche je nach Verlauf, Lage und Größe klassifiziert werden [Beaufils und Verdonk, 2010]. Degenerative Veränderungen des Meniskus werden häufig auf zunehmendes Alter und Verschleiß zurückgeführt. Beide Erkrankungen des Meniskus können zu Schmerzen und Bewegungseinschränkungen führen. Man geht außerdem davon aus, dass Meniskusläsionen einer der Hauptrisikofaktoren für eine Arthrose im Kniegelenk ist [Lohmander et al., 2007]. Daher ist eine frühe und zuverlässige Diagnose wünschenswert, um frühzeitig eine Therapie einleiten zu können und die weitere Entwicklung der Arthrose zu verhindern [Peterfy et al., 1994; Thornton und Rubin, 2000].
Im zeitlichen Verlauf der Arthrose lassen sich verschiedene Stadien der Degeneration erkennen. Im frühen Stadium nimmt der Proteoglykangehalt im Gewebe ab, der Wassergehalt zu und die geordnete Struktur der Kollagenfasern bricht auf. Im weiteren Verlauf bildet das Kollagen Klumpen, sodass die Proteoglykane in die Gelenkflüssigkeit diffundieren. Wegen der elektrostatischen Anziehungskraft zwischen Proteoglykanen und Wasser nimmt daher auch der Wassergehalt im Gewebe ab [Blumenkrantz und Majumdar, 2007]. Aufgrund des Anstiegs des freien Wassergehalts im frühen Stadium der Degeneration erwartet man eine Erhöhung der transversalen Relaxationszeit T_2 und der Signalintensität in T2-gewichteten MR-Bildern. Daher bieten MR-Untersuchungen hohes Potential zur frühen Diagnose von degenerativen Erkrankungen im Knie.

Ein Problem bei der Bildgebung des Meniskus stellt der sogenannte *Magic-Angle-Effekt* dar. Die transversale Relaxationszeit T_2 weist aufgrund dipolarer Kopplungen der Protonen eine regionale Variation auf, die von der Lage der Kollagenfasern bezüglich des statischen Magnetfeldes abhängig ist [Berendsen, 1962; Fullerton et al., 1985]. Dadurch kommt es zu Veränderungen der Signalintensität im MR-Bild. Der Magic-Angle-Effekt und sein Erscheinungsbild in Sehnen und Knorpelgewebe und Bändern sind vielfach untersucht [Peto et al., 1990; Erickson et al., 1991; Henkelman et al., 1994; Xia, 1998; Navon et al., 2007; Du et al., 2009]. Im Meniskus wurde allerdings bisher nur wenig darüber berichtet [Peterfy et al., 1994]. Der Magic-Angle-Effekt wird meistens als Artefakt angesehen und kann zu Fehlinterpretationen führen [Bydder et al., 2007]. Durch bewusstes Positionieren [Hayes und Parellada, 1996; Karantanas et al., 2001], Verlängern der Echozeit [Peh und Chan, 1998, 2001; Li und Mirowitz, 2003] und Reduktion des Flipwinkels [Zurlo et al., 2000] kann der Magic-Angle-Effekt reduziert werden. Da die Positionierung des Patienten nicht beliebig möglich ist und die Veränderungen der Echozeit und des Flipwinkels zu einer ungewollten Abnahme der Signalintensität führen, ist es wünschenswert, einen Kontrast ohne Magic-Angle-Effekt zu finden.

Der Magnetisierungstransfer beschreibt den Austausch von Magnetisierung zwischen einem gebundenen und einem freien Wasserpool. In der Regel wird dabei der gebundene Pool gesättigt und diese Sättigung auf den freien Pool übertragen, wodurch das gemessene Signal abnimmt [Henkelman et al., 2001]. Diese Signalverringerung ist unter anderem von der Größe der beiden Pools und der Wechselwirkungsrate zwischen den Pools abhängig. Eine einfache Möglichkeit zur Quantifizierung des Magnetisierungstransfers stellt das sogenannte Magnetisierungstransferverhältnis (MTR) dar [Dousset et al., 1992]. Es beschreibt den Einfluss der Sättigung auf das MR-Bild verglichen mit einem ungesättigten Bild.
In der diagnostischen Bildgebung wird der Magnetisierungstransfer verwendet, um den Kontrast zwischen verschiedenen Strukturen zu verstärken. Zum Beispiel wird bei der Magnetresonanzangiographie (MRA) das Signal des Gewebes mit Hilfe des Magnetisierungstransfers zusätzlich gesättigt, um ein deutlicheres Signal des einströmenden Blutes zu messen [Parker et al., 1995]. Weitere Anwendung findet der MT-Kontrast bei der Bildgebung des Knies [Wolff et al., 1991; Adler et al., 1996] und des Herzens [Balaban et al., 1991] sowie bei Abnormalitäten in der Brust [Pierce et al., 1991] und der Leber [Outwater et al., 1992]. Seit einiger Zeit ist die quantitative Bestimmung des Magnetisierungstransfers in den Fokus gerückt. Ziel dabei ist, bestimmte Gewebeparameter wie die Größe der beiden Pools oder die Wechselwirkungsrate quantitativ zu bestimmen. Diese Methode findet vor allem bei der Bildgebung des Bewegungsapparates [Hodgson et al., 2011; Diaz et al., 2012], aber zum Beispiel auch bei der Untersuchung von Multipler Sklerose [Tozer et al., 2003] Anwendung.
Die Ursachen für den Magnetisierungstransfer sind der chemische Austausch von Protonen sowie die Wechselwirkung zwischen diesen aufgrund dipolarer Kopplungen. Da diese Kopplungen Ursache des Magic-Angle-Effekts sind, wird auch beim Magnetisierungstransfer eine Variation mit dem Verlauf der Kollagenfasern zum statischen Feld erwartet. Es konnte allerdings bereits gezeigt werden, dass die MTR-Bildgebung von menschlichem Knorpelgewebe nur gering durch den Magic-Angle-Effekt beeinflusst wird [Li et al., 2009]. Diese Beobachtung weist darauf hin,

dass das MTR einen geeigneten Kontrast liefert, der nur gering durch den Magic-Angle-Effekt beeinflusst wird, aber gleichzeitig die Möglichkeit bietet, degenerative Veränderungen des Gewebes im Frühstadium zu erkennen.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Magic-Angle-Effekts im Kniegelenksmeniskus. Insbesondere soll dabei die Frage geklärt werden, ob das MTR einen geeigneten Kontrast liefert, der keinen Magic-Angle-Effekt aufweist. Dazu wird die Orientierungsabhängigkeit der transversalen Relaxationszeit T_2 sowie des MTRs analysiert. Mit Hinblick auf die Untersuchung von degenerativen Erkrankungen wird ein *in vitro*-Degenerationsmodell untersucht. Dabei soll geklärt werden, ob mit Hilfe des MTRs die Unterscheidung zwischen gesundem und degeneriertem Gewebe möglich ist. Darüber hinaus wird untersucht, ob das gängige Zwei-Pool-Modell zur Quantifizierung des Magnetisierungstransfers [Henkelman et al., 1993] im Meniskus gültig ist.

Im ersten Abschnitt dieser Arbeit werden die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie erklärt und der Aufbau eines Kniegelenksmeniskus beschrieben. Daraufhin wird auf die Besonderheiten von kollagenhaltigem Gewebe in der MR-Bildgebung eingegangen und die verwendeten Pulssequenzen werden erläutert. In Kapitel 4 werden die Ergebnisse vorgestellt und anschließend in Kapitel 5 diskutiert. Abschließend werden die Erkenntnisse zusammengefasst und es wird ein Ausblick auf mögliche Weiterentwicklungen gegeben.

2 Grundlagen

In diesem Kapitel werden zunächst die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz sowie die Entstehung eines NMR-Signals erklärt. Im zweiten Abschnitt werden diese erweitert und die Grundlagen der Bildgebung erläutert. Am Ende des Kapitels wird noch auf den Aufbau von kollagenhaltigem Gewebe, insbesondere des Meniskus, eingegangen und seine besonderen Eigenschaften bezüglich der Kernspinresonanz erklärt.

2.1 Physik der Kernspinresonanz

Bringt man eine Probe in ein statisches Magnetfeld B_0 ein, so wird die Entartung der Energieeigenzustände der Kernspins aufgehoben. Dieser Effekt wird als Kern-Zeeman-Effekt bezeichnet. Bei der Kernspinresonanz (*nuclear magnetic resonance, NMR*) können die Kernspins mit Hilfe eines magnetischen Wechselfeldes B_1 angeregt werden, wenn die Resonanzbedingung $\nu_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$ erfüllt ist. Darin ist das gyromagnetische Verhältnis γ eine für jeden Kern charakteristische Konstante. Grundlage für diese Methode bildet die Arbeit von Rabi et al. [1938], die als erste eine Methode zur Messung der magnetischen Resonanz entwickelten. Bloch [1946] und Purcell et al. [1946] erweiterten unabhängig voneinander diese Resonanzmethode, was zur Entdeckung der Kernspinresonanz führte. Für diese Entdeckung wurde ihnen 1952 der Nobelpreis für Physik verliehen. In diesem Kapitel wird eine kurze Übersicht über die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz gegeben. Eine ausführliche Beschreibung der Theorie findet man in den Standardwerken von Abragam [1961], Slichter [1996] und Levitt [2008].

2.1.1 Kernspins im statischen Magnetfeld

Atomkerne mit ungerader Protonen- und/oder Neutronenzahl besitzen einen Kernspin $I \neq 0$. An diesen ist gemäß

$$\hat{\boldsymbol{\mu}} = \gamma \hat{\mathbf{I}} \tag{2.1}$$

ein magnetisches Moment $\hat{\boldsymbol{\mu}}$ gekoppelt. Als Kernspin bezeichnet man den Gesamtdrehimpuls eines Kerns. Er wird über den Spinoperator $\hat{\mathbf{I}}$ beschrieben und besitzt die Einheit einer Wirkung $[I] = [\hbar] = \mathrm{J} \cdot \mathrm{s}$.
Für die Komponenten $\hat{I}_x$, $\hat{I}_y$ und $\hat{I}_z$ des Drehimpulsoperators gilt die zyklische Kommutatorrelation

$$\left[\hat{I}_x, \hat{I}_y\right] = i\hbar \hat{I}_z \quad . \tag{2.2}$$

Desweiteren kommutieren $\hat{\mathbf{I}}^2$ und jede beliebige Komponente des Drehimpulsoperators. Die Eigenwertgleichungen für $\hat{\mathbf{I}}^2$ und $\hat{I}_z$[1] lauten:

$$\hat{\mathbf{I}}^2|I,m\rangle = \hbar^2 I(I+1)|I,m\rangle \tag{2.3}$$

und

$$\hat{I}_z|I,m\rangle = \hbar m|I,m\rangle\,. \tag{2.4}$$

Die Spinquantenzahl I kann je nach Kern nichtnegative ganzzahlige Vielfache von $1/2$ annehmen (vgl. Tabelle 2.1), die möglichen Werte der Quantenzahl m sind $-I, -I+1, \ldots, I-1, I$. Die gemeinsamen Eigenzustände $|I,m\rangle$ der beiden Operatoren bilden eine vollständige, orthonormale Basis.

	^{1}H	^{2}H	^{19}F	^{23}Na	^{35}Cl	^{37}Cl
γ [10^7 rad T^{-1} s^{-1}]	26,75	4,11	25,17	7,08	2,62	2,16
natürliche Häufigkeit	99,99 %	0,01 %	100 %	100 %	75,77 %	24,23 %
Spinquantenzahl I	$1/2$	1	$1/2$	$3/2$	$3/2$	$3/2$
ν [MHz] (bei $B_0 = 9{,}4$ T)	400,0	61,4	370,7	105,9	39,2	32,3

Tabelle 2.1: *Gyromagnetisches Verhältnis γ, natürliche Häufigkeit, Spinquantenzahl I und Resonanzfrequenzen ν (bei $B_0 = 9,4\,T$) verschiedener NMR-aktiver Kerne*

Außerhalb eines Magnetfeldes sind die Energiezustände der Spins entartet. Bringt man die Spins aber in ein Magnetfeld ein, wird die Entartung aufgehoben. Dieser Effekt wird als *Kern-Zeeman-Effekt* bezeichnet. Der Hamiltonoperator eines Spins im Magnetfeld ist:

$$\hat{\mathcal{H}}_{\mathrm{Z}} = -\gamma \mathbf{B}\cdot\hat{\mathbf{I}}\,. \tag{2.5}$$

In einem Magnetfeld $\mathbf{B}_0$ entlang der z-Achse ($\mathbf{B}_0 = (0,0,B_0)^T$) vereinfacht sich der Zeeman-Hamiltonoperator zu

$$\hat{\mathcal{H}}_{\mathrm{Z}} = -\gamma B_0 \hat{I}_z = \omega_0 \hat{I}_z\,, \tag{2.6}$$

worin $\omega_0 = -\gamma B_0$ die Larmorfrequenz bezeichnet. Die Energieeigenwerte des Zeeman-Hamiltonoperators sind

$$E_m = \hbar m \gamma B_0\,. \tag{2.7}$$

Für Spins[2] mit $I = 1/2$ beträgt $m = \pm 1/2$ und man erhält eine Aufspaltung in zwei Energieniveaus (vgl. Abb. 2.1) mit den Energien:

$$E_{+1/2} = \frac{1}{2}\hbar\gamma B_0 \quad \text{und} \quad E_{-1/2} = -\frac{1}{2}\hbar\gamma B_0\,. \tag{2.8}$$

[1] Hier wurde o.B.d.A. die z-Achse als Quantisierungsachse gewählt.

[2] Da in dieser Arbeit nur Protonen untersucht werden, wird im Folgenden nur noch auf Spin-$1/2$-Kerne eingegangen.

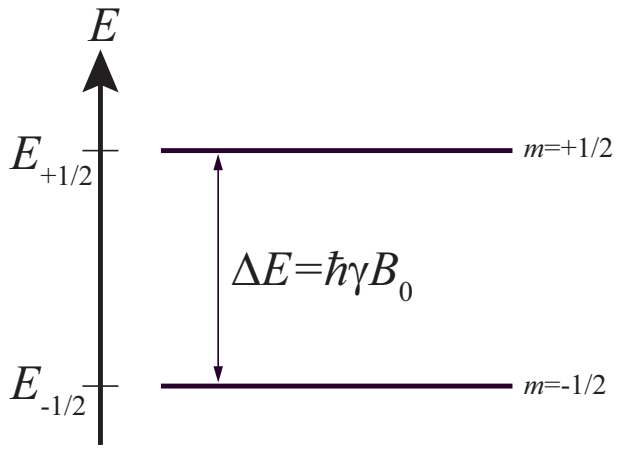


Abbildung 2.1: *Aufspaltung der Energieniveaus im Magnetfeld für Spins mit* $I = 1/2$ *und* $\gamma > 0$.

2.1.2 Dichtematrixformalismus

In der NMR werden keine einzelnen Spins betrachtet, sondern ein makroskopisches Ensemble von Spins (typische Größenordnung $N_A \approx 10^{23}$). Der quantenmechanische Zustand eines solchen Ensembles wird durch einen Dichteoperator

$$\hat{\rho}(t) := \sum_n p_n |\psi_n(t)\rangle\langle\psi_n(t)| \tag{2.9}$$

beschrieben, worin p_n die Wahrscheinlichkeit angibt, mit der sich das System in dem reinen Zustand $|\psi_n(t)\rangle$ befindet. Die zeitliche Entwicklung des Dichteoperators ist durch die Liouville-von-Neumann-Gleichung

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\,\hat{\rho}(t) = \frac{i}{\hbar}\left[\hat{\rho}(t), \hat{\mathcal{H}}(t)\right] \tag{2.10}$$

gegeben, wobei $\hat{\mathcal{H}}(t)$ den Hamiltonoperator des Systems darstellt. Die allgemeine Lösung dieser Gleichung ist

$$\hat{\rho}(t) = \mathbf{U}(t)\;\hat{\rho}(0)\;\mathbf{U}^{\dagger}(t) \tag{2.11}$$

mit dem Propagator des Systems[3]:

$$\mathbf{U}(t) = \hat{\mathrm{T}}\exp\left(-\frac{i}{\hbar}\int_0^t \hat{\mathcal{H}}(\tau)\mathrm{d}\tau\right)\,. \tag{2.12}$$

Für zeitunabhängige Hamiltonoperatoren vereinfacht sich $\mathbf{U}(t)$ zu

$$\mathbf{U}(t) = \exp\left(-\frac{i}{\hbar}\hat{\mathcal{H}}\,t\right)\,. \tag{2.13}$$

In der NMR ist es möglich, den Hamiltonoperator als stückweise konstant anzusehen. Wenn der Dichteoperator (also der Zustand des Spinsystems) zu einem Zeitpunkt bekannt ist, kann

[3] $\hat{\mathrm{T}}$ ist der Dysonsche Zeitordnungssoperator.

man daraus den Zustand zu jedem beliebigen Zeitpunkt t aus einer Abfolge mehrerer unitärer Transformationen der Form (2.11) berechnen. Der Erwartungswert einer Observablen $\hat{O}$ ist durch

$$\langle \hat{O} \rangle = \mathrm{Sp}\left[\hat{O}\hat{\rho}(t)\right] \tag{2.14}$$

gegeben, wobei automatisch über das Ensemble gemittelt wird.

2.1.3 Thermisches Gleichgewicht

Der Dichteoperator einer kanonischen Gesamtheit im thermischen Gleichgewicht lautet:

$$\hat{\rho}_0 = \frac{e^{-\beta\hat{\mathcal{H}}}}{Z_\mathrm{k}} \tag{2.15}$$

worin $\beta = 1/k_\mathrm{B}T$ und $Z_\mathrm{k} = \mathrm{Sp}\left(e^{-\beta\hat{\mathcal{H}}}\right)$ die kanonische Zustandssumme ist. Bei einem Magnetfeld von $B_0 = 9,4\,\mathrm{T}$ und einer Temperatur von $T = 1\,\mathrm{K}$ wird der Faktor βE_m zu[4]:

$$\beta E_m = \frac{1}{k_\mathrm{B}T}\frac{\hbar\gamma B_0}{2} \tag{2.16}$$

$$\approx 6,0 \cdot 10^{-2} \ll 1 \tag{2.17}$$

Daher ist die Hochtemperaturnäherung $\beta E_m \ll 1$ selbst für sehr niedrige Temperaturen gültig und man kann den Dichteoperator durch

$$\hat{\rho}_0 \approx \frac{1 - \beta\hat{\mathcal{H}}}{\mathrm{Sp}\left(1 - \beta\hat{\mathcal{H}}\right)} \tag{2.18}$$

ausdrücken. Für Spins in einem homogenen Magnetfeld entlang der z-Achse erhält man mit dem zugehörigen Zeeman-Hamiltonoperator (2.6) den Gleichgewichtsdichteoperator:

$$\hat{\rho}_0 = \frac{1 + \beta\hbar\omega_0\hat{I}_z}{(2I+1)} \overset{I=1/2}{=} \frac{1 + \beta\hbar\omega_0\hat{I}_z}{2}\,. \tag{2.19}$$

Die in der NMR interessante Observable ist die Magnetisierung $\mathbf{M}$. Sie berechnet sich aus den magnetischen Momenten der einzelnen Spins gemäß

$$\mathbf{M} = \frac{1}{V}\sum \hat{\boldsymbol{\mu}} = n \cdot \langle \hat{\boldsymbol{\mu}} \rangle\,, \tag{2.20}$$

wobei n die Anzahl der Spins pro Volumen darstellt. Mit Hilfe von Gleichung (2.14) kann man den Erwartungswert des Magnetisierungsvektors berechnen. Im thermischen Gleichgewicht verschwinden die transversalen Komponenten der Magnetisierung ($M_{0x} = M_{0y} = 0$).

[4] Hier wird die Zeeman-Wechselwirkung als stärkste aller Wechselwirkungen betrachtet. Sie wird durch den Zeeman-Hamiltonoperator (2.6) beschrieben.

Die longitudinale Komponente folgt dem Curieschen Gesetz:

$$M_{0z} = M_0 = \frac{n\gamma^2\hbar^2 I(I+1)}{3k_\mathrm{B}T} \cdot B_0 \overset{I=1/2}{=} \frac{n\gamma^2\hbar^2}{4k_\mathrm{B}T} \cdot B_0\,, \tag{2.21}$$

das heißt sie ist abhängig von der Spindichte n und der Magnetfeldstärke B_0.
Der Unterschied in der Population der beiden Energieniveaus ist sehr gering. Bei Körpertemperatur (310 K) und einer Feldstärke von 9,4 T tragen nur etwa 1 aus 10^5 Spins zur Magnetisierung bei. In einem Volumenelement von 1 mm^3 befinden sich im Körper etwa $2 \cdot 10^{19}$ Protonen. Insgesamt tragen daher ca. $2 \cdot 10^{14}$ Spins zur Magnetisierung bei, was zu einer detektierbaren Gesamtmagnetisierung M_0 führt.

2.1.4 Bewegungsgleichung

Die klassische Physik ist in der Quantenmechanik als Grenzfall enthalten. Das Ehrenfest-Theorem sagt aus, dass die klassischen Bewegungsgleichungen für die Erwartungswerte der Quantenmechanik gelten. Die vollständige Zeitableitung einer Observable $\hat{O}$ steht mit dem Hamiltonoperator in folgendem Zusammenhang:

$$\frac{d}{dt}\left\langle \hat{O} \right\rangle = \frac{i}{\hbar}\left\langle \left[\hat{\mathcal{H}}, \hat{O}\right] \right\rangle + \left\langle \frac{\partial \hat{O}}{\partial t} \right\rangle . \tag{2.22}$$

Damit erhält man unter Berücksichtigung von Gleichung (2.1) für die Magnetisierung die Bewegungsgleichung

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}\,, \tag{2.23}$$

welche der klassischen Gleichung für das Drehmoment entspricht.
Im thermischen Gleichgewicht ist die Magnetisierung entlang dem Magnetfeld ausgerichtet. Das Kreuzprodukt in Gleichung (2.23) verschwindet, so dass die zeitliche Änderung der Magnetisierung gleich Null wird. Die Magnetisierung ist in diesem Fall konstant. Wird die Magnetisierung aus ihrer Ruhelage ausgelenkt, beginnt sie mit der Winkelgeschwindigkeit ω_0 um die Feldrichtung $\mathbf{B}$ zu präzedieren:

$$\left|\frac{d\mathbf{M}}{dt}\right| = \gamma B_0 \left|\mathbf{M}\right| \sin\alpha\,. \tag{2.24}$$

Darin ist α der Winkel zwischen der Magnetisierung $\mathbf{M}$ und dem statischen Magnetfeld $\mathbf{B_0}$. Die Präzessionsfrequenz $\omega_0 = \gamma B_0$ wird auch *Larmorfrequenz* genannt.

2.1.5 Freier Induktionszerfall (FID)

Um ein NMR Signal zu detektieren, muss die Magnetisierung aus ihrer Ruhelage parallel zu B_0 ausgelenkt werden. Die daraufhin präzedierende Magnetisierung induziert eine elektrische Wechselspannung in einer nahe liegenden Spule.

RF-Anregung

Um die Magnetisierung aus ihrer Ruhelage auszulenken wird ein zirkular polarisiertes Radiofrequenz-(RF-) Feld $\mathbf{B}_1$ mit der Amplitude $2B_1$

$$\mathbf{B}_1(t) = 2B_1 \cos(\omega_{\mathrm{RF}} t + \phi)\, \mathbf{e}_x \tag{2.25}$$

senkrecht zum B_0-Feld eingestrahlt, worin ϕ die Phase der Anregung ist. Der zugehörige Hamiltonoperator beträgt dann:

$$\hat{\mathcal{H}}_{\mathrm{RF}}(t) = -\gamma \hat{\mathbf{I}} \cdot \mathbf{B}_1 = -\hbar\omega_1 2 \cos(\omega_{\mathrm{RF}} t + \phi)\, \hat{I}_x\,, \tag{2.26}$$

mit $\omega_1 = \gamma B_1$.

Rotierendes Koordinatensystem

Wegen der Zeitabhängigkeit von $\mathbf{B}_1$ ist auch der Hamiltonoperator $\hat{\mathcal{H}}^{\mathrm{lab}} = \hat{\mathcal{H}}_{\mathrm{Z}} + \hat{\mathcal{H}}_{\mathrm{RF}}$ zeitabhängig. Die Bewegungsgleichung (2.10) ist daher nicht unmittelbar lösbar. Um die Rechnung zu vereinfachen wird eine Transformation in ein mit der Winkelgeschwindigkeit ω um die z-Achse rotierendes Koordinatensystem (x', y', z') durchgeführt. Dabei bleibt die Liouville-von Neummann-Gleichung forminvariant. Für die Bewegungsgleichung im rotierenden Koordinatensystem erhält man dann

$$\frac{d}{dt}\,\hat{\rho}'(t) = \frac{i}{\hbar}\left[\hat{\rho}'(t), \hat{\mathcal{H}}'\right] \text{ mit} \tag{2.27}$$

$$\hat{\rho}' = R\hat{\rho}R^{-1}\,, \tag{2.28}$$

$$\hat{\mathcal{H}}' = R\hat{\mathcal{H}}(t)R^{-1} + \hbar\omega\hat{I}_z\,. \tag{2.29}$$

Darin ist $R = e^{-i/\hbar\omega t \hat{I}_z}$ der Rotationsoperator. Der zusätzliche Term $\hbar\omega\hat{I}_z$ des Hamiltonoperators folgt aus der Transformation in ein rotierendes Koordinatensystem. Er wird auch als Coriolis-Term bezeichnet. Aus dem Hamiltonoperator $\hat{\mathcal{H}}^{\mathrm{lab}}$ im Laborsystem kann man den Hamiltonoperator im rotierenden Koordinatensystem $\hat{\mathcal{H}}' = \hat{\mathcal{H}}'_{\mathrm{Z}} + \hat{\mathcal{H}}'_{\mathrm{RF}} + \hbar\omega\hat{I}_z$ berechnen, wobei der Zeeman-Hamiltonoperator im rotierenden Koordinatensystem

$$\hat{\mathcal{H}}'_{\mathrm{Z}} = -\hbar\omega_0\hat{I}_z = \hat{\mathcal{H}}_{\mathrm{Z}} \tag{2.30}$$

dem Zeeman-Hamiltonoperator im Laborsystem entspricht. Für den RF-Hamiltonoperator im rotierenden Koordinatensystem erhält man:

$$\begin{aligned}\hat{\mathcal{H}}'_{\mathrm{RF}} = \; & -\hbar\omega_1 \Big\{ \hat{I}_x \left(\cos[(\omega_{\mathrm{RF}} - \omega)t + \phi] + \cos[(\omega_{\mathrm{RF}} + \omega)t + \phi]\right) \\ & + \hat{I}_y \left(\sin[(\omega_{\mathrm{RF}} - \omega)t + \phi] + \sin[(\omega_{\mathrm{RF}} + \omega)t + \phi]\right) \Big\}\,. \end{aligned} \tag{2.31}$$

Vernachlässigt man die Terme mit $\omega_{\mathrm{RF}} + \omega$ und betrachtet $\hat{\mathcal{H}}$ in einem Koordinatensystem das mit der Anregungsfrequenz der RF-Pulse rotiert ($\omega = \omega_{\mathrm{RF}}$), wird $\hat{\mathcal{H}}'_{\mathrm{RF}}$ zeitunabhängig:

$$\hat{\mathcal{H}}'_{\mathrm{RF}} = -\hbar\omega_1 \left(\hat{I}_x \cos\phi + \hat{I}_y \sin\phi \right) . \tag{2.32}$$

Der resultierende Hamiltonoperator

$$\hat{\mathcal{H}}' = -\hbar \left(\omega - \omega_{\mathrm{RF}} \right) \hat{I}_z - \hbar\omega_1 \left(\hat{I}_x \cos\phi + \hat{I}_y \sin\phi \right) \tag{2.33}$$

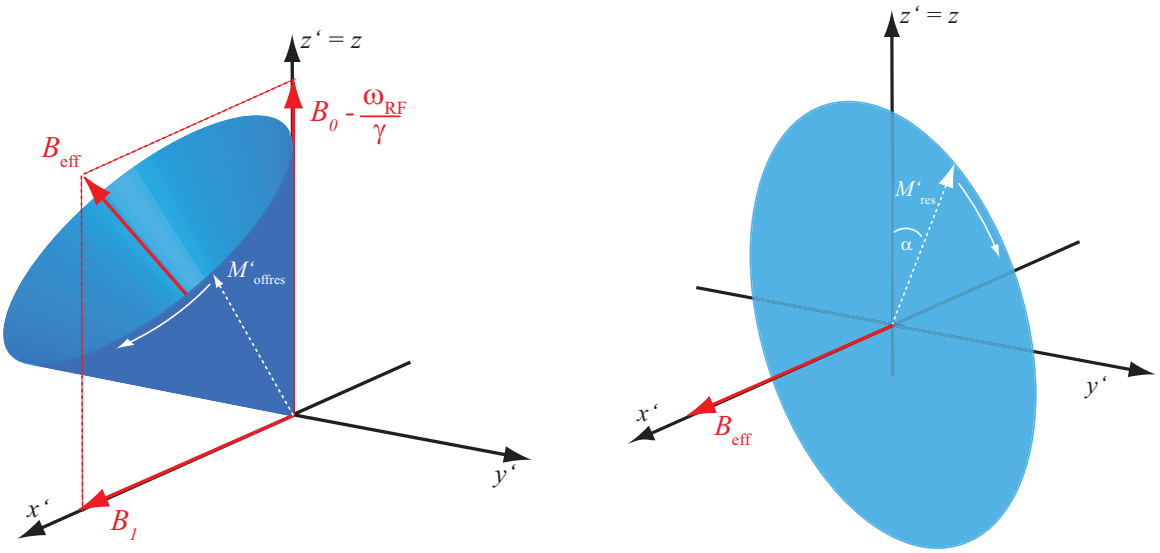
bewirkt eine Rotation des Ausgangsdichteoperators $\hat{\rho}_0$ um die durch $\hat{\mathcal{H}}'$ gegebene Achse im rotierenden Koordinatensystem. Für die Magnetisierung gilt im rotierenden Koordinatensystem die klassische Bewegungsgleichung

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}_{\mathrm{eff}} , \tag{2.34}$$

das heißt die Magnetisierung führt eine Präzessionsbewegung um ein effektives Feld

$$\mathbf{B}_{\mathrm{eff}} = \begin{pmatrix} B_1 \cos\phi \\ B_1 \sin\phi \\ B_0 - {}^{\omega_{\mathrm{RF}}}/_{\gamma} \end{pmatrix} \tag{2.35}$$

durch (vgl. Abb. 2.2a[5]).



(a) Nicht-resonante Anregung: Die Magnetisierung (M'_{offres}) führt eine Präzession um ein effektives Feld B_{eff} durch.

(b) Resonante Anregung: Die Magnetisierung (M'_{res}) wird während eines Pulses der Länge τ um den Winkel α um die x'-Achse gedreht.

Abbildung 2.2: *Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem.*

[5] Hier wurde $\phi = 0$ gesetzt. Die Richtung des effektiven Feldes entspricht dann der x'-Richtung des rotierenden Koordinatensystems. Diese Annahme wird im Folgenden beibehalten.

Die Bewegung der Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem während eines resonanten ($\omega_{\mathrm{RF}} = \omega_0$) RF-Pulses der Dauer τ ist in Abbildung 2.2b dargestellt. Die Magnetisierung rotiert dabei mit dem Rotationswinkel

$$\alpha = \gamma \int_0^\tau B_1(t)dt \tag{2.36}$$

um die x'-Achse des rotierenden Koordinatensystems. Ein Puls mit dem Rotationswinkel $\pi/2$ dreht z.B. die Magnetisierung um 90°, ein Puls mit dem Rotationswinkel π invertiert sie.

NMR Signal

Nach der Anregung durch einen nicht-resonanten[6] RF-Puls ($\Delta\omega = \omega_0 - \omega_{\mathrm{RF}} \neq 0$) präzediert die Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem mit der Frequenz $\Delta\omega$. Die Magnetisierungskomponenten betragen dann:

$$M_x(t) = M_0 \sin\alpha \cos(\Delta\omega t) \cdot e^{-t/T_2}\,, \tag{2.37}$$

$$M_y(t) = M_0 \sin\alpha \sin(\Delta\omega t) \cdot e^{-t/T_2}\,, \tag{2.38}$$

$$M_z(t) = M_0 \left(1 + [\cos\alpha - 1] \cdot e^{-t/T_1}\right)\,. \tag{2.39}$$

Die präzedierende Magnetisierung induziert in einer naheliegenden Spule eine messbare Spannung. Ist die Spule senkrecht zu B_0 angeordnet, sind nur die transversalen Komponenten M_x und M_y beobachtbar. Das von diesen Komponenten erzeugte Zeitsignal wird als freier Induktionszerfall (*free induction decay*, FID) bezeichnet. Die transversale Relaxationszeit T_2 beschreibt die Abnahme des NMR-Signals aufgrund der Dephasierung der Spins. Die longitudinale Relaxationszeit T_1 in Gleichung (2.39) charakterisiert die Rückkehr des Systems ins thermische Gleichgewicht. Die Relaxation wird in Kapitel 2.1.7 ausführlicher behandelt.
In der NMR wird häufig das komplexe Signal

$$s(t) := M_x + iM_y = M_0 \sin\alpha e^{i\Delta\omega t - t/T_2} \tag{2.40}$$

gemessen[7]. Durch eine Fouriertransformation erhält man daraus das komplexe Spektrum

$$S(\omega) = \mathcal{F}\{s(t)\} = \int_0^\infty s(t)e^{-i\omega t}dt = a(\Delta\omega) + id(\Delta\omega)\,, \tag{2.41}$$

welches in einen Absorptionsteil $a(\Delta\omega)$ und einen Dispersionsteil $d(\Delta\omega)$ zerlegt werden kann:

$$a(\Delta\omega) = M_0 \sin\alpha \frac{1/T_2}{(1/T_2)^2 + (\Delta\omega)^2}\,, \tag{2.42}$$

[6] Da ein reales Magnetfeld nie perfekt homogen ist, folgen die Spins einer Verteilung von Resonanzfrequenzen. Ein realer Puls ist somit nie exakt resonant.

[7] Hierin steckt die Annahme, dass die Larmorfrequenz ω_0 deutlich größer ist als die Relaxationsraten $1/T_1$ und $1/T_2$, welche für freie oder schwach gebundene Protonen bei Magnetfeldern im Tesla-Bereich gültig ist.

$$d(\Delta\omega) \quad = \quad -M_0 \sin\alpha \frac{\Delta\omega}{(1/T_2)^2 + (\Delta\omega)^2} \,. \tag{2.43}$$

Der Absorptionsteil hat also die Form einer Lorentzkurve[8], deren Halbwertsbreite (*full width at half maximum*, FWHM) umgekehrt proportional zur transversalen Relaxationszeit ist:

$$\Delta\nu_{1/2} = \frac{1}{2\pi}\frac{2}{T_2} \,. \tag{2.44}$$

2.1.6 Dipol-Dipol-Wechselwirkung

Neben den beschriebenen Wechselwirkungen der Spins mit äußeren Magnetfeldern (externe Wechselwirkungen) gibt es auch Wechselwirkungen der Spins untereinander (interne Wechselwirkungen). Dazu gehören die chemische Verschiebung, die skalare Kopplung, die Quadrupolwechselwirkung und die direkte Dipol-Dipol-Kopplung. Da nur die letzte in dieser Arbeit eine Rolle spielt, wird auf eine Beschreibung der ersten drei Wechselwirkungen verzichtet.
Die dipolare Wechselwirkung beschreibt die direkte Wechselwirkung zwischen zwei magnetischen Dipolen im statischen Magnetfeld $\mathbf{B}_0$. Ein magnetischer Dipol $\boldsymbol{\mu}_1$ am Ort $\vec{\mathbf{r}}_1$ im B_0-Feld, der um die Feldachse präzediert, besitzt eine statische Komponente parallel zum Feld. Diese erzeugt am Ort $\vec{\mathbf{r}}_2$ eines zweiten Dipols $\boldsymbol{\mu}_2$ ein zusätzliches Magnetfeld, dessen Ausrichtung von der Lage der beiden Dipole zueinander abhängig ist (vgl. Abb. 2.3).

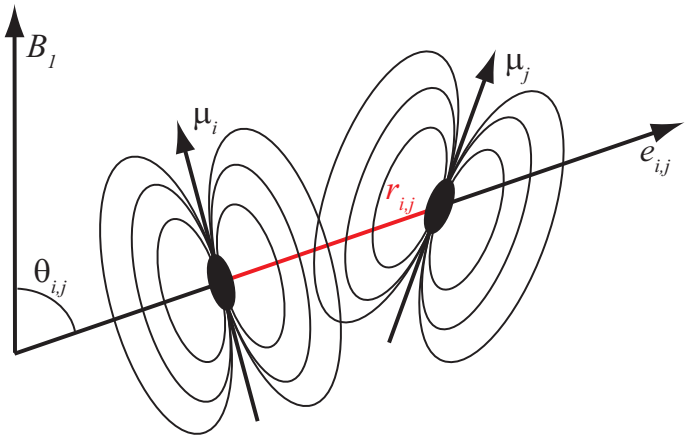


Abbildung 2.3: *Schematische Darstellung der Wechselwirkung zwischen zwei magnetischen Dipolen.*

Dieses zusätzliche Magnetfeld bewirkt, dass sich die Resonanzfrequenz des zweiten Dipols leicht verändert. Bei vielen benachbarten Dipolen an verschiedenen Orten und mit verschiedenen Orientierungen bedeutet dies, dass das lokale Magnetfeld an jedem Ort unterschiedlich ist. Dies bewirkt eine Verteilung der Larmorfrequenz und damit eine Verbreiterung der Absorptionslinie. Die rotierende Komponente des ersten Dipols erzeugt ein rotierendes Feld am Ort des zweiten Dipols. Die Rotationsfrequenz des Feldes entspricht dabei der Larmorfrequenz beider

[8] Die zuvor gemachte Annahme ist für stark gebundene Protonen nicht mehr gültig. Für Protonen im Festkörper erhält man eine gaußförmige Absorptionskurve, für Protonen in Gewebe wird häufig eine Super-Lorentz-Kurve angenommen.

Dipole. Daher kann dieses Feld die Orientierung des zweiten Spins verändern, was ebenfalls zu einer Verbreiterung der Absorptionslinie führt.
Aus der klassischen Wechselwirkungsenergie für zwei magnetische Momente erhält man mit Hilfe des Korrespondenzprinzips den Hamiltonoperator für die dipolare Wechselwirkung zwischen zwei Spins ($\hat{\mathbf{I}}_1, \gamma_1$ und $\hat{\mathbf{I}}_2, \gamma_2$):

$$\hat{\mathcal{H}}_\mathrm{D} = \frac{\mu_0}{4\pi}\frac{\gamma_1\gamma_2\hbar^2}{r_{1,2}^3}\left(\hat{\mathbf{I}}_1\hat{\mathbf{I}}_2 - 3\frac{(\hat{\mathbf{I}}_1\cdot\mathbf{r_1})\cdot(\hat{\mathbf{I}}_2\cdot\mathbf{r_2})}{r_{1,2}^2}\right), \tag{2.45}$$

mit der magnetischen Feldkonstante μ_0. Der Verbindungsvektor $\mathbf{r_{1,2}}$ beschreibt die Lage der beiden Spins zueinander. Wegen der Orientierungsabhängigkeit von $\hat{\mathcal{H}}_\mathrm{D}$ bietet es sich an, den Dipol-Dipol-Hamiltonoperator in Kugelkoordinaten (r, θ, ϕ) auszudrücken. Führt man zusätzlich noch die Auf- und Absteigeoperatoren $\hat{I}^\pm = \hat{I}_x \pm \hat{I}_y$ ein, erhält man den Hamiltonoperator in Form des sogenannten Dipolalphabets:

$$\hat{\mathcal{H}}_\mathrm{D} = \frac{\mu_0}{4\pi}\frac{\gamma_1\gamma_2\hbar^2}{r_{1,2}^3}\left(A + B + C + D + E + F\right) \tag{2.46}$$

mit

$$A = \hat{I}_{1,z}\hat{I}_{2,z}\left(1 - 3\cos^2\theta\right), \tag{2.47}$$

$$B = -\frac{1}{4}\left(\hat{I}_1^+\hat{I}_2^- + \hat{I}_1^-\hat{I}_2^+\right)\left(1 - 3\cos^2\theta\right), \tag{2.48}$$

$$C = -\frac{3}{2}\left(\hat{I}_1^+\hat{I}_{2,z} + \hat{I}_{1,z}\hat{I}_2^+\right)\sin\theta\cos\theta\, e^{-i\phi}, \tag{2.49}$$

$$D = -\frac{3}{2}\left(\hat{I}_1^-\hat{I}_{2,z} + \hat{I}_{1,z}\hat{I}_2^-\right)\sin\theta\cos\theta\, e^{i\phi}, \tag{2.50}$$

$$E = -\frac{3}{4}\hat{I}_1^+\hat{I}_2^+\sin^2\theta\, e^{-2i\phi}, \tag{2.51}$$

$$F = -\frac{3}{4}\hat{I}_1^-\hat{I}_2^-\sin^2\theta\, e^{2i\phi}. \tag{2.52}$$

Darin beschreibt der Term A die Auswirkung des statischen Anteils des Magnetfeldes, das ein Spin am Ort des anderen Spins erzeugt. Der Term B beschreibt die gleichzeitige Umkehr zweier benachbarter Spins und wird daher auch als „Flip-Flop-Term“ bezeichnet. Dies entspricht der oben beschriebenen Anregung durch den rotierenden Anteil des Magnetfeldes. Die übrigen Terme führen zu einer Vermischung von verschiedenen Eigenzuständen. Dadurch sind Übergänge bei den Frequenzen 0 und $2\omega_0$ möglich, die normalerweise verboten sind. Aus der Störungstheorie und der Annahme, dass $||\hat{\mathcal{H}}_\mathrm{Z}|| \gg ||\hat{\mathcal{H}}_{int}||$ ist (Hochfeldnäherung) folgt, dass die Vermischung sehr gering ist (in der Größenordnung 10^{-4}). Man kann dann die Terme $C - F$ vernachlässigen und betrachtet nur den säkularen Teil (also den Teil, der mit dem Zeeman-Hamiltonoperator kommutiert) des Dipol-Dipol-Hamiltonoperators. Summiert man über alle Spins erhält man

$$\hat{\mathcal{H}}_\mathrm{D} = \sum_{i<j} d_{ij}\left[3\hat{I}_{i,z}\hat{I}_{j,z} - \hat{\mathbf{I}}_i\cdot\hat{\mathbf{I}}_j\right] \quad \text{mit} \tag{2.53}$$

$$d_{ij} = \frac{\mu_0 \gamma_i \gamma_j \hbar^2}{8\pi r_{i,j}^3} \left(1 - 3\cos^2\theta_{ij}\right) = w_{ij} \left(1 - 3\cos^2\theta_{ij}\right) , \tag{2.54}$$

worin die dipolare Kopplungskonstante d_{ij} ein Maß für die Stärke der Kopplung ist. Die Stärke der dipolaren Kopplung zwischen zwei Spins ist von der Lage der Spins zueinander abhängig. Diese wird durch den Winkel θ_{ij} zwischen der Verbindungsachse der beiden Spins und dem statischen Magnetfeld ausgedrückt (vgl. Abb. 2.3). Da sich die Spins in Flüssigkeiten frei bewegen können, verschwindet dort im zeitlichen Mittel die dipolare Kopplung. In Festkörpern oder menschlichem Gewebe ist diese Bewegung eingeschränkt, sodass die Wechselwirkung nicht vernachlässigt werden kann. In Abbildung 2.4 ist die dipolare Kopplungskonstante in Abhängigkeit der Orientierung zweier Spins zueinander dargestellt.

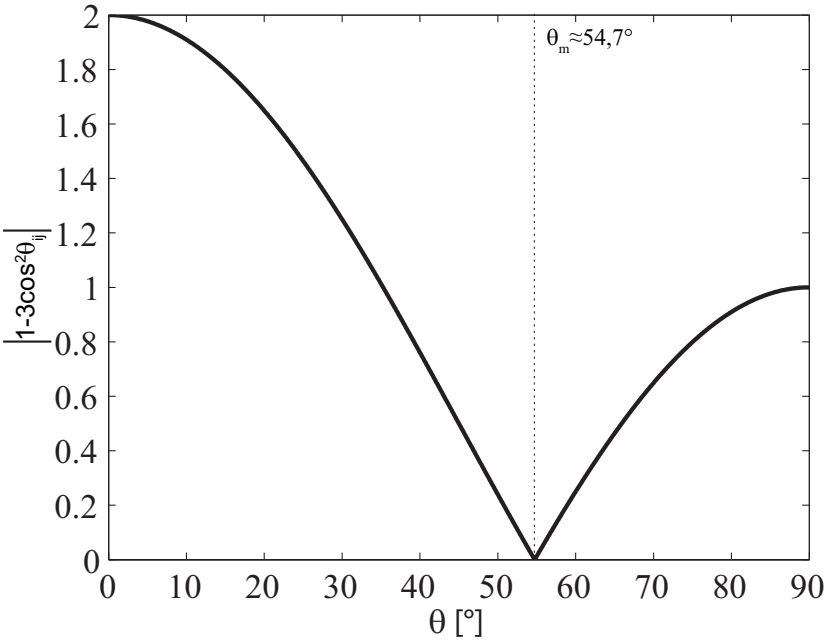


Abbildung 2.4: *Stärke der dipolaren Kopplung in Abhängigkeit der Orientierung zweier Spins zueinander. Die Kopplungskonstante d_{ij} ist am größten für $\theta = 0°$, und genau halb so groß für $\theta = 90°$. Im magischen Winkel $\theta_m = 54,7°$ verschwindet die dipolare Kopplung.*

Die dipolare Wechselwirkung ist am stärksten, wenn die Verbindungsachse zwischen zwei Spins parallel zum Magnetfeld $\mathbf{B}_0$ verläuft. Steht die Verbindungsache der Spins senkrecht zum statischen Magnetfeld, ist die Wechselwirkung genau halb so groß. Bildet die Verbindungsachse der Spins mit dem Magnetfeld einen Winkel von $\theta_m \approx 54,7°$, verschwindet die Wechselwirkung. Der Winkel θ_m wird als magischer Winkel (*magic angle*, MA) bezeichnet.

2.1.7 Relaxation

Wie bereits in Kapitel 2.1.5 erwähnt, nimmt das NMR Signal mit der Zeit t ab. Grundlegend für die Relaxation ist die Wechselwirkung der Spins untereinander (dipolare Wechselwirkung)

und mit ihrer Umgebung. Man kann zwei wesentliche Relaxationsprozesse beschreiben:

1. Nach der Anregung durch einen RF-Puls strebt die Magnetisierung danach, wieder ins thermische Gleichgewicht zurückzukehren. Die durch den Puls erhaltene Energie wird wieder an die Umgebung abgegeben. Die Zeitkonstante, mit der diese Relaxation geschieht, wird longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 genannt.

2. Die dipolare Wechselwirkung der Spins untereinander bewirkt einen Verlust der Phasenkohärenz der Spins. Daher nimmt die transversale Komponente der Magnetisierung exponentiell mit der Zeit ab. Dies wird als transversale oder Spin-Spin-Relaxation bezeichnet und mit der Zeitkonstante T_2 charakterisiert.

BPP-Theorie

Für Protonen wird die Relaxation durch lokal variierende Magnetfelder B_{lok} durch Brownsche Bewegung und Rotationen der Moleküle verursacht. Die Fluktuationen des Magnetfeldes an den Orten zweier verschiedener Spins sind nicht korreliert aber finden auf der gleichen Zeitskala statt und haben die gleiche Amplitude. Die Zeitabhängigkeit der Fluktuationen kann durch die Autokorrelationsfunktion

$$G(\tau) = \langle B_{loc}(t) B_{loc}(t+\tau) \rangle \tag{2.55}$$

beschrieben werden, wobei über die Probe (oder bei der Bildgebung über ein Voxel) gemittelt wird. Für $\tau = 0$ ist $G(\tau = 0) = G_0 = \langle B_{loc}^2(t) \rangle$ und mit zunehmenden τ nimmt $G(\tau)$ ab. Häufig wird eine Exponentialfunktion für die Korrelationsfunktion angenommen

$$G(\tau) = G_0 e^{-|\tau|/\tau_c} \,. \tag{2.56}$$

Diese Annahme ist allerdings nur für Protonen in Flüssigkeiten gültig. Der Wert der Korrelationszeit τ_c ist für bewegliche Spins in Lösung klein (ca. $10^{-12} - 10^{-10}$ s) und für gebundene Spins in Festkörpern groß (ca. $10^{-8} - 10^{-6}$ s). Wenn der zeitliche Verlauf der Fluktuationen bekannt ist, kann man ihre Frequenzkomponenten mit Hilfe einer Fouriertransformation berechnen. Die Fouriertransformation der Autokorrelationsfunktion $G(\tau)$ wird spektrale Dichte $J(\omega)$ genannt. Sie gibt die Wahrscheinlichkeit von Fluktuationen mit der Frequenz ω an. Für die oben genannte Korrelationsfunktion (Gleichung (2.56)) ist die normierte spektrale Dichte:

$$J(\omega) = \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2} \,. \tag{2.57}$$

Mit Hilfe der spektralen Dichte kann man die Charakteristik der Fluktuation durch eine Gewichtung der Frequenz ω ausdrücken. Abbildung 2.5a zeigt die spektrale Dichte für drei verschiedene Korrelationszeiten τ_c. Man sieht, dass langsame Bewegungen die niedrigen Frequenzen gewichten, wohingegen schnelle Bewegungen auch bei hohen Frequenzen noch einen deutlichen Anteil haben. Bei der Larmorfrequenz ω_0 ist die spektrale Dichte für moderate Bewegungen am höchsten.

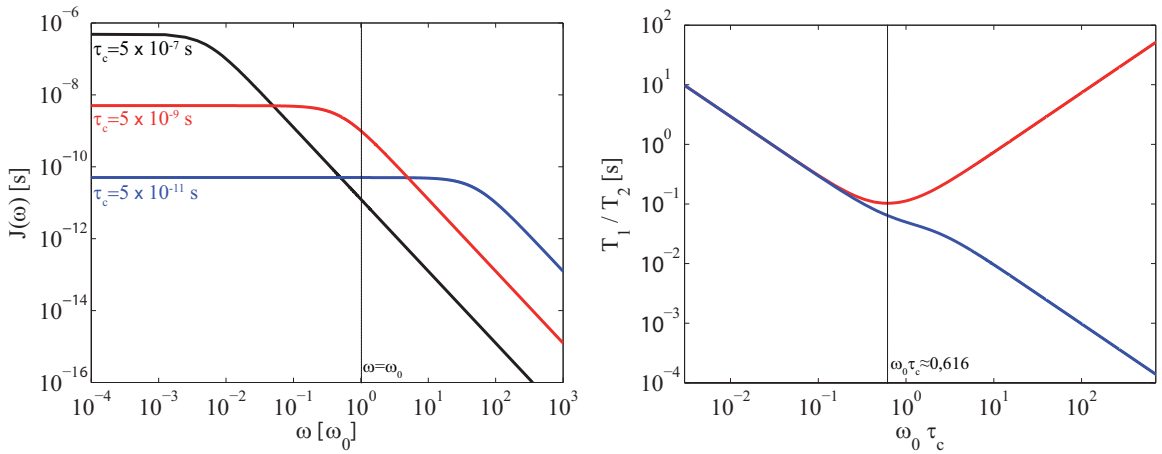
Nimmt man eine isotrope Rotation der Moleküle an, kann man für ein isoliertes Spin-Paar mit homonuklearer dipolarer Wechselwirkung die Relaxationsraten $R_1 = T_1^{-1}$ und $R_2 = T_1^{-2}$ berechnen:

$$R_1 = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2 \frac{3}{10} b^2 \left\{J(\omega_0) + 4J(2\omega_0)\right\} , \tag{2.58}$$

$$R_2 = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2 \frac{3}{20} b^2 \left\{3J(0) + 5J(\omega_0) + 2J(2\omega_0)\right\} \tag{2.59}$$

mit

$$b = -\frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\hbar\gamma^2}{r_{1,2}^3} . \tag{2.60}$$



(a) Spektrale Dichte $J(\omega)$ bei verschiedenen Korrelationszeiten τ_c. Die Korrelationszeit $\tau_c = 5 \cdot 10^{-7}$ s entspricht einer langsamen Bewegung (Makromoleküle), $\tau_c = 5 \cdot 10^{-9}$ s einer moderaten Bewegung und $\tau_c = 5 \cdot 10^{-11}$ s einer schnellen Bewegung (freies Wasser). Die Fläche unter den Kurven ist für alle drei Korrelationszeiten identisch.

(b) Relaxationszeiten T_1 und T_2 von Protonen in Abhängigkeit von $\omega_0\tau_c$ ($\omega_0 = 400\,\text{MHz}$, $\mu_0 = 12,6 \cdot 10^{-7}\,\text{N/A}^2$, $r_{1,2} = 1$). Die longitudinale Relaxationszeit T_1 hat ein Minimum bei $\omega_0\tau_c \approx 0,616$. Die transversale Relaxationszeit nimmt mit steigenden Korrelationszeiten ab. Im Falle starker Korrelationen sind T_1 und T_2 gleich („*extreme narrowing*“).

Abbildung 2.5: *Zusammenhang zwischen der spektralen Dichte $J(\omega)$ bzw. den Relaxationszeiten T_1 und T_2 und der Korrelationszeit τ_c.*

Die longitudinale Relaxation wird also durch die lokalen Magnetfelder hervorgerufen, die mit der Larmorfrequenz oder der doppelten Larmorfrequenz oszillieren. Die transversale Relaxation wird zusätzlich noch von einer niedrigfrequenten Komponente beeinflusst. In Abbildung 2.5b ist die Abhängigkeit der Relaxationszeiten T_1 und T_2 von der Korrelationszeit τ_c dargestellt. Man sieht, dass die Relaxationszeit T_1 minimal ist für $\omega_0\tau_c \approx 0,616$. Bei langsamen molekularen Bewegungen (z.B. an Makromoleküle gebundene Protonen) dominiert der niedrigfrequente Anteil und die Relaxationszeit T_2 wird sehr kurz. Dies führt dazu, dass die Absorptionslinien sehr breit werden. Diese Verbreiterung der Absorptionslinie aufgrund von zeitlich fluktuierenden Magnetfeldern wird *homogene Verbreiterung* („*homogeneous broadening*“) genannt. Die Resonanzlinie kann außerdem noch aufgrund statischer Feldinhomogenitäten verbreitert werden, dies wird *inhomogene Verbreiterung* („*inhomogeneous broadening*“) genannt. Für sehr

schnelle Rotationen ist $\omega_0\tau_c \ll 1$ („*extreme narrowing*“) und die Relaxationszeiten werden gleich lang ($T_1 = T_2$).
Die Überlagerung von inhomogener und homogener Verbreiterung werden durch die effektive Relaxationszeit T_2^* ausgedrückt:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \,. \tag{2.61}$$

Darin beschreibt T_2' die Relaxation aufgrund der statischen Feldinhomogenitäten und T_2 die Relaxation aufgrund von Bewegungen der Moleküle. Für die effektive Relaxationszeit T_2^* gilt allgemein: $T_2^* \leq T_2$.

2.2 Bildgebung mit NMR

Im Jahr 1973 veröffentlichten Lauterbur und Mansfield [Lauterbur, 1973; Mansfield und Grannell, 1973] ihre Arbeiten zur Bildgebung mit Hilfe der Kernspinresonanz und legten damit den Grundstein für die heute vielfach in der Medizin angewandte Magnetresonanztomographie (MRT). Erst 30 Jahre später erhielten sie dafür den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. In diesem Kapitel werden kurz die Grundlagen der Bildgebung zusammengefasst. Eine ausführliche Beschreibung findet man in dem Standardwerk von Haacke et al. [1999].

2.2.1 Räumliche Kodierung

Die bisherigen Betrachtungen der NMR bezogen sich immer auf das gesamte Ensemble. Bei der Bildgebung versucht man, verschiedene gemessene Signale mit dem Ort ihrer Erzeugung zu korrelieren. Dafür ist eine räumliche Kodierung notwendig. Durch die Superposition eines linearen magnetischen Feldgradienten entlang der z-Achse

$$\mathbf{G} = (G_x, G_y, G_z) = \left(\frac{\partial B_z}{\partial x}, \frac{\partial B_z}{\partial y}, \frac{\partial B_z}{\partial z}\right) \tag{2.62}$$

zum statischen Magnetfeld $\mathbf{B}_0$ wird die Larmorfrequenz ortsabhängig:

$$\omega(x, y, z) = \gamma B_0 + \gamma\,(G_x \cdot x + G_y \cdot y + G_z \cdot z) = \omega_0 + \omega_G(\mathbf{r}, t). \tag{2.63}$$

Grundsätzlich gibt es drei Möglichkeiten, eine räumliche Kodierung zu erzeugen, die *Schichtselektion*, die *Phasenkodierung* und die *Frequenzkodierung*, die in den folgenden Abschnitten beschrieben werden. Dabei wird ohne Beschränkung der Allgemeinheit für den Schichtselektionsgradienten die $z-$Richtung, für den Phasenkodiergradienten die y-Richtung und für den Frequenzkodiergradienten die x-Richtung gewählt.

Schichtselektion

In der zweidimensionalen MRT werden Schnittbilder durch den Körper aufgenommen. Mit den bisher betrachteten RF-Anregungspulsen wurde das gesamte Ensemble angeregt. Um nur eine bestimmte Schicht anzuregen, wird während des Pulses senkrecht zur erwünschten Schicht

ein Schichtselektionsgradient angelegt. Gemäß Gleichung (2.63) variiert dadurch die Larmorfrequenz entlang der Gradientenrichtung. Wird ein RF-Puls der Bandbreite $\Delta\omega$ eingestrahlt, ist die Resonanzbedingung für eine Schicht der Dicke $\Delta z = \frac{\Delta\omega}{\gamma G_z}$ erfüllt (vgl. Abb. 2.6). Das Schichtprofil entspricht der Fouriertransformation der Anregungspulsform.

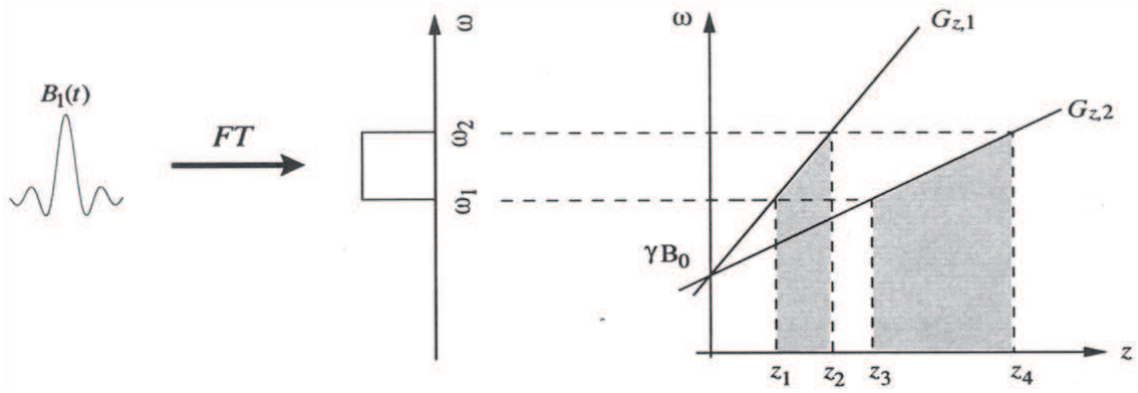


Abbildung 2.6: *Zusammenhang zwischen Anregungsbandbreite, Gradientenstärke und Schichtdicke. Ein sinc-förmiger Anregungspuls bewirkt eine rechteckförmige Schicht. Bei konstanter Anregungsbandbreite führt ein stärkerer Gradient zur Anregung einer schmaleren Schicht.(Entnommen aus Liang und Lauterbur [2000])*

Innerhalb der angeregten Schicht ist die Larmorfrequenz immer noch ortsabhängig. Um die damit einhergehende Dephasierung der Spins, und den damit verbundenen Signalverlust, auszugleichen wird nach dem Schichtselektionsgradienten ein entgegengesetzter Rephasierungsgradient geschaltet. Die Bildgebung einer einzelnen Schicht wird als 2D-Bildgebung bezeichnet. Es ist möglich, die Schichtselektion durch eine zweite Phasenkodierung zu ersetzen. Dies wird 3D-Bildgebung genannt.

Phasenkodierung

Nach der Anregung muss das Signal noch innerhalb der Schicht kodiert werden. Um eine Kodierung in $y-$Richtung zu erhalten wird vor der Datenaufnahme ein Phasenkodiergradient für die Dauer τ_{ph} eingeschaltet. Das Signal erhält dadurch eine ortsabhängige Phase[9]

$$\phi_{ph}(y,t) = -\gamma y \int_0^{\tau_{\text{ph}}} G_y(t')dt' \,, \tag{2.64}$$

welche vom Gradientenmoment abhängt. Nachdem der Gradient ausgeschaltet wurde, ist die Präzessionsfrequenz wieder ortsunabhängig (siehe Abb. 2.7). Durch schrittweises Verändern des Gradientenmoments, kann man Informationen über die Ortsabhängigkeit des Signals erhalten. Die Anzahl der benötigten Kodierschritte und die Schrittgröße hängt dabei von dem gewünschten Gesichtsfeld (*Field of View*, FOV) und der räumlichen Auflösung ab (vgl. Kapitel 2.2.2).

[9] Man geht davon aus, dass der Gradient zum Zeitpunkt $t = 0$ eingeschaltet wird.

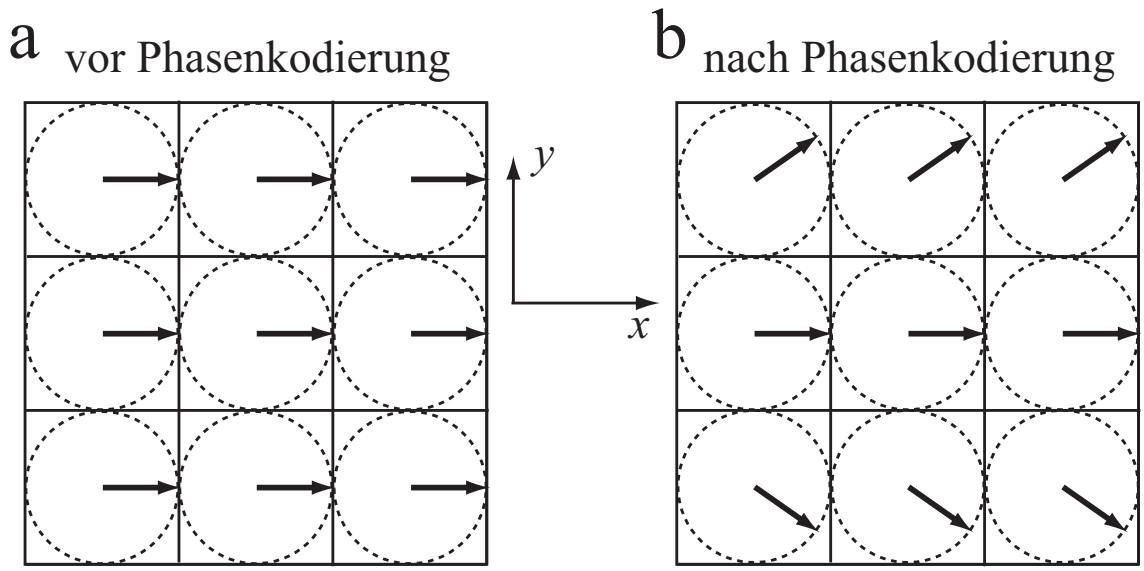


Abbildung 2.7: *Schematische Darstellung der Phasenkodierung. Die Pfeile geben die transversale Magnetisierung in jedem der neun Pixel an. Vor der Phasenkodierung (a) hat die transversale Magnetisierung in jedem Pixel dieselbe Phase. Nach der Phasenkodierung (b) variiert die Phase der transversalen Magnetisierung entlang der y-Richtung.*

Frequenzkodierung

Für die Frequenzkodierung wird während der Datenaufnahme ein Gradient in x-Richtung geschaltet. Das gemessene Zeitsignal enthält dann verschiedene Frequenzanteile. Durch eine inverse Fouriertransformation erhält man daraus ein Spektrum, das dem Profil des Objektes entlang der x-Richtung entspricht, da man gemäß Gleichung (2.63) jeder Frequenz einen bestimmten Ort zuweisen kann. Das Prinzip der Frequenzkodierung ist in Abbildung 2.8 dargestellt.

2.2.2 Der k-Raum und seine Eigenschaften

Die transversale Magnetisierung $M_\perp$ hat durch die verschiedenen Kodierschritte eine Phasenverschiebung erfahren (Gleichung (2.64)). Für das Zeitsignal, welches schließlich gemessen wird, gilt[10]:

$$s(\mathbf{k}) \propto \int M_\perp(\mathbf{r}) e^{-i2\pi\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} d^3r, \tag{2.65}$$

worin der Vektor

$$\mathbf{k} = \gamma \int_0^{t_{Gr}} \mathbf{G}(t) dt \tag{2.66}$$

einen Punkt im sogenannten k-Raum beschreibt[11]. Gleichung (2.65) zeigt, dass das Signal proportional zur Fouriertransformation der transversalen Magnetisierung ist.

[10] Hier wurde das statische Magnetfeld als homogen angenommen.
[11] t_{Gr} ist die Dauer, für die der Gradient eingeschaltet war.

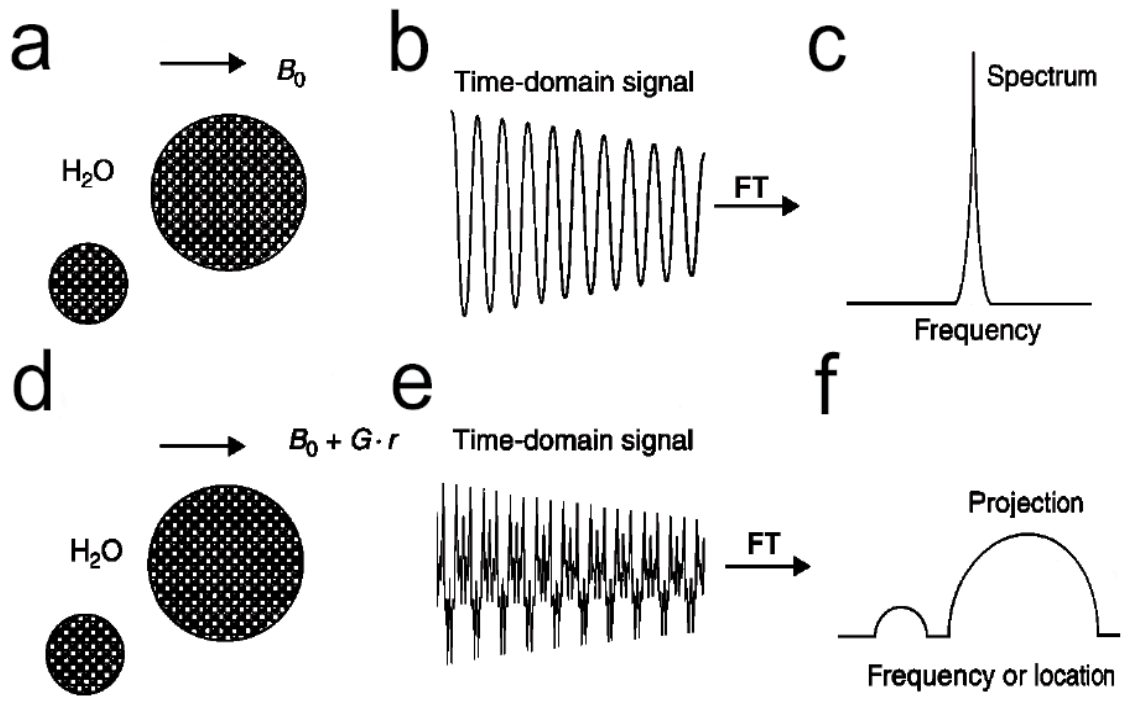


Abbildung 2.8: *NMR Signal in Zeit- und Frequenzdomäne ohne (a-c) und mit (d-f) Frequenzkodierung für zwei mit Wasser gefüllte Kugeln. Im konstanten Magnetfeld B_0 (a) enthält das Zeitsignal nur eine Frequenzkomponente (b). Nach der Fouriertransformation (FT) enthält das Spektrum daher nur einen Peak (c). Bei Anwesenheit eines Gradienten G (d) besteht das Zeitsignal aus mehreren Frequenzkomponenten (e). Nach der Fouriertransformation sieht man verschiedene Frequenzanteile mit unterschiedlicher Amplitude. Das Spektrum entspricht genau der Projektion der Wasserkugeln auf die Frequenzkodierachse (f).(Entnommen aus Bernstein et al. [2004])*

Man kann also mit Hilfe einer inversen Fouriertransformation die Magnetisierung an jedem Ort $\mathbf{r}$ berechnen:

$$M_\perp(\mathbf{r}) \propto \int s(\mathbf{k}) e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} d^3k \,. \tag{2.67}$$

In der MR-Bildgebung werden Datenpunkte im k-Raum aufgenommen. Jeder k-Raum-Punkt enthält Informationen über das gesamte Bild. Die Daten im Zentrum des k-Raums, also die niedrigfrequenten Anteile des Signals, enthalten grobe Informationen über den Kontrast des Bildes (vgl. Abb. 2.9(b) und (e)). Die hochfrequenten Anteile des Signal im äußeren k-Raum enthalten Informationen über die Feinstruktur, wie z.B. Konturen oder Auflösung (vgl. Abb. 2.9(c) und (f)).

Datenaufnahme und Rekonstruktion

Die Datenaufnahme im k-Raum findet nicht kontinuierlich statt und das Signal wird nach einer bestimmten Aufnahmezeit t_{acq} abgeschnitten. Diese Diskretisierung und das Abschneiden der Daten kann zu Artefakten führen, also einer Diskrepanz zwischen dem aufgenommenen Bild und der tatsächlich vorhandenen Magnetisierung im Objekt. Im Folgenden werden die

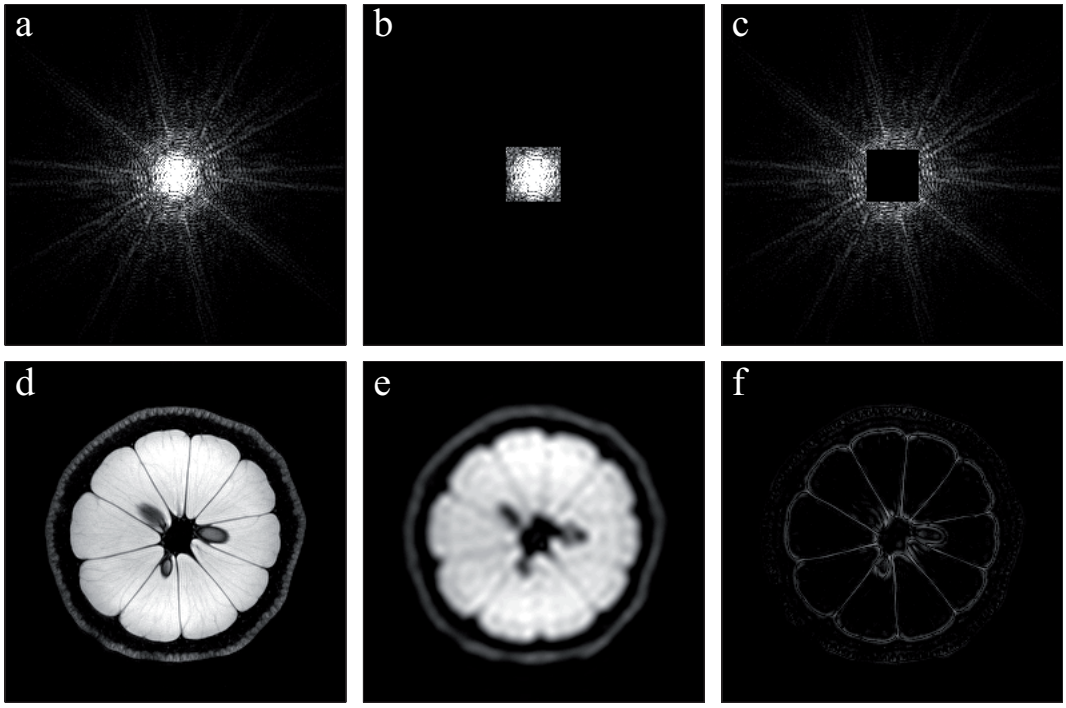


Abbildung 2.9: *Verschiedene k-Raum Datenzsätze (obere Reihe) und die daraus mittels Fouriertransformation rekonstruierten Bilder (untere Reihe). Der vollständige Datensatz (a) führt zu einem scharfen Bild mit gutem Kontrast (d). Löscht man die hochfrequenten Anteile der Daten im k-Raum (b), erhält man ein verschwommenes Bild (e). Die grobe Struktur ist aber noch erkennbar. Die hochfrequenten Anteile (c) hingegen enthalten Informationen über die Konturen und die Auflösung (f).*

Auswirkungen der Diskretisierung und des Abschneidens der Daten auf das Signal und die damit verbundenen Anforderungen an die Bildgebung betrachtet.
Bei der diskreten Datenaufnahme werden einzelne Punkte im k-Raum im Abstand Δk aufgenommen. In der Phasenkodierrichtung wird der Gradient für die Dauer τ_{ph} eingeschaltet und in verschiedenen Schritten die Gradientenstärke G_y inkrementiert. Daher gilt $\Delta k_y = \gamma \Delta G_y \tau_{\mathrm{ph}}$. Bei der Frequenzkodierung wird der konstante Gradient G_x während der Datenaufnahme eingeschaltet. In diskreten Schritten Δt_{fr} werden die Messwerte aufgenommen, daher gilt $\Delta k_x = \gamma G_x \Delta t_{\mathrm{fr}}$. Die Diskretisierung der Daten kann mathematisch durch die Multiplikation des Signals s(k)[12] mit einer sogenannten Kammfunktion

$$u(k) = \Delta k \sum_p \delta(k - p\Delta k) \tag{2.68}$$

ausgedrückt werden, sodass für das Signal im Bildraum

$$M_\perp(x) = \int s(k) \cdot u(k) e^{ikx} dk \tag{2.69}$$

[12] Zur Vereinfachung wird die Rechnung nur in einer Dimension durchgeführt. Sie kann für alle drei Dimensionen erweitert werden.

gilt. Die Fouriertransformation eines Produkts zweier Funktionen im Ortsraum entspricht der Faltung der Fouriertransformationen jeder einzelnen Funktion im Frequenzraum, sodass gilt:

$$M_{\perp}(x) = \mathcal{F}\left\{s(k)\right\} \otimes \mathcal{F}\left\{u(k)\right\} \ . \tag{2.70}$$

Die Fouriertransformation der Kamm-Funktion

$$\mathcal{F}\left\{u(k)\right\} = \sum_{q} \delta\left(x - \frac{q}{\Delta k}\right) \tag{2.71}$$

ist wieder eine Kamm-Funktion mit der Periodizität $1/\Delta k$. Die Diskretisierung bewirkt also, dass die Funktion $M_{\perp}(x)$ periodisch im Abstand von $1/\Delta k$ repliziert wird. Das Intervall $L = 2\pi/\Delta k$ wird als Field-of-View (FOV) bezeichnet. Wird es zu klein gewählt, überlappen sich die einzelnen Replika im Ortsraum. Dieses Artefakt wird als *aliasing* bezeichnet (vgl. Abb. 2.10) und kann durch eine günstige Wahl der Abtastrate vermieden werden. Dafür muss das Nyquist-Kriterium

$$\Delta k < \frac{1}{A} \tag{2.72}$$

erfüllt sein, das Field-of-View muss also größer sein als die Abmessung (A) des Objektes.

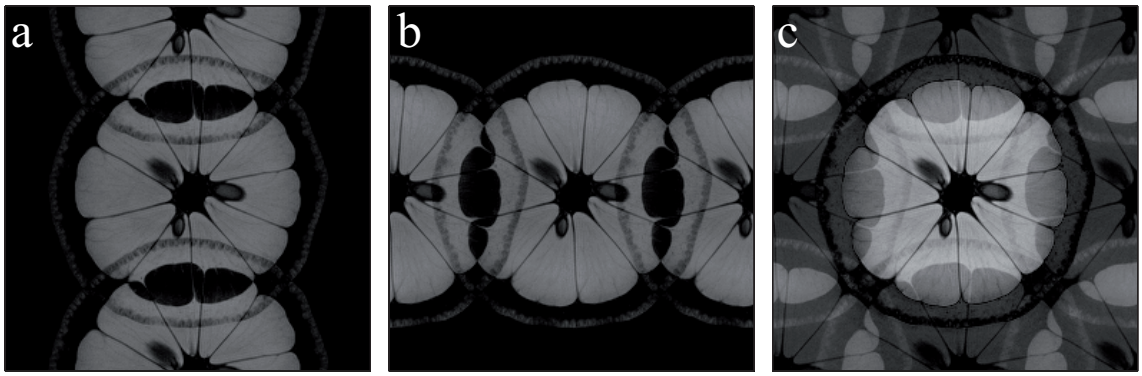


Abbildung 2.10: *Auswirkungen einer zu niedrigen Abtastrate $1/\Delta k$ in a) Phasenkodierrichtung, b) Frequenzkodierrichtung und c) beide Richtungen.*

Die Datenaufnahme erfolgt für eine endliche Dauer t. Dies liegt daran, dass das MR-Signal nicht unendlich lang zur Verfügung steht, und eine unendlich lange Datenaufnahme praktisch nicht möglich ist. Mathematisch entspricht dies einer Multiplikation des Signals im k-Raum mit einer Rechteckfunktion

$$r = \mathrm{rect}\left(\frac{k + \frac{1}{2}\Delta k}{W}\right) , \tag{2.73}$$

worin $W = N\Delta k$ (mit N= Anzahl der aufgenommenen Datenpunkte) das Fenster beschreibt, in dem die Daten aufgenommen werden. Für das Signal im Bildraum ergibt sich daher eine Faltung mit einer sinc-Funktion:

$$M_{\perp}(x) = \mathcal{F}\left\{s(k)\right\} \otimes \mathcal{F}\left\{u(k)\right\} \otimes W\mathrm{sinc}\left(\pi W x\right) \ . \tag{2.74}$$

Die Halbwertsbreite der sinc-Funktion legt die Auflösung

$$\Delta x = \frac{1}{W} = \frac{1}{N\Delta k} = \frac{1}{2k_{\max}} \tag{2.75}$$

des Bildes fest. Wird das Fenster zu klein gewählt, erhält man Verschmierungsartefakte im Bild, da die Auflösung zu grob wird. Das entspricht dem Fehlen von hochfrequenten Anteilen im Signal (vgl. Kapitel 2.2.2, Abbildung 2.9(b) und (e)). Die Nebenmaxima der sinc-Funktion können zu einem weiteren ringförmigen Artefakt führen, das *Gibbs-Ringing* genannt wird. Diese Ringe treten hauptsächlich bei starken Intensitätssprüngen innerhalb eines Objektes auf.

2.2.3 Grundlegende Pulssequenzen

Um den zeitlichen Ablauf von RF-Pulsen, Gradienten und Datenaufnahme festzulegen, werden in der Magnetresonanztomographie sogenannte Pulssequenzen verwendet. Wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, legt der zeitliche Ablauf der Gradienten fest, in welcher Art und Weise der k-Raum abgetastet wird. Damit werden unterschiedliche Zielsetzungen für die Bildgebung erreicht. Bei der Anregung unterscheidet man zwischen Gradienten-Echo- und Spin-Echo-Techniken. Beim Gradienten-Echo wird mit Hilfe eines Gradienten das Signal rephasiert und so ein Echo erzeugt. Dies hat den Vorteil von kurzen Echozeiten. Bei den Spin-Echo-Techniken hingegen wird das Echo durch einen zusätzlichen 180°-Puls erzeugt, wodurch die Echozeiten länger werden. Allerdings sind diese Techniken weniger anfällig für Verschmierungsartefakte. Im folgenden werden beide grundlegenden Techniken erläutert. Eine genauere Beschreibung von Pulssequenzen findet sich in Bernstein et al. [2004].

2.2.4 Die Gradienten-Echo-Sequenz

Abbildung 2.11 zeigt das Pulssequenz-Schema und die zugehörige Abtastung des k-Raums einer 2-dimensionalen Gradienten-Echo-Sequenz.
Im Anschluss an einen schichtselektiven Anregungspuls folgen zunächst die Phasenkodierung und eine Dephasierung in Frequenzkodierrichtung. Dadurch wird im k-Raum eine Position am Anfang einer Zeile ausgewählt. Durch den folgenden Frequenzkodiergradienten während der Datenaufnahme wird die Magnetisierung rephasiert, sodass ein sogenanntes Echo entsteht. Das Echosignal ist in der Mitte der Datenaufnahme maximal. Zu diesem Zeitpunkt haben sich der Dephasierungs- und der Rephasierungsgradient gerade ausgeglichen, sodass gerade $k_x = 0$ ist. Die Zeitspanne zwischen der Anregung der Magnetisierung und dem Auftreten des Echomaximums wird als Echozeit (TE) bezeichnet. Die Zeit zwischen zwei Anregungen wird Repetitionszeit (TR) genannt. Die Akquisitionszeit einer 2-dimensionalen Gradienten-Echo-Sequenz beträgt

$$T_{acq} = \mathrm{TR} \cdot N_{\mathrm{phase}} \cdot N_{\mathrm{acq}}\,, \tag{2.76}$$

wobei N_{phase} der Anzahl der Phasenkodierschritte und N_{acq} der Anzahl der Mittelungen entspricht. Um ein maximales Signal zu erreichen, und vor jeder Anregung die gleiche Longitudinalmagnetisierung zu erhalten, wird die Repetitionszeit auf etwa das fünffache der longitu-

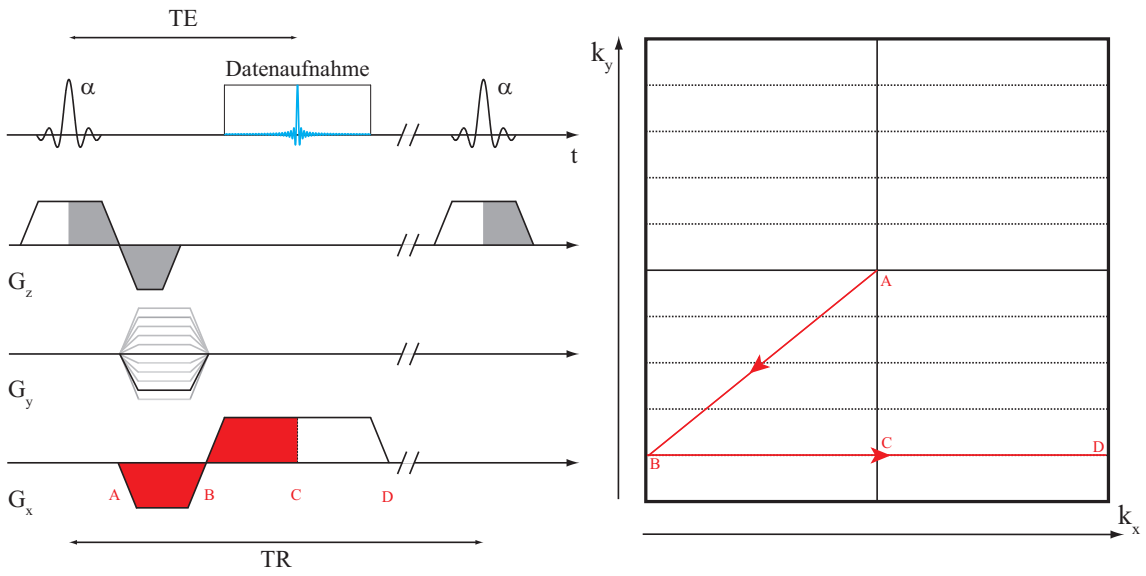


Abbildung 2.11: *Gradienten-Echo-Sequenz (links) und zugehöhrige k-Raum-Trajektorie (rechts). Nach der schichtselektiven Anregung (A) wird durch den Phasenkodiergradienten und den Dephasierungsgradienten eine k-Raum-Position zu Beginn einer Zeile eingenommen (B). Während der Datenaufnahme bewegt man sich aufgrund des Rephasierungsgradienten im k-Raum entlang einer Zeile zum Punkt D. Das Echo tritt auf, wenn die Momente von Dephasierungs- und Rephasierungsgradient sich gerade ausgleichen (C). Zum Zeitpunkt TE befindet man sich daher gerade im k-Raum-Zentrum. Nach der Zeit TR wird die Sequenz wiederholt, bis der gesamte k-Raum zeilenweise aufgefüllt ist.*

dinalen Relaxationszeit T_1 eingestellt. Für Menisken liegt die longitudinale Relaxationszeit in der Größenordnung $T_1 \approx 1\,\mathrm{s}$. Die Datenaufnahme mit $N_{phase} = 256$ Phasenkodierschritten und einer Repetitionszeit von TR $= 5\,\mathrm{s}$ würde daher selbst ohne Mittelungen schon über 21 Minuten dauern.

2.2.5 Das Spin-Echo

Bei der Spin-Echo-Sequenz (zurückzuführen auf Hahn [1950]) wird ein 180°-Puls verwendet, um die Dephasierung der Spins aufgrund statischer Feldinhomogenitäten nach der Anregung zu refokussieren, und damit einem Signalverlust entgegenzuwirken. Das Prinzip der Spin-Echo-Sequenz wird in Abbildung 2.12 verdeutlicht. Nach der Anregung mit einem 90°-Puls nimmt das MR-Signal aufgrund von Dephasierung mit der Zeitkonstante T_2^* ab. Durch einen 180°-Puls, der nach einer Zeit τ eingestrahlt wird, werden die Relaxationseffekte, die von statischen Magnetfeldinhomogenitäten verursacht werden, refokussiert. Nach der Zeit 2τ bildet sich ein sogenanntes Echo aus, sodass das MR-Signal wieder maximal wird. Die Zeit TE $= 2\tau$ wird daher Echozeit genannt.

Das refokussierte MR-Signal kann zur MR-Bildgebung verwendet werden. Dazu muss das Signal wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben kodiert werden. Abbildung 2.13 zeigt ein typisches 2D-Spin-Echo Sequenzdiagramm und die zugehörige kartesische Trajektorie im k-Raum. Nach

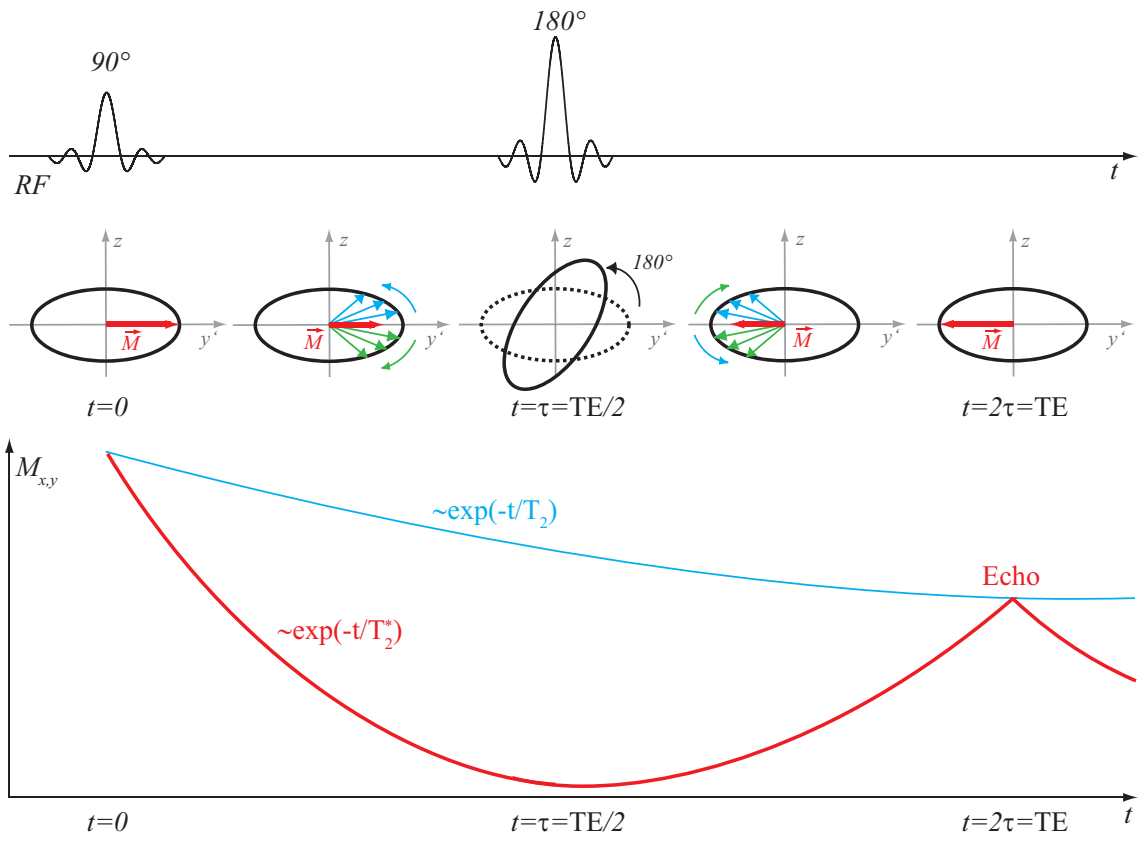


Abbildung 2.12: *Prinzip des Spin-Echos. Oben: Zeitlicher Ablauf der RF-Pulse. Mitte: Nach der Anregung durch den 90°-Puls dephasiert die Magnetisierung. Durch den 180°-Puls wird diese wieder rephasiert. Nach der Zeit TE bildet sich ein Echo aus. Unten: Signalverlauf während des Spin-Echos (rote Kurve). Das Signal nimmt mit exponentiell mit T_2^* ab. Die blaue Kurve zeigt den theoretischen Signalverlauf ohne Berücksichtigung zeitlich fluktuierender Inhomogenitäten.*

einem selektiven RF-Anregungspuls finden eine Phasenkodierung und eine Dephasierung in Frequenzkodierungsrichtung statt. Danach folgt der schichtselektive Refokussierungspuls. Um stimulierte Echos zu vermeiden, werden vor und nach dem Refokussierungspuls sogenannte *Crusher*-Gradienten eingeschaltet. In der Praxis ist der 180°-Puls z.B. aufgrund von B_1-Inhomogenitäten nicht perfekt, was zu einer unvollständigen Refokussierung führt. Dadurch entsteht ein FID, der mit Hilfe der Crusher-Gradienten dephasiert wird. Diese haben keinen Einfluss auf das gewünschte Echo-Signal. Während der Datenaufnahme wird der Frequenzkodiergradient eingeschaltet. Dabei wird das Echosignal maximal, wenn das Moment des Frequenzkodiergradienten das Moment des Dephasierungsgradienten ausgleicht. Der nächste Anregungspuls erfolgt nach der Repetitionszeit TR. In jedem TR-Intervall findet ein Phasenkodierschritt statt, es wird also eine Zeile im k-Raum aufgefüllt. Das gemessene Signal wird durch die Signalgleichung

$$S = M_0 \left(1 - 2e^{-\frac{\mathrm{TR}-\mathrm{TE}}{2T_1}} + e^{-\frac{\mathrm{TR}}{T_1}}\right) e^{-\frac{\mathrm{TE}}{T_2}} \tag{2.77}$$

beschrieben. Diese Gleichung verdeutlicht eine der Stärken der Spin-Echo-Sequenz. Je nach Wahl von TE und TR erhält man wahlweise eine T_1-, T_2- oder Spindichte-Gewichtung des Bildes. Außerdem ist die Spin-Echo-Sequenz weniger anfällig für Artefakte, die durch Magnetfeldinhomogenitäten erzeugt werden, als die Gradienten-Echo-Sequenz. Die Akquisitionszeit einer 2-dimensionalen Spin-Echo-Sequenz ist ebenfalls durch Gleichung (2.76) gegeben. Um die Datenaufnahme zu verkürzen, kann man Sequenzen mit mehreren Echos verwenden.

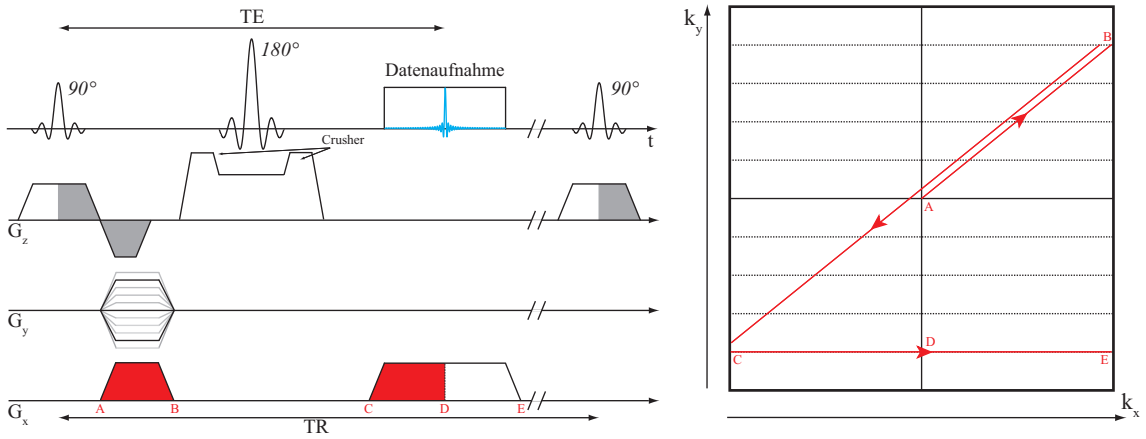


Abbildung 2.13: *Spin-Echo-Sequenz (links) und zugehöhrige k-Raum-Trajektorie (rechts). Nach der schichtselektiven Anregung (A) führen der Phasenkodier- und der Dephasierungsgradient zu Punkt B. Der 180°-Puls entspricht einer Rotation um 180° um den Ursprung des k-Raums (C). Während der Datenaufnahme bewegt man sich aufgrund des Auslesegradienten im k-Raum entlang einer Zeile zum Punkt E. Zum Zeitpunkt TE tritt ein Echo auf (D). Nach der Zeit TR wird die Sequenz wiederholt, bis der gesamte k-Raum aufgefüllt ist.*

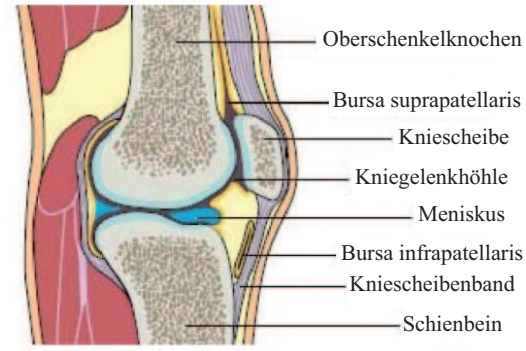
2.3 Kollagen-Wasser-Systeme

Gewebe, das aus einer regelmäßigen Anordnung von Kollagenfasern besteht (wie z. B. Sehnen, Bänder, Knorpel oder Menisken) hat besondere MR-Eigenschaften. Im diesem Abschnitt wird der Aufbau eines Meniskus beschrieben. Anschließend wird auf die Besonderheiten der Magnetresonanztomographie solcher Gewebearten eingegangen.

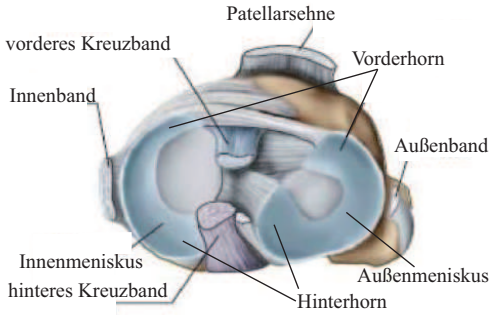
2.3.1 Meniskus

Die Beugung und Streckung des Beins sind zentrale Bestandteile der menschlichen Fortbewegung. Ein gesundes Kniegelenk ist Voraussetzung, diese Bewegung uneingeschränkt durchführen zu können. Das Kniegelenk (siehe Abb. 2.14a) besteht aus verschiedenen Gewebesorten, wie Knochen, Knorpel, Menisken, Sehnen, Muskeln und Kapsel-Band-Strukturen [Schabus und Bosina, 2007]. Da in dieser Arbeit nur die Menisken untersucht wurden, sind die nachfolgenden anatomischen sowie physiologischen Betrachtungen auf diese Strukturen beschränkt. Jedes Kniegelenk besitzt zwei Menisken: Den Innenmeniskus (medialer Meniskus) und den Außenmeniskus (lateraler Meniskus). Menisken sind C-förmige Faserknorpelkörper, die in radialer

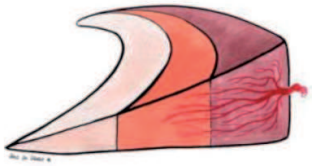
Richtung keilförmig zulaufen. Sie befinden sich zwischen Femur (Oberschenkelknochen) und Tibia (Schienbein).



(a) Anatomie des Kniegelenks (von lateral). Das Kniegelenk besteht aus Knochen, Knorpel, Menisken, Sehnen, Muskeln und Kapsel-Band-Strukturen. (Entnommen aus Schwegler und Runhild [2006])



(b) Lage des Meniskus im Kniegelenk (von proximal). Der Meniskus wird in Vorderhorn, Hinterhorn und einen zentralen Abschnitt unterteilt. (Angelehnt an Schwegler und Runhild [2006])



(c) Durchblutung des Meniskus. Man erkennt eine weiße, eine rot-weiße und eine rote Zone. (Entnommen aus Schabus und Bosina [2007])

Abbildung 2.14: *Anatomie des Kniegelenks und des Meniskus.*

Man unterscheidet bei einem Meniskus zwischen Vorderhorn (*anterior horn*, a.h.) und Hinterhorn (*posterior horn*, p.h.) sowie dem dazwischenliegenden zentralen Teil (vgl. Abb. 2.14b). Die Menisken sind an der Basis mit der Gelenkkapsel verbunden und werden von dort mit Nerven und Blutgefäßen versorgt. Der innere Rand ist nicht durchblutet. Entlang der radialen Richtung kann man den Meniskus daher in drei wesentliche Zonen unterteilen: Die rote Zone, die von Blutgefäßen durchzogen ist, die rot-weiße Zone, in der die Blutgefäße auslaufen und die weiße Zone, die frei von Blutgefäßen ist (vgl. Abb. 2.14c). Die Hauptaufgabe der Menisken ist, den Druck der von dem Oberschenkel auf dem Schienbein lastet zu übertragen und zu verteilen. Außerdem reduzieren sie die Reibung zwischen Femur und Tibia, liefern Nährstoffe für den Gelenkknorpel und stabilisieren das Kniegelenk [Brindle et al., 2001].

Anordnung von Kollagenfasern im Meniskus

Die Menisken bestehen zu ca 70 % aus Wasser und 30 % organischer Substanz. Davon sind etwa 75 % Kollagen (hauptsächlich vom Typ I) und $8 - 13$ % weitere Proteine. Der restliche Teil der extrazellulären Matrix besteht aus Proteoglykanen [Brindle et al., 2001]. Kollagen besteht aus drei zu einer Tripelhelix verdrillten Polypeptidketten. Mehrere dieser Tripelhelizes bilden

eine kollagene Mikrofibrille. Diese Mikrofibrillen umschlingen sich spiralförmig und bilden eine sogenannte Fibrille. Eine Kollagenfaser besteht aus mehreren solcher kollagenen Fibrillen (vgl. Abb. 2.15).

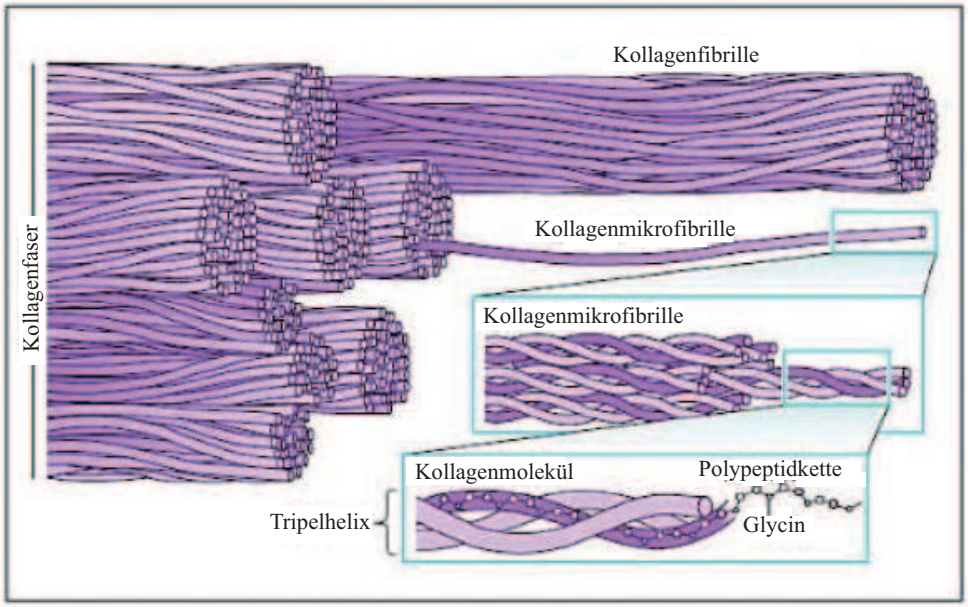


Abbildung 2.15: *Aufbau einer Kollagenfaser: Die Kollagenmoleküle verbinden sich zu Mikrofibrillen und Fibrillen. Diese umschlingen sich spiralförmig zu einer Kollagenfaser. (Entnommen aus van den Berg [2003])*

Im Meniskus sind die Kollagenfasern auf eine bestimmte Art angeordnet. Abbildung 2.16 zeigt, dass man dabei drei verschiedene Schichten im Querschnitt des Meniskus erkennen kann [Petersen und Tillmann, 1998]:

1. An der tibialen und femuralen Oberfläche ist der Meniskus mit einem Netzwerk aus dünnen kollagenen Fibrillen bedeckt.

2. Unter diesem Netzwerk befindet sich eine Schicht lamellenartig angeordneter Fibrillen. An der Basis verlaufen diese in radialer Richtung, wohingegen sie sich im Inneren des Meniskus in verschiedenen Winkeln überkreuzen.

3. In der zentralen Schicht des Meniskus befindet sich der größte Anteil des Kollagens. Die Kollagenfasern verlaufen hier zirkulär. An der Basis dringt lockeres Bindegewebe von der Gelenkkapsel radial in die Fasern ein. In der Mitte des Meniskus sind einige radial verlaufende Fasern mit den zirkulären Faserbündeln verwoben.

2.3.2 Freies und gebundenes Wasser

Die Aminosäuren, aus denen das Kollagenmolekül besteht, besitzen eine Aminogruppe (NH_3) und eine Carboxygruppe (COOH), die jeweils eine Partialladung tragen. Die Aminogruppe ist

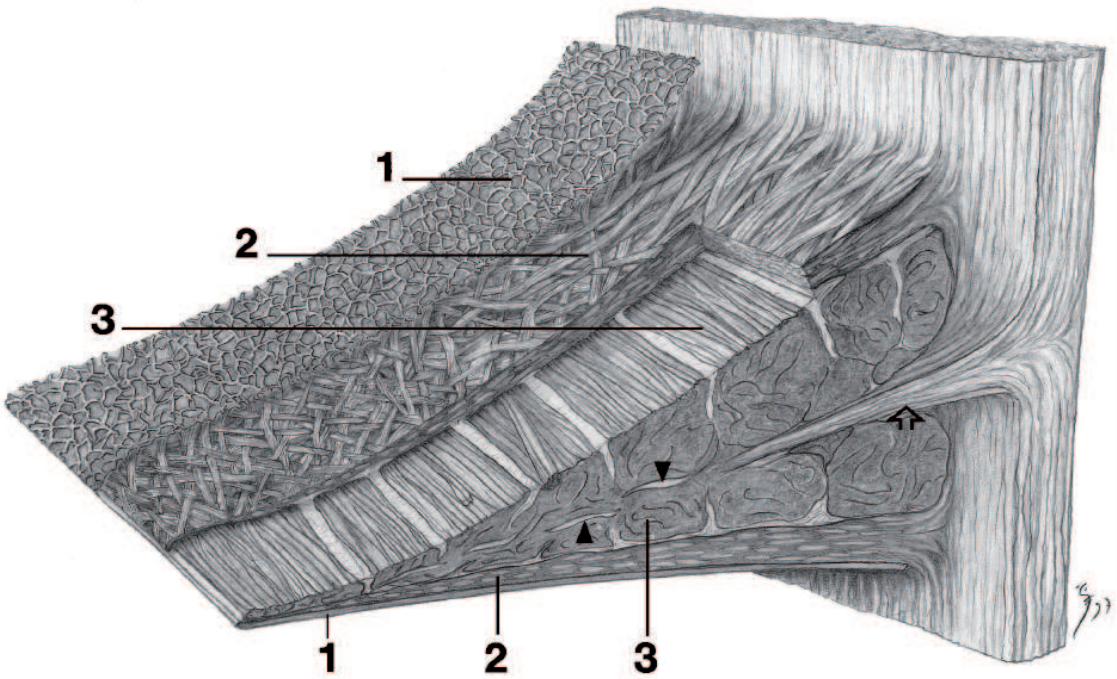


Abbildung 2.16: *Zeichnung des Faserverlaufs in einem Meniskus. Es lassen sich drei Schichten erkennen: 1) Oberflächliches Netzwerk von Kollagenfibrillen. 2) Lamellenartige Schicht. 3) Zirkulärer Verlauf der Kollagenfasern. An der Basis dringt lockeres Bindegewebe von der Gelenkkapsel radial in die Fasern ein (Pfeil). In der Mitte des Meniskus sind einige radial verlaufende Fasern mit den zirkulären Faserbündeln verwoben (Pfeilspitzen). (Entnommen aus Petersen und Tillmann [1998])*

dabei positiv, die Carboxygruppe negativ geladen. Ebenso trägt im Wassermolekül das Sauerstoffatom aufgrund seiner höheren Elektronegativität eine negative und die Wasserstoffatome eine positive Partialladung. Die Proteoglykane sind ebenfalls stark negativ geladen. Durch die elektrostatische Anziehung kann das Wasser daher starke Bindungen zu den Kollagenmolekülen und den Proteoglykanen eingehen. Es kommt so zur Ausbildung von Hydratationshüllen um die Kollagenfasern [Fullerton und Rahal, 2007]. Man unterscheidet daher zwischen diesem gebundenen und einem freien Wasserpool, dessen Wassermoleküle sich frei in den Zwischenräumen der Kollagenfasern bewegen können. Die unterschiedlichen Auswirkungen auf die Magnetresonanzbildgebung dieser beiden Pools werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

2.3.3 Magic-Angle-Effekt

Die Signalintensität von kollagenhaltigem Gewebe ist von der Lage der Kollagenfasern im Magnetfeld abhängig. Die Protonen, die an die Kollagenmoleküle einer Kollagenfaser gebunden sind, können miteinander wechselwirken. Liegen die Fasern parallel oder senkrecht zum Magnetfeld, ist die dipolare Wechselwirkung stark (vgl. Kapitel 2.1.6). Dies führt dazu, dass die Korrelationszeit τ_c lang und damit die transversale Relaxationszeit T_2 kurz wird. Zum Zeitpunkt der Datenaufnahme ist die transversale Magnetisierung schon zum relaxiert, sodass man nur ein niedriges MR-Signal messen kann. Im MR-Bild erscheinen Faserknorpelkörper

daher hypointens. Verlaufen die Kollagenfasern im Winkel von $\theta_m \approx 54,7°$ zum Magnetfeld, verschwindet die dipolare Wechselwirkung zwischen den Spins, was zu einem Anstieg der Relaxationszeit T_2 führt. Aufgrund des damit verbundenen Signalanstiegs erscheint das Gewebe in diesem Fall hyperintens im MR-Bild. Dieser Signalanstieg wird als *Magic-Angle*-Effekt bezeichnet. Abbildung 2.17 zeigt ein Beispiel für den Magic-Angle-Effekt in Kniegelenksmenisken.

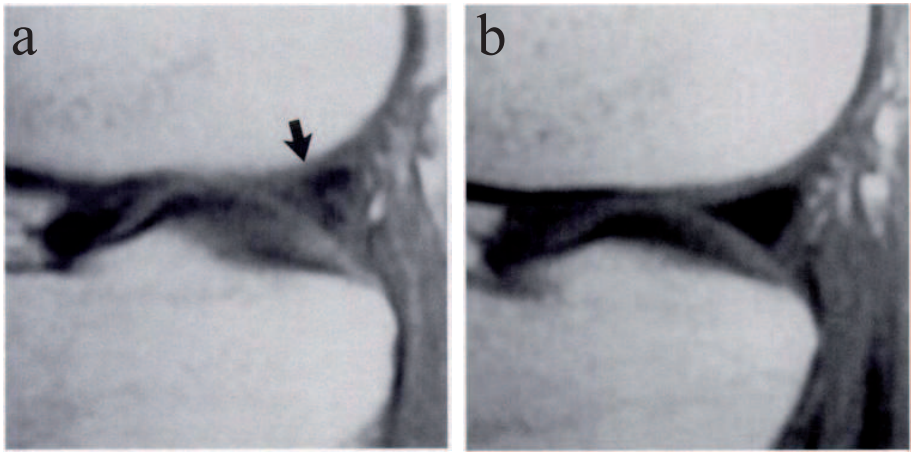


Abbildung 2.17: *T_1-gewichtete Spin-Echo MR-Bilder (sagittal) des Knies eines gesunden Probanden. a) Im Hinterhorn erkennt man einen Intensitätsanstieg (Pfeil), der als Verletzung interpretiert werden könnte. b) Die gleiche Aufnahme mit leicht abgespreiztem Bein des Probanden zeigt ein gleichförmig niedriges Signal im gesamten Meniskus. Dies weist auf den Magic-Angle-Effekt hin. (Entnommen aus Peterfy et al. [1994])*

Der Magic-Angle-Effekt und sein Erscheinungsbild in Sehnen und Knorpelgewebe sind vielfach untersucht. Im Meniskus wurde allerdings bisher nur wenig darüber berichtet. Der Magic-Angle-Effekt wird meistens als Artefakt angesehen und kann zu Fehlinterpretationen führen. Durch bewusstes Positionieren, Verlängern der Echozeit und Reduktion des Flipwinkels kann der Magic-Angle-Effekt reduziert werden. Da die Positionierung des Patienten nicht beliebig möglich ist und die Veränderungen der Echozeit und des Flipwinkels zu einer ungewollten Abnahme der Signalintensität führen, ist es wünschenswert, einen Kontrast zu finden, der keinen Magic-Angle-Effekt aufweist.

2.3.4 Magnetisierungstransfer

Der Magnetisierungstransfer (MT) wurde erstmals von Forsén und Hoffman [1963] in der MR-Spektroskopie beobachtet. Später entdeckten Wolff und Balaban [1989] den gleichen Effekt auch in der MR-Bildgebung. Abbildung 2.18 zeigt die Absorptionsspektren der beiden Pools. Das freie Wasser hat wegen seiner langen transversalen Relaxationszeit T_2 eine schmale Absorptionslinie, wohingegen das gebundene Wasser eine sehr breite Absorptionslinie hat. Mit einem nicht-resonanten RF-Puls kann man die Spins des gebundenen Pools selektiv sättigen. Das gemessene MR-Signal nimmt aufgrund von Wechselwirkungen zwischen dem gebundenen und dem freien Pool ab. Bei diesen Wechselwirkungen kann es sich sowohl um eine dipolare Kopplung, als auch um chemischen Austausch der Protonen handeln [Henkelman et al., 2001].

Diese Signalverringerung ist unter anderem von der Größe der beiden Pools und der Wechselwirkungsrate zwischen diesen abhängig.
In der diagnostischen Bildgebung wird der Magnetisierungstransfer verwendet, um den Kontrast zwischen verschiedenen Strukturen zu verstärken. Zum Beispiel wird bei der Magnetresonanzangiographie (MRA) das Signal des Gewebes mit Hilfe des Magnetisierungstransfers zusätzlich gesättigt, um ein deutlicheres Signal des einströmenden Blutes zu messen. Weitere Anwendung findet der MT-Kontrast bei der Bildgebung des Knies und des Herzens sowie bei Abnormalitäten in der Brust und der Leber. Seit einiger Zeit ist die quantitative Bestimmung des Magnetisierungstransfers in den Fokus gerückt. Ziel dabei ist es, bestimmte Gewebeparameter, wie die Größe der beiden Pools oder die Wechselwirkungsrate quantitativ zu bestimmen. Diese Methode findet vor allem bei der Bildgebung des Bewegungsapparates, aber zum Beispiel auch bei der Untersuchung von Multipler Sklerose Anwendung.

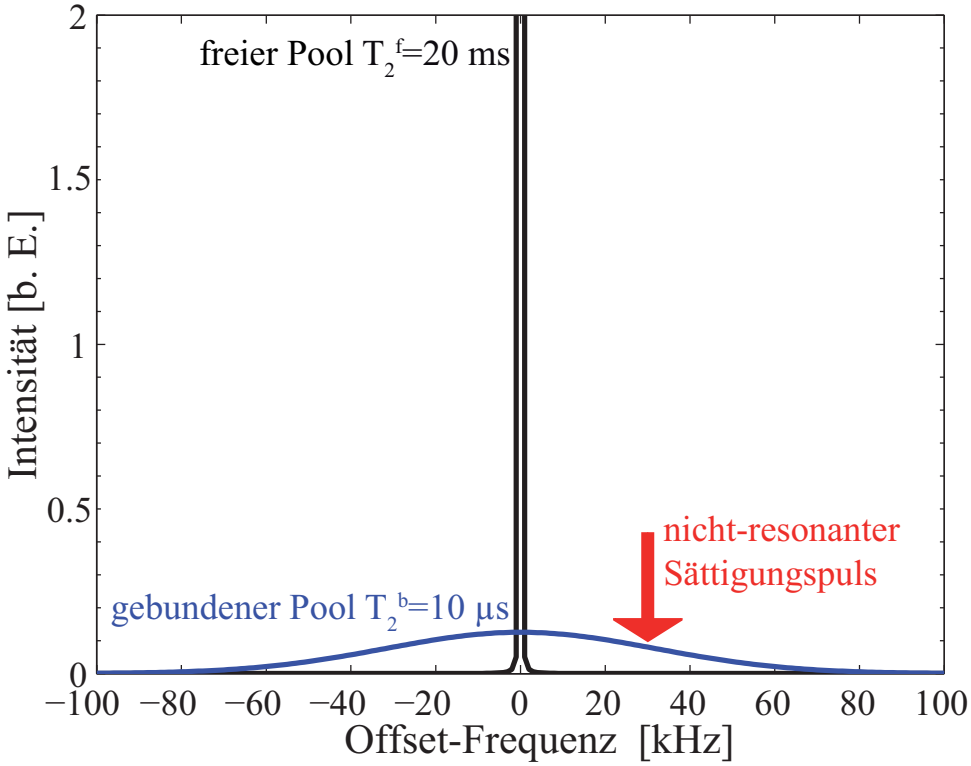


Abbildung 2.18: *Absorptionskurven des freien (schwarz) und gebundenen (blau) Pools. Durch einen nicht-resonanten Puls (roter Pfeil) wird ein Teil des gebundenen Pools gesättigt. Aufgrund des Austausches zwischen den beiden Pools nimmt das MR-Signal des freien Pools nach der Sättigung ab.*

Der Magnetisierungstransfer zwischen den beiden Pools kann mathematisch mit dem Zwei-Pool-Modell nach Henkelman et al. [1993] beschrieben werden. Eine schematische Darstellung des Modells zeigt Abbildung 2.19. Die Anzahl M_0^f der Spins im freien Pool ist auf den Wert Eins normiert. M_0^b gibt dann das Verhältnis der Spins im gebundenen Pool relativ zu den Spins im freien Pool an. Der graue Bereich der beiden Pools gibt den Anteil der gesättigten Spins

an, der weiße Bereich den ungesättigten Anteil. Der ungesättigte Anteil der Spins trägt jeweils zur Longitudinalmagnetisierung M_z^f bzw. M_z^b bei. Die Sättigung der Spins durch einen nicht-resonanten RF-Puls wird durch die Absorptionsraten R_{rf}^f bzw. R_{rf}^b beschrieben. Im Gegensatz dazu steht die longitudinale Relaxation, die durch die Relaxationsraten R^f und R^b beschrieben wird, sodass sich ein dynamisches Gleichgewicht ausbildet. Der Austausch zwischen den beiden Pools wird durch die Wechselwirkungsrate R charakterisiert.

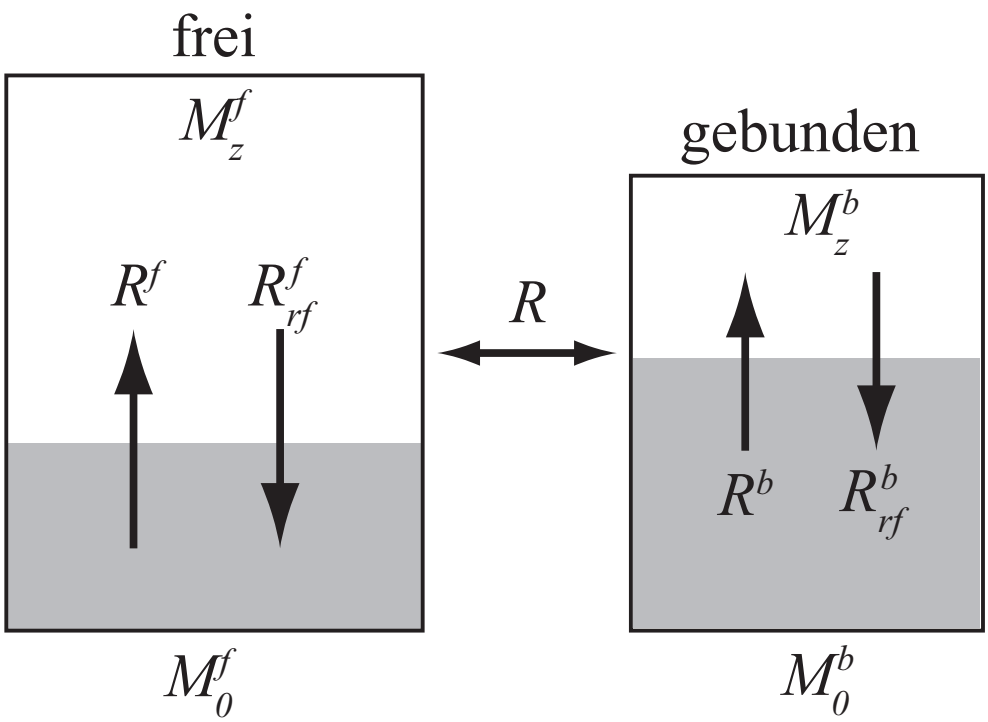


Abbildung 2.19: *Schematische Darstellung des 2-Pool-Modells nach Henkelman. Die Zeichnung enthält die Modellparameter. Der Index f bezieht sich auf den freien (*free*), der Index b auf den gebundenen (*bound*) Pool. (In Anlehnung an Henkelman et al. [1993])*

Für dieses 2-Pool-Modell kann ein System aus 6 gekoppelten Bewegungsgleichungen für die Magnetisierung aufgestellt werden. Für einen Gleichgewichtszustand[13] kann man daraus eine Gleichung für die longitudinale Magnetisierung des freien Pools herleiten:

$$M_z^f = \frac{R^b R M_0^b + R_{rf}^b R^f + R^b R^f + R^f R}{\left(R^f + R_{rf}^f + R M_0^b\right) \cdot \left(R^b + R_{rf}^b + R\right) - R R M_0^b} \,. \tag{2.78}$$

Die Absorptionslinie des freien Pools entspricht einer Lorentzkurve

$$R_{rf}^f = \frac{\omega_1^2 T_2^f}{1 + \left(2\pi \Delta T_2^f\right)^2} \,, \tag{2.79}$$

[13] Im dynamischen Gleichgewicht gilt $\frac{dMz}{dt} = 0$.

worin $\omega_1 = \gamma B_1$ ein Maß für die Pulsstärke ist und Δ die Offset-Frequenz des Sättigungspulses darstellt. T_2^f entspricht der transversalen Relaxationszeit des freien Pools. Für die Absorptionslinie des gebundenen Pools wird häufig eine Gaußkurve

$$R_{rf}^b = \omega_1^2 \sqrt{\frac{\pi}{2}} T_2^b e^{-\frac{\left(2\pi\Delta T_2^b\right)^2}{2}} \tag{2.80}$$

angenommen. T_2^b entspricht der transversalen Relaxationszeit des gebundenen Pools. Mit der Näherung $\left(2\pi\Delta T_2^f\right)^2 \gg 1$ erhält man schließlich:

$$M_z^f = \frac{R^b \left[\frac{RM_0^b}{R^f}\right] + R_{rf}^b + R^b + R}{\left[\frac{RM_0^b}{R^f}\right]\left(R^b + R_{rf}^b\right) + \left(1 + \left(\frac{\omega_1}{2\pi\Delta}\right)^2 \left[\frac{1}{R^f T_2^f}\right]\right)\left(R^b + R_{rf}^b + R\right)} . \tag{2.81}$$

Zur Übersichtlichkeit sind in Tabelle 2.2 die verwendeten Variablen zusammengefasst. Um die Parameter des Magnetisierungstransfers zu bestimmen, werden mehrere Bilder mit verschiedenen Offset-Frequenzen Δ sowie verschiedenen Sättigungspulsstärke B_1 aufgenommen und das obige Modell (Gleichung (2.81)) an diese Daten angepasst.

$M_0^{f/b}$	Anzahl der Spins im freien (f) und gebundenen (b) Pool
$M_z^{f/b}$	Longitudinalmagnetisierung des freien (f) und gebundenen (b) Pools
$R^{f/b}$	longitudinale Relaxationsraten des freien (f) und gebundenen (b) Pools
$R_{rf}^{f/b}$	Absorptionsraten des freien (f) und gebundenen (b) Pools
R	Wechselwirkungsrate zwischen den Pools

Tabelle 2.2: *Übersicht über die verschiedenen Parameter beim Magnetisierungstransfer.*

Es ist allerdings nicht möglich, einen kompletten Satz von Modellparametern (R^f, T_2^f, R^b, T_2^b, R, M_0^b) auf diese Weise zu bestimmen [Henkelman et al., 1993], da das Experiment im dynamischen Gleichgewicht durchgeführt wird. Stattdessen können fünf unabhängige Parameter (R^b, T_2^b, R, $[\frac{RM_0^b}{R^f}]$, $[\frac{1}{T_2^f R^f}]$) bestimmt werden.
Da diese Methode zur Quantifizierung der Modellparameter sehr aufwändig ist, wird in der Praxis stattdessen häufig das sogenannte Magnetisierungstransferverhältnis (*magnetization transfer ratio*, MTR) betrachtet [Dousset et al., 1992]. Es berechnet sich nach

$$\mathrm{MTR} = 1 - \frac{S_{\mathrm{sat}}}{S_0}, \tag{2.82}$$

aus dem Signal ohne Sättigungspuls S_0, und dem Signal S_{sat} nachdem ein nicht-resonanter Sättigungspuls eingestrahlt wurde. Zur Bestimmung des MTRs sind also nur zwei unabhängige Messungen notwendig. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass das MTR abhängig von Scanner und Pulssequenz [Berry et al., 1999; Silver et al., 1999] ist, und ein quantitativer Vergleich daher schwierig ist. Verwendung findet das MTR hauptsächlich in der Charakterisierung von Läsionen bei Multipler Sklerose [Dousset et al., 1992; Petrella et al., 1996].

3 Material und Methoden

In diesem Kapitel werden sowohl die Hardware als auch die Software vorgestellt, die für diese Arbeit verwendet wurden und anschließend die durchgeführten Experimente sowie die Auswertung der Daten beschrieben.

3.1 Der Magnetresonanztomograph

In dem folgenden Abschnitt wird kurz die verwendete Hardware vorgestellt.

3.1.1 Hauptmagnetfeld und Gradientensystem

Alle Messungen wurden mit einem Kleintier-MR-Tomographen der Firma Bruker (BioSpec 94/20 USR, Bruker, Ettlingen, Deutschland) bei einer Feldstärke von $B_0 = 9,4\,\mathrm{T}$ durchgeführt (vgl. Abb. 3.1).

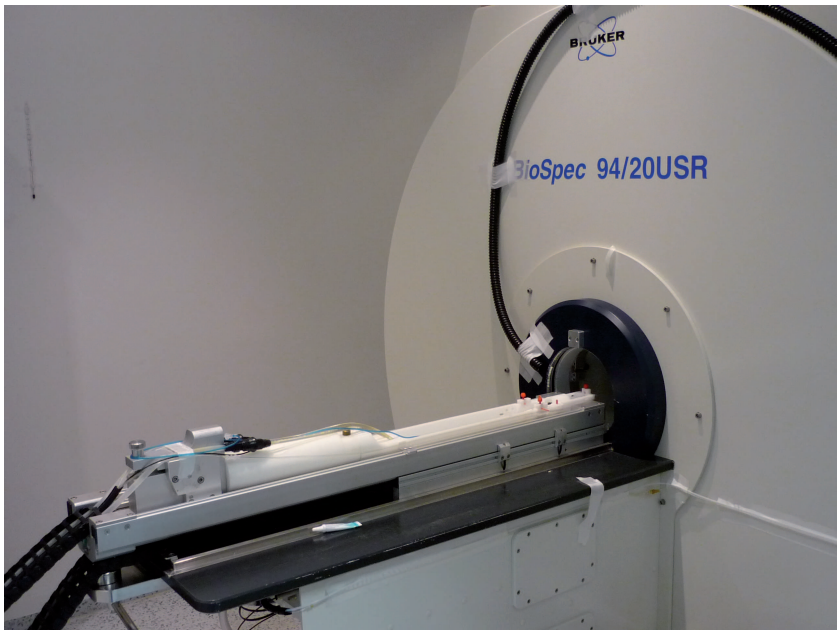


Abbildung 3.1: *Frontansicht des Bruker BioSpec 94/20 USR Kleintier-MR-Tomographen.*

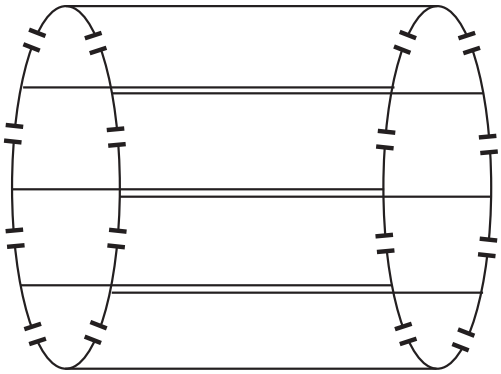
Zur Erzeugung des Magnetfeldes werden die supraleitenden Spulen mit flüssigem Helium auf eine Temperatur von 4,2 K herunter gekühlt. Die Bohrung des Magneten hat einen Durchmesser von 21 cm. Im Isozentrum wird innerhalb einer Kugel mit einem Durchmesser von 10 cm eine

Homogenität von $\Delta B_0 < 1,5\,\text{ppm}$ erreicht. Das System ist mit einer Gradienteneinheit für die Bildgebung ausgestattet. Die maximale Amplitude beträgt $740\,\frac{\text{mT}}{\text{m}}$ und kann mit einer maximalen Anstiegsrate von $6900\,\frac{\text{T}}{\text{m}\cdot\text{s}}$ in einer minimalen Anstiegszeit von $122\,\mu\text{s}$ eingeschaltet werden.

3.1.2 RF-Spulen

Für die durchgeführten Messungen wurde ein Quadratur-Volumen-Resonator der Firma Bruker verwendet (siehe Abb. 3.2a). Die Spule ist auf eine Resonanzfrequenz von 400 MHz abgestimmt und kann sowohl im Sende- als auch im Empfangsmodus betrieben werden. Im Sendemodus wird die Spule dazu verwendet, ein Magnetfeld $\mathbf{B}_1$ zur Auslenkung der Magnetisierung aus ihrer Ruhelage zu erzeugen (vgl. Kapitel 2.1.5).

(a) Quadratur-Volumen-Resonator der Firma Bruker.



(b) Schematische Zeichnung einer Käfigspule.

Abbildung 3.2: *Verwendete Spulen zur MR-Bildgebung. Mit Hilfe solcher Käfigspulen kann ein möglichst homogenes Magnetfeld erzeugt werden.*

Der Zusammenhang zwischen dem durch einen elektrischen Leiter der Länge $d\mathbf{l}$ fließenden Strom I und dem am Ort $\mathbf{r}$ erzeugten Magnetfeld wird näherungsweise[1] durch das Biot-Savart-Gesetz beschrieben:

$$d\mathbf{B} = \frac{\mu_0 I}{4\pi r^3}\mathbf{r} \times d\mathbf{l}\,. \tag{3.1}$$

Bei der verwendeten Spule handelt es sich um eine Käfigspule (auch *birdcage* genannt), mit der ein möglichst homogenes Magnetfeld erzeugt werden kann [Hayes et al., 1985]. Eine Käfigspule besteht aus n rotationssymmetrisch angeordneten, leitfähigen Stäben die durch zwei Endringe miteinander verbunden sind (vgl. Abb. 3.2b). Zwischen den Endringsegmenten befinden sich Kapazitäten, die so dimensioniert sind, dass sich eine sinusförmige Stromverteilung

$$I_n = I_0 \sin\left(\omega_1 + n\phi\right) \tag{3.2}$$

[1] Hierbei wird angenommen, dass der Abstand zwischen Leiterschleife und Ort des Magnetfeldes groß im Vergleich zum Durchmesser des Drahtes ist. Ebenso wird angenommen, dass die Wellenlänge der Ströme groß gegen die Abmessungen der Spule ist. Für die verwendete Spule sind diese Annahmen gerechtfertigt.

auf den Stäben bei der Resonanzfrequenz ω_1 ausbildet. Bei einer linearen Birdcage-Spule kann das erzeugte lineare Feld in zwei entgegengesetzt rotierende Anteile zerlegt werden. Bei einer Quadraturspule werden zwei orthogonale, linear polarisierte Felder mit einem Phasenversatz von 90° erzeugt. Diese Felder addieren sich zu einem einzigen zirkular polarisierten Feld [Hoult, 2000]. Quadraturspulen sind deswegen effizienter als lineare Spulen und kommen daher häufig zum Einsatz. Eine genauere mathematische Beschreibung von Spulen in der NMR findet sich in Mispelter et al. [2006].

3.2 Pulssequenzen

In dieser Arbeit kamen verschiedene Pulssequenzen zum Einsatz. Es wurde eine FLASH-Sequenz mit asymmetrischer k-Raum-Auslese benutzt, um kurze Echo-Zeiten ($< 1\,\mathrm{ms}$) zu erreichen. Zum Vergleich wurde eine Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenz verwendet, mit der ein einzelnes Bild in kurzer Zeit aufgenommen wird. Zur Messung der transversalen Relaxationszeit kam eine Multi-Spin-Echo (MSE) Sequenz zum Einsatz, mit der mehrere Bilder mit unterschiedlichen Echozeiten in einem Zug aufgenommen werden können. Die verwendeten Pulssequenzen werden im folgenden Kapitel erläutert.

3.2.1 Die FLASH-Sequenz

Um die Messzeit einer Gradienten-Echo-Sequenz zu verringern haben Haase et al. [1986] eine Methode vorgeschlagen, die sehr kleine Anregungswinkel ($\alpha \ll 90°$) und kurze Repetitionszeiten ($\mathrm{TR} < T_1$) erlaubt. Diese Pulssequenz wird als FLASH-Sequenz (*fast low angle shot*) bezeichnet. Durch den kleinen Anregungswinkel ist die Magnetisierung bereits positiv, bevor die longitudinale Relaxation beginnt. Die erneute Anregung erfolgt, bevor die Magnetisierung vollständig relaxiert ist. Die dabei verbleibende Transversalmagnetisierung wird durch zusätzliche Gradienten, sogenannte Spoiler-Gradienten, zerstört. Dadurch bildet sich ein Gleichgewichtszustand aus, dessen Signalintensität gemäß

$$S(\alpha, \mathrm{TR}, \mathrm{TE}) = S_0 \frac{\sin\alpha \left(1 - e^{-\mathrm{TR}/T_1}\right)}{\left(1 - \cos\alpha e^{-\mathrm{TR}/T_1}\right)} e^{-\mathrm{TE}/T_2^*} \tag{3.3}$$

beschrieben werden kann. Das Signal wird dabei maximal, wenn der Anregungswinkel dem sogenannten Ernst-Winkel [Ernst und Anderson, 1966]

$$\alpha_\mathrm{E} = \arccos\left(e^{-\mathrm{TR}/T_1}\right) \tag{3.4}$$

entspricht.

3.2.1.1 Asymmetrische k-Raum-Auslese

Um die Echozeit zu verkürzen, kann der k-Raum in Ausleserichtung asymmetrisch abgetastet werden. Dazu wird das Moment des Dephasiergradienten verkleinert, sodass das Echo nicht

zentriert auftritt. Dadurch wird eine Hälfte des k-Raums nur teilweise abgetastet. Das Sequenz-Schema und die zugehörige k-Raum-Abtastung einer FLASH-Sequenz mit asymmetrischer k-Raum-Abtastung ist in Abbildung 3.3 dargestellt.

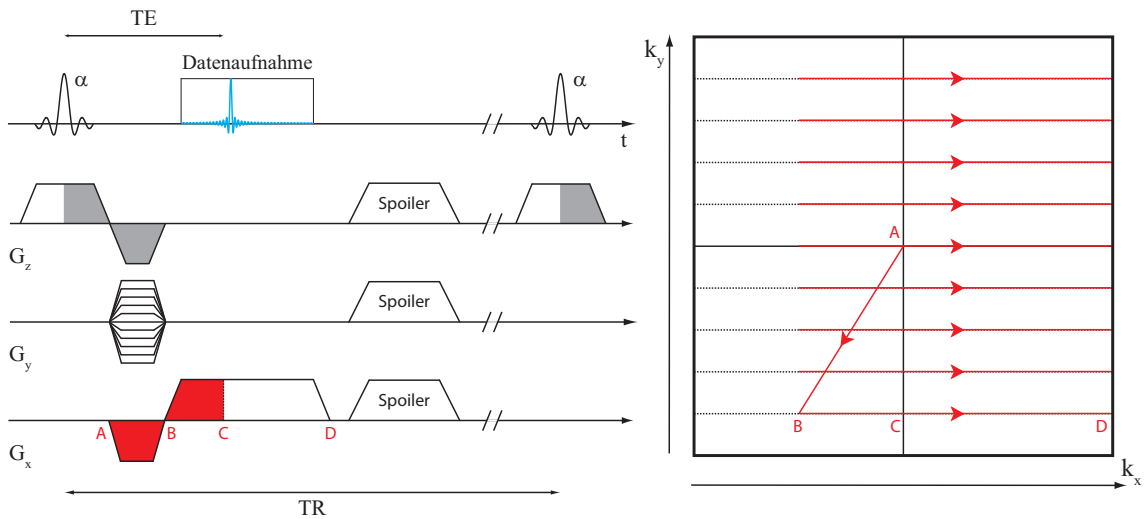


Abbildung 3.3: *FLASH-Sequenz (links) mit asymmetrischer k-Raum-Auslese (rechts). Aufgrund des verkleinerten Gradientenmoments des Dephasierungsgradienten, verschiebt sich das Echo und die Echozeit TE wird verkürzt. Dadurch wird die linke Hälfte des k-Raums nicht vollständig abgetastet. Da aufgrund der verringerten Repetitionszeit TR die Transversalmagnetisierung noch nicht vollständig relaxiert ist, wird diese vor der erneuten Anregung mit Hilfe von Spoiler-Gradienten dephasiert.*

Der Grad der Asymmetrie kann mit dem Asymmetriefaktor

$$\mathrm{AF} = \frac{N_{\mathrm{voll}} - N_{\mathrm{partiell}}}{N_{\mathrm{voll}}} \tag{3.5}$$

beschrieben werden, worin N_{voll} die Anzahl der Datenpunkte in der vollständig abgetasteten k-Raum-Hälfte und N_{partiell} die Anzahl der Datenpunkte in der teilweise abgetasteten k-Raum-Hälfte angibt. Da die asymmetrische k-Raum-Abtastung mathematisch einer Multiplikation mit einer Rechteckfunktion entspricht, erhält man im Ortsraum eine Faltung mit einer sinc-Funktion. Dies führt zu Verschmierungsartefakten in Ausleserichtung im Bild, die mit zunehmendem Asymmetriefaktor größer werden.

3.2.2 Die Multi-Spin-Echo-Sequenz

Bei der Multi-Spin-Echo (MSE) Sequenz, die auf der sogenannten Carr-Purcell-Meiboom-Gill Sequenz [Meiboom und Gill, 1958] basiert, wird das Signal durch mehrere aufeinander folgende 180°-Pulse refokussiert (vgl. Abb. 3.4). Wird ein 180°-Puls zum Zeitpunkt 3τ appliziert, bildet sich zum Zeitpunkt 4τ ein weiteres Echo aus. Eine Multi-Spin-Echo-Sequenz mit N_{EZ} Refokussierungspulsen führt so zu einem Echo-Zug mit N_{EZ} Echos. Wie auch bei der Spin-Echo-Sequenz findet in jedem TR-Intervall ein Phasenkodierschritt statt. Allerdings füllt jedes Echo des Echo-Zuges seinen eigenen k-Raum, der jeweils mit einer 2D-Fouriertransformation

rekonstruiert wird. In der Aufnahmezeit T_{acq} (Gleichung (2.76)) eines einfachen Spin-Echos erhält man daher N_{EZ} Bilder. Die maximale Länge eines Echo-Zuges ist durch die transversale Relaxationszeit T_2 und die Wahl der Echozeit TE begrenzt.

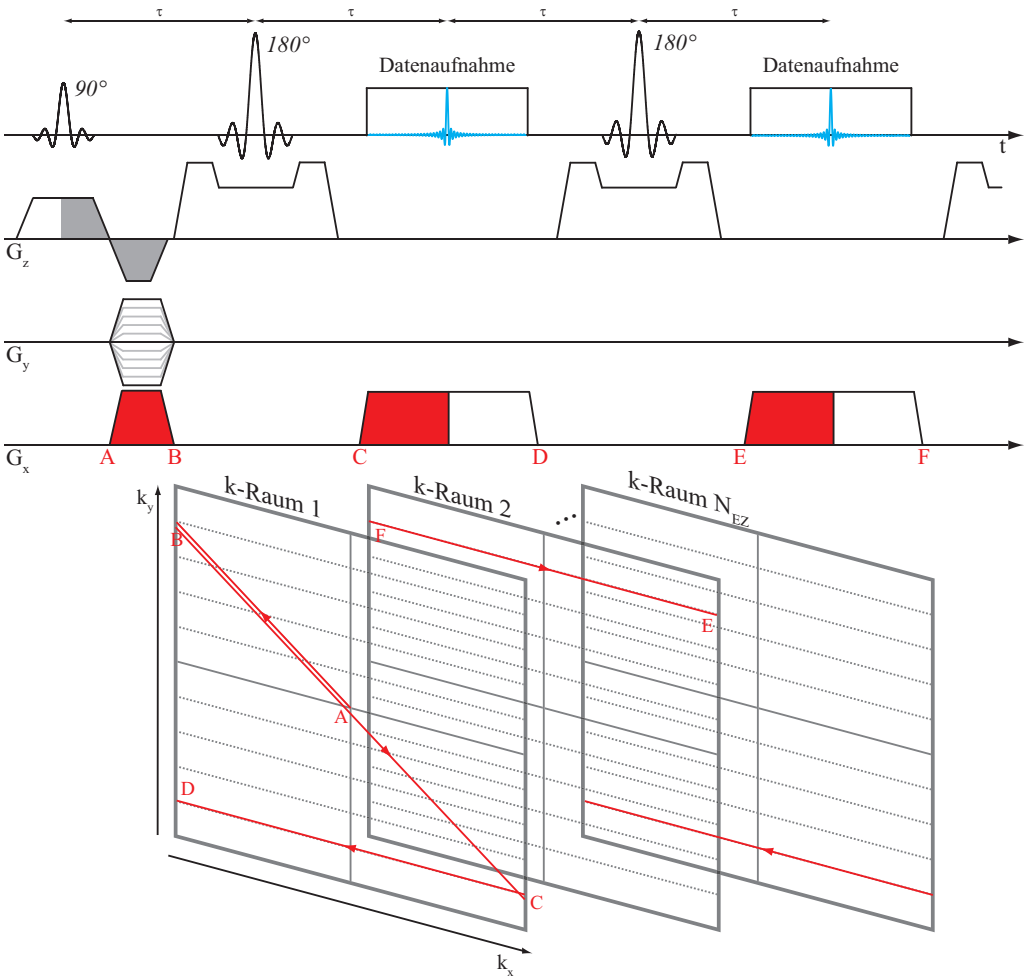


Abbildung 3.4: *Multi-Spin-Echo-Sequenz (oben) und zugehöhrige k-Raum-Trajektorien (unten). Mit jedem Echo des Echozugs wird die gleiche Zeile eines anderen k-Raums aufgefüllt. Man erhält so N_{EZ} Bilder gleichzeitig.*

3.2.3 Die Turbo-Spin-Echo-Sequenz

Die Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenz [Hennig et al., 1986] ist eine schnelle Bildgebungssequenz, die wie die Multi-Spin-Echo-Sequenz, aus einem Anregungspuls und mehreren konsekutiven Refokussierungspulsen besteht. Sie wird häufig auch als RARE-Sequenz (*Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement*) bezeichnet. Abbildung 3.5 zeigt das Pulssequenzschema und die zugehörige k-Raum Trajektorie für eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz. Im Gegensatz zur Spin-Echo und Multi-Spin-Echo-Sequenz gibt es mehrere Phasenkodierschritte pro TR-Intervall. Damit wird jedes Echo unterschiedlich kodiert, so dass mit jedem Echo eine andere Zeile des

gleichen k-Raums aufgefüllt wird. Mit einem Echo-Zug der Länge[2] N_{EZ} kann man so N_{EZ} k-Raum-Zeilen in einem TR-Intervall aufnehmen. Dadurch kann die Akquisitionszeit deutlich verringert werden. Die gesamte Akquisitionszeit der 2D-RARE-Sequenz beträgt

$$T_{acq} = \mathrm{TR} \cdot N_{\mathrm{shot}} \cdot N_{\mathrm{acq}}\,, \tag{3.6}$$

wobei

$$N_{\mathrm{shot}} = \begin{cases} N_{\mathrm{phase}}/N_{\mathrm{EZ}} & \text{wenn } (N_{\mathrm{phase}} \bmod N_{\mathrm{EZ}}) = 0 \\ \mathrm{int}\,(N_{\mathrm{phase}}/N_{\mathrm{EZ}}) + 1 & \text{wenn } (N_{\mathrm{phase}} \bmod N_{\mathrm{EZ}}) \neq 0 \end{cases} \tag{3.7}$$

der Anzahl der TR-Intervalle entspricht. Die Messzeit für eine einzelne Schicht wird also ungefähr um den Faktor N_{EZ} reduziert.

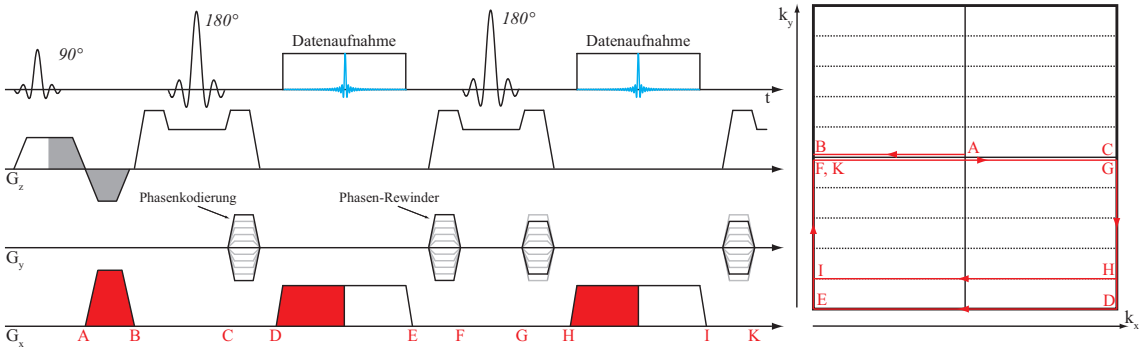


Abbildung 3.5: *Turbo-Spin-Echo-Sequenz (links) und zugehöhrige k-Raum-Trajektorie (rechts). Nach der schichtselektiven Anregung (A) führt der Dephasierungsgradient zu Punkt B. Nach dem 180°-Puls (C) findet die Phasenkodierung statt (D). Während der Datenaufnahme bewegt man sich aufgrund des Auslesegradienten im k-Raum entlang einer Zeile zum Punkt E. Durch den zusätzlichen Gradienten in Phasenkodierrichtung („Rewinder“) wird Punkt F erreicht. Nach einem erneuten 180°-Puls (G) findet ein weiterer Phasenkodierschritt (H) statt, bevor durch eine erneute Datenaufnahme der Punkt (I) erreicht wird. Nach N_{EZ} Echos findet eine erneute Anregung statt. Man kann so mit nur einer Anregung mehrere Zeilen des k-Raums aufnehmen.*

3.3 Durchführung der Experimente

In diesem Kapitel wird zunächst beschrieben, wie die Menisken präpariert werden. Anschließend wird erklärt, wie die T_2- und MTR-Karten erstellt wurden. Schließlich wird eine Messung zur Untersuchung der Orientierungsabhängigkeit beider Parameter vorgestellt.

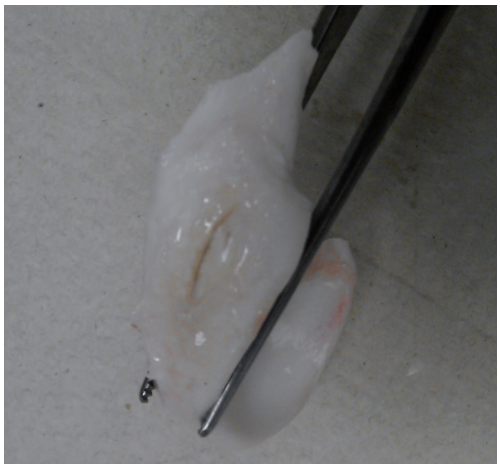
3.3.1 Präparation der Menisken

Die Messungen wurden an explantierten Schweinemenisken (Abb. 3.6a) durchgeführt. Vom örtlichen Schlachthof wurden frische[3], gesunde Schweinehachsen inklusive Kniegelenk geliefert

[2] Die Länge des Echo-Zuges wird bei der TSE Sequenz auch als Turbofaktor oder RARE-Faktor bezeichnet.
[3] Vom Zeitpunkt der Schlachtung bis zur Untersuchung der Menisken vergingen nur wenige Stunden.

und anschließend kühl gelagert. Etwa 30 Minuten vor Beginn der Messung wurden die Menisken aus der intakten Gelenkkapsel isoliert. Es wurden ausschließlich mediale Menisken verwendet.

(a) Intakter medialer Schweinemeniskus des linken Kniegelenks.



(b) In einen solchen Schnitt im Vorderhorn wurde das Enzym Kollagenase injiziert.

Abbildung 3.6: *Abbildung von isolierten Schweinemenisken. Die Menisken wurden aus Schweinehachsen vom örtlichen Schlachthof entnommen.*

Um die Degeneration zu untersuchen wurde in fünf der Menisken mit dem Skalpell ein Schnitt ins Vorderhorn gesetzt. In diesen wurden 100 μl einer Kollagenase-Typ-II-Lösung (Biochrome AG, Berlin, Deutschland) der Konzentration $c = 25500^{\mathrm{U}}/_{\mathrm{ml}}$ injiziert. Die Menisken wurden dann für 15 Stunden bei Raumtemperatur in einem 50 ml Falcon-Röhrchen gelagert. Während dieser Zeit wird das Kollagen im Meniskus enzymatisch aufgespalten. Um ein Austrocknen des Meniskus während dieser Zeit zu minimieren, wurde ein feuchtes Tuch mit in das Röhrchen gelegt. Kurz vor der Messung wurde die Kollagenase abgespült.

3.3.2 Erstellen von T_2-Karten

Zur Untersuchung des Magic-Angle-Effekts wurden sogenannte T_2-Karten bestimmt. Jeder Pixel einer T_2-Karte gibt das berechnete, mittlere T_2 innerhalb des gemessenen Voxels an. Untersucht wurde eine koronale Schicht im Zentrum des Meniskus, in der man davon ausgeht, dass die Kollagenfasern zirkulär verlaufen. Der Meniskus wurde mit seiner Längsachse parallel zum statischen Magnetfeld $\mathbf{B}_0$ ausgerichtet. Mit einer Multi-Spin-Echo-Sequenz wurden 16 Bilder mit äquidistanten Echozeiten TE aufgenommen. Die verwendeten Sequenzparameter werden zur besseren Übersicht jeweils zusammen mit den Ergebnissen in Kapitel 4 präsentiert. Durch das pixelweise Anpassen der Funktion

$$S(\mathrm{TE}) = S_0 \cdot e^{-\mathrm{TE}/T_2} + y \tag{3.8}$$

mit Hilfe eines Levenberg-Marquardt Algorithmus an die gemessene Signalintensität, wurden die Fit-Parameter S_0, T_2 und y in jedem Pixel bestimmt.

3.3.3 Erstellen von MTR-Karten

Zur Bestimmung der MTR-Karten wurde die Turbo-Spin-Echo mit vorangeschaltetem MT-Modul verwendet. Das MT-Modul besteht aus einem rechteckförmigen Puls, dessen Amplitude B_1, Länge τ_{sat} und Offset-Frequenz Δ frei wählbar sind. Dieser Puls dient zur Sättigung des gebundenen Pools. Die Sättigung findet vor jedem Echozug statt. Um sicherzustellen, dass nach der Sättigung keine Transversalmagnetisierung vorhanden ist, wird nach dem Sättigungpuls ein Spoiler-Gradient geschaltet. Es wurde jeweils die gleiche koronale Schicht untersucht, von der auch die T_2-Karten berechnet wurden.
Um ein Bild mit der Signalintensität S_0 zu erhalten, wurde zunächst die Amplitude des Sättigungspulses auf Null gesetzt und die maximal mögliche Offset-Frequenz eingestellt. Eine mögliche geringe Sättigung des gebundenen Pools kann so nahezu ausgeschlossen werden. Die Bilder der Signalintensität S_{sat} wurden dann mit einem Sättigungspuls der Amplitude B_1 und variierenden Offset-Frequenzen aufgenommen. Die Offset-Frequenzen sowie die Sättigungsdauer τ_{sat} wurden bei den verschiedenen Experimenten variiert. Wie in Kapitel 2.3.4 beschrieben, wurde anschließend für jede Offset-Frequenz Δ das Magnetisierungstransferverhältnis gemäß

$$\text{MTR}(\Delta) = 1 - \frac{S_{\text{sat}}(\Delta)}{S_0} \tag{3.9}$$

in jedem Pixel berechnet.

3.3.4 Untersuchung der Orientierungsabhängigkeit von T_2 und MTR

Um die Orientierungsabhängigkeit von T_2 und MTR genauer zu untersuchen, wurden zusätzlich T_2- und MTR-Karten einer axialen Schicht bei verschiedenen Orientierungen relativ zu B_0 untersucht. Abbildung 3.7 zeigt den entsprechenden Versuchsaufbau. Der Meniskus ist in einem Schraubdeckeldöschen in Fluorinert® FC-770 (Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland) eingelegt. Fluorinert ist eine vollständig fluorierte Flüssigkeit und gehört zu den Fluorcarbonen. Diese enthalten perfluorierte Kohlenstoffketten und zeichnen sich durch ihren hydrophoben Charakter aus. Durch das Einlegen in Fluorinert werden die Menisken vor dem Austrocknen geschützt. Da die Resonanzfrequenz des Fluors bei $9,4\,\text{T}$ etwa $30\,\text{MHz}$ von der Protonenresonanzfrequenz entfernt liegt, liefert das Fluorinert keinen Beitrag zum gemessenen MR-Signal. Das Schraubdeckeldöschen wird in einem kreisrunden Loch in einem Block aus Verpackungsschaumstoff platziert. Um dieses Loch herum sind 10 Markierungen für die verschiedenen Orientierungen θ relativ zu $\mathbf{B}_0$ in 10°-Schritten zwischen 0° und 90° angebracht. Ein Strich auf dem Probenbehälter hilft bei der Ausrichtung des Meniskus. In jeder der 10 Orientierungen relativ zu $\mathbf{B}_0$ soll dieselbe Schicht untersucht werden. Diese wird senkrecht zur Längsachse des Meniskus gewählt und soll im Zentrum des Meniskus liegen. Zur korrekten Schichtpositionierung ist an der gewünschten Stelle ein Gummiband angebracht. Bei jedem Winkel wird zunächst eine schnelle Lokalisierungs-Bildgebung durchgeführt. Man erhält dadurch 15 Bilder (jeweils 5 in sagittaler, koronaler und axialer Richtung) anhand derer die Lage des Meniskus im Scanner festgestellt werden kann. Das Gummiband ist in Form von 2 kleinen hellen Punkten darin sichtbar. Die gewünschte Schicht wird dann jedes Mal so gewählt, dass sie durch diese

Gummiband-Punkte verläuft. In dieser Schicht werden dann sowohl T_2- als auch MTR-Karten erstellt. Für die T_2-Karten wurde erneut eine Multi-Spin-Echo-Sequenz mit 16 äquidistanten Echos verwendet.

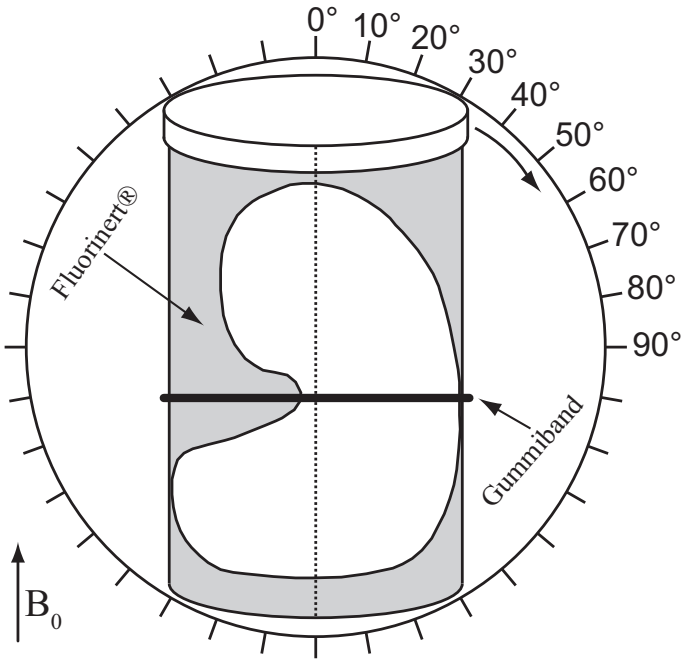


Abbildung 3.7: *Aufbau zur Untersuchung der Orientierungsabhängigkeit von T_2 und MTR. Das Probenröhrchen wird drehbar in einem Block aus Verpackungsschaumstoff platziert, um die Positionierung des Meniskus bei verschiedenen Orientierungen relativ zu $\mathbf{B}_0$ zu gewährleisten. Die Richtung des statischen Magnetfeldes B_0 wird durch den Pfeil angezeigt. Das Gummiband dient zur korrekten Schichtselektion nach der Reorientierung des Meniskus.*

Für die Erstellung der MTR-Karten wurden zwei verschiedene Pulssequenzen jeweils mit vorangeschaltetem MT-Modul verwendet. Zum einen wurden die Bilder wie in Kapitel 3.3.3 beschrieben mit der Turbo-Spin-Echo-Sequenz aufgenommen. Um mehr Signal zu erhalten, wurde eine zweite Sequenz mit kürzerer Echozeit - eine FLASH-Sequenz mit asymmetrischem Echo - verwendet. Dabei wurde vor jeder Anregung erneut gesättigt. In beiden Fällen wurden die MTR-Karten für zwei verschiedene Offset-Frequenzen ($\Delta = 2,1\,\mathrm{kHz}$ und $\Delta = 8,9\,\mathrm{kHz}$) erstellt. Die Sequenzparameter aller verwendeten Sequenzen werden zusammen mit den Ergebnissen in Kapitel 4.1.2 präsentiert. Wie zuvor beschrieben wurden jeweils T_2- und MTR-Karten für jede Orientierung relativ zu $\mathbf{B}_0$ berechnet. Die fertigen Karten wurden schließlich mit Hilfe eines intensitätsbasierten Algorithmus registriert, sodass eine weitere pixelweise Auswertung möglich war.

3.3.5 Messung der Modellparameter des Magnetisierungstransfers

Zur Bestimmung der Modellparameter des 2-Pool-Modells nach Henkelman wurde ebenfalls eine TSE-Sequenz mit vorangeschaltetem MT-Modul verwendet. Die Dauer des Sättigungspul-

ses betrug $\tau_{\text{sat}} = 2,5\,\text{s}$. Es wurde mit fünf verschiedenen Pulsstärken für den Sättigungspuls ($B_1 = 5, 10, 15, 20, 25\,\mu\text{T}$) und 40 verschiedenen Offset-Frequenzen (siehe Tabelle 3.1) gemessen. Die Messungen wurden bei zwei Orientierungen des Meniskus relativ zum statischen Magnetfeld durchgeführt. Einmal wurde der Meniskus parallel zu $\mathbf{B}_0$ ausgerichtet und einmal im magischen Winkel von $\theta_m = 55°$. Bei beiden Orientierungen wurde sowohl eine koronale, als auch eine axiale Schicht verwendet, um die Modellparameter des Magnetisierungstransfers zu bestimmen.

Verwendete Offset-Frequenzen Δ [kHz]				
1	52	1367	4782	16721
2	85	1599	5592	19553
3	139	1870	6539	22865
4	228	2187	7647	26738
7	373	2557	8942	31268
12	611	2990	10456	36564
19	1000	3497	12228	42757
32	1169	4089	14299	50000

Tabelle 3.1: *Verwendete Offset-Frequenzen (in kHz) zur Bestimmung der Modellparameter des 2-Pool-Modells nach Henkelman. Die Frequenzen wurden in 14 Schritten in logarithmisch gleichmäßig verteilten Abständen zwischen 1 und 1000 Hz, sowie in 26 Schritten zwischen 1 und 50 kHz gewählt.*

In jedem Pixel wurde das Verhältnis $\frac{S_{\text{sat}}(\Delta)}{S_0}$ bestimmt und mit Hilfe eines Trust-Region-Verfahrens die Funktion aus Gleichung (2.81) an die Daten angepasst um die Modellparameter R^b, T_2^b, R, $[\frac{RM_0^b}{R^f}]$ und $[\frac{1}{T_2^f R^f}]$ zu bestimmen. Da die Funktion nur sehr schwach von R^b abhängt [Henkelman et al., 2001], wurde dieser Parameter auf $R^b = 1$ festgelegt.

3.4 Mathematische Methoden

In diesem Kapitel werden die Methoden zur mathematischen Auswertung vorgestellt. Zunächst wird die Bildregistrierung kurz erläutert. Anschließend wird erklärt, wie man Rauschen in MR-Bildern abschätzen kann um daraus schließlich die Anpassungsgüte zu bestimmen.

3.4.1 Bildregistrierung

Bei der Untersuchung der Orientierungsabhängigkeit von T_2- und MTR-Karten wurden Bilder der gleichen Schicht aber bei jeweils leicht unterschiedlicher Lage des Meniskus aufgenommen. Das Ziel der Bildregistrierung ist, die Bilder wieder möglichst gut in Übereinstimmung zu bringen, um für jeden Pixel sein Verhalten bei unterschiedlichen Orientierungen beobachten zu können. Bildregistrierungsalgorithmen werden oftmals für spezielle Anwendungen entwickelt (z.B. in der Medizin oder bei Satellitenbildern), bei denen die Art der Bildtransformation sowie die Methode diese zu berechnen variieren. In dieser Arbeit wurde ein flächenbasierter Ansatz gewählt. Die Transformationsmatrix T um ein Objektbild O auf das Referenzbild R

abzubilden, wird dabei aus allen Pixelwerten einer ROI oder des Gesamtbildes berechnet. Dazu wurde eine in MATLAB integrierte Funktion verwendet. Zur Registrierung wird zunächst ein Transformationstyp festgelegt. In dieser Arbeit wurde die rigide Transformation gewählt. Sie lässt sowohl Rotationen als auch Translationen des Objektbildes, allerdings keine Skalierung oder Scherung zu. Dann wird in einem iterativen Prozess die Transformationsmatrix berechnet. Dabei wird zunächst das Objektbild transformiert und anschließend mit dem Referenzbild durch Differenzbildung verglichen. Ist diese Differenz größer ein zuvor festgelegter Schwellenwert, wird dieser Vorgang wiederholt bis der Schwellenwert erreicht ist. Eine genauere Beschreibung von Bildregistrierungsalgorithmen findet man in Zitova und Flusser [2003], eine Übersicht über medizinsche Anwendungen in Hill et al. [2001].

3.4.2 Abschätzung des Rauschens

Wie jedes physikalische Signal enthält auch das MR-Signal einen gewissen Anteil normalverteiltes Rauschen. Um ein MR-Bild zu erhalten wird der Absolutwert des komplexen MR-Signals gebildet. Dadurch werden auch negative Rauschanteile positiv, und das Rauschen folgt einer Rice-Verteilung [Gudbjartsson und Patz, 1995]. Wie stark das Rauschen die Bildqualität beeinflusst, wird in der MR-Bildgebung durch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (*signal-to-noise ratio, SNR*) angegeben. Ist das SNR zu klein, können verschiedene Gewebearten nicht mehr voneinander oder vom Hintergrund unterschieden werden. In dieser Arbeit wird zur Bestimmung des Rauschens eine Methode verwendet, die von der *National Electrical Manufacturers Association* (NEMA) empfohlen wird [NEMA, 2001]. Bei dieser Methode werden zwei gleiche Bilder unter gleichen Bedingungen nacheinander aufgenommen. Aus diesen Bildern wird dann ein Differenzbild berechnet:

$$[\text{Differenzbild}] = [\text{Bild 1}] - [\text{Bild 2}]. \tag{3.10}$$

Innerhalb der interessierenden Region wird dann gemäß

$$\sigma_{\text{diff}} = \sqrt{\frac{\sum\limits_{i,j}(V_{i,j} - \overline{V})^2}{n-1}} \tag{3.11}$$

die Standardabweichung der Intensitäten in diesem Differenzbild bestimmt, wobei $V_{i,j}$ dem Wert des Pixels, $\overline{V}$ dem Mittelwert und n der Anzahl der Pixel in der ROI entspricht. Die ROI wurde dabei über einen Schwellenwert derart bestimmt, dass sie den gesamten Meniskus abdeckt. Das Rauschen im Bild kann schließlich gemäß

$$\sigma_N = \frac{\sigma_{\text{diff}}}{\sqrt{2}} \tag{3.12}$$

berechnet werden. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis ist schließlich als

$$\text{SNR} = \frac{S}{\sigma_N} \tag{3.13}$$

definiert. Das auf diese Art bestimmte Rauschen σ_N wird in dieser Arbeit als Messfehler für die Intensität eines Bildpixels angenommen.

3.4.3 Bestimmung der Anpassungsgüte

Zur Bestimmung der Modellparameter des Magnetisierungstransfers wird die Modellfunktion (Gleichung (2.81)) an die Messwerte angepasst. Da die beobachteten Werte mit einem Messfehler (z.B. aufgrund von Rauschen) behaftet sind, wird die angepasste Funktion nie exakt den Messwerten entsprechen. Um herauszufinden, ob das Modell dennoch geeignet zur Beschreibung der experimentellen Ergebnisse ist, ist es sinnvoll die Anpassungsgüte zu quantifizieren [Press et al., 1992]. Ist die Varianz des Messfehlers (σ^2) der beobachteten Werte (O_i) bekannt, kann man mit Hilfe von

$$\chi^2_{\text{red}} = \frac{1}{\nu} \sum_i \frac{(O_i - E_i)^2}{\sigma^2} \tag{3.14}$$

die Anpassungsgüte abschätzen, wobei E_i dem mit Hilfe des Modells abgeschätzen Wert und ν der Anzahl der Freiheitsgrade entspricht. Durch den Faktor

$$\frac{1}{\nu} = \frac{1}{N - n - 1} \tag{3.15}$$

wird die Anpassungsgüte auf die Anzahl der Datenpunkte N und die Komplexität des Modells (beschrieben durch die Anzahl der Fit-Parameter n) normiert. So ist es möglich, verschiedene Messreihen und verschiedene Modelle zu vergleichen.
Bei der Bestimmung der Modellparameter des Magnetisierungstransfers wurde der Quotient $\frac{S_{\text{sat}}(\Delta)}{S_0}$ in jedem Pixel berechnet. Da sowohl S_{sat} als auch S_0 aufgrund von Rauschen mit den Fehlern σ_{sat} als auch σ_0 behaftet sind, wurde der Fehler des Quotienten σ_{MT} über Gauß'sche Fehlerfortpflanzung berechnet:

$$\sigma_{\text{MT}} = \sqrt{\left(\frac{\sigma_{\text{sat}}}{S_{\text{sat}}}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_0}{S_0}\right)^2} \cdot \frac{S_{\text{sat}}(\Delta)}{S_0} \,. \tag{3.16}$$

Als Faustregel gilt, dass ein $\chi^2_{\text{red}} \approx 1$ einer guten Anpassung im Rahmen der Varianzen der Messwerte entspricht.

4 Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war, herauszufinden ob das Magnetisierungstransferverhältnis einen geeigneten Bildkontrast liefert, der keinen Magic-Angle-Effekt aufweist. Dazu wurden zunächst sowohl T_2-Karten als auch MTR-Karten in einer zentralen koronalen Schicht von fünf verschiedenen Menisken erstellt und verglichen. Zur genaueren Untersuchung der Orientierungsabhängigkeit der transversalen Relaxationszeit sowie des MTRs wurden dann T_2- und MTR-Karten von fünf weiteren Menisken bei verschiedenen Orientierungen relativ zum statischen Magnetfeld $\mathbf{B}_0$ erstellt. Als Anwendungsmodell wurde in vier Menisken mit Hilfe von Kollagenase eine Degeneration erzeugt. Auch hier wurden T_2- und MTR-Karten verglichen. Um schließlich die Gültigkeit des Zwei-Pool-Modells im Meniskus zu überprüfen, wurden für einen Meniskus die Modellparameter des Magnetisierungstransfers bestimmt.

4.1 Vergleich von T_2- und MTR-Karten

Für den Vergleich von T_2- und MTR-Karten wurden zwei Gruppen bestehend aus jeweils fünf Menisken untersucht. In der ersten Gruppe wurde eine koronale Schicht in der zentralen Schicht des Meniskus betrachtet, in der die Kollagenfasern zirkulär verlaufen. In der zweiten Gruppe wurde jeweils dieselbe axiale Schicht bei zehn verschiedenen Orientierungen relativ zum statischen Magnetfeld $\mathbf{B}_0$ abgebildet. Für beide Gruppen wurden sowohl T_2- als auch MTR-Karten der jeweiligen Schicht erstellt. Die Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten zusammengefasst.

4.1.1 Untersuchung einer zentralen koronalen Schicht des Meniskus

Für die Untersuchung der transversalen Relaxationszeit und des MTRs standen fünf Menisken, darunter vier Menisken des linken und ein Meniskus des rechten Kniegelenks, zur Verfügung.

T_2-Karten

Die T_2- Karten wurden wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben mit einer Multi-Spin-Echo-Sequenz aufgenommen. Tabelle 4.1 enthält eine Übersicht über die verwendeten Sequenzparameter. Die Gesamtmessdauer betrug 16 min. In jedem Pixel wurde die Gleichung (3.8) an die Messwerte angepasst. Dies ist beispielhaft für einen Pixel in Abbildung 4.1 dargestellt. Es handelt sich um eine Pixel im zentralen Teil des Meniskus. Die Fehlerbalken sind kleiner als die Abmessung der Markierungspunkte und werden daher nicht dargestellt. Da der erste Messpunkt starke Abweichungen aufwies und häufig sogar niedriger war, als der zweite, wurde er bei der Anpassung nicht berücksichtigt.

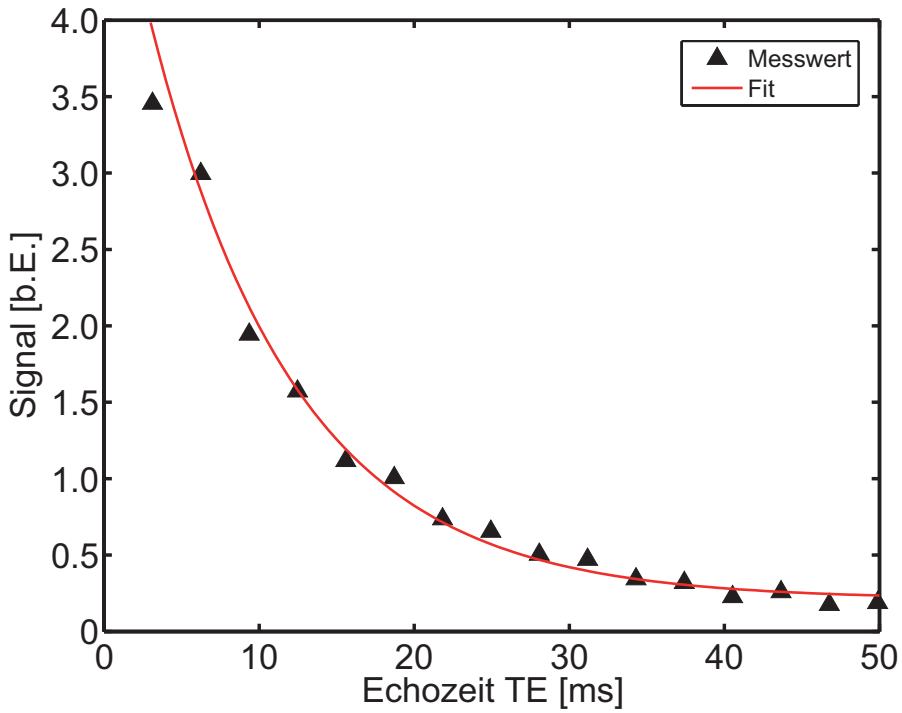


Abbildung 4.1: *Beispielhafter Verlauf des T_2-Zerfalls. Es wurde ein Pixel im zentralen Bereich des Meniskus gewählt. Man sieht, dass die berechnete Kurve die Messwerte gut beschreibt.*

Das Modell beschreibt die Messwerte sehr gut. Man kann annehmen, dass es sich hier tatsächlich um einen monoexponentiellen Zerfall handelt. In den Pixeln im Vorderhorn des Meniskus ist die Anpassung sogar noch besser. Dies ist auch in den folgenden Fehlerkarten sichtbar (vgl. Abb. 4.2).

TR	2,5 s
TE	3,1 ms
FOV	64×64 mm^2
Matrixgröße (MTX)	128×128
Schichtdicke	1 mm
NEX	4

Tabelle 4.1: *Sequenzparameter der Multi-Spin-Echo-Sequenz zur Erstellung von T_2-Karten einer koronalen Schicht.*

Abbildung 4.2 zeigt exemplarisch die T_2-Karte für einen Meniskus. Außerdem sind noch eine Karte des Fit-Parameters S_0 sowie Karten der relativen Fehler der beiden Parameter zu sehen. Die relativen Fehler wurden gemäß

$$\delta_{T_2,\mathrm{rel}}(x,y) = \frac{\mathrm{KI}_{95}(x,y)}{2 \cdot T_2(x,y)} \tag{4.1}$$

aus den 95 %-Konfidenzintervallen (KI_{95}) des Fits berechnet, wobei x, y die Koordinaten des

jeweiligen Pixels beschreiben. Die T_2-Karten zeigen eine Variation der transversalen Relaxationszeit über den Meniskus. Die transversale Relaxationszeit ist im Zentrum des Meniskus am kürzesten. Sowohl im Vorder- als auch im Hinterhorn des Meniskus kann man einen Anstieg der Relaxationszeit erkennen. Darüberhinaus findet man sowohl am inneren als auch am äußeren Rand der Menisken stark erhöhte T_2-Werte ($T_2 > 20$ms).

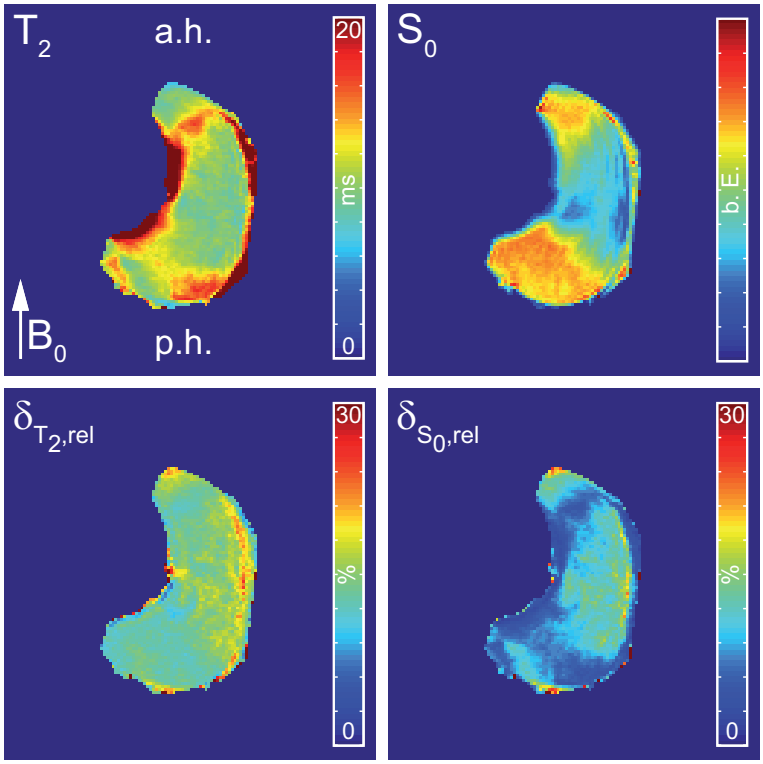


Abbildung 4.2: *T_2- und S_0-Karten, sowie ihre jeweiligen Fehler $\delta(T_2)$ und $\delta(S_0)$ für einen Meniskus exemplarisch. T_2 ist im zentralen Bereich des Meniskus kurz und steigt im Vorder- (a.h.) und Hinterhorn (p.h.) an. S_0 ist im Vorder- und Hinterhorn höher als im zentralen Bereich. Für beide Parameter ist die Ungenauigkeit im zentralen Bereich am größten. Der Pfeil zeigt die Richtung des statischen Magnetfeldes $\mathbf{B}_0$ an.*

Die Fehlerkarte $\delta_{T_2,\mathrm{rel}}$ zeigt, dass die T_2-Werte im zentralen Bereich des Meniskus einer größeren Ungenauigkeit unterliegen als im Vorder- und Hinterhorn. Die S_0-Karte stellt das Anfangssignal zu Beginn der Messung dar. Es ist im Vorder- und Hinterhorn höher als im zentralen Bereich des Meniskus. Auch hier ist die Ungenauigkeit im zentralen Bereich des Meniskus größer. Eine Übersicht über die T_2-Karten aller fünf Menisken sind in Abbildung 4.6 (linke Spalte) dargestellt.

Zur genaueren Quantifizierung der transversalen Relaxationszeit wurden für jeden Meniskus die T_2-Werte über die eingezeichneten interessierenden Bereiche (*region of interest*, ROI) gemittelt. Tabelle 4.2 enthält eine Übersicht über die gemittelten T_2-Werte aller fünf Menisken. Die mittlere Relaxationszeit ist bei allen fünf Menisken im zentralen Bereich am kürzesten. Sie beträgt hier etwa 7-10 ms. Im Vorderhorn des Meniskus sind die T_2-Zeiten erhöht. Sie liegen hier bei etwa 13-15 ms. In Meniskus 3 ist T_2 in beiden Regionen am kürzesten.

	T_2 [ms]	
	zentral	Vorderhorn
Meniskus 1	$9,62 \pm 0,05$	$14,97 \pm 0,13$
Meniskus 2	$8,73 \pm 0,06$	$14,06 \pm 0,07$
Meniskus 3	$7,05 \pm 0,06$	$13,05 \pm 0,13$
Meniskus 4	$8,00 \pm 0,07$	$15,65 \pm 0,17$
Meniskus 5	$8,16 \pm 0,06$	$14,95 \pm 0,10$

Tabelle 4.2: *Übersicht über die gemittelten T_2-Werte [in ms] für alle fünf Menisken. Die gewählten ROIs lagen im zentralen Teil des Meniskus sowie im Vorderhorn (Vgl. Abb. 4.6).*

MTR-Karten

Die MTR-Karten für diese fünf Menisken wurden wie in Kapitel 3.3.3 beschrieben mit einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit vorgeschaltetem MT-Modul aufgenommen. Die Sequenzparameter sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst.

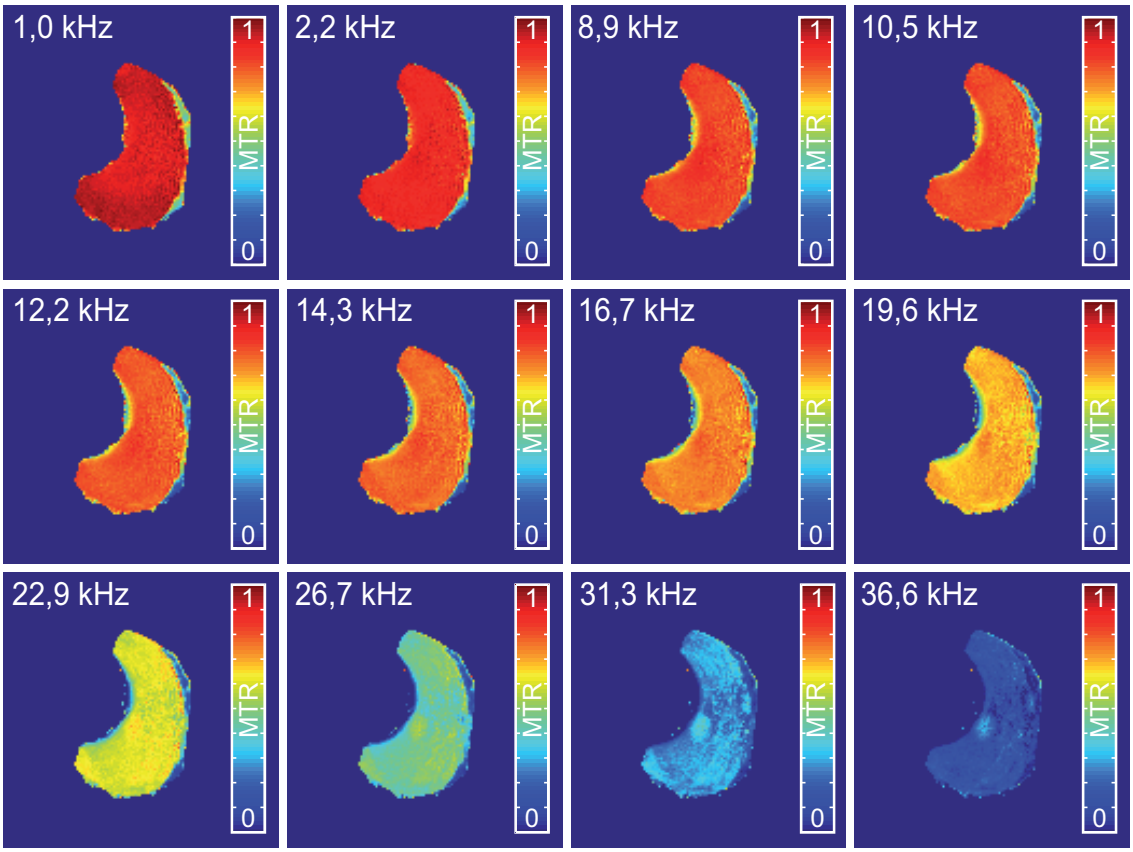


Abbildung 4.3: *MTR-Karten bei 12 der 26 Offset-Frequenzen für einen Meniskus. Die MTR-Karten weisen keine systematischen lokalen Variationen auf. Lediglich bei hohen Offset-Frequenzen sind die Karten nicht homogen. An den Rändern des Meniskus lassen sich verringerte MTR-Werte feststellen. Da die Karten bei niedrigen Offset-Frequenz ($\Delta < 8,9$ kHz) sich sehr ähneln, wurde auf ihre Darstellung verzichtet.*

Für die Sättigung wurde ein Puls der Länge $\tau_{\text{sat}} = 5\,\text{s}$ und der Amplitude $B_1 = 10\,\mu\text{T}$ bei 26 verschiedenen Offset-Frequenzen verwendet. Dabei wurden die Frequenzen in logarithmisch gleichmäßigen Abständen zwischen 1 und 50 kHz gewählt. Dadurch ergibt sich eine Gesamtmesszeit von TA = 63 min 42 s. Abbildung 4.3 zeigt 12 der 26 erstellen MTR-Karten exemplarisch für einen Meniskus.

TR	7 s
TE	2,4 ms
Turbofaktor	6
FOV	64×64 mm^2
MTX	128×128
Schichtdicke	1 mm
Messzeit pro Einzelbild	2 min 27 s

Tabelle 4.3: *Sequenzparameter der Turbo-Spin-Echo-Sequenz zur Erstellung von MTR-Karten einer koronalen Schicht.*

In den MTR-Karten sind keine lokalen Variationen, die den Variationen der T_2-Werte entsprechen, zu erkennen. Die MTR-Werte sind innerhalb der betrachteten Schicht homogen. Lediglich am äußeren Rand des Meniskus weichen die MTR-Werte stark von denen des restlichen Meniskus ab. Ab einer Offset-Frequenz von $\Delta = 6,5\,\text{kHz}$ sind auch am inneren Rand solche Abweichungen zu erkennen. Bei hohen Offset-Frequenzen nimmt die Homogenität der MTR-Karten ab, und die MTR-Werte sind sehr niedrig.

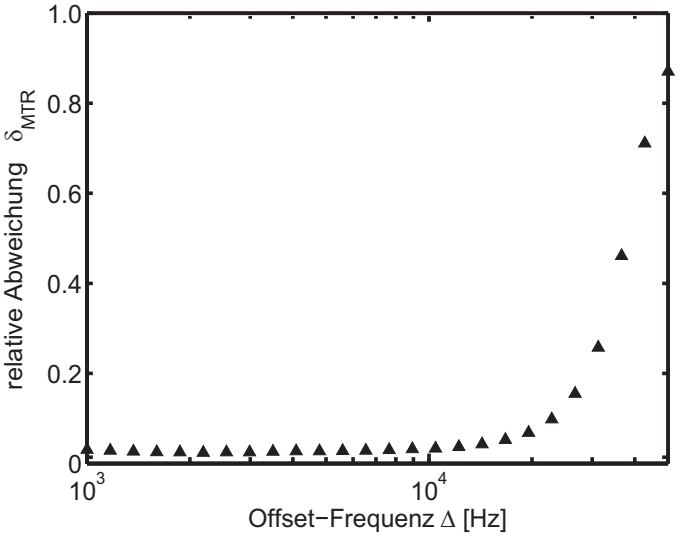


Abbildung 4.4: *Relative Abweichung δ_{MTR} als Maß für die Homogenität der MTR-Karten. Die relative Abweichung δ_{MTR} ist bei kleinen Offset-Frequenzen niedrig ($\delta_{MTR} < 5\,\%$), die MTR-Karten sind hier sehr homogen. Bei hohen Frequenzen steigt die Abweichung stark an. Bei diesen Frequenzen sind die MTR-Karten nicht homogen.*

Um ein Maß für die Homogenität der MTR-Werte zu erhalten wurden der Mittelwert $\overline{\text{MTR}}$ und die Standardabweichung σ_{MTR} für jede Offset-Frequenz bestimmt. Der Meniskus wurde per Hand derart segmentiert, dass die abweichenden MTR-Werte an den Rändern des Meniskus nicht berücksichtigt wurden. Die relative Abweichung

$$\delta_{\text{MTR}} = \frac{\sigma_{\text{MTR}}}{\overline{\text{MTR}}} \tag{4.2}$$

gibt an, wie stark die MTR-Werte innerhalb der Schicht relativ zum Mittelwert $\overline{\text{MTR}}$ schwan-

ken, und bildet damit ein Maß für die Homogenität der Schicht. Sie ist für einen Meniskus exemplarisch in Abbildung 4.4 dargestellt. Bis zu einer Frequenz von $\Delta = 19,6\,\text{kHz}$ ist die relative Abweichung konstant, das heißt, die MTR-Karten sind alle vergleichbar homogen. Bei höheren Offset-Frequenzen nimmt die Abweichung schnell zu.
Um herauszufinden, ob es Unterschiede zwischen den MTR-Werten im Bereich des Vorderhorns und dem zentralen Teil des Meniskus gibt, die mit bloßem Auge nicht sichtbar sind, wurden in diesen Bereichen die MTR-Werte gemittelt[1] und für alle Offset-Frequenzen verglichen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.5 für einen Meniskus dargestellt.

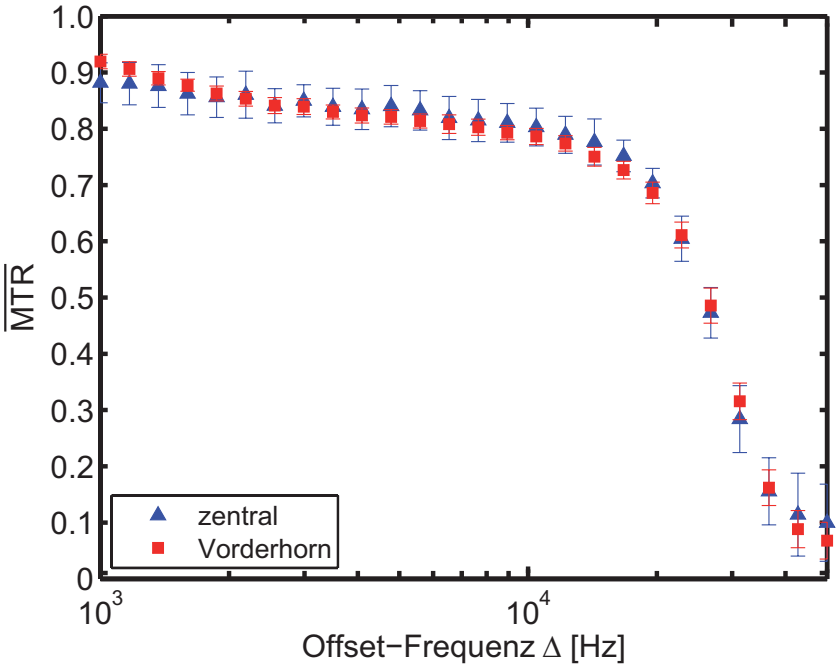


Abbildung 4.5: *Mittelwerte $\overline{MTR}$ der MTR-Werte der eingezeichneten ROIs im Vorderhorn und zentralen Teil des Meniskus in Abhängigkeit von der Offset-Frequenz Δ. Es sind keine Unterschiede zwischen den beiden ROIs erkennbar. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung innerhalb der ROIs.*

Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung der MTR-Werte innerhalb der entsprechenden ROI an. Die gemittelten MTR-Werte der beiden ROIs unterscheiden sich nur für Offset-Frequenzen $\Delta > 19,6\,\text{kHz}$ voneinander. Es wurde allerdings bereits festgestellt, dass für diese Offset-Frequenzen die Mittelung eine große Standardabweichung beinhaltet.
Zum besseren Vergleich von T_2- und MTR-Karten sind diese in Abbildung 4.6 für alle fünf Menisken zusammengefasst. Die MTR-Karten wurden mit einem Sättigungspuls der Offset-Frequenz $\Delta = 8,9\,\text{kHz}$ erstellt. Im Gegensatz zu den T_2-Karten können bei den MTR keine lokalen Variationen im Meniskus festgestellt werden.

[1] Zur Mittelung wurden die gleichen ROIs benutzt, wie bei der Bestimmung der mittleren transversalen Relaxationszeit.

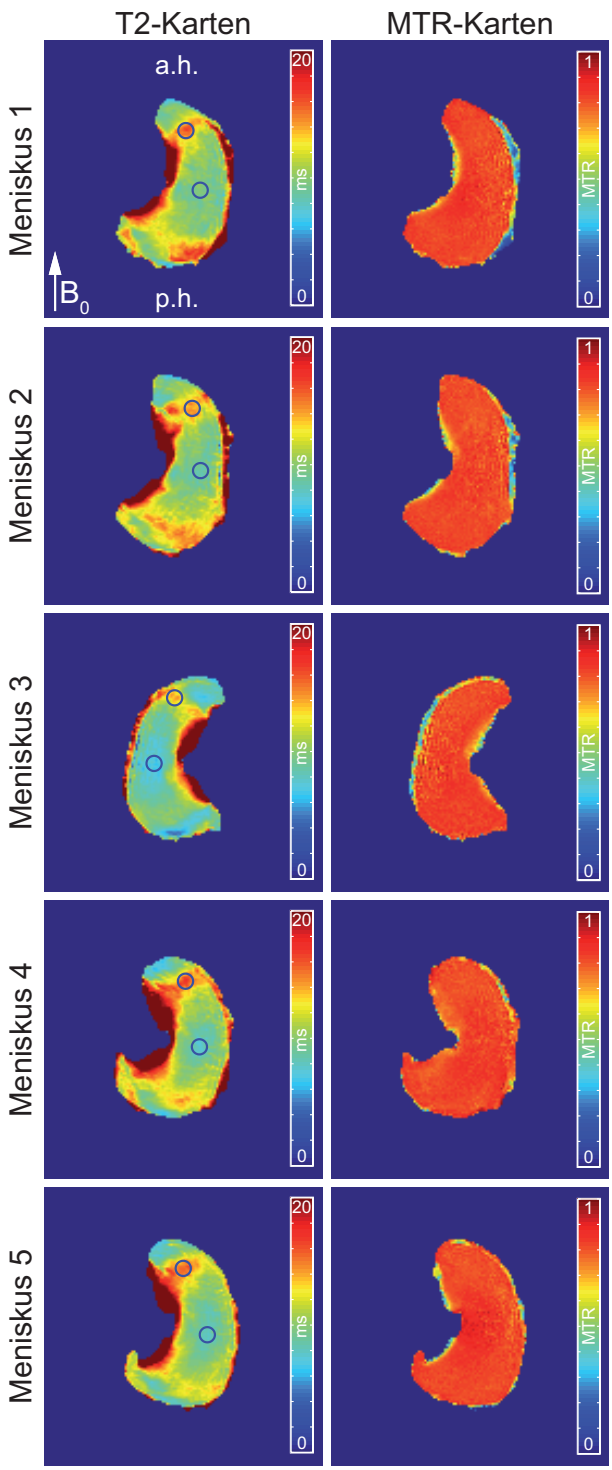


Abbildung 4.6: *T_2-Karten (linke Spalte) und MTR-Karten (rechte Spalte) der jeweils gleichen koronalen Schicht von fünf verschiedenen Menisken. Die MTR-Karten wurden mit einem Sättigungspuls mit der Offset-Frequenz $\Delta = 8,9\,kHz$ aufgenommen. Die T_2-Werte im Meniskus sind nicht homogen. In Vorder- und Hinterhorn sind erhöhte T_2-Werte erkennbar. Im Gegensatz dazu weisen die MTR-Werte keine ortsabhängigen Variationen auf.*

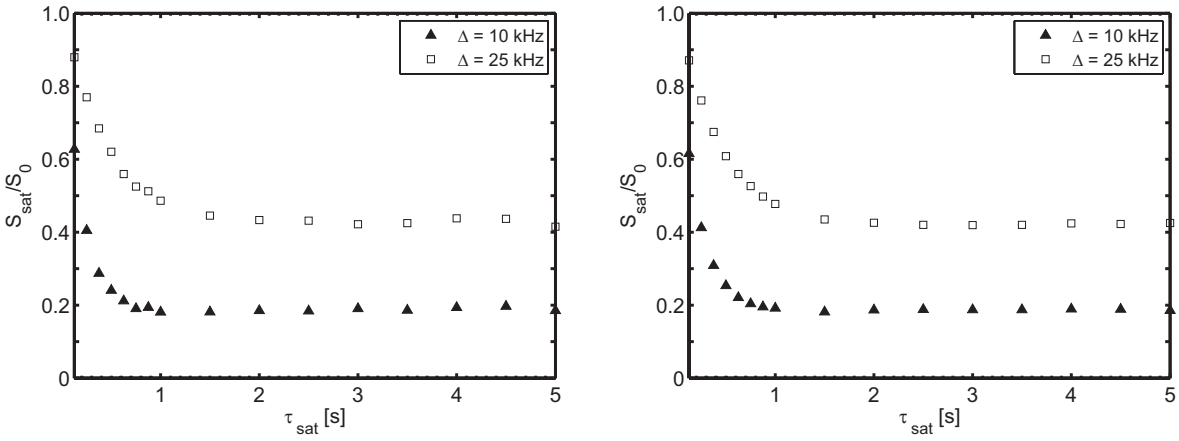
Bestimmung der minimalen Sättigungspulslänge

Um die Messzeit zu verkürzen wurde die minimal notwendige Sättigungsdauer bestimmt, mit welcher der Gleichgewichtszustand erreicht werden kann. Dazu wurde mit eine TSE-Sequenz zunächst ein Bild ohne Sättigungspuls und dann 16 Bilder mit unterschiedlicher Sättigungsdauer τ_{sat} aufgenommen. Die Pulslänge des Sättigungspulses wurde in Schritten von $\Delta\tau_{\text{sat}} = 125\,\text{ms}$ zwischen $125\,\text{ms}$ und $1\,\text{s}$ variiert, sowie in Schritten von $\Delta\tau_{\text{sat}} = 500\,\text{ms}$

zwischen 1 s und 5 s. Es wurde ein Sättigungspuls mit einer Amplitude von $B_1 = 10\,\mu$T und zwei Offset-Frequenzen von $\Delta = 10$ kHz und $\Delta = 25$ kHz gewählt. Mit diesen Bildern wurde pixelweise das Verhältnis V

$$\mathrm{V}(\tau_{\mathrm{sat}}) = \frac{S_{\mathrm{sat}}(\tau_{\mathrm{sat}})}{S_0} \tag{4.3}$$

für jede Sättigungsdauer bestimmt. $S_{\mathrm{sat}}(\tau_{\mathrm{sat}})$ entspricht dabei der Signalintensität des gesättigten Bildes, S_0 der Signalintensität des Bildes ohne Sättigungspuls.
Zur Auswertung wurden zwei ROIs wie zuvor in das Zentrum des Meniskus sowie in das Vorderhorn gelegt. Abbildung 4.7 zeigt das gemittelte Verhältnis $\overline{\mathrm{V}}$ in Abhängigkeit von der Sättigungsdauer τ_{sat} für diese beiden ROIs.



(a) ROI im zentralen Bereich des Meniskus.

(b) ROI im Vorderhorn des Meniskus.

Abbildung 4.7: *Gemitteltes Verhältnis $\overline{V}$ in Abhängigkeit von der Sättigungsdauer τ_{sat} für zwei verschiedene ROIs im Meniskus. Es wurde ein Sättigungspuls mit einer Amplitude von $B_1 = 10\,\mu T$ und zwei Offset-Frequenzen von $\Delta = 10\,kHz$ und $\Delta = 25\,kHz$ verwendet. Ab einer Sättigungsdauer von $\tau_{sat} = 1,5\,s$ ist eine konstante Sättigung erreicht. In beiden ROIs ist das Verhältnis V zu einer gegebenen Offset-Frequenz konstant. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Sättigung im Meniskus nicht ortsabhängig ist.*

Je größer die Offset-Frequenz ist, desto geringer ist der Anteil der gesättigten Magnetisierung. Ab einer Sättigungsdauer von $\tau_{\mathrm{sat}} = 1,5$ s stellt sich unabhängig von der Offset-Frequenz ein Gleichgewichtszustand ein. Der Grad der Sättigung ist dann unabhängig von der Länge des Sättigungspulses und es lassen sich keine Unterschiede zwischen den beiden ROIs erkennen. Bei beiden ROIs wird bei einer Offset-Frequenz von $\Delta = 10$ kHz das Verhältnis $\overline{\mathrm{V}} \approx 0,43$ erreicht. Bei $\Delta = 25$ kHz beträgt das Verhältnis in beiden ROIs $\overline{\mathrm{V}} \approx 0,19$. Die Sättigung ist also überall im Meniskus gleich. Um sicherzustellen, dass der Gleichgewichtszustand erreicht ist, wurde in allen folgenden Messungen eine Sättigungsdauer von $\tau_{\mathrm{sat}} = 2,5$ s gewählt.

4.1.2 Untersuchung einer zentralen axialen Schicht des Meniskus

Um die Orientierungsabhängigkeit der T_2- und MTR-Werte genauer zu erfassen, wurde wie in Kapitel 3.3.4 beschrieben eine axiale Schicht bei verschiedenen Orientierungen relativ zu

$\mathbf{B}_0$ untersucht. Die axiale Schicht wurde im zentralen Bereich des Meniskus senkrecht zur Längsachse gewählt, sodass die Kollagenfasern annähernd senkrecht zu der Schicht verlaufen. Da der Winkel θ den Winkel zwischen der Längsachse des Meniskus und dem $\mathbf{B}_0$-Feld beschreibt, kann man also davon ausgehen, dass in der gewählten Schicht auch die Kollagenfasern in genau diesem Winkel zum statischen Feld verlaufen. Durch das Drehen des Meniskus kann also die reine Orientierungsabhängigkeit der Schicht untersucht werden, da die Einflüsse von evtl.. vorhandenen Unterschieden in der Zusammensetzung des Meniskus bei jeder Orientierung dieselben wären. Bei jeder Orientierung des Meniskus wurden sowohl T_2- als auch MTR-Karten bestimmt.

T_2-Karten

Für die Aufnahme der T_2-Karten wurde erneut eine Multi-Spin-Echo-Sequenz verwendet. Das Field-Of-View betrug 32×32 mm^2. Ebenso wurde die Matrixgröße verringert (MTX $= 64 \times 64$), sodass die Bilder die gleiche Auflösung haben wie die koronalen Karten. Die übrigen Parameter wurden nicht verändert. Die Gesamtmesszeit betrug 8 min. Insgesamt wurden fünf Menisken, davon 4 Menisken des linken und ein Meniskus des rechten Beins, untersucht. Abbildung 4.8 zeigt die registrierten T_2-Karten bei 10 Orientierungen relativ zu $\mathbf{B}_0$ für einen Meniskus exemplarisch.

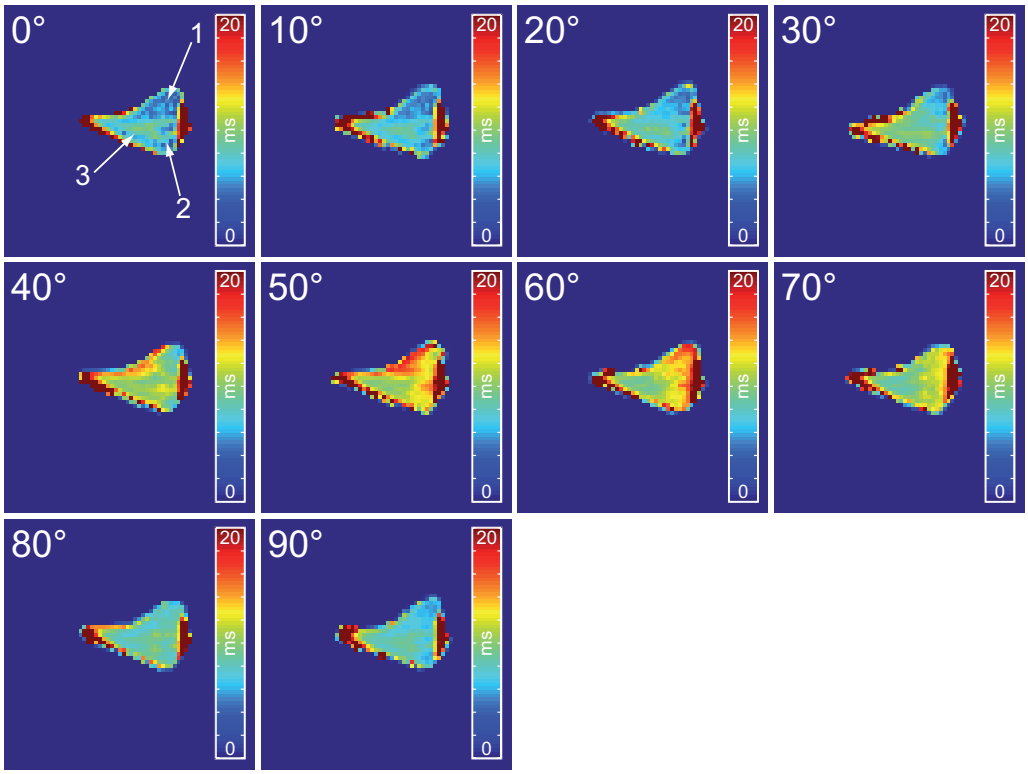


Abbildung 4.8: *T_2-Karten bei zehn Orientierungen relativ zu $\mathbf{B}_0$. Die transversale Relaxationszeit nimmt bis zu einem Winkel von $\theta = 60°$ zu, bei größeren Winkeln nimmt T_2 wieder ab. Auf die drei markierten Pixel wird in weiteren Verlauf der Ergebnisse eingegangen.*

Man erkennt, dass auch in der axialen Schicht die T_2-Werte innerhalb der Schicht variieren. Betrachtet man die Abhängigkeit der transversalen Relaxationszeit von der Orientierung des Meniskus sieht man, dass bei kleinen Winkeln θ die transversale Relaxationszeit kurz ist und mit steigendem Winkel zunimmt. Tabelle 4.4 enthält die gemittelten T_2-Werte innerhalb der Schicht bei den 10 verschiedenen Orientierungen für alle fünf Menisken. Da an den Rändern des Meniskus erhöhte T_2-Werte sichtbar sind, wurden die Pixel am Rand bei der Mittelwertbildung nicht berücksichtigt. Zunächst nimmt die Relaxationszeit mit steigendem Winkel zu. Ab einem Winkel $\theta_{\max}$ kann man beobachten, dass T_2 mit steigendem Winkel wieder kürzer wird. Bei vier der betrachteten Menisken beträgt $\theta_{\max} = 50°$, wohingegen für einen Meniskus der Maximalwert bei $\theta_{\max} = 60°$ zu finden ist.

θ [°]	T_2 [ms]				
	Meniskus 6	Meniskus 7	Meniskus 8	Meniskus 9	Meniskus 10
0	$6{,}80 \pm 0{,}15$	$7{,}03 \pm 0{,}11$	$6{,}65 \pm 0{,}10$	$6{,}70 \pm 0{,}09$	$6{,}27 \pm 0{,}07$
10	$6{,}76 \pm 0{,}12$	$7{,}08 \pm 0{,}09$	$6{,}57 \pm 0{,}09$	$6{,}77 \pm 0{,}06$	$6{,}50 \pm 0{,}06$
20	$7{,}35 \pm 0{,}12$	$7{,}35 \pm 0{,}09$	$6{,}74 \pm 0{,}09$	$6{,}88 \pm 0{,}07$	$6{,}96 \pm 0{,}06$
30	$8{,}55 \pm 0{,}12$	$8{,}75 \pm 0{,}12$	$7{,}46 \pm 0{,}10$	$7{,}37 \pm 0{,}09$	$7{,}81 \pm 0{,}07$
40	$10{,}53 \pm 0{,}11$	$9{,}77 \pm 0{,}13$	$9{,}08 \pm 0{,}07$	$8{,}65 \pm 0{,}10$	$8{,}72 \pm 0{,}08$
50	$12{,}23 \pm 0{,}16$	$10{,}20 \pm 0{,}09$	$9{,}67 \pm 0{,}08$	$9{,}84 \pm 0{,}09$	$9{,}35 \pm 0{,}09$
60	$11{,}85 \pm 0{,}17$	$9{,}35 \pm 0{,}07$	$9{,}52 \pm 0{,}09$	$10{,}66 \pm 0{,}08$	$9{,}30 \pm 0{,}10$
70	$10{,}55 \pm 0{,}13$	$8{,}45 \pm 0{,}08$	$8{,}99 \pm 0{,}09$	$10{,}65 \pm 0{,}08$	$8{,}42 \pm 0{,}09$
80	$8{,}54 \pm 0{,}07$	$7{,}41 \pm 0{,}09$	$8{,}03 \pm 0{,}07$	$9{,}13 \pm 0{,}07$	$7{,}04 \pm 0{,}09$
90	$7{,}79 \pm 0{,}08$	$6{,}75 \pm 0{,}09$	$7{,}24 \pm 0{,}08$	$7{,}44 \pm 0{,}07$	$6{,}57 \pm 0{,}08$

Tabelle 4.4: *Gemittelte transversale Relaxationszeit innerhalb jeder Schicht bei den zehn verschiedenen Orientierungen für die fünf untersuchten Winkel.*

In Abbildung 4.9 ist die Abhängigkeit der transversalen Relaxationszeit von der Orientierung für Meniskus 6 graphisch dargestellt.

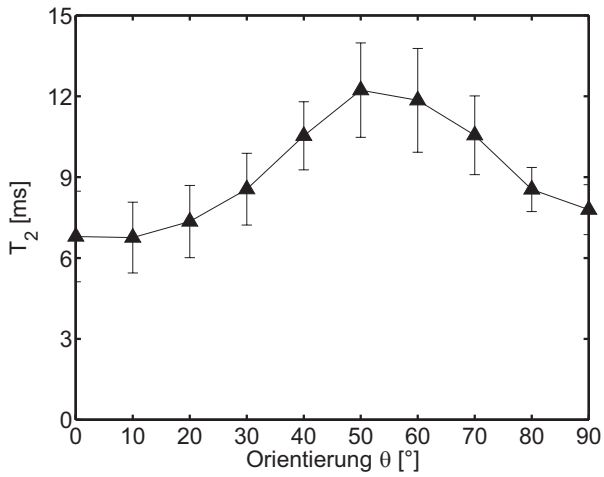


Abbildung 4.9: *T_2-Verlauf in Abhängigkeit von der Orientierung θ für Meniskus 6. Die transversale Relaxationszeit ist bei $\theta_{max} = 50°$ maximal. Das Minimum wird bei $\theta_{max} = 0°$ erreicht. Da die Fehler der Mittelwerte sehr klein sind, wurde die Standardabweichung als Fehlerbalken aufgetragen.*

Die Orientierungsabhängigkeit ist deutlich zu erkennen. T_2 ist bei $\theta_{\max} = 0°$ minimal und erreicht ein Maximum bei $\theta_{\max} = 50°$. Mit einer weiteren Steigerung des Winkels nimmt T_2 ab, allerdings wird bei $\theta_{\max} = 90°$ nicht der Ausgangswert erreicht.

Abbildung 4.10 zeigt eine Übersicht über die relativen Fehler der abgeschätzten T_2-Werte für jede der 10 Orientierungen. Die relativen Fehler wurden dabei mit Hilfe von Gleichung (4.1) berechnet. Man sieht, dass besonders bei kleinen Winkeln $\theta < 30°$ die Ungenauigkeit für T_2 in einigen Bereichen recht groß ist. Sie liegt hier teilweise über $\delta_{T_2,\mathrm{rel}} > 25\,\%$. Mit steigendem Winkel nimmt die Ungenauigkeit ab. Bei einem Winkel von $\theta = 50°$ liegt der Fehler bei $\delta_{T_2,\mathrm{rel}} < 15\,\%$.

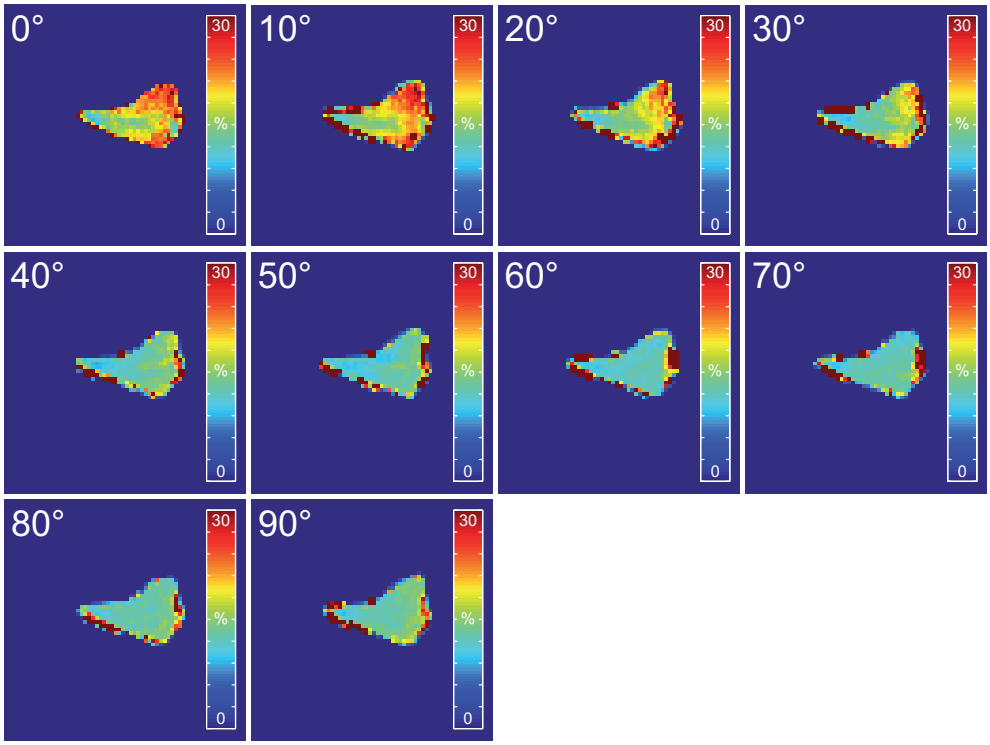


Abbildung 4.10: *Fehlerkarten $\delta_{T_2,\mathrm{rel}}$ bei zehn Orientierungen relativ zu $\mathbf{B}_0$ für einen Meniskus exemplarisch. Besonders bei kleinen Winkeln $\theta < 30°$ ist die Ungenauigkeit groß ($\delta_{T_2,\mathrm{rel}} > 25\,\%$). Mit steigendem Winkel nimmt die Genauigkeit zu.*

In Abbildung 4.11 sind die S_0-Karten und die zugehörigen Fehlerkarten $\delta_{S_0,\mathrm{rel}}$ bei $\theta = 0°$ und $\theta = 50°$ dargestellt. Man sieht, dass die Anfangsmagnetisierung S_0 für $\theta = 0°$ geringer ist als für $\theta = 50°$. Die Ungenauigkeit der bestimmten S_0-Werte ist für $\theta = 0°$ größer als für $\theta = 50°$. Aufgrund der kurzen Relaxationszeit ist bei kleinen Winkeln θ schon ein erheblicher Teil des Signals relaxiert, bevor die Datenaufnahme beginnt, sodass ein niedrigeres Anfangssignal S_0 gemessen wird. Wegen des schlechteren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses nimmt die Genauigkeit des Fits ab, was zu größeren Fehlern in den berechneten Parametern führt. Besonders im oberen und unteren Bereich des Meniskus erhält man einen relativen Fehler von $\delta_{S_0,\mathrm{rel}} > 20\,\%$. Im Gegensatz dazu erhält man bei $\theta = 50°$ einen relativen Fehler von etwa $\delta_{S_0,\mathrm{rel}} \approx 4\,\%$.
Die Abhängigkeit der transversalen Magnetisierung von der Orientierung des Meniskus ist nicht in jedem Pixel dieselbe. Abbildung 4.12 zeigt für drei beispielhafte Pixel den Verlauf von T_2 in Abhängigkeit von der Orientierung θ. Die Lage der verwendeten Pixel ist in Abbildung 4.8 markiert.

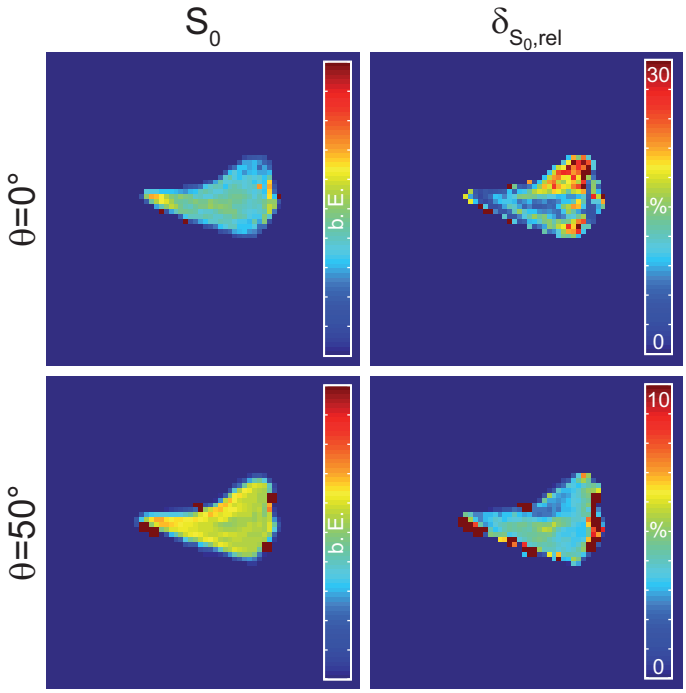


Abbildung 4.11: *S_0-Karten (links) und die zugehörigen Fehlerkarten $\delta_{S_0,rel}$ (rechts) bei $\theta = 0°$ (oben) und $\theta = 50°$ (unten) für einen Meniskus exemplarisch. Die Anfangsmagnetisierung S_0 ist geringer, wenn der Meniskus parallel zum statischen Magnetfeld ausgerichtet ist. Die Ungenauigkeit nimmt mit steigendem Winkel ab.*

Für die Pixel 1 und 2 kann man ein man einen maximalen T_2-Wert bei $\theta = 60°$ erkennen. In Pixel 3 ist die transversale Relaxationszeit bei $\theta = 40°$ maximal. In Pixel 1 ist die Variation der transversalen Relaxationszeit mit dem Winkel am stärksten. Sie reicht hier von einem Minimum von $T_{2,\min^1} = 5,2\,\text{ms}$ zu einem Maximum von $T_{2,\max^1} = 14,1\,\text{ms}$. In Pixel 2 variiert sie zwischen $T_{2,\min^2} = 6,5\,\text{ms}$ und $T_{2,\max^2} = 12,7\,\text{ms}$. In Pixel 3 ist die Variation der T_2-Werte am geringsten. Das Minimum liegt hier bei $T_{2,\min^3} = 7,5\,\text{ms}$, das Maximum bei $T_{2,\max^3} = 10,6\,\text{ms}$.

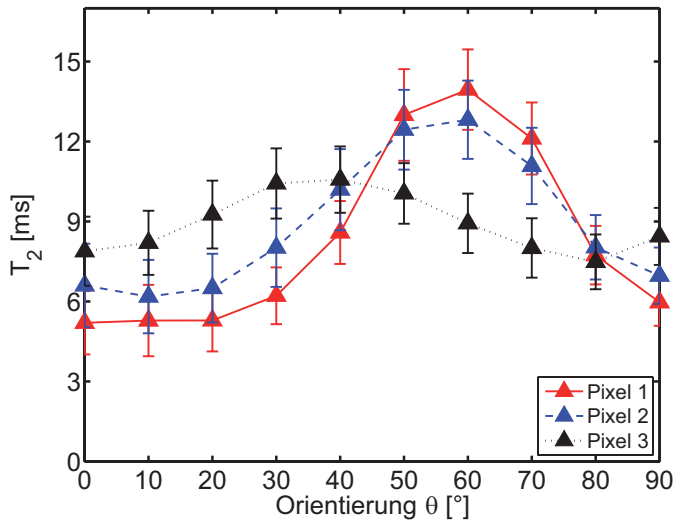


Abbildung 4.12: *T_2-Verlauf in Abhängigkeit von der Orientierung θ für drei beispielhafte Pixel. Für zwei der Pixel ist T_2 bei $\theta = 60°$ maximal. Im dritten Pixel kann man ein Maximum bei $\theta = 40°$ feststellen.*

Für alle fünf untersuchten Menisken wurde in jedem Pixel der Winkel $\theta_{\max}$ bestimmt, bei dem die transversale Relaxationszeit T_2 maximal wird und als Karte aufgetragen (vgl. Abb. 4.13). Dabei wurden wie zuvor die Randpixel nicht berücksichtigt. Bei den Menisken 6–8 und bei Meniskus 10 wurde das Maximum in dem größten Teil der Pixel entweder bei $\theta = 50°$

(grüne Pixel) oder bei $\theta = 60°$ (gelbe Pixel) gefunden. Diese Ergebnisse stimmen recht gut mit der Erwartung eines Maximums bei $\theta_m = 54,7°$ überein. Die Winkelverteilung scheint einer Systematik zu folgen. Für die Menisken 6–8 ist der Winkel in der Spitze des Meniskus (das entspricht dem inneren Rand in einem koronalen Schnitt) klein ($\theta_{\max} \approx 40°$). Über die Mitte des Meniskus ($\theta_{\max} \approx 50°$) hin zum äußeren Rand nimmt der Winkel zu ($\theta_{\max} \approx 60°$). Bei Meniskus 9 ist der Verlauf ähnlich. In der Spitze ist T_2 bei kleineren Winkel maximal als am äußeren Rand. Die Winkel, bei denen T_2 maximal wird sind aber generell größer als bei den Menisken 6–8. Bei Meniskus 10 kann man ein anderes Verhalten feststellen. Der Winkel, bei dem die maximale transversale Relaxationszeit auftritt ist hier am oberen äußeren Rand am kleinsten und nimmt dann zur Spitze des Meniskus hin zu.

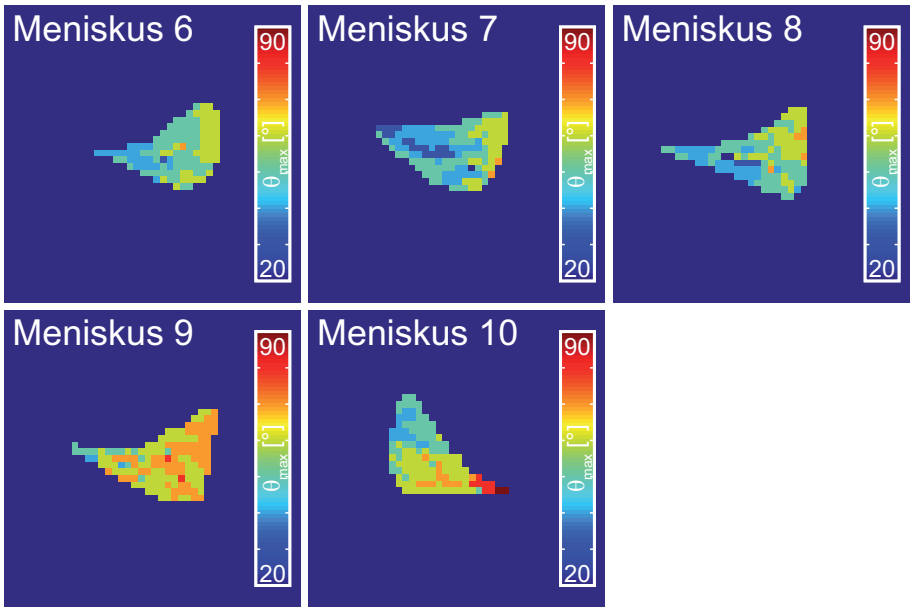


Abbildung 4.13: *θ_{max}-Karten der fünf untersuchten Menisken. θ_{max} gibt an, bei welchem Winkel θ die transversale Relaxationszeit maximal wird.*

MTR-Karten

Bei der Untersuchung der Orientierungsabhängigkeit der MTR-Karten werden zwei verschiedene Bildgebungssequenzen verglichen. Die Bilder wurden dafür sowohl mit einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz, als auch mit einer FLASH-Sequenz aufgenommen. Die entsprechenden Sequenzparameter sind in Tabelle 4.5 zusammengefasst.

Abbildung 4.14 zeigt eine Übersicht der registrierten MTR-Karten exemplarisch für Meniskus 6, die mit der TSE-Sequenz gemessen wurden, bei allen zehn Orientierungen und für zwei Offset-Frequenzen ($\Delta = 2,2\,\text{kHz}$ und $\Delta = 8,9\,\text{kHz}$). Man sieht, dass die MTR-Karten unabhängig von der Positionierung des Meniskus sehr homogen sind. Für die Offset-Frequenz $\Delta = 8,9\,\text{kHz}$ erhält man etwas niedrigere MTR-Werte als für die Offset-Frequenz $\Delta = 2,2\,\text{kHz}$. Ab einem Winkel von $\theta = 10°$ kann man am Rand des Meniskus abweichende MTR-Werte erkennen. Diese Abweichungen bilden einen Rand, um den gesamten Meniskus, der etwa 1-2

B_1	10 μT
τ_{sat}	2,5 s
TR	2,6 s
TE	1,6 ms
Turbofaktor	4
FOV	32×32 mm^2
MTX	64×64
Schichtdicke	1 mm
N_{acq}	2
Messzeit pro Einzelbild	1 min 24 s

(a) Sequenzparameter der TSE-Sequenz

B_1	10 μT
τ_{sat}	2,5 s
TR	2,6 s
TE	0,7 ms
Asymmetriefaktor	0,75
FOV	32×32 mm^2
MTX	64×64
Schichtdicke	1 mm
N_{acq}	1
Messzeit pro Einzelbild	2 min 47 s

(b) Sequenzparameter der FLASH-Sequenz

Tabelle 4.5: *Sequenzparameter zur Erstellung von MTR-Karten in einer axialen Schicht.*

Pixel breit ist. Zum Vergleich sind in Abbildung 4.15 die registrierten MTR-Karten dargestellt, die mit der FLASH-Sequenz gemessen wurden. Diese MTR-Karten sind nicht vollständig homogen. Darüber hinaus kann man eine Veränderung der MTR-Karten mit der Orientierung des Meniskus wahrnehmen. Vor allem bei der Offset-Frequenz $\Delta = 2,2\,\text{kHz}$ nimmt der MTR-Wert mit steigendem Winkel θ ab. Bei $\Delta = 8,9\,\text{kHz}$ sind die MTR-Karten für alle Orientierungen recht ähnlich. Für $\theta = 0°$ kann man jedoch höhere MTR-Werte erkennen als für die übrigen Winkel. Ab $\theta = 80°$ erhält man niedrigere MTR-Werte als bei den übrigen Winkeln. Für beide Sequenzen und beide Offset-Frequenzen wurden jeweils die Mittelwerte des MTR sowie deren Standardabweichung bestimmt. Die relative Abweichung δ_{MTR} wurde gemäß Gleichung (4.2) berechnet. Zur Mittelung wurde eine ROI verwendet, die den ganzen Meniskus abdeckt, aber die abweichenden Pixel am Rand nicht berücksichtigt. Die gemittelten MTR-Werte sowie die relative Abweichung δ_{MTR} als Maß für die Homogenität der Karten sind in Tabelle 4.6 zusammengefasst.

	TSE-Sequenz				FLASH-Sequenz			
	$\Delta = 2,2\,\text{kHz}$		$\Delta = 8,9\,\text{kHz}$		$\Delta = 2,2\,\text{kHz}$		$\Delta = 8,9\,\text{kHz}$	
θ [°]	$\overline{\text{MTR}}$	δ_{MTR} [%]	$\overline{\text{MTR}}$	δ_{MTR} [%]	$\overline{\text{MTR}}$	δ_{MTR} [%]	$\overline{\text{MTR}}$	δ_{MTR} [%]
0	0,90	3,0	0,81	3,9	0,61	13,9	0,64	7,6
10	0,89	1,9	0,81	2,6	0,61	8,4	0,56	6,7
20	0,89	2,1	0,81	3,0	0,59	8,7	0,53	7,2
30	0,89	1,9	0,80	2,3	0,57	10,0	0,59	6,0
40	0,89	1,3	0,80	1,9	0,55	7,9	0,57	5,7
50	0,89	1,3	0,80	2,0	0,49	10,8	0,54	6,2
60	0,89	1,2	0,81	1,9	0,49	11,4	0,56	6,4
70	0,89	1,3	0,80	1,8	0,47	14,2	0,57	5,9
80	0,90	1,3	0,80	1,8	0,50	11,5	0,48	7,9
90	0,90	1,4	0,81	1,7	0,48	12,7	0,47	8,5

Tabelle 4.6: *Vergleich der gemittelten MTR-Werte $\overline{MTR}$ sowie der relativen Abweichung δ_{MTR} für MTR-Karten, die mit der TSE-Sequenz (links) und der FLASH-Sequenz (rechts) aufgenommen wurden. Es wurden jeweils Sättigungspulse bei $\Delta = 2,2\,kHz$ und $\Delta = 8,9\,kHz$ verwendet.*

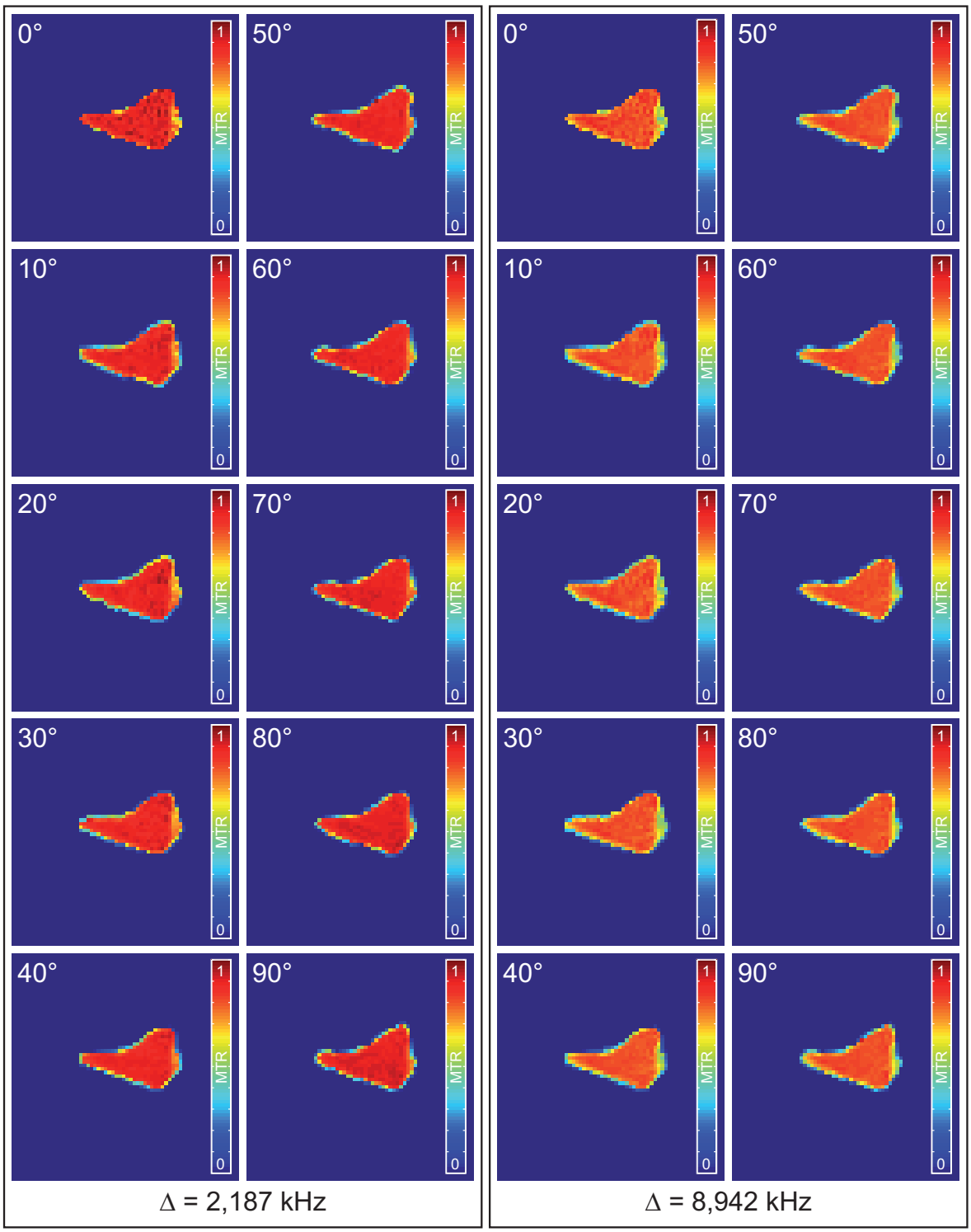


Abbildung 4.14: *MTR-Karten bei zehn Orientierungen relativ zu* $\mathbf{B}_0$ *und 2 Offset-Frequenzen* Δ *für einen Meniskus exemplarisch. Die verwendeten Bilder wurden mit der TSE-Sequenz aufgenommen. Die MTR-Karten sind für beide Offset-Frequenzen und unabhängig von der Orientierung des Meniskus sehr homogen. Lediglich an den Rändern kann man abweichende Werte erkennen. Für die Offset-Frequenz* $\Delta = 8,9\,kHz$ *erhält man etwas niedrigere MTR-Werte als für die Offset-Frequenz* $\Delta = 2,2\,kHz$.

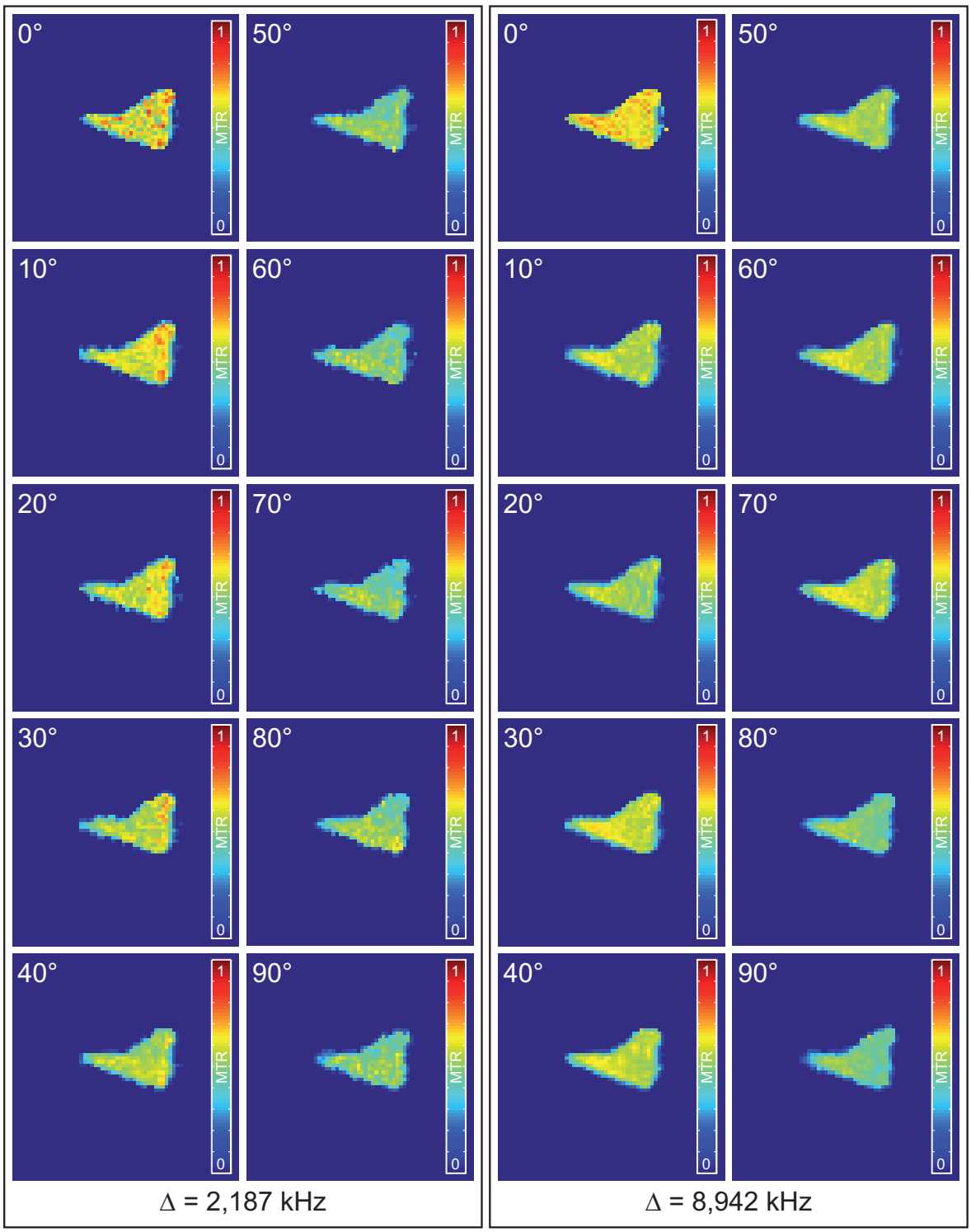


Abbildung 4.15: *MTR-Karten bei zehn Orientierungen relativ zu* $\mathbf{B}_0$ *und 2 Offset-Frequenzen* Δ *für einen Meniskus exemplarisch. Die verwendeten Bilder wurden mit der FLASH-Sequenz aufgenommen. Diese MTR-Karten sind weniger homogen als die MTR-Karten, die mit Hilfe der TSE-Sequenz bestimmt wurden. Darüber hinaus kann man eine Veränderung der MTR-Karten mit der Orientierung des Meniskus wahrnehmen.*

Für die mit der TSE-Sequenz bestimmten MTR-Karten sind die mittleren MTR-Werte bei beiden Offset-Frequenzen nicht von der Orientierung des Meniskus zum $\mathbf{B}_0$-Feld abhängig. Die Abweichungen von diesem Mittelwert innerhalb der Schicht sind sehr gering ($< 3\,\%$). Lediglich für $\theta = 0°$ ist die Homogenität etwas schlechter. Die Abweichung beträgt hier genau $3\,\%$ für $\Delta = 2,2\,\text{kHz}$ und etwa $4\,\%$ für $\Delta = 8,9\,\text{kHz}$. Bei den MTR-Karten, die mit Hilfe der FLASH-Sequenz bestimmt wurden, nimmt für $\Delta = 2,2\,\text{kHz}$ das gemittelte MTR mit dem Winkel θ ab. Die hohen Abweichungen δ_{MTR} von bis zu $14\,\%$ zeigen, dass die MTR-Karten weniger homogen sind als die MTR-Karten, die mit Hilfe der TSE-Sequenz aufgenommen wurden.

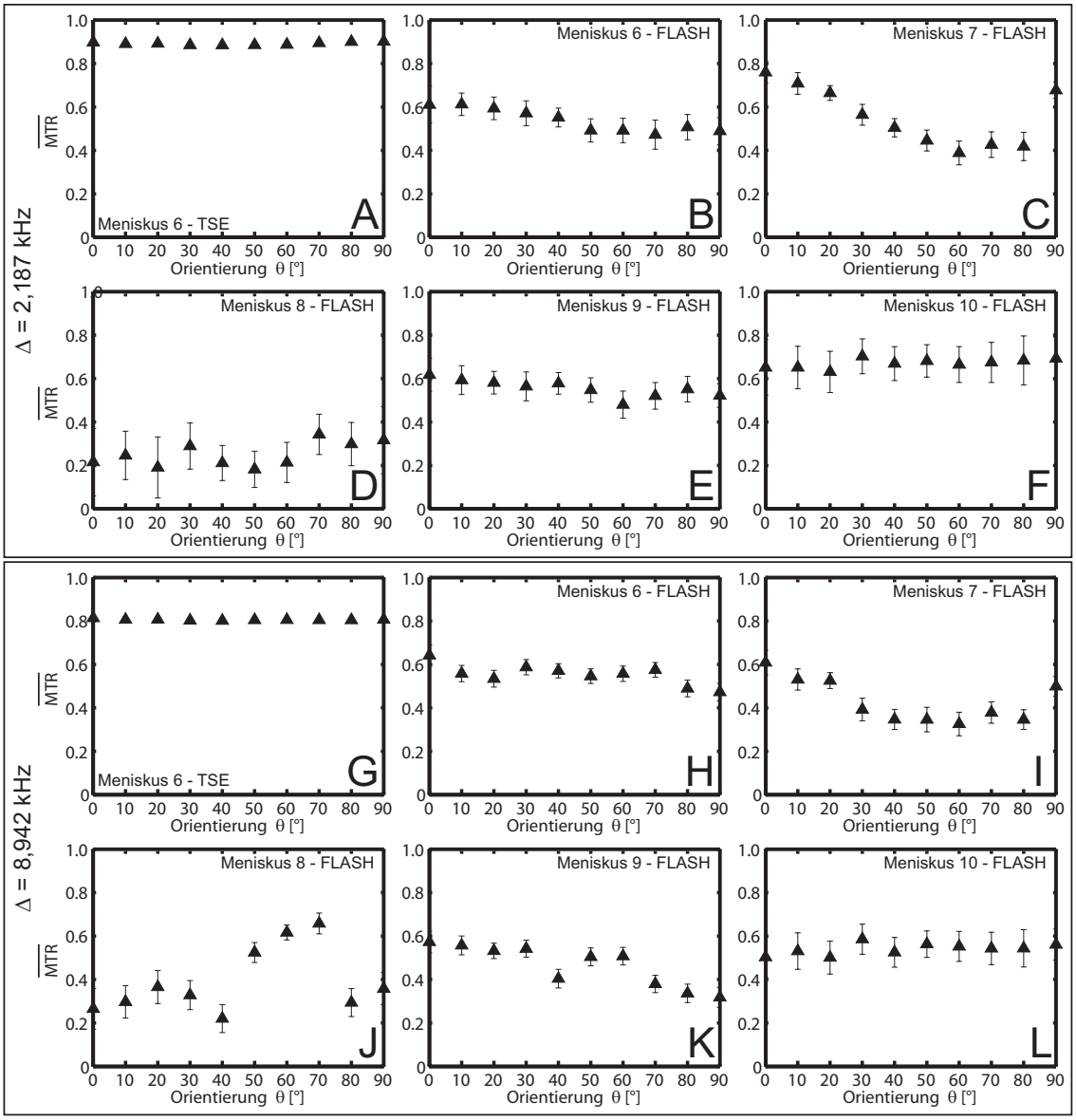


Abbildung 4.16: *Abhängigkeit des MTRs vom Winkel θ bei zwei verschiedenen Offset-Frequenzen des Sättigungspulses. Mit der TSE-Sequenz sind die MTR-Werte sowohl mit $\Delta = 2,2\,kHz$ (A) als auch mit $\Delta = 8,9\,kHz$ (G) vom Winkel unabhängig. Mit der FLASH-Sequenz erhält man stark variierende MTR-Werte (B-F und H-L). Die Variationen der MTR-Werte sind allerdings nicht systematisch.*

Für $\Delta = 8,9\,\text{kHz}$ schwanken die MTR-Werte um einen Mittelwert von $\overline{\text{MTR}} = 0,55$. Die MTR-Werte für $\theta = 0°$ und $\theta > 80°$ weichen allerdings stark von diesem Mittelwert ab. Die Abweichungen des MTRs sind geringer als die für $\Delta = 2,2\,\text{kHz}$ (<8 %), damit sind die MTR-Karten weniger homogen als die MTR-Karten, die mit Hilfe der TSE-Sequenz bestimmt wurden. Abbildung 4.16 zeigt die gemittelten MTR-Werte $\overline{\text{MTR}}$ für beide Offset-Frequenzen. Die mittleren MTR-Werte, die mit Hilfe der TSE-Sequenz bestimmt wurden (A, G), weisen keine Abhängigkeit von der Orientierung des Meniskus auf. Man sieht, dass die MTR-Werte nahezu konstant sind. Der mittlere MTR-Wert bei der Offset-Frequenz $\Delta = 2,2\,\text{kHz}$ ist etwas größer als der für $\Delta = 8,9\,\text{kHz}$. Da dies für alle fünf Menisken der Fall ist, wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nur jeweils der Verlauf des gemittelten MTRs für Meniskus 6 in Abbildung 4.16 dargestellt. Aufgrund der geringen Standardabweichung (kleiner als 3 %) sind die Fehlerbalken kleiner als der Markierungspunkt des Mittelwerts und wurden daher weggelassen. Bei der FLASH-Sequenz sind die $\overline{\text{MTR}}$-Werte nicht für jeden Winkel θ konstant. Die Winkelabhängigkeit für $\Delta = 2,2\,\text{kHz}$ (B-F) für jeden Meniskus ist jeweils eine andere als für $\Delta = 8,9\,\text{kHz}$ (H-L). Auch die Menisken untereinander unterscheiden sich stark. Zum Beispiel sind für Meniskus 7 (C, I) die $\overline{\text{MTR}}$-Werte stärker von der Orientierung des Meniskus abhängig als für Meniskus 10 (F,L), für den die $\overline{\text{MTR}}$-Werte annähernd konstant sind. Bei Meniskus 8 kann man bei $\Delta = 8,9\,\text{kHz}$ (D) einen starken Anstieg der MTR-Werte bei den Winkeln $\theta = 50°,\ 60°$ und $70°$ erkennen. Bei Meniskus 7 stellt man bei diesem Winkel und dieser Offset-Frequenz (I) eher eine Abnahme der $\overline{\text{MTR}}$-Werte fest. Bei Meniskus 6 (B,H) und Meniskus 9 (E,K) scheinen die $\overline{\text{MTR}}$-Werte mit steigendem Winkel abzunehmen. Der Verlauf des MTRs bei verschiedenen Winkeln θ ist also von Meniskus zu Meniskus und auch bei den beiden Offset-Frequenzen verschieden.

4.2 Untersuchung eines Degenerationsmodells

In diesem Abschnitt wird untersucht, wie die T_2- und MTR-Karten sich im Falle einer degenerativen Erkrankung des Meniskus verhalten. Um dies zu testen wurde bei vier Menisken (2 medialen Menisken des rechten, sowie 2 medialen Menisken des linken Knies) wie in Kapitel 3.3.1 beschrieben mit Hilfe des Enzyms Kollagenase eine Degeneration im Vorderhorn des Meniskus erzeugt. Es wurde das Vorderhorn gewählt, weil dort die T_2-Werte den größten Anstieg aufweisen. Die T_2-Karten wurden mit einer Multi-Spin-Echo-Sequenz aufgenommen. Es wurden die gleichen Sequenzparameter verwendet, wie zur Messung der transversalen Relaxationszeit bei den gesunden Menisken (vgl. Kapitel 4.1.1). Die Parameter sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Für die Erstellung der MTR-Karten wurde eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit vorangeschaltetem Sättigungspuls der Länge $\tau_{\text{sat}} = 2,5\,\text{s}$ verwendet. Die Repetitionszeit betrug $\text{TR} = 2,6\,\text{s}$. Die übrigen Parameter wurden von der Untersuchung der gesunden Menisken übernommen (siehe Tabelle 4.3).
Abbildung 4.17 zeigt eine Übersicht über die T_2- und MTR-Karten der vier untersuchten Menisken. Die Schicht wurde dabei so gewählt, dass sie möglichst nicht direkt durch den Schnitt im Vorderhorn verläuft, sondern nur den degenerierten Bereich des Meniskus enthält. Wie auch

bei den gesunden Menisken kann man bei den T_2-Karten der *in vitro*-degenerierten Menisken (vgl. Abb. 4.17, linke Spalte) eine Variation der T_2-Werte innerhalb der Schicht erkennen. Allerdings ist diese Variation etwas weniger stark ausgeprägt als bei den gesunden Menisken (vgl. Abb. 4.6).

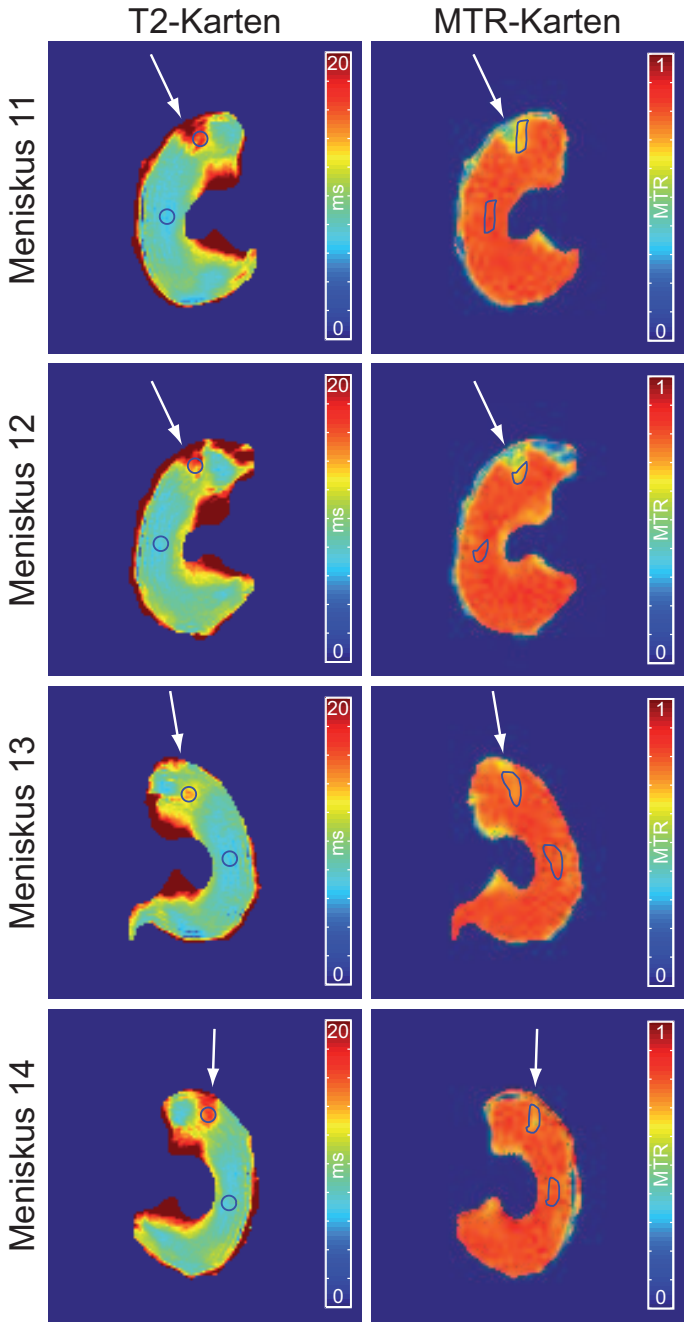


Abbildung 4.17: *T_2-Karten (linke Spalte) und MTR-Karten (rechte Spalte) der jeweils gleichen koronalen Schicht von vier verschiedenen Menisken. Die MTR-Karten wurden mit einem Sättigungspuls mit der Offset-Frequenz $\Delta = 8,9$ kHz aufgenommen. Die Pfeile zeigen die Lage des Schnitts im Vorderhorn an. Die transversale Relaxationszeit ist innerhalb der Schicht nicht homogen. Besonders im Vorderhorn ist ein starker Anstieg der transversalen Relaxationszeit erkennbar.*

Besonders im Hinterhorn ist der Anstieg der transversalen Relaxationszeit bei den gesunden Menisken größer als bei den *in vitro*-degenerierten Menisken. Im Vorderhorn hingegen ist auch bei den degenerierten Menisken ein starker Anstieg der transversalen Relaxationszeit zu erkennen. An den Rändern der Menisken sind ebenfalls erhöhte T_2-Werte erkennbar.
Tabelle 4.7 zeigt die gemittelten T_2-Werte für zwei kreisförmige ROIs. Eine der ROIs wurde dabei in den Bereich mit erhöhten T_2-Werten im Vorderhorn gelegt, die andere in den zentralen Bereich des Meniskus. Die Lage der ROIs ist in Abbildung 4.17 eingezeichnet.
Vergleicht man die gemittelten Relaxationszeiten mit denen der gesunden Menisken (Tabelle 4.2) stellt man fest, dass bei den *in vitro*-degenerierten Menisken die transversale Relaxationszeit im zentralen Bereich des Meniskus im Mittel etwas geringer ist als bei den gesunden Menisken. Nur Meniskus 3 der gesunden Menisken (vgl. Abb. 4.6) weist einen genauso geringen Mittelwert $T_{2,\text{zentral}} \approx 7\,\text{ms}$ auf wie die degenerierten Menisken. Die Relaxationszeiten im Vorderhorn der degenerierten Menisken stimmen dagegen mit denen der gesunden Menisken im Rahmen der Fehlergrenzen überein.

	T_2 [ms]	
	zentral	Vorderhorn
Meniskus 11	$7,00 \pm 0,07$	$16,10 \pm 0,25$
Meniskus 12	$7,45 \pm 0,08$	$15,38 \pm 0,32$
Meniskus 13	$7,07 \pm 0,11$	$13,26 \pm 0,17$
Meniskus 14	$7,85 \pm 0,09$	$15,88 \pm 0,16$

Tabelle 4.7: *Übersicht über die gemittelten T_2-Werte für alle vier in vitro-degenerierten Menisken. Die gewählten ROIs liegen im zentralen Teil des Meniskus sowie im Vorderhorn (vgl. Abb. 4.17). Im zentralen Bereich ist T_2 deutlich kleiner als im Vorderhorn des Meniskus.*

Die MTR-Karten der *in vitro*-degenerierten Menisken (vgl. Abb. 4.17, rechte Spalte) zeigen eine Verringerung der MTR-Werte im Vorderhorn der Menisken, insbesondere in der Nähe des Schnitts. Wie auch bei den gesunden Menisken, sind die MTR-Werte im restlichen Meniskus homogen verteilt. Auch hier wurde eine ROI basierte Auswertung durchgeführt. Eine ROI wurde in den Bereich mit verringertem MTR gelegt[2]. Die zweite ROI wurde in den zentralen Bereich des Meniskus[3] gelegt. Die genaue Lage der ROIs ist in Abbildung 4.17 eingezeichnet. Abbildung 4.18 zeigt die gemittelten MTR-Werte $\overline{\text{MTR}}$ in beiden ROIs in Abhängigkeit von der Offset-Frequenz Δ für die vier untersuchten Menisken. Man sieht, dass sich das mittlere MTR im Vorderhorn von dem mittleren MTR im zentralen Bereich des Meniskus unterscheidet. Im Vorderhorn ist es deutlich niedriger als im Zentrum des Meniskus. Lediglich für hohe Offset-Frequenzen $\Delta > 26,7\,\text{kHz}$ sind die Unterschiede zwischen den mittleren MTR der beiden

[2] Eine Begründung für die Wahl der eingezeichneten ROIs wird in Kapitel 5.3 diskutiert.

[3] Mit der Lage der zweiten ROI wurde im Laufe der Auswertung experimentiert. Neben dem zentralen Bereich des Meniskus wurde sie auch in einen Bereich im Hinterhorn des Meniskus gelegt. Auch eine ROI, die den gesamten Meniskus ohne den Bereich in der Nähe des Schnittes wurde getestet. Da die Ergebnisse nicht von der Lage der zweiten ROI abhängen, wird hier nur die Auswertung mit der ROI im Zentrum des Meniskus gezeigt.

Regionen nicht mehr so deutlich. Da sich die Standardabweichungen σ_{MTR} kaum überschneiden, kann man davon ausgehen, dass der Unterschied des MTRs in beiden ROIs signifikant ist.

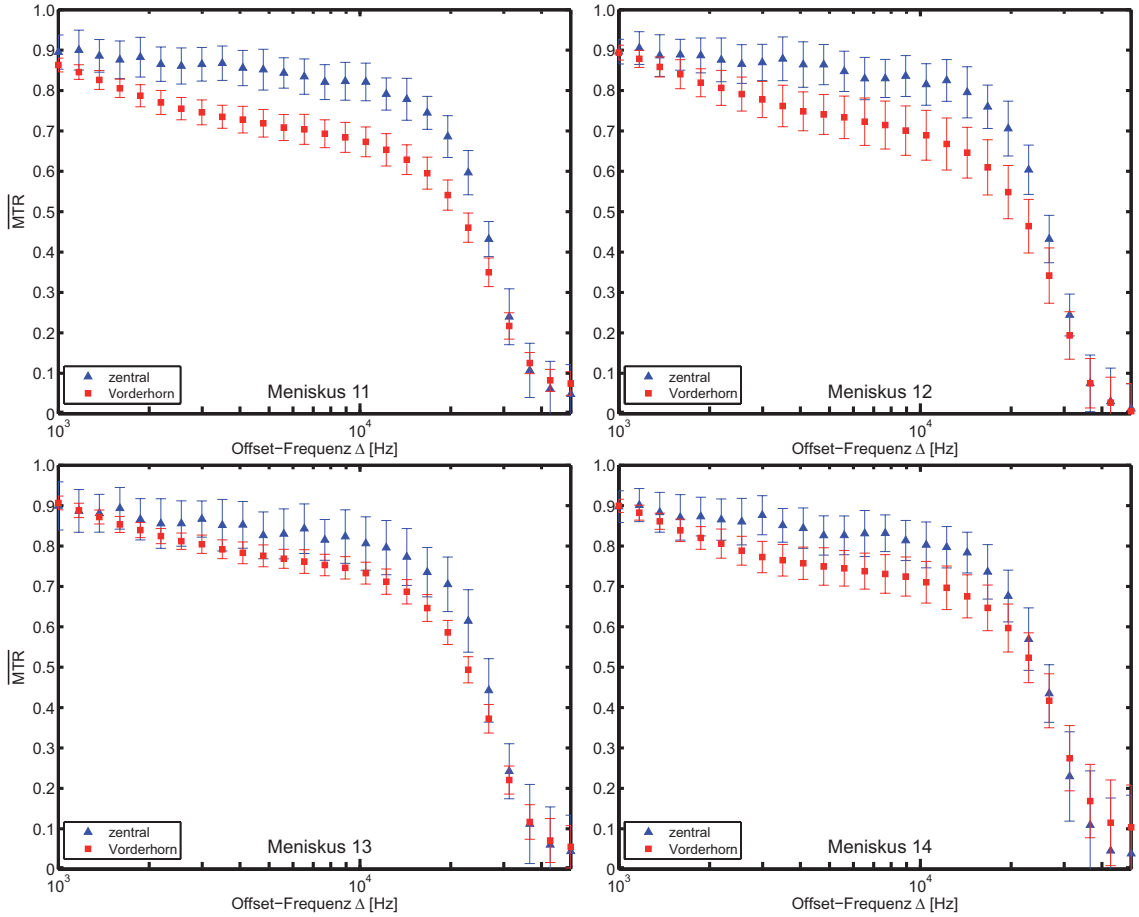


Abbildung 4.18: *Mittelwerte des MTRs der eingezeichneten ROIs im Vorderhorn und zentralen Teil des Meniskus. Das mittlere MTR im Vorderhorn unterscheidet sich deutlich von dem mittleren MTR im zentralen Bereich des Meniskus. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung σ_{MTR}.*

Um eine genauere Aussage über die Signifikanz des Unterschieds zwischen den beiden ROIs machen zu können, wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt. Sind die Mittelwerte $\overline{\mathrm{MTR}}_{\mathrm{zentral}}$ und $\overline{\mathrm{MTR}}_{\mathrm{Vorderhorn}}$ bekannt, kann man mit Hilfe des t-Tests feststellen, mit welcher Wahrscheinlichkeit $1-p$ die Mittelwerte der zugehörigen Grundgesamtheiten verschieden sind. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 1\,\%$ gewählt, das heißt, wenn $p > 0,01$ ist, kann man nicht mit Sicherheit sagen, dass sich die Mittelwerte der Grundgesamtheiten voneinander unterscheiden. Abbildung 4.19 zeigt die Wahrscheinlichkeit p, dass der Unterschied im MTR zwischen den beiden Regionen nicht signifikant ist. Man sieht, dass bei allen vier Menisken für die Offset-Frequenzen $1,6\,\mathrm{kHz} < \Delta < 19,5\,\mathrm{kHz}$ diese Wahrscheinlichkeit deutlich kleiner als $5\,\%$ ist. Für die ganz niedrigen ($\Delta < 1,6\,\mathrm{kHz}$) und die ganz hohen ($\Delta > 19,5\,\mathrm{kHz}$) Offset-Frequenzen sind die Mittelwerte des MTRs in den beiden ROIs sehr ähnlich. Bei diesen Frequenzen ist ihr

Unterschied nicht signifikant.

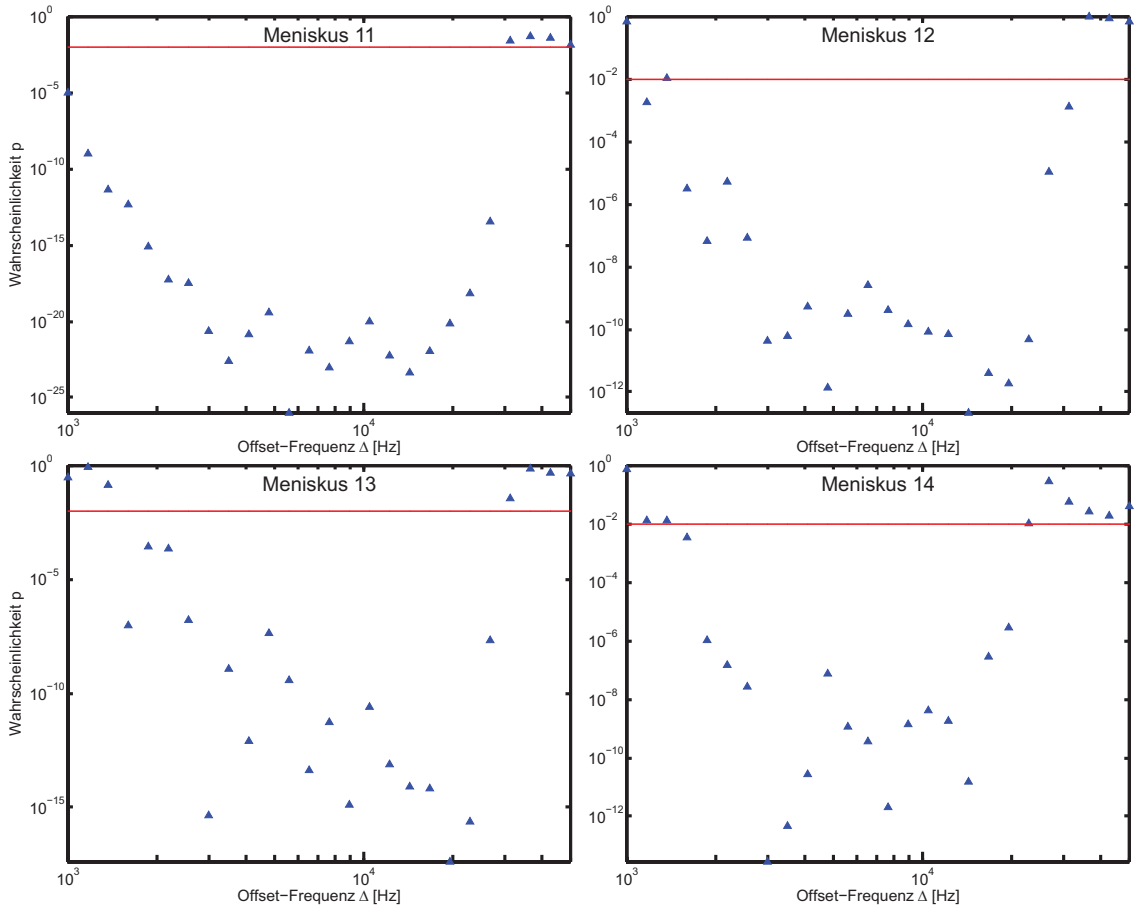


Abbildung 4.19: *Wahrscheinlichkeit p, dass sich die MTR-Werte in den beiden ROIs nicht signifikant unterscheiden. Ist $p < 0,01$ kann von einem signifikanten Unterschied ausgegangen werden. Dies ist für alle Offset-Frequenzen $1,6\,kHz < \Delta < 19,5\,kHz$ gegeben.*

Abbildung 4.20 zeigt die Differenzen der beiden ROIs in Abhängigkeit von der Offset-Frequenz Δ für alle vier Menisken. Die blaue Linie markiert für jeden Meniskus das entsprechende Signifikanzlevel. Für Frequenzen, bei denen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden ROIs festgestellt werden konnte, liegen die Differenzen unter der blauen Linie. Wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden ROIs festgestellt, liegen die Differenzen über der blauen Linie. Für jeden Meniskus liegt die blaue Linie bei einem deutlich anderen Betrag der Differenz. Für die Menisken 11 und 12 findet man einen signifikanten Unterschied, wenn die Differenz ca. 0,03 beträgt. Für Meniskus 12 muss die Differenz mindestens 0,05 betragen, während sie für Meniskus 14 größer als 0,07 sein muss, um einen signifikanten Unterschied zwischen den ROIs bestimmen zu können. Die rote Markierungslinie wurde so gewählt, dass bei allen Menisken die Differenzen bei für Offset-Frequenzen $\Delta < 1,6\,\text{kHz}$ und $\Delta > 19,5\,\text{kHz}$ unter der Linie liegen, da für diese Frequenzen die Unterschiede in den beiden ROIs nicht signifikant sind. Damit ist der Unterschied zwischen den Menisken nicht mehr so deutlich. Für

drei der Menisken liegt das Signifikanzlevel der Differenzen zwischen 0,07 und 0,08. Lediglich für Meniskus 12 liegt es mit $\approx 0,09$ leicht darüber.

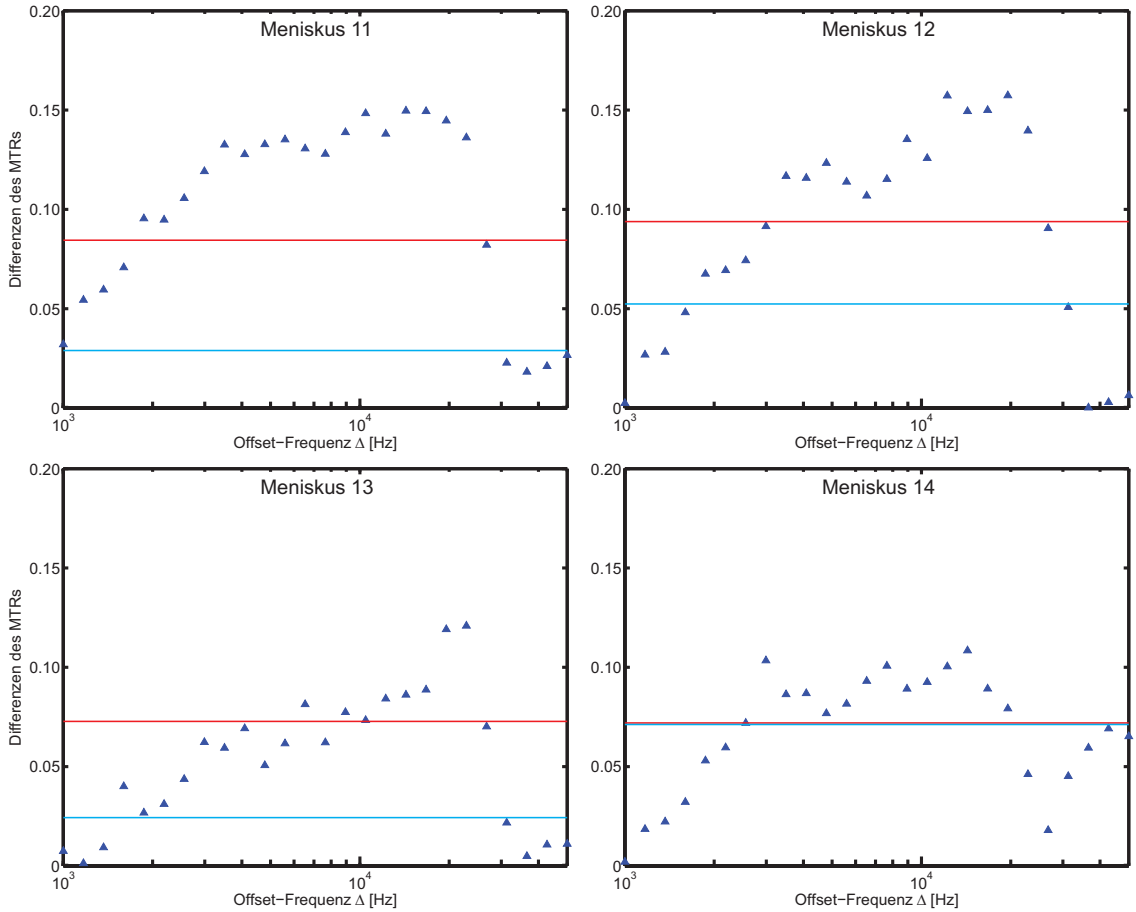


Abbildung 4.20: *Differenzen der beiden ROIs in Abhängigkeit von der Offset-Frequenz Δ für alle 4 Menisken. Die blaue Linie markiert das individuelle Signifikanzlevel. Die rote Linie schließt alle Frequenzen ($\Delta < 1,6\,kHz$) und ($\Delta > 19,5\,kHz$) und die dazugehörigen Differenzen aus. Für Meniskus 14 sind beide Linien gleich.*

4.3 Messung der Modellparameter des Magnetisierungstransfers

Um die Gültigkeit des Zwei-Pool-Modells nach Henkelman zu überprüfen, wurden die Modellparameter des Magnetisierungstransfers, wie in Kapitel 3.3.5 beschrieben, gemessen. Darüber hinaus wurde für jede Schicht mit Hilfe der Multi-Spin-Echo-Sequenz eine T_2-Karte bestimmt. Abbildung 4.21 zeigt die Karten der transversalen Relaxationszeit T_2^b des gebunden Pools sowie die T_2-Karten, die mit der MSME Sequenz bestimmt wurden für die koronale Schicht bei zwei Orientierungen ($\theta = 0°\,, 55°$) des Meniskus relativ zum statischen Magnetfeld. Die Karten wurden mit Hilfe eines Registrierungsalgorithmus zueinander ausgerichtet.
In der T_2^b-Karte bei $\theta = 0°$ erkennt man, dass die transversale Relaxationszeit des gebundenen Pools im Vorder- und Hinterhorn niedriger ist als im zentralen Bereich des Meniskus.

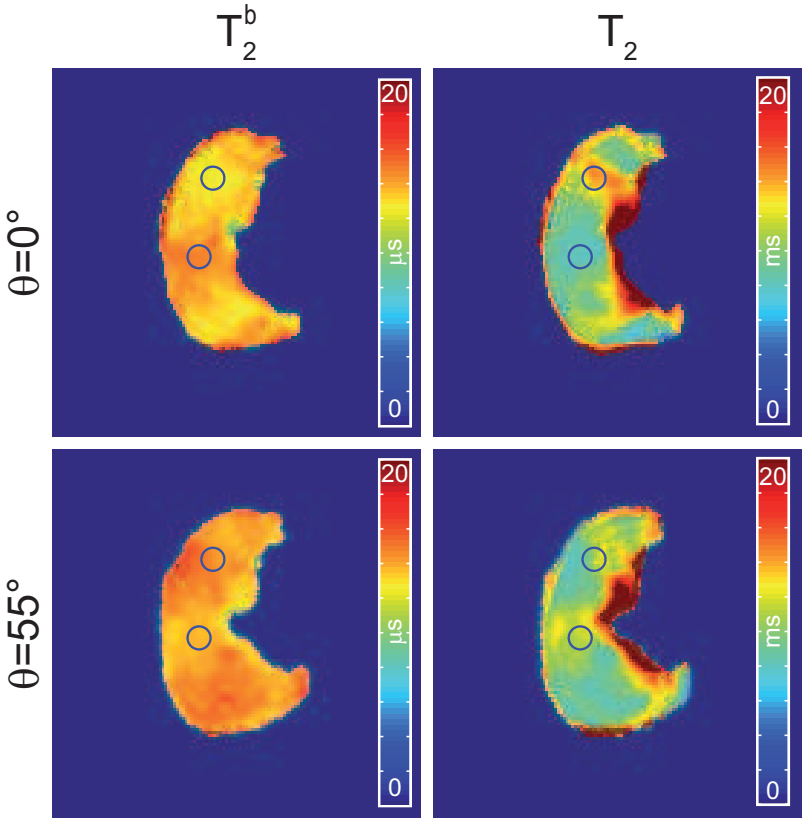


Abbildung 4.21: *T_2^b- und T_2-Karten in einer koronalen Schicht bei zwei verschiedenen Orientierungen des Meniskus relativ zu $\mathbf{B}_0$. Bei $\theta = 0°$ ist T_2^b im zentralen Bereich länger als im Vorderhorn, T_2 ist im Zentrum kürzer als im Vorderhorn. Bei $\theta = 55°$ ist es umgekehrt: T_2^b im zentralen Bereich kürzer als im Vorderhorn und T_2 ist im Zentrum länger als im Vorderhorn.*

Dreht man den Meniskus um $\theta = 55°$, steigt die transversale Relaxationszeit im Vorder- und Hinterhorn an, wohingegen sie im zentralen Bereich abnimmt. Die T_2-Karte zeigt ein entgegengesetztes Verhalten. Die T_2-Zeit ist wie zuvor gezeigt im Vorderhorn des Meniskus höher als im zentralen Bereich. In Tabelle 4.8 sind die gemittelten Relaxationszeiten der eingezeichneten ROIs zusammengefasst.

θ	T_2^b [μs]		T_2 [ms]	
	zentral	Vorderhorn	zentral	Vorderhorn
0°	$14{,}80 \pm 0{,}06$	$12{,}50 \pm 0{,}03$	$8{,}18 \pm 0{,}05$	$13{,}95 \pm 0{,}13$
55°	$13{,}70 \pm 0{,}01$	$14{,}51 \pm 0{,}06$	$11{,}28 \pm 0{,}05$	$10{,}61 \pm 0{,}15$

Tabelle 4.8: *Mittlere T_2^b- und T_2-Werte zweier ROIs. Eine ROI wurde ins Vorderhorn des Meniskus gelegt, die andere in den zentralen Bereich.*

In Abbildung 4.22 sind die T_2^b- und T_2-Karten der axialen Schicht dargestellt. Auch diese Karten wurden mit einem Registrierungsalgorithmus ausgerichtet. Man kann das gleiche Verhalten für T_2 und T_2^b wie bei den koronalen Karten feststellen. Die axialen T_2^b-Karten zeigen innerhalb der jeweiligen Schicht nur sehr geringe Variationen der transversalen Relaxationszeit des

gebundenen Pools. Die transversale Relaxationszeit des gebundenen Pools T_2^b sinkt, wenn man den Meniskus von $\theta = 0°$ auf $\theta = 55°$ verdreht. Im Gegensatz dazu steigt T_2 an.

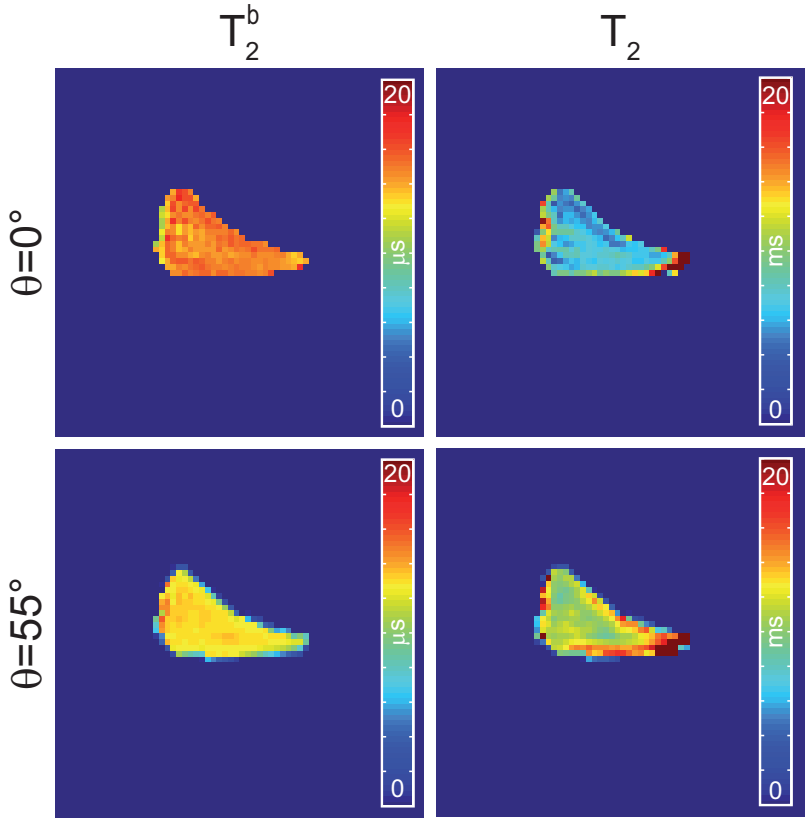


Abbildung 4.22: *T_2^b- und T_2-Karten einer axialen Schicht bei zwei verschiedenen Orientierungen des Meniskus relativ zu $\mathbf{B}_0$. T_2^b wird kürzer, wenn man den Meniskus von $\theta = 0°$ auf $\theta = 55°$ verdreht. Im Gegensatz dazu steigt T_2 an.*

Die T_2-Karten sind ebenfalls homogen. Insgesamt kann man einen Anstieg der transversalen Relaxationszeit erkennen, wenn man den Meniskus von $\theta = 0°$ auf $\theta = 55°$ verdreht. Tabelle 4.9 enthält die gemittelten Relaxationszeiten beider Pools.

θ	T_2^b [μs]	T_2 [s]
0°	$14{,}67 \pm 0{,}06$	$6{,}79 \pm 0{,}11$
55°	$12{,}95 \pm 0{,}02$	$11{,}40 \pm 0{,}15$

Tabelle 4.9: *Mittlere T_2^b- und T_2-Werte in der axialen Schicht bei zwei verschiedenen Orientierungen des Meniskus zum $\mathbf{B}_0$-Feld.*

Bei den axialen T_2^b-Karten wurde über die gesamte Schicht gemittelt, die Randpunkte wurden allerdings nicht berücksichtigt. Insgesamt sieht man, dass die transversale Relaxationszeit des gebundenen Pools sehr kurz ist. Sie liegt im Bereich von $T_2^b < 15\,\mu$s. Die mit der Multi-Spin-Echo-Sequenz gemessene transversale Relaxationszeit hingegen liegt in der Größenordnung von Sekunden.

Aus den Konfidenzintervallen der Fits wurden gemäß Gleichung (4.1) die relativen Fehler von T_2^b bestimmt. Sie sind in Abbildung 4.23 dargestellt. Bei $\theta = 0°$ kann man im zentralen Bereich

des Meniskus eine größere Ungenauigkeit von T_2^b feststellen als im Vorder- und Hinterhorn. Die axiale Fehlerkarte zeigt eine Ungenauigkeit von etwa 4 %, was dem Fehler im zentralen Bereich des Meniskus entspricht. Dreht man den Meniskus auf $\theta = 55°$ nimmt die Ungenauigkeit im zentralen Bereich ab. Dies zeigt auch die axiale Fehlerkarte. Im hinteren Bereich des Meniskus kann man allerdings einen Anstieg der Ungenauigkeit feststellen. Insgesamt ist die Ungenauigkeit von T_2^b sehr niedrig, sie beträgt $\delta_{T_2^b,\mathrm{rel}} < 5\,\%$.

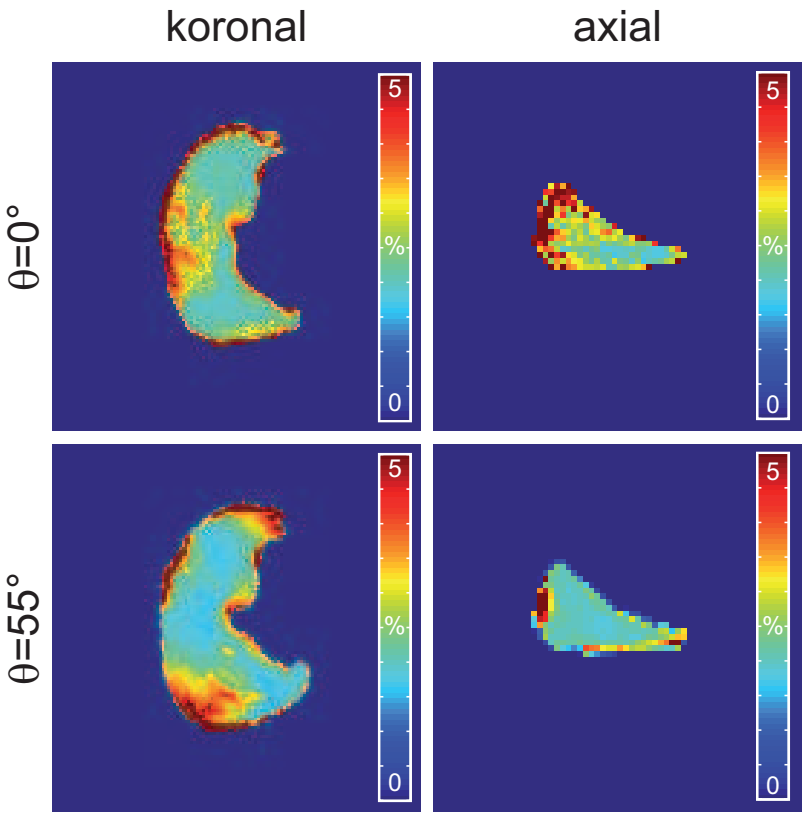


Abbildung 4.23: *Karten des relativen Fehlers von T_2^b. Insgesamt ist die Ungenauigkeit von T_2^b sehr niedrig, sie beträgt $\delta_{T_2^b,rel} < 5\,\%$. Bei $\theta = 0°$ ist die Ungenauigkeit im zentralen Bereich größer als im Vorder- und Hinterhorn. Dreht man den Meniskus, nimmt sie im zentralen Bereich ab und im hinteren Bereich des Meniskus zu.*

Ein ähnliches Verhalten wie bei der transversalen Relaxationszeit des gebundenen Pools kann man bei der Austauschrate R zwischen den beiden Pools feststellen. Abbildung 4.24 zeigt die entsprechenden Karten der koronalen und axialen Schicht für beide Winkel θ. Man sieht, dass die koronalen Karten nicht homogen sind. Bei bei $\theta = 0°$ kann man eine höhere Austauschrate im Vorder und Hinterhorn als im zentralen Bereich erkennen. Darüber hinaus ist eine Abnahme vom inneren zum äußeren Rand hin sichtbar. Bei $\theta = 55°$ ist die Austauschrate generell etwas geringer. Sie steigt im zentralen Bereich des Meniskus an. Betrachtet man die axiale Schicht, sieht man auch hier einen Anstieg der Austauschrate, nachdem der Meniskus von $\theta = 0°$ auf 55° gedreht wurde. Zum inneren Rand hin nimmt sie ebenfalls zu. Für die koronale Schicht wurde in den zuvor gezeigten ROIs die mittlere Austauschrate bestimmt. Ebenso wurde bei der axialen Schicht die Austauschrate über die gesamte Schicht gemittelt. Die Ergebnisse der

Mittelung sind in Tabelle 4.10 zusammengefasst.

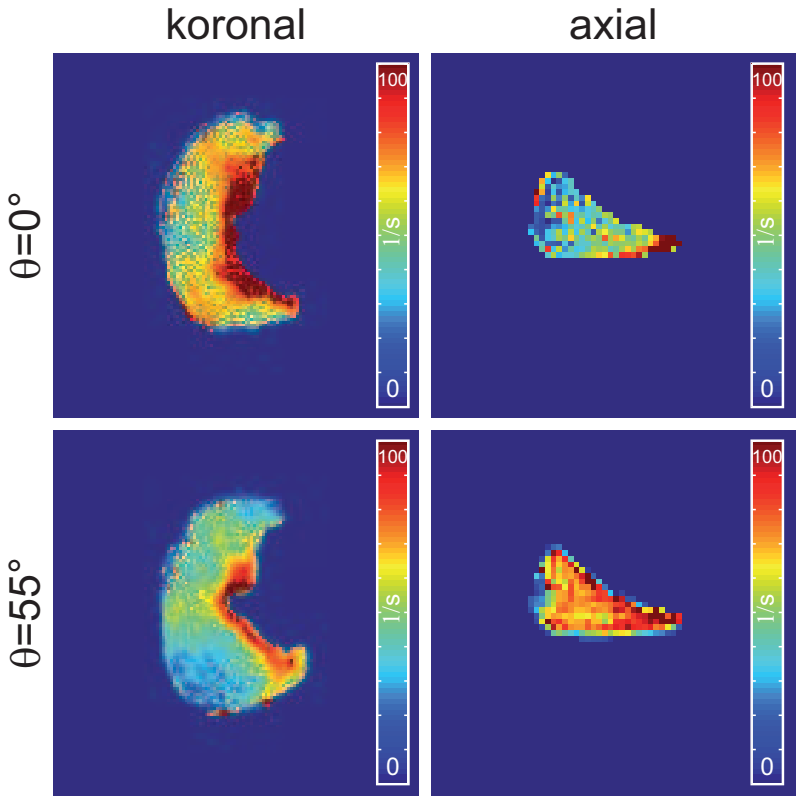


Abbildung 4.24: *Karten der Austauschrate R zwischen den beiden Pools der koronalen (rechts) sowie der axialen Schicht (rechts) bei zwei verschiedenen Orientierungen des Meniskus relativ zu $\mathbf{B}_0$. Durch das Drehen des Meniskus von $\theta = 0°$ auf $\theta = 55°$ steigt die Austauschrate im zentralen Bereich des Meniskus an. Das Gleiche ist auch in den axialen Karten sichtbar. Im Voderhorn hingegen sinkt die Austauschrate nach der Drehung.*

Wie bei der transversalen Relaxationszeit des gebundenen Pools wurden auch von der Austauschrate aus den Konfidenzintervallen des Fits relative Fehlerkarten bestimmt. Sie sind in Abbildung 4.25 dargestellt.

θ	$R\,[1/s]$		
	koronal		axial
	zentral	Vorderhorn	
0°	$48,9 \pm 1,4$	$72,2 \pm 1,1$	$49,2 \pm 1,7$
55°	$52,67 \pm 0,5$	$50,8 \pm 0,8$	$79,4 \pm 2,8$

Tabelle 4.10: *Mittlere Austauschrate R zwischen den beiden Pools der koronalen (links) sowie der axialen Schicht (rechts) bei zwei verschiedenen Orientierungen des Meniskus relativ zu $\mathbf{B}_0$.*

Die Ungenauigkeit von R ist sehr groß. Bei $\theta = 0°$ liegt sie im Vorderhorn, bei $\theta = 55°$ im hinteren Bereich des Meniskus jeweils bei fast 50 %. Aber auch in den anderen Bereichen liegt

die Ungenauigkeit noch bei ca. 25 %.

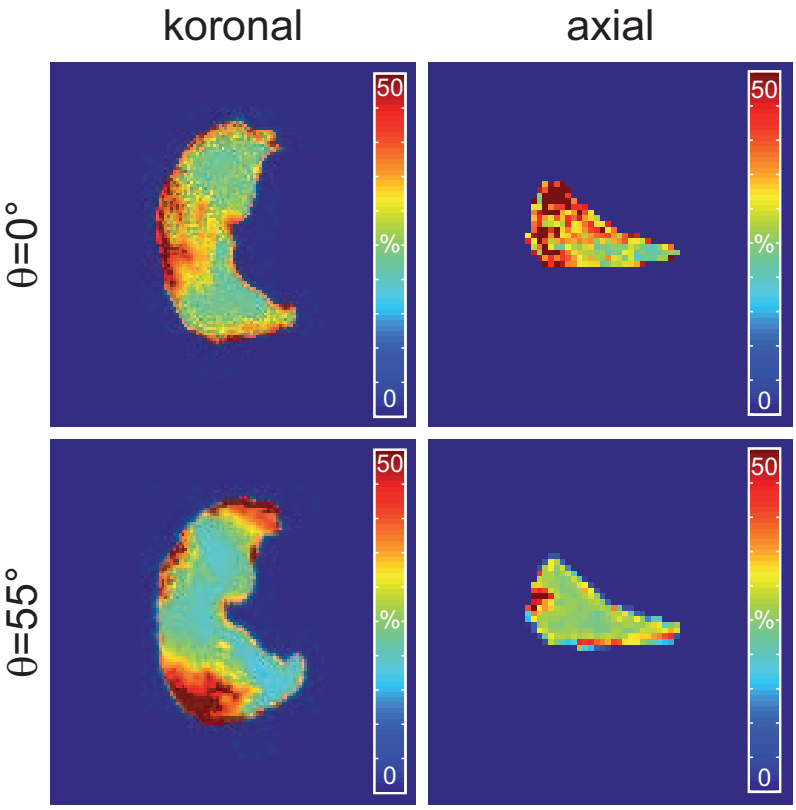


Abbildung 4.25: *Karten des relativen Fehlers der Austauschrate R. Die Ungenauigkeit ist mit bis zu 50 % sehr groß. Besonders im zentralen Bereich bei $\theta = 0°$ und im hinteren Bereich bei $\theta = 55°$ kann man diese hohen Werte erkennen.*

Die Fit-Parameter $[\frac{RM_0^b}{R^f}]$ und $[\frac{1}{T_2^f R^f}]$ können nur als Verhältnis zur longitudinalen Relaxationszeit R^f bestimmt werden. Daher ist ihre physikalische Aussagekraft gering. Aus diesem Grund wird auf die explizite Darstellung dieser beiden Parameter in dieser Arbeit verzichtet. Es soll lediglich erwähnt werden, dass für das weitere Vorgehen die Mittelwerte der Parameter in den zuvor genannten ROIs bestimmt wurden. Für jede Offset-Frequenz Δ wurde das mittlere MTR in den oben beschriebenen ROIs berechnet. Aus den gemittelten Fit-Parametern wurde dann mit Hilfe von Gleichung (2.81) die Modellfunktion berechnet. Abbildung 4.26 enthält die mittleren MTR-Werte in Abhängigkeit von der Offset-Frequenz sowie die angepasste Modellfunktion für die koronale Schicht bei $\theta = 0°$ und $\theta = 55°$.
Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf das Darstellen von Fehlerbalken verzichtet. Die Standardabweichung ist für kleine Offset-Frequenzen recht groß ($\approx 50\,\%$) und nimmt für große Frequenzen ab ($\approx 5\,\%$). Im zentralen Bereich des Meniskus bei $\theta = 0°$ und im Vorderhorn bei $\theta = 55°$ stimmen die berechneten Kurven gut mit den Messwerten überein. Im Gegensatz dazu kann man in den ROIs im zentralen Bereich des Meniskus bei $\theta = 55°$ und im Vorderhorn bei $\theta = 0°$ stärkere Abweichungen erkennen. Bei kleinen Offset-Frequenzen wird ein Gleichgewichtszustand der Sättigung erreicht. Dieser weicht von der theoretischen Kurve, die bei kleinen Frequenzen den Wert Null erreicht, ab. Im zentralen Bereich bei $\theta = 0°$ ist für

$B_1 = 5\,\mu$T der Gleichgewichtswert größer als bei den übrigen Sättigungspulsstärken. Bei dieser Amplitude nimmt die Sättigung bis zu einer Frequenz von $\Delta \approx 1\,$kHz zu, sodass die Messwerte ein Minimum aufweisen. Dieses Verhalten stimmt nicht mit den berechneten Kurven überein.

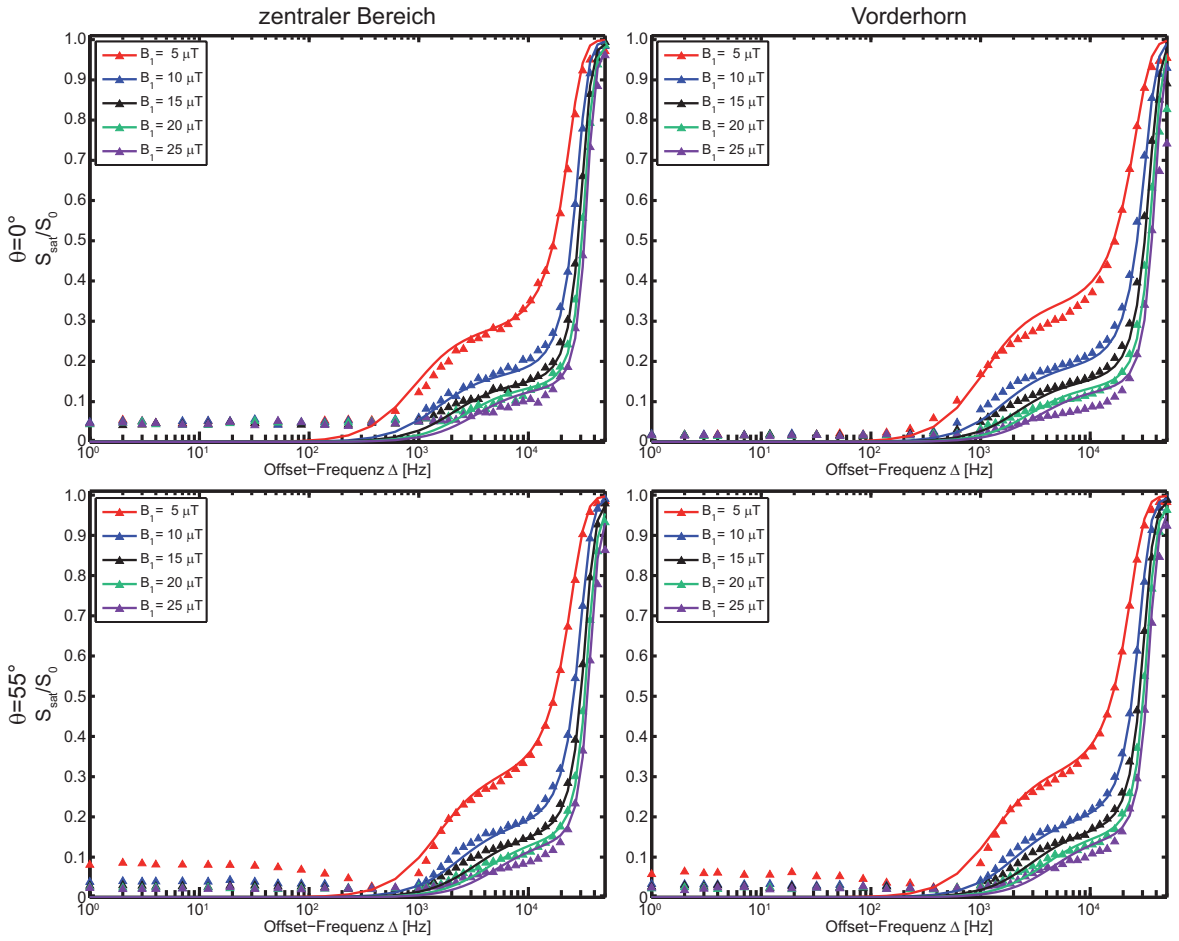


Abbildung 4.26: *Messwerte und angepasstes MT-Modell in verschiedenen ROIs einer koronalen Schicht. Im zentralen Bereich des Meniskus bei $\theta = 0°$ und im Vorderhorn bei $\theta = 55°$ stimmen die berechneten Kurven gut mit den Messwerten überein. Im Gegensatz dazu kann man in den ROIs im zentralen Bereich des Meniskus bei $\theta = 55°$ und im Vorderhorn bei $\theta = 0°$ stärkere Abweichungen erkennen.*

Für die axiale Schicht wurde das mittlere MTR bei beiden Orientierungen relativ zu $\mathbf{B}_0$ auf die gleiche Art bestimmt, wobei über die gesamte Schicht gemittelt wurde. Auch hier wurden mit Hilfe der gemittelten Fit-Parameter Theoriekurven berechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.27 dargestellt. Hier wurde ebenfalls auf die Darstellung von Fehlerbalken verzichtet. Die Standardabweichung liegt in der gleichen Größenordnung wie bei den koronalen MTR-Karten. In dem axialen Schnitt stimmen bei $\theta = 0°$ die berechneten Kurven gut mit den Messwerten überein. Auch hier kann eine konstante Sättigung bei Frequenzen $\Delta < 1\,$kHz beobachtet werden. Für $\theta = 55°$ sind stärkere Abweichungen der berechneten Kurven von den Messwerten sichtbar. Auch hier kann man für $B_1 = 5\,\mu$T eine Verringerung der Sättigung feststellen.

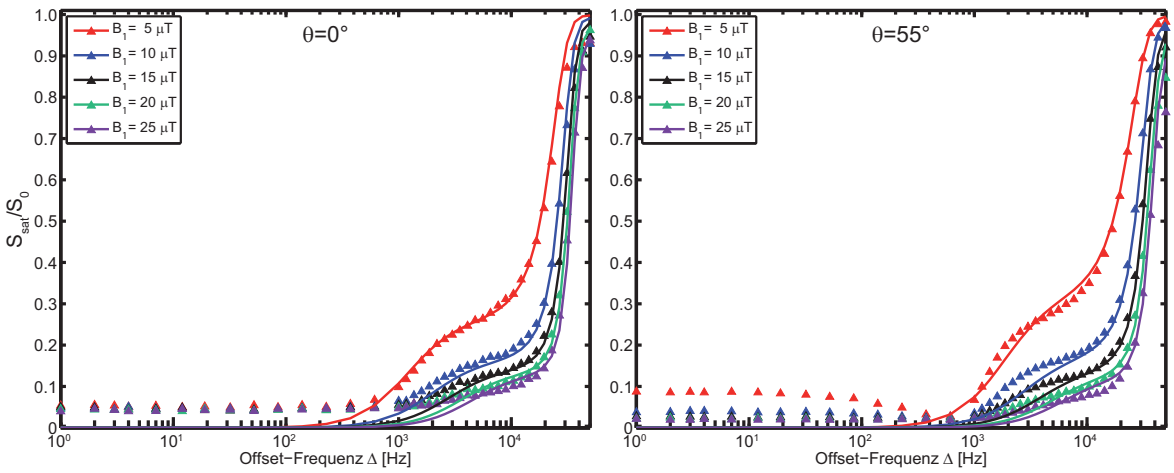


Abbildung 4.27: *Messwerte und angepasstes MT-Modell in einer axialen Schicht. Für $\theta = 0°$ stimmen gut mit den Messwerten überein. Bei $\theta = 55°$ lassen sich Abweichungen des Modells von den Messergebnissen erkennen.*

Um eine genauere Aussage über die Anpassungsgüte zu treffen, wurde wie in Kapitel 3.4.2 beschrieben, zunächst das Rauschen in den MR-Bildern bestimmt.

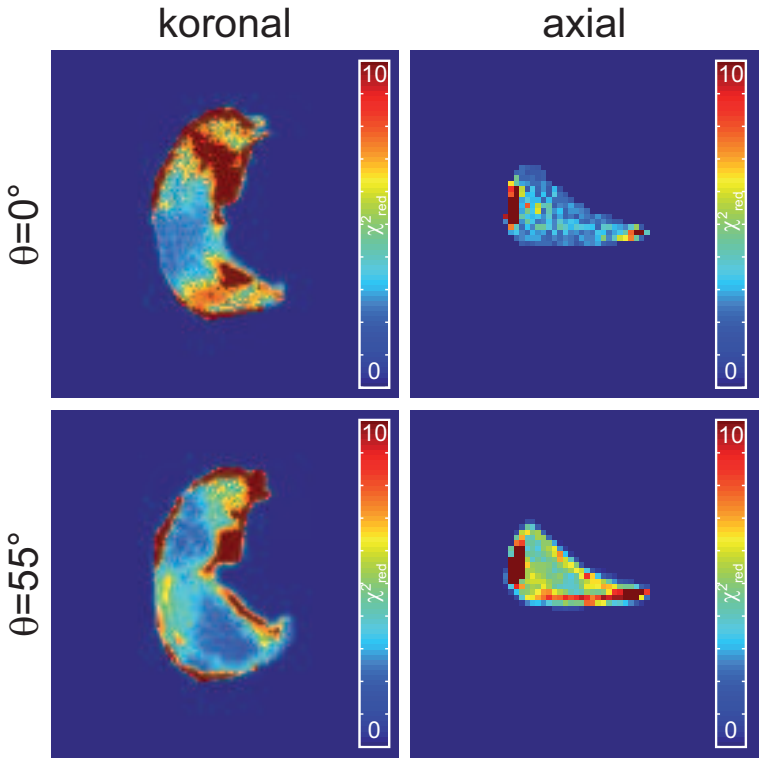


Abbildung 4.28: *Karten der Anpassungsgüte χ^2_{red} der koronalen (links) sowie der axialen Schicht (rechts) bei zwei verschiedenen Orientierungen des Meniskus relativ zu $\mathbf{B}_0$. Besonders im Vorderhorn bei $\theta = 0°$ erhält man hohe Werte für χ^2_{red}. In der axialen Schicht steigt χ^2_{red} leicht an, nachdem der Meniskus gedreht wurde.*

Mit Hilfe der Standardabweichung des Rauschens wurden dann χ^2_{red}-Karten erstellt (vgl. Kapitel 3.4.3). Abbildung 4.28 zeigt die χ^2_{red}-Karten der koronalen und axialen Schicht für beide Orientierungen θ. In der koronalen χ^2_{red}-Karte bei $\theta = 0°$ kann man vor allem im Vorderhorn des Meniskus einen Anstieg des χ^2_{red} erkennen. χ^2_{red} liegt hier bei etwa $\chi^2_{\text{red}} \approx 12$. Im Hinterhorn und bei $\theta = 55°$ im gesamten Meniskus ist χ^2_{red} deutlich niedriger. Es liegt hier bei $\chi^2_{\text{red}} \approx 3$. Die χ^2_{red}-Karten weisen hohe Werte an den Rändern des Meniskus auf.
Ein ähnliches Verhalten ist in den axialen Karten zu erkennen. Die χ^2_{red}-Werte sind bei beiden Orientierungen niedrig. Auch hier findet man starke Anstiege von χ^2_{red} am inneren und äußeren Rand des Meniskus. Die mittleren χ^2_{red} der oben beschriebenen ROIs sind in Tabelle 4.11 zusammengefasst.

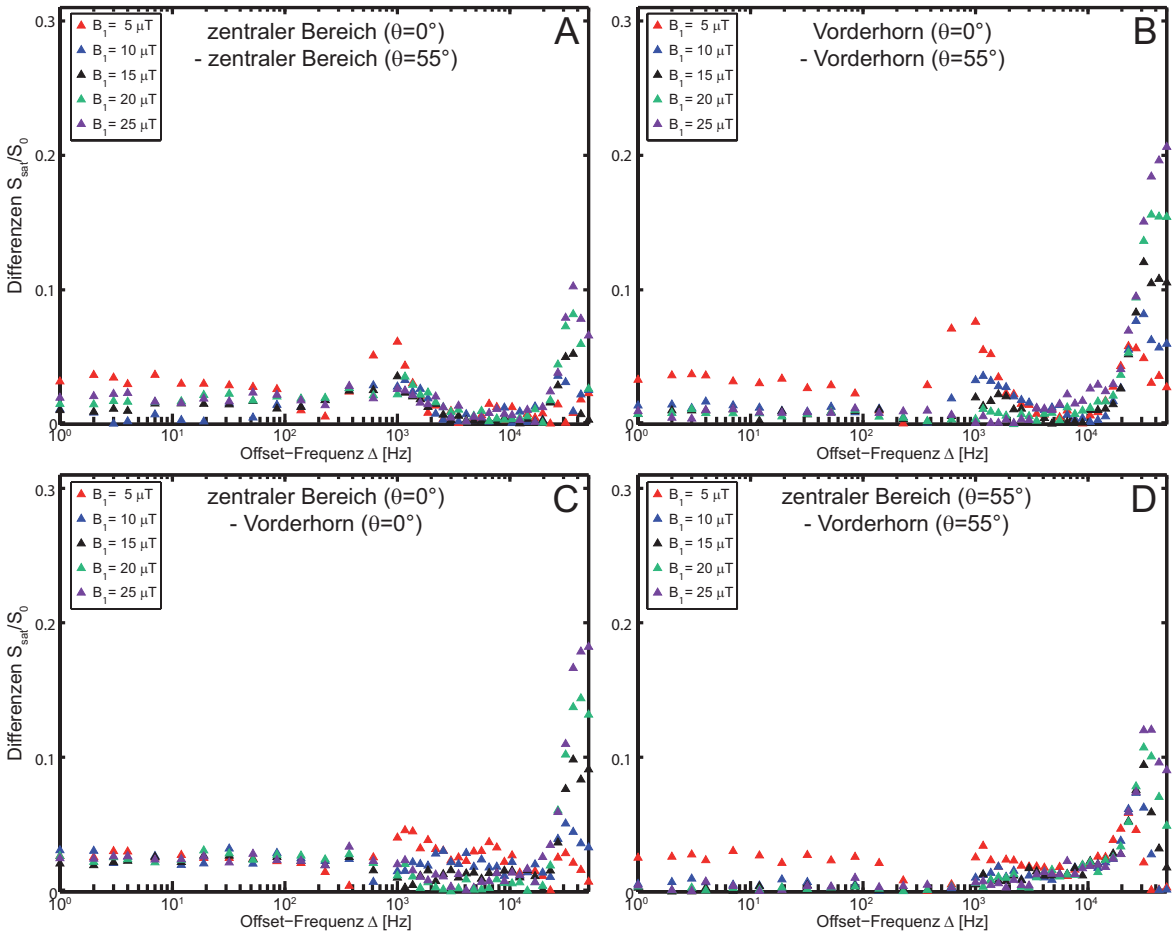


Abbildung 4.29: *Differenzen des Sättigungsverhältnisses verschiedener ROIs. (A) Differenz der ROI im zentralen Bereich des Meniskus bei $\theta = 0°$ und $\theta = 55°$. (B) Differenz der ROI im Vorderhorn bei beiden Orientierungen. (C) Differenz zwischen zentralem Bereich und Vorderhorn bei $\theta = 0°$. (D) Differenz zwischen zentralem Bereich und Vorderhorn bei $\theta = 55°$. Die verglichenen ROIs unterscheiden sich kaum. Lediglich bei $\Delta \approx 1\,kHz$ und für $\Delta > 26,7\,kHz$ steigen die Differenzen an.*

Beim Magnetisierungstransfer sind besonders die Unterschiede zwischen den Regionen bei verschiedenen Winkeln θ und Offset-Frequenzen Δ interessant. Um diese zu untersuchen wurden

Differenzen zwischen den verschiedenen ROIs gebildet. Abbildung 4.29 zeigt die Differenzen verschiedener ROIs in der koronalen Schicht in Abhängigkeit von der Offset-Frequenz bei verschiedenen Sättigungspulsstärken B_1.

θ	χ^2_{red}		
	koronal		axial
	zentral	Vorderhorn	
0°	$2,54 \pm 0,05$	$11,62 \pm 0,41$	$3,01 \pm 0,08$
55°	$3,62 \pm 0,05$	$3,26 \pm 0,10$	$6,00 \pm 0,23$

Tabelle 4.11: *Mittlere Anpassungsgüte χ^2_{red} der koronalen (links) sowie der axialen Schicht (rechts) bei zwei verschiedenen Orientierungen des Meniskus relativ zu $\mathbf{B}_0$.*

Die Differenz zwischen der ROI im zentralen Bereich bei $\theta = 0°$ und der gleichen ROI bei $\theta = 55°$ befindet sich in Abbildung 4.29(A). Die Differenzen sind bei allen Offset-Frequenzen gering (<0,05) und unterscheiden sich auch bei verschiedenen Sättigungspulsstärken kaum. Lediglich für $B_1 = 5\,\mu$T ist für Offset-Frequenzen von $\Delta \approx 1$ kHz ein lokales Maximum der Differenz sichtbar. Darüber hinaus steigt die Differenz auch für Offset-Frequenzen $\Delta > 26,7$ kHz an. Abbildung 4.29(B) enthält die Differenz der ROI im Vorderhorn des Meniskus bei $\theta = 0°$ und $\theta = 55°$. Wie bei der ROI im zentralen Bereich sind die Differenzen im Vorderhorn bei den meisten Offset-Frequenzen gering, lediglich für $B_1 = 5\,\mu$T ist bei $\Delta \approx 1$ kHz und für große Offset-Frequenzen $\Delta > 26,7$ kHz eine größere Differenz erkennbar.

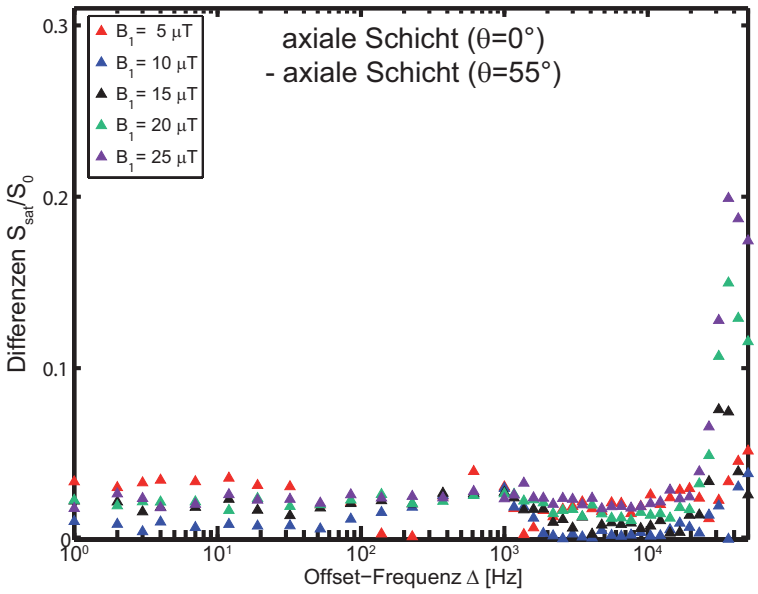


Abbildung 4.30: *Differenzen des Sättigungsverhältnisses in einer axialen Schicht bei zwei verschiedenen Orientierungen. Die verglichenen Schichten unterscheiden sich kaum, ihre Differenzen sind gering. Lediglich für $\Delta > 26,7$ kHz steigen die Differenzen an.*

Ein ähnliches Verhalten ist in den Abbildungen 4.29(C) und 4.29(D) zu sehen. Hier sind die Differenzen zwischen der ROI im zentralen Bereich und der ROI im Vorderhorn bei $\theta = 0°$ (C)

und $\theta = 55°$ (D) zu sehen. Auch hier ist ein geringes Maximum für $B_1 = 5\,\mu\text{T}$ bei $\Delta \approx 1\,\text{kHz}$ sichtbar, allerdings ist es kaum größer als die übrigen Differenzen bei allen Offset-Frequenzen und allen Sättigungspulsstärken.
Das gleiche Verhalten lässt sich auch für die Differenzen der axialen Schicht bei $\theta = 0°$ und $\theta = 55°$ beobachten (vgl. Abb. 4.30). Generell sind die Differenzen zwischen $\Delta \approx 1\,\text{kHz}$ und $\Delta \approx 26,7\,\text{kHz}$ sehr gering.
Zusammenfassend kann man sagen, dass das Verhältnis $\frac{S_{\text{sat}}(\Delta)}{S_0}$ für fast alle Sättigungspulsstärken B_1 und Offset-Frequenzen Δ unabhängig von der Lage des Meniskus relativ zum statischen Feld ist.

5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Orientierungsabhängigkeit von T_2- und MTR-Karten untersucht. Die transversale Relaxationszeit weist räumliche Variationen auf wohingegen das MTR bei einer TSE-Akquisition für eine gegebene Offset-Frequenz von der Orientierung des Meniskus unabhängig ist. Eine mögliche Anwendung ist die Untersuchung degenerativer Erkrankungen. Bei einer *in vitro*-Degeneration im Vorderhorn des Meniskus war ein signifikanter Unterschied zwischen dem degenerierten und dem gesunden Bereich in den MTR-Karten erkennbar. Außerdem wurden die Modellparameter des Magnetisierungstransfers bestimmt. In diesem Kapitel folgt zunächst eine Diskussion der Problematik bei der Durchführung gefolgt von einer physikalischen Interpretation der Ergebnisse im Einzelnen.

5.1 Schwierigkeiten bei der Durchführung

Eine Schwierigkeit bei der Durchführung der Experimente trat bei der Schichtselektion der axialen T_2- und MTR-Karten auf. Die Selektion der Schicht wurde anhand von zwei kleinen Punkten des Gummibandes vorgenommen. Dazu wurde das Gummiband zweimal um das Probenröhrchen gewickelt und an der dünnsten Stelle des Meniskus platziert. Durch die Beweglichkeit des Gummibandes kann es schon hier zu einer schiefen Positionierung gekommen sein. Ein weiteres Problem stellte die Positionierung der Bildgebungsschicht dar. Durch das doppelte Umwickeln des Gummibandes sollten zwei Punkte auf jeder Seite des Meniskus zur Schichtauswahl sichtbar sein. Wegen der schnellen Relaxation des Signals des Gummibandes waren die Punkte nicht gut erkennbar. Da für die Lokalisierung des Meniskus eine FLASH-Sequenz mit asymmetrischem Echo verwendet wurde (Asymmetriefaktor: AF $= 0,8$), war aufgrund von Verschmierungsartefakten nur ein sehr breiter Punkt auf jeder Seite des Meniskus sichtbar, was eine genaue Schichtpositionierung schwierig machte. Um die Schichtpositionierung zu vereinfachen bräuchte man einen Marker, der im MR-Bild ein höheres Signal als das Gummiband liefert. Hierfür würde sich zum Beispiel eine mit Wasser gefüllte Kapillare eignen. Das Problem der Positionierung der Kapillare wäre damit allerdings noch nicht gelöst. Idealerweise würde der Marker unmittelbar um den Meniskus gewickelt, weil dadurch die Gefahr minimiert wird, dass das Gummiband verrutscht. Allerdings könnte dabei eine mechanische Spannung auf den Meniskus wirken, welche die Messung verfälschen könnte. Wurde die Schicht nicht exakt durch die Mitte des Meniskus gelegt, verlaufen die Kollagenfasern nicht wie angenommen senkrecht zu dieser Schicht, sondern in einem leicht veränderten Winkel.
Eine ähnliche Auswirkung wird durch eine nicht optimale Ausrichtung des Meniskus bei $\theta = 0°$ erreicht. Nachdem der Meniskus in dem Probenröhrchen platziert wurde, wurde die Längsach-

se des Probenröhrchens auch als Längsachse des Meniskus angenommen. Es ist aber möglich, dass der Meniskus schief in dem Probenröhrchen lag, sodass er zu Beginn der Messung nicht parallel zum Magnetfeld ausgerichtet war. Darüber hinaus war die exakte Einstellung des Winkels schwierig. Die Markierungen für die verschiedenen Winkel waren auf ein Blatt Papier gedruckt, welches auf dem Styroporblock befestigt war. Eine gezeichnete Linie auf dem Probenröhrchen wurde dann mit diesen Markierungen auf eine Linie gebracht. Da das Papier noch etwas beweglich war und das Probenröhrchen auch um seine Längsachse gedreht werden konnte, waren Fehleinstellungen von bis zu 5° möglich. Hier könnte zum Beispiel mit einem Goniometer Abhilfe geschaffen werden. Da dieses aber aus nicht-magnetischen Materialien bestehen müsste, wäre der Bau eines solchen Goniometers mit großem Aufwand verbunden.
Alle diese Beobachtungen führen dazu, dass die Orientierung des Meniskus, welche mit dem Winkel θ beschrieben wird, nicht exakt ist. Dies wird in den nachfolgenden Ausführungen berücksichtigt.

5.2 Vergleich von T_2- und MTR-Karten

In diesem Kapitel wird zunächst die Orientierungsabhängigkeit der transversalen Relaxationszeit in den untersuchten Schichten betrachtet. Anschließend folgt eine Diskussion der Orientierungsabhängigkeit des Magnetisierungstransferverhältnisses.

T_2-Karten

Kapitel 4.1 zeigte, dass die T_2-Karten in einer koronalen Schicht räumliche Variationen aufweisen. Im zentralen Bereich des Meniskus ist die transversale Relaxationszeit kurz ($T_2 \approx 8-9\,\mathrm{ms}$), wohingegen sie im Vorder- und Hinterhorn um etwa den Faktor 1,75 länger ist ($T_2 \approx 14-15\,\mathrm{ms}$) ist. In Meniskus 3 wurden leicht niedrigere Relaxationszeiten ($\approx 7\,\mathrm{ms}$ im zentralen Bereich und $\approx 13\,\mathrm{ms}$ im Vorderhorn) gemessen. Die Menisken 1–3 wurden am gleichen Tag nacheinander untersucht. Die Isolierung aller drei Menisken aus der Gelenkkapsel erfolgte zeitgleich. Meniskus 3 lag zum Zeitpunkt der Messung also schon etwa 5 Stunden im Probenröhrchen, sodass bereits etwas Wasser aus dem Meniskus verdunstet war, und er damit leicht ausgetrocknet war.
Ursache für die Variationen der transversalen Relaxationszeit ist der Magic-Angle-Effekt (vgl. Kapitel 2.3.3). In der zentralen Schicht des Meniskus, die in dieser Arbeit untersucht wurde, verlaufen die Kollagenfasern zirkular. Außerdem sind hier einige radial verlaufende Faserbündel verwoben. Richtet man, wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben, den Meniskus mit seiner Längsachse parallel zum Magnetfeld aus, verlaufen die Kollagenfasern im zentralen Bereich des Meniskus parallel zum $\mathbf{B}_0$-Feld, wohingegen die Fasern im Vorder- und Hinterhorn etwa einen Winkel von $\theta = 55°$ mit dem statischen Feld bilden. In den Spitzen des Meniskus verlaufen die Fasern annähernd senkrecht zu $\mathbf{B}_0$. Im zentralen Bereich ist daher die dipolare Kopplung stärker als im Vorder- und Hinterhorn des Meniskus. Dies führt zu einer langen Korrelationszeit τ_c der gebundenen Protonen, und damit zu einer Verringerung der transversalen Relaxationszeit T_2. Da die dipolare Kopplungsstärke proportional zu $(3\cos^2\theta - 1)$ ist, verschwindet sie im magi-

schen Winkel ($\theta_m \approx 54,7°$). In den Bereichen, in denen die Kollagenfasern im 55°-Winkel zu $\mathbf{B}_0$ liegen ist daher die transversale Relaxationszeit verlängert. Am äußeren und inneren Rand des Meniskus kann man ebenfalls erhöhte T_2-Werte erkennen. Am inneren Rand ist der Meniskus sehr dünn und man kann hier keinen zirkularen Verlauf der Kollagenfasern annehmen. Hier überkreuzen sich die Kollagenfibrillen in verschiedenen Winkeln. Da keine Vorzugsrichtung der Kollagenfasern gegeben ist, verschwindet im Mittel die dipolare Kopplung. Dies führt zu einem Anstieg der gemessenen Relaxationszeit. Die Ursache der längeren T_2-Relaxation am äußeren Rand ist nicht durch den Faserverlauf begründet. Der Meniskus ist am äußeren Rand mit der Gelenkkapsel verbunden, in der sich auch ein Fettkörper befindet. Dieses Fett konnte bei der Isolierung der Menisken nicht vollständig entfernt werden. Fett relaxiert langsamer als kollagenhaltiges Gewebe. Zum Beispiel wurde bei einer Feldstärke von 3 T für subkutanes Fett eine Relaxationszeit von $T_{2,\text{Fett}} = (133 \pm 4,43)\,\text{ms}$ gemessen, wohingegen für Knorpel $T_{2,\text{Knorpel}} = (36,9 \pm 3,81)\,\text{ms}$ bestimmt wurde [Gold et al., 2004]. Der Anstieg der transversalen Relaxationszeit am äußeren Rand des Meniskus weist also auf das Vorhandensein von Fett in diesem Bereich hin. Mit Hilfe der S_0-Karte kann man diese Schlussfolgerung untermauern. Die Anfangsmagnetisierung ist im Vorder- und Hinterhorn größer als im zentralen Bereich des Meniskus. Aufgrund der kurzen T_2-Zeit ist das Signal im zentralen Bereich schon zum Teil relaxiert, bevor die Datenaufnahme beginnt. Daher ist die extrapolierte Anfangsmagnetisierung S_0 in diesem Bereich niedriger. Die Ungenauigkeit beider Parameter ist in Vorder- und Hinterhorn geringer als im zentralen Bereich des Meniskus. Die Qualität des Fits, und damit auch der Fehler der bestimmten Parameter, ist vom Signal-zu-Rausch-Verhältnis abhängig. Dieses ist aufgrund der längeren transversalen Relaxationszeit und damit dem höheren Signal im Vorder- und Hinterhorn größer als im zentralen Bereich des Meniskus, was zu einer höheren Anpassungsgenauigkeit führt.

Neben der Ausrichtung der Kollagenfasern könnte noch die lokale Komposition des Meniskus bei der Variation der transversalen Relaxationszeit eine Rolle spielen. In der zentralen Schicht des Meniskus sind zum einen einige radial verlaufende Fasern mit den zirkulären Faserbündeln verwoben, zum anderen dringt lockeres Bindegewebe von der Gelenkkapsel radial in die Fasern ein. Beides kann zu Veränderungen der gemessenen T_2-Zeit führen, sodass der Magic-Angle-Effekt nicht eindeutig nachgewiesen ist. Daher wurde in einer weiteren Messreihe die transversale Relaxationszeit in einer axialen Schicht bei verschiedenen Orientierungen untersucht (vgl. Kapitel 4.1.2). Die transversale Relaxationszeit von Meniskus 6 steigt von $T_2^{0°} = (6,8 \pm 0,15)\,\text{ms}$ bei $\theta = 0°$ auf $T_2^{50°} = (12,23 \pm 0,16)\,\text{ms}$ bei $\theta = 50°$, was etwa einer Verdopplung entspricht (vgl. Abb. 4.8). In den übrigen Menisken ist der Anstieg nicht ganz so stark, er entspricht hier in etwa einen Faktor von 1,5.

Da die Variation von T_2 mit der Orientierung des Meniskus durch die dipolare Kopplung begründet ist, wird beim magischen Winkel $\theta_m = 54,7°$ ein Maximum erwartet. Die maximale T_2-Zeit der verwendeten Menisken wurde bei $\theta = 50°$ oder $\theta = 60°$ gefunden (vgl. Tab. 4.4). Auch wenn man die einzelnen Pixel betrachtet findet man die Maxima bei diesen Winkeln (vgl. Abb. 4.13). Bei der Bestimmung des Winkels, bei dem T_2 maximal wird, wurde keine Anpassung einer Funktion durchgeführt, sondern einfach der maximale Wert gesucht. Mit

Hilfe eines Fits hätte man auch Winkel zwischen den gewählten Stützstellen bestimmen können, was zu einer größeren Genauigkeit geführt hätte. Ein ähnliches Ergebnis hätte durch die Wahl kleinerer Winkelintervalle erreicht werden können, was aber zu einer deutlich längeren Messzeit geführt hätte. Darüber hinaus ist der exakte Verlauf der Kollagenfasern im Meniskus nicht bekannt. Obwohl die Vorzugsrichtung der Kollagenfasern zirkular ist, bedeutet das nicht, dass alle Fasern perfekt parallel zueinander liegen. Ein Voxel der verwendeten Bildgebungssequenz hat eine Abmessung von $0,5 \times 0,5 \times 1\,\mathrm{cm}^3$ und ist damit deutlich größer als die Abmessungen einer Kollagenfaser ($\varnothing \approx 1\,\mu\mathrm{m}$). In einem abgebildeten Voxel befinden sich also viele Kollagenfasern, von denen jede eine leicht andere Verlaufsrichtung hat. Jede der Fasern trägt zum Gesamtsignal, und damit zum gemessenen T_2 bei. Dies führt zu einer Verbreiterung des Maximums, was eine eindeutige Zuordnung einer Orientierungsrichtung für jedes Voxel schwierig macht. Daher wird für alle Pixel in denen die maximale Relaxationszeit bei $\theta = 50°$ oder $\theta = 60°$ auftritt angenommen, dass hier die Kollagenfasern senkrecht zur ausgewählten Schicht verlaufen. In allen anderen Pixeln verlaufen die Kollagenfasern vermutlich nicht exakt senkrecht zur ausgewählten Schicht, wodurch das Maximum bei niedrigeren Winkeln auftritt. Eine möglicherweise schräg gewählte Bildgebungsschicht (vgl. Kapitel 5.1) könnte diesen Effekt noch verstärken.
Trotz der aufgetreten Schwierigkeiten konnte in den vorgestellten Experimenten gezeigt werden, dass die transversale Relaxationszeit des Meniskus abhängig von der Verlaufsrichtung der Kollagenfasern relativ zum statischen Magnetfeld ist. Es wurde ein Anstieg der Relaxationszeit um einen Faktor 1,5–2 beim Verdrehen des Meniskus von $\theta = 0°$ auf $\theta = 50°$ gemessen. In der Fachliteratur gibt es bisher keine Veröffentlichungen über die Untersuchung der Orientierungsabhängigkeit von T_2 in Meniskusgewebe. Lediglich für verschiedene Sehnen gibt es entsprechende Untersuchungen. Zum Beispiel wurde in der Achillessehne eines Rinds ein Anstieg der transversalen Relaxationszeit von $T_2^{0°} = (7,2 \pm 0,6)\,\mathrm{ms}$ auf $T_2^{55°} = (23 \pm 2)\,\mathrm{ms}$ bei einer Lageänderung von $\theta = 0°$ auf $\theta = 55°$ gemessen [Henkelman et al., 1994]. Dies entspricht einem Anstieg um den Faktor 3. In der Achillessehne eines Schafs konnte eine Verdopplung der transversalen Relaxationszeit gemessen werden [Navon et al., 2007]. Im Vergleich zu den Schweinemenisken sind die Kollagenfasern in der Achillessehne sehr stark parallel ausgerichtet [Fullerton und Rahal, 2007]. Dies führt möglicherweise zu einer stärkeren Kopplung der Protonen und damit zu höheren Relaxationszeiten wenn die Kopplung nicht wirkt. Darüber hinaus verlaufen vermutlich alle Fasern in einem Voxel in dieselbe Richtung. Im Meniskus hingegen wird über Kollagenfasern verschiedener Verläufe gemittelt. Es ist daher naheliegend, dass hier der gemessene Anstieg der transversalen Relaxationszeit niedriger ausfällt. Mit einem Anstieg um fast einen Faktor 2 liegt man sogar in der gleichen Größenordnung die für die Achillessehne von Schafen berichtet wurde.

MTR-Karten

Zum Vergleich mit den T_2-Karten wurden MTR-Karten bei verschiedenen Offset-Frequenzen Δ des Sättigungspulses bestimmt. Dabei stand die Fragestellung im Vordergrund, ob die MTR-Karten eine ähnliche Orientierungsabhängigkeit aufweisen wie die T_2-Karten. Die MTR-Karten

bei 12 der 26 verschiedenen Offset-Frequenzen einer koronalen Schicht sind in Abbildung 4.3 dargestellt. Es konnte keine Orientierungsabhängigkeit festgestellt werden, die der Variation der transversalen Relaxationszeit in der koronalen Schicht entspricht. Im Gegensatz dazu sind die MTR-Karten sogar sehr homogen. Als Maß für die Homogenität der Karten wurde die Standardabweichung in der gesamten Schicht relativ zum mittleren MTR bestimmt. Für Offset-Frequenzen $\Delta < 20\,\text{kHz}$ war die relative Abweichung innerhalb der Schicht kleiner als 5 %. Bei höheren Offset-Frequenzen stieg die relative Abweichung stark an. Außerdem kann eine Abnahme des MTRs mit steigender Offset-Frequenz festgestellt werden. Wird der Sättigungspuls nahezu resonant eingestrahlt, wird neben dem gebundenen Pool auch noch der freie Wasserpool gesättigt. Dies hat zur Folge, dass das gemessene Signal sehr klein wird, und damit das MTR gemäß Gleichung (2.82) nahezu eins wird. Mit steigender Offset-Frequenz nimmt die direkte Sättigung ab, wodurch das gemessene Signal größer und das MTR kleiner wird. Bei großen Offset-Frequenzen werden so gut wie keine Spins mehr gesättigt. Das gemessene Signal entspricht dann dem Signal ohne Sättigungspuls und das MTR sollte gleich null werden. Da aber in beiden Bildern Rauschen vorhanden ist, ist es sogar möglich, dass das Signal nach der Einstrahlung des Sättigungspulses größer ist, als das Signal ohne Sättigungspuls. So können praktisch sogar negative MTRs gemessen werden. Am äußeren Rand des Meniskus können niedrigere MTR-Werte festgestellt werden. Wie zuvor beschrieben befinden sich am äußeren Rand des Meniskus Fettreste. Da Fett keine zwei Pools enthält, wird hier bei fast allen Offset-Frequenzen das gleiche MTR gemesessen.

Um erneut die Auswirkungen der unterschiedlichen Gewebezusammensetzung in verschiedenen Bereichen als Ursache für das konstante MTR auszuschließen, wurde das MTR in einer axialen Schicht bei verschiedenen Orientierungen untersucht. Hier wurden zwei Bildgebungssequenzen verglichen. Wird die Bildgebung mit einer TSE-Akquisition durchgeführt, erhält man einen konstanten MTR-Wert bei jeder Orientierung θ (vgl. Abb. 4.14 sowie Abb. 4.16 (A) und (G)). Dieses Ergebnis stimmt mit den Untersuchungen der koronalen Schicht überein. Die verringerten MTR-Werte am Rand der Schicht sind eine Folge der Bildregistrierung. Der Algorithmus führt eine Interpolation durch um die Bilder aneinander auszurichten. Daher entsprechen die MTR-Werte dieser Randpixel nicht dem tatsächlichen MTR und sie wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Mit der FLASH-Datenaufnahme erhält man stark variierende MTR-Werte bei verschiedenen Orientierungen (vgl. Abb. 4.15 sowie Abb. 4.16 (B-F) und (H-L)). Hierfür könnte es mehrere Ursachen geben. Bei der FLASH-Sequenz werden deutlich kürzere Echo-Zeiten als bei der TSE-Sequenz verwendet. Damit ist es möglich Komponenten mit kürzeren Relaxationszeiten darzustellen. Möglicherweise folgen diese Komponenten einer Orientierungsabhängigkeit, die in den mit der TSE-Sequenz bestimmten Bildern nicht sichtbar ist. Außerdem ist die verwendete asymmetrische FLASH-Auslese anfällig für Suszeptibilitätsartefakte, die in der TSE-Sequenz aufgrund der Refokussierung mit einem 180°-Puls nicht auftreten. Diese treten vor allem an den Rändern des Meniskus auf, da es hier Feldsprünge beim Eintreten des Magnetfeldes in den Meniskus gibt. Darüber hinaus spielt der Shim hier eine große Rolle. Die Lage des Meniskus führt zu Feldänderungen und damit zu Inhomogenitäten. Nach dem Drehen des Meniskus liegt

die beobachtete Schicht daher in einem lokalen Magnetfeld mit einer anderen Homogenität als zuvor. Dies kann ebenfalls zu Suszeptibilitätsartefakten führen. Bei der TSE-Sequenz wirken sich diese Probleme nicht aus, weil die statischen Magnetfeldinhomogenitäten durch den 180°-Puls refokussiert werden. Häufig werden Gradienten-Echo-Sequenzen zur Untersuchung des Magnetisierungstransfers im Knie verwendet [Wolff et al., 1991; Wolff und Balaban, 1994; Adler et al., 1996]. In dieser Arbeit konnte allerdings gezeigt werden, dass solche Sequenzen für die hier untersuchte Fragestellung nicht geeignet sind.
Die Linienbreite der Absorptionslinien der beiden Pools ist proportional zur reziproken transversalen Relaxationszeit. Sie sollte daher im Vorderhorn des Meniskus ($\theta = 50°$) schmaler sein, als im zentralen Bereich ($\theta = 50°$). Dadurch wäre bei bestimmten Offset-Frequenzen die Sättigung im zentralen Bereich stärker als im Vorderhorn, sodass man einen sichtbaren Unterschied in den MTR-Karten erwartet. Die Tatsache, dass das MTR keine Orientierungsabhängigkeit aufweist steht im Widerspruch zu diesen Erwartungen. Dies weist darauf hin, dass das gängige Zwei-Pool-Modell zur Beschreibung des Magnetisierungstransfers nicht ausreichend ist. Möglicherweise würde die Einführung eines weiteren Pools oder einer zusätzlich dipolaren Komponente die hier beschriebenen Ergebnisse erklären. Dennoch ist das Verhalten des MTRs von Vorteil für die Bildgebung von Menisken. Die MTR-Karten liefern einen Kontrast, der nicht vom Magic-Angle-Effekt beeinflusst wird.

5.3 Untersuchung eines Degenerationsmodells

Als Anwendungsmodell wurde *in vitro* eine Degeneration der Menisken untersucht. Aufgrund der enzymatischen Zersetzung der Kollagenmatrix durch die Kollagenase wird ein deutlicher Anteil der Wassermoleküle der Hydrathülle freigesetzt. Der Wassergehalt des Gewebes nimmt daher zu. Dies verursacht eine Läsion im Meniskus ähnlich einem Meniskusriss [Fullerton und Rahal, 2007].
Die Degeneration wurde bewusst im Vorderhorn platziert, da hier der Anstieg von T_2 auf Grund des Magic-Angle-Effekts am stärksten ausgeprägt ist. Die T_2-Karten der degenerierten Menisken (vgl. Abb. 4.17, linke Spalte) zeigen ebenso wie die T_2-Karten der gesunden Menisken einen Anstieg der transversalen Relaxationszeit im Vorderhorn, die in der gleichen Größenordnung wie bei den gesunden Menisken liegt (vgl. Tab. 4.2 und 4.7). Die Ursache hierfür ist unklar. Zum einen verlaufen in diesem Bereich die Kollagenfasern etwa im magischen Winkel zum statischen Magnetfeld, zum anderen wird durch das Enzym Kollagenase die Kollagenstruktur aufgebrochen. Daher haben die Kollagenfasern keine Vorzugsrichtung mehr, wodurch die dipolare Kopplung im Mittel verschwindet. Dies führt ebenfalls zu einem Anstieg der transversalen Relaxationszeit verglichen mit dem zentralen Bereich des Meniskus. Die ROIs wurden bei den degenerierten Menisken so gewählt, dass sie in Bereichen mit maximalem T_2 lagen. Grund dafür war die Annahme, dass durch die Degeneration die transversale Relaxation ansteigt.Die Lage der ROIs entspricht der Lage der ROIs bei den gesunden Menisken. Man kann also anhand der T_2-Karten nicht genau feststellen, in welchem Bereich die Kollagenase gewirkt hat, und daher eine Degeneration vorliegt.

Im Hinterhorn der degenerierten Menisken ist der Magic-Angle nicht so stark ausgebildet wie bei den gesunden Menisken. Die enzymatische Aufspaltung des Kollagens dauert etwa 15 Stunden. In dieser Zeit wurden die Menisken in einem geschlossenen Falcon-Röhrchen aufbewahrt. Durch ein gewässertes Tuch sollte in diesem Röhrchen eine feuchte Umgebung erzeugt werden, um die Menisken vor dem Austrocknen zu schützen. Diese Maßnahme war vermutlich nicht ausreichend. Bereits bei Meniskus 3 der gesunden Menisken, der nur 5 Stunden in einem Falcon-Röhrchen lag, wurde eine allgemeine Verringerung der transversalen Relaxationszeit festgestellt. Aus dem gleichen Grund sind die transversalen Relaxationszeiten in den degenerierten Menisken leicht reduziert.
In den MTR-Karten der degenerierten Menisken kann man im Vorderhorn des Meniskus eine Abnahme der MTR-Werte erkennen (vgl. Abb. 4.17, rechte Spalte). Diese Abnahme lag in dem Bereich, in dem die Degeneration des Meniskus erwartet wird. Da bereits gezeigt wurde, dass das MTR keine Orientierungsabhängigkeit aufweist, kann man davon ausgehen, dass es sich hier tatsächlich um die degenerierten Bereiche handelt. Die reduzierten MTR-Werte im Bereich der Degeneration können folgendermaßen erklärt werden: Das durch die Zersetzung der Kollagenmatrix freigesetzte Wasser vergrößert den freien Pool und führt zu einer geringeren Sättigung des gebundenen Pools. Da das MTR gemäß Gleichung (2.82) berechnet wird, werden reduzierte MTR-Werte gemessen.
Zur Überprüfung der Signifikanz der Ergebnisse wurden zwei ROIs verglichen, eine im degenerierten Bereich, und eine im zentralen Bereich des Meniskus. Für alle vier Menisken konnten bei Offset-Frequenzen zwischen $1,6\,\mathrm{kHz} < \Delta < 19,5\,\mathrm{kHz}$ signifikante Unterschiede in den MTR-Werten der jeweiligen ROIs festgestellt werden. Bei niedrigeren Offset-Frequenzen ist die Sättigung sehr stark, sodass das gemessene Signal nahezu verschwindet. Für hohe Frequenzen unterscheiden sich gesättigtes und ungesättigtes Signal kaum voneinander. Daher ist es verständlich, dass bei diesen Frequenzen eine Unterscheidung zwischen den beiden Regionen schwierig ist.
Betrachtet man die Differenzen zwischen den jeweiligen ROIs, sieht man, dass das individuelle Signifikanzlevel für jeden Meniskus sehr unterschiedlich ist (vgl. Abb. 4.20, blaue Markierungslinie). Es ist damit schwierig, eine verlässliche Aussage zu treffen, ab welcher Differenz man sicher von einem signifikanten Unterschied ausgehen kann. Schließt man allerdings alle Offset-Frequenzen bei denen für mindestens einen der Menisken der Unterschied zwischen den ROIs nicht signifikant ist und die dazugehörigen Differenzwerte aus, findet man ein gemeinsames Signifikanzlevel. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, und degeneriertes Gewebe sicher zu identifizieren, ist daher eine Differenz von mindestens 0,1 notwendig, was einem Unterschied im MTR von ca. 10 % entspricht.
Wie stark sich die beiden Regionen unterscheiden hängt außerdem von dem Grad der Degeneration ab. Man sieht, dass bei den Menisken 11 und 12 eine stärkere Verringerung der MTRs in einem recht großen Bereich gemessen wurde, wofür es zwei mögliche Ursachen gibt. Zum einen könnte hier eine stärkere Zersetzung der Kollagenmatrix stattgefunden haben, so dass die Verringerung des MTRs stärker ausgeprägt ist. Zum anderen wäre eine fehlerhafte Schichtpositionierung möglich. In dem Einschnitt im Vorderhorn könnten sich noch Wasser-

reste oder Reste der Kollagenaselösung befinden. Diese würden dazu führen, dass verringerte MTR-Werte gemessen werden. Zur Auswertung wurden daher ROIs gewählt, die nur die gering veränderten MTR-Werte berücksichtigen. Diese ROIs stimmen nicht mit denen überein, die in den T_2-Karten gewählt wurden. Nur mit Hilfe des MTRs ist eine genaue Lokalisierung der degenerierten Bereiche möglich.

5.4 Messung der Modellparameter des Magnetisierungstransfers

Bei der Messung der Modellparameter des Magnetisierungstransfers wurden die transversale Relaxatationszeit T_2^b des gebundenen Pools sowie die Austauschrate R zwischen den beiden Pools bestimmt. Beide Parameter zeigen eine Orientierungsabhängigkeit. Bei der transversalen Relaxationszeit des gebundenen Pools stellt man fest, dass bei $\theta = 0°$ T_2^b im zentralen Teil des Meniskus länger ist als im Vorderhorn (vgl. Abb. 4.21). Dreht man den Meniskus, nimmt T_2^b im zentralen Bereich ab, wohingegen es im Vorderhorn zunimmt. Dies lässt sich auch in den axialen T_2^b-Karten erkennen, in denen T_2^b nach der Drehung von $\theta = 0°$ auf $\theta = 55°$ kürzer wird (siehe Abb. 4.22). Vergleicht man diese Ergebnisse mit dem Verlauf der Kollagenfasern stellt man fest, dass T_2^b kleiner ist, wenn die Kollagenfasern in einem 55°-Winkel zum statischen Feld liegen. Wie in Kapitel 5.2 beschrieben, war die Erwartung eine andere. Aufgrund der dipolaren Kopplung, die bei $\theta = 0°$ stärker ist als bei $\theta = 55°$, sollte die transversale Relaxationszeit bei $\theta = 55°$ länger sein als bei $\theta = 0°$. Wegen der starken Bindung an das Kollagen sollte der Magic-Angle-Effekt beim gebundenen Pool besonders deutlich sein. Betrachtet man zusätzlich die Fehlerkarten von T_2^b erkennt man, dass die Ungenauigkeit relativ klein ist. Allerdings kann ein Anstieg der Ungenauigkeit in den Bereichen festgestellt werden, in denen die Kollagenfasern parallel zum Feld verlaufen. Die Qualität des Fits ist, wie bereits gezeigt, vom Signal-zu-Rausch-Verhältnis abhängig. Dieses ist höher, wenn die Kollagenfasern im 55°-Winkel zum Feld verlaufen, sodass die Anpassung in diesen Bereichen besser ist.
Bei der Austauschrate R kann man beobachten, dass sie größer ist, wenn die Kollagenfasern in einem 55°-Winkel zum statischen Feld ausgerichtet sind, als bei einer parallelen Ausrichtung (vgl. Abb. 4.24). Es gibt zwei physikalische Mechanismen, die dem Austausch der Magnetisierung zugrunde liegen. Zum einen kann es sich um den chemischen Austausch der Protonen handeln, zum anderen kann die Magnetisierung durch dipolare Kopplungen übertragen werden. Das verwendete Modell unterscheidet allerdings nicht zwischen diesen beiden Prozessen. Angenommen je nach Verlauf der Kollagenfasern dominiert einer der beiden Prozesse, so wäre es sinnvoll, dass bei paralleler Ausrichtung der Kollagenfasern die Magnetisierung durch dipolare Kopplungen übertragen wird. Verlaufen die Kollagenfasern im 55°-Winkel zum statischen Feld sollte dieser Anteil abnehmen, sodass der chemische Austausch dominiert. Dieser Austausch sollte allerdings nur von der chemischen Beschaffenheit des Meniskus abhängen, und daher im gesamten Meniskus gleich sein [Henkelman et al., 1994]. Eine zusätzliche Übertragung der Magnetisierung in dem Bereich, in dem die Kollagenfasern parallel zum statischen Feld liegen, sollte daher eher zu einem Anstieg der Austauschrate in diesem Bereich führen. Betrachtet man auch hier die Fehlerkarten stellt man fest, dass die Ungenauigkeit der Austauschrate sehr

hoch. Wie bei T_2^b steigt auch hier die Ungenauigkeit an, wenn die Kollagenfasern parallel zum Feld verlaufen.
Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass das Zwei-Pool-Modell die Daten in diesem Fall nicht passend beschreibt. Dies wird bestätigt, wenn man die Abhängigkeit des Sättigungsverhältnisses von der Offset-Frequenz Δ und der Sättigungspulsstärke B_1 betrachtet (vgl. Abb. 4.26 und 4.27). Hier sieht man, dass die Funktion die Messwerte gut beschreibt, wenn die Kollagenfasern parallel zum $\mathbf{B}_0$-Feld verlaufen, also im zentralen Bereich des Meniskus bei $\theta = 0°$ und im Vorderhorn bei $\theta = 55°$, sowie in der axialen Karte bei $\theta = 0°$. Verlaufen die Kollagenfasern im 55°-Winkel zu $\mathbf{B}_0$ (im zentralen Bereich des Meniskus bei $\theta = 55°$ und im Vorderhorn bei $\theta = 0°$, sowie in der axialen Karte bei $\theta = 55°$) stimmen die Messwerte nicht mit dem Modell überein. Darüber hinaus fällt auf, dass die angepasste Funktion bei kleinen Offset-Frequenzen stark von den Messwerten abweicht. Jedes MR-Bild ist mit Rice-verteiltem Rauschen behaftet, sodass der Quotient $\frac{S_{\text{sat}}}{S_0} \neq 0$ ist. Dies wird in dem Modell nicht berücksichtigt. Außerdem kann man beobachten, dass der Quotient für $B_1 = 5\,\mu$s bei Offset-Frequenzen $\Delta < 1\,$kHz nicht konstant ist. Dies liegt vermutlich an einer unzureichenden Sättigung. Die minimale Sättigungsdauer wurde in dieser Arbeit nur für eine Sättigungspulsamplitude und 2 Offset-Frequenzen bestimmt. Möglicherweise ist bei einer niedrigeren Amplitude die Sättigung noch nicht in einem Gleichgewichtszustand.
Mit Hilfe der Anpassungsgüte χ^2_{red} werden diese Beobachtungen bestätigt. Ein $\chi^2_{\text{red}} \approx 1$ entspricht einer guten Anpassung im Rahmen der Varianzen der Messwerte. Je weiter der berechnete Wert davon abweicht, desto schlechter ist der Fit. Eine Abweichung zu niedrigeren χ^2_{red}-Werten würde einer Überanpassung der Daten entsprechen. Eine Abweichung zur höheren χ^2_{red}-Werten weist darauf hin, dass der Fit die Messdaten nicht ausreichend beschreibt. Dies kann in dieser Arbeit beobachtet werden. Besonders in den Regionen, in denen die Kollagenfasern im magischen Winkel zum Feld verlaufen, ist die Anpassungsgüte schlecht, sie beträgt bis zu $\chi^2_{\text{red}} \approx 12$ im Vorderhorn des Meniskus bei $\theta = 0°$.
Das verwendete Zwei-Pool-Modell nach Henkelman ist in den Bereichen in denen die Kollagenfasern parallel zum statischen Magnetfeld verlaufen für die Beschreibung des Magnetisierungstransfers im Meniskus ausreichend. Für die hier durchgeführten Rechnungen wurde eine gaußförmige Absorptionskurve angenommen. Diese tritt bei festkörperähnlichem Gewebe mit starker dipolarer Kopplung zwischen mehreren Spins mit starker geometrischer Einschränkung auf [Abragam, 1961]. Genau dies ist bei den parallel verlaufenden Kollagenfasern der Fall. Verlaufen die Kollagenfasern im 55°-Winkel zum statischen Magnetfeld, wird die dipolare Kopplung aufgehoben. Die Vermutung liegt hier nahe, dass die Absorptionline dann eine andere Form hat. Für biologisches Gewebe wird häufig eine Super-Lorentz-Form angenommen [Morrison und Henkelman, 1995]. Bei dieser wird allerdings davon ausgegangen, dass in dem betrachteten Voxel keine Vorzugsrichtung zu finden ist, sodass über alle Orientierungen gemittelt wird. Ideal wäre vermutlich eine Linienform, die die Lage der Kollagenfasern im Magnetfeld berücksichtigt. Damit könnte möglicherweise sogar die Faser-Orientierung als zusätzlicher Fit-Parameter bestimmt werden.
Bildet man die Differenzen der MTR-Werte in verschiedenen ROIs, sieht man, dass sie sich

kaum unterscheiden (vgl. Abb. 4.29 und 4.30). Es wurde jeweils eine ROI, in der die Kollagenfasern parallel zum statischen Feld verlaufen, mit einer ROI, in der die Kollagenfasern im 55°-Winkel verlaufen, verglichen. Die Unterschiede zwischen den ROIs sind für die meisten Offset-Frequenzen $< 0,05$. In den MTR-Karten können so kleine Unterschiede nicht wahrgenommen werden. Aus der Untersuchung der degenerierten Menisken geht hervor, dass ein Unterschied von mindestens $\approx 0,1$ optimal ist, um zwei Regionen sicher unterscheiden zu können. Bei Frequenzen von etwa $\Delta \approx 1\,\mathrm{kHz}$ ist dies bereits im gesunden Meniskus der Fall. Zur Untersuchung von Degenerationen mit Hilfe des MTRs sollte diese Frequenz daher nicht gewählt werden. Das gleiche gilt für Frequenzen $\Delta > 26,7\,\mathrm{kHz}$.
In dieser Arbeit konnte der Gewinn durch das Erstellen von MTR-Karten bei der Untersuchung degenerativer Erkrankungen deutlich gemacht werden. Da das MTR nicht durch den Magic-Angle-Effekt beeinflusst wird, stellt es eine vielversprechende Methode zur Diagnose degenerativer Erkrankungen dar. Sie bietet für den Patienten mehr Komfort, da sie bei der Positionierung des Knies im MR-Tomographen flexibler ist. Im klinischen Einsatz stellt das MTR eine Möglichkeit zur objektiven Identifizierung von Meniskusläsionen dar. Fehlinterpretationen durch Magic-Angle-Artefakte und falsch-positive Diagnosen können so verhindert und die Anzahl unnötiger Operationen verringert werden. Durch das Übertragen dieser Methode auf die Bildgebung der Wirbelsäule können zudem möglicherweise degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule frühzeitig erkannt werden. Dadurch ist kann Patienten mit den Volkskrankheiten Rücken- und Knieschmerzen durch eine frühe Diagnose ein langer Leidensweg erspart werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Magnetresonanztomographie ist eine nichtinvasive, kontrastreiche Methode zur Untersuchung von Patienten mit Knieschmerzen. Diese können sowohl durch degenerative als auch posttraumatische Erkrankungen des Kniegelenks verursacht werden. Die häufigste Ursache für Knieschmerzen ist Arthrose, welche unter anderem durch Verletzungen des Meniskus verursacht wird. Allerdings wird die Diagnose von Meniskusschädigungen mit Hilfe der Magnetresonanztomographie durch den Magic-Angle-Effekt erschwert.

In dieser Arbeit wurde der Einfluss des Magic-Angle-Effektes auf die MR-Bildgebung und insbesondere auf die transversale Relaxationszeit T_2 sowie das Magnetisierungstransferverhältnis (MTR) untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass T_2 im Meniskus von der Lage der Kollagenfasern relativ zum statischen Magnetfeld abhängigt. Verlaufen die Fasern parallel zu $\mathbf{B}_0$ ist die dipolare Kopplung stark, sodass eine kurze Relaxationszeit gemessen wird. Die Kopplung nimmt ab, wenn die Kollagenfasern mit dem statischen Feld einen Winkel von etwa 55° bilden, was dem magischen Winkel entspricht. Die transversale Relaxationszeit nimmt dann zu. Im Gegensatz dazu konnte für das MTR keine ähnliche Orientierungsabhängigkeit festgestellt werden. Bei jeder untersuchte Orientierung des Meniskus wurde ein konstantes MTR gemessen. Der Wert des MTRs hängt lediglich von der Stärke und Offset-Frequenz des Sättigungspulses ab.

Im Hinblick auf die Untersuchung von degenerativen Erkrankungen wurde ein *in vitro*-Degenerationsmodell untersucht. Die Veränderungen der Kollagenmatrix waren in den T_2-Karten nicht eindeutig erkennbar. Allerdings war in den MTR-Karten in der Nähe der erwarteten enzymatischen Zersetzungen des Meniskus eine Abnahme des MTRs sichtbar. Diese war für Offset-Frequenzen im Bereich von $1,6\,\mathrm{kHz} < \Delta < 19,5\,\mathrm{kHz}$ besonders deutlich. Um den degenerierten Bereich vom gesunden Gewebe abzugrenzen wäre eine MTR-Differenz von mindestens 0,1 (das entspricht einem Unterschied von etwa 10 %) zwischen den beiden Bereichen optimal. Allerdings variiert dies zwischen den einzelnen Menisken, sodass auch mit einem Unterschied von 0,05 bereits eine Lokalisierung des degenerierten Bereichs möglich war.

Bei der Untersuchung des Zwei-Pool-Modells konnte festgestellt werden, dass dieses Modell für die Beschreibung des Magnetisierungstransfers in Menisken nicht uneingeschränkt geeignet ist. In den Bereichen, in denen die Kollagenfasern parallel zum statischen Feld verlaufen, beschreibt das verwendete Modell gut die Ergebnisse. Verlaufen die Fasern im 55°-Winkel, ist das Modell nicht optimal, da die verringerte dipolare Kopplung zu einer anderen Absorptionslinienform als der verwendeten Gaußfunktion führt.

In einem weiteren Schritt ist die Untersuchung von humanen Kniegelenken *in vivo* wünschenswert. Die Verwendung von sehr kurzen Echozeiten (TE $< 5\,\mathrm{ms}$) in Spin-Echo-Techniken ist bei den in der klinischen Routine verwendeten MR-Tomographen schwierig. Allerdings sind die Feldstärken niedriger (in der Regel $B_0 = 1,5$ oder $3\,\mathrm{T}$) als bei dem hier verwendeten Kleintiertomographen ($B_0 = 9,4\,\mathrm{T}$). Mit niedrigerer Resonanzfrequenz steigt die transversale Relaxationszeit, sodass Echozeiten von TE $\approx 5\,\mathrm{ms}$ ausreichend sind. Ein weiteres Problem bei der Erstellung der MTR-Karten *in vivo* stellt die spezifische Absorptionsrate (SAR) dar. Die SAR gibt an, wieviel elektromagnetische Feldenergie im biologischen Gewebe absorbiert wird. Da diese Absorption zur Erwärmung des Gewebes führt, dürfen abhängig vom untersuchten Körperteil bestimmte Grenzwerte nicht überschritten werden. Durch die häufige Sättigung mit einem langen, rechteckförmigen Puls wird die deponierte Energie zu groß. Abhilfe könnte dabei die gepulste Sättigung schaffen. Durch hintereinanderfolgende gaußförmige Pulse kann ebenfalls eine Sättigung erreicht und die spezifische Absorptionsrate verringert werden [Graham und Henkelman, 1997].

In dieser Arbeit konnte der Gewinn durch das Erstellen von MTR-Karten bei der Untersuchung degenerativer Erkrankungen deutlich gemacht werden. Da das MTR nicht durch den Magic-Angle-Effekt beeinflusst wird, stellt es eine vielversprechende Methode zur Diagnose degenerativer Erkrankungen dar. Sie bietet für den Patienten mehr Komfort, da sie bei der Positionierung des Knies im MR-Tomographen flexibler ist. Im klinischen Einsatz stellt das MTR eine Möglichkeit zur objektiven Identifizierung von Meniskusläsionen dar. Fehlinterpretationen durch Magic-Angle-Artefakte und falsch-positive Diagnosen können so verhindert und die Anzahl unnötiger Operationen verringert werden. Durch das Übertragen dieser Methode auf die Bildgebung der Wirbelsäule können zudem möglicherweise degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule frühzeitig erkannt werden. Dadurch ist es möglich Patienten mit den Volkskrankheiten Rücken- und Knieschmerzen durch eine frühe Diagnose einen langen Leidensweg zu ersparen.

Literaturverzeichnis

Abragam, A. (1961). *Principles of Nuclear Magnetism*. Oxford University Press.

Adler, R. S., Swanson, S. D., Doi, K., Craig, J. G., Aisen, A. M. (1996). The effect of magnetization transfer in meniscal fibrocartilage. *Magnetic Resonance in Medicine*, **35**(4):591–595.

Balaban, R. S., Chesnick, S., Hedges, K., Samaha, F., Heineman, F. W. (1991). Magnetization Transfer Contrast In MR Imaging of the Heart. *Radiology*, **180**(3):671–675.

BARMER GEK (2011). Barmer GEK Arztreport 2011. `https://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Infothek/Studien-und-Reports/Arztreport/Arztreport-2011/Content-Arztreport-2011.html?w-cm=LeftColumn_t348846`. Abgerufen am 14.03.2013.

Beaufils, P., Verdonk, R. (2010). *The Meniscus*. Springer Verlag.

Berendsen, H. J. C. (1962). Nuclear Magnetic Resonance Study of Collagen Hydration. *The Journal of Chemical Physics*, **36**(12):3297–3305.

Bernstein, M. A., King, K. F., Zhou, X. J. (2004). *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Academic Press.

Berry, I., Barker, G. J., Barkhof, F., Campi, A., Dousset, V., Franconi, J. M., Gass, A., Schreiber, W., Miller, D. H., Tofts, P. S. (1999). A multicenter measurement of magnetization transfer ratio in normal white matter. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **9**(3):441–446.

Bloch, F. (1946). Nuclear Induction. *Physical Review*, **70**:460–474.

Blumenkrantz, G., Majumdar, S. (2007). Quantitative magnetic resonance imaging of articular cartilage in osteoarthritis. *European Cells & Materials*, **13**:75–86.

Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, **10**(4):287–333.

Brindle, T., Nyland, J., Johnson, D. L. (2001). The Meniscus : Review of Basic Principles with Application to Surgery and Rehabilitation. *Journal of Athletic Training*, **36**(2):160–169.

Bydder, M., Rahal, A., Fullerton, G. D., Bydder, G. M. (2007). The magic angle effect: A source of artifact, determinant of image contrast, and technique for imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **25**(2):290–300.

Diaz, E., Chung, C. B., Bae, W. C., Statum, S., Znamirowski, R., Bydder, G. M., Du, J. (2012). Ultrashort echo time spectroscopic imaging (UTESI): An efficient method for quantifying bound and free water. *NMR in Biomedicine*, **25**(1):161–168.

Dousset, V., Grossman, R. I., Ramer, K. N., Schnall, M. D., Young, L. H., Gonzalez-Scarano, F., Lavi, E., Cohen, J. A. (1992). Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: Lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology*, **182**(2):483–491.

Du, J., Pak, B. C., Znamirowski, R., Statum, S., Takahashi, A., Chung, C. B., Bydder, G. M. (2009). Magic angle effect in magnetic resonance imaging of the Achilles tendon and enthesis. *Magnetic Resonance Imaging*, **27**(4):557–564.

Erickson, S. J., Cox, I. H., Hyde, J. S., Carrera, G. F., Strandt, J. A., Estkowski, L. D. (1991). Effect of tendon orientation on MR imaging signal intensity: A manifestation of the "magic angle" phenomenon. *Radiology*, **181**(2):389–392.

Ernst, R. R., Anderson, W. A. (1966). Application of fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Review of Scientific Instruments*, **37**(1):93–102.

Forsén, S., Hoffman, R. A. (1963). Study of moderately rapid chemical exchange reactions by means of nuclear magnetic double resonance. *The Journal of Chemical Physics*, **39**(11):2892–2901.

Fullerton, G. D., Cameron, I. L., Ord, V. A. (1985). Orientation of tendons in the magnetic field and its effect on T2 relaxation times. *Radiology*, **155**(2):433–435.

Fullerton, G. D., Rahal, A. (2007). Collagen structure: The molecular source of the tendon magic angle effect. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **25**(2):345–361.

Gold, G. E., Han, E., Stainsby, J., Wright, G., Brittain, J., Beaulieu, C. (2004). Musculoskeletal MRI at 3.0 T: Relaxation times and image contrast. *American Journal of Roentgenology*, **183**:343–351.

Graham, S. J., Henkelman, R. M. (1997). Understanding pulsed magnetization transfer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **7**:903–912.

Gudbjartsson, H., Patz, S. (1995). The rician distribution of noisy MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, **34**:910–914.

Haacke, E. M., Brown, R. W., Thompson, M. R., Venkatesan, R. (1999). *Magnetic Resonance Imaging - Physical Principles and Sequence Design.* Wiley New York.

Haase, A., Frahm, J., Matthaei, D., Hanicke, W., Merboldt, K. (1986). FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, **67**(2):258–266.

Hahn, E. L. (1950). Spin echoes. *Physical Review*, **80**:580–594.

Hayes, C. E., Edelstein, W. A., Schenck, J. F., Mueller, O. M., Eash, M. (1985). An efficient, highly homogeneous radiofrequency coil for whole-body NMR imaging at 1.5 T. *Journal of Magnetic Resonance*, **63**:622–628.

Hayes, C. W., Parellada, J. A. (1996). The magic angle effect in musculoskeletal MR imaging. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, **8**:51–56.

Henkelman, R. M., Huang, X., Xiang, Q. S., Stanisz, G. J., Swanson, S. D., Bronskill, M. J. (1993). Quantitative interpretation of magnetization transfer. *Magnetic Resonance in Medicine*, **29**(6):759–766.

Henkelman, R. M., Stanisz, G. J., Graham, S. J. (2001). Magnetization transfer in MRI: A review. *NMR in Biomedicine*, **14**:57–64.

Henkelman, R. M., Stanisz, G. J., Kim, J. K., Bronskill, M. J. (1994). Anisotropy of NMR properties of tissues. *Magnetic Resonance in Medicine*, **32**(5):592–601.

Hennig, J., Nauerth, A., Friedburg, H. (1986). RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR. *Magnetic Resonance in Medicine*, **3**(6):823–833.

Hill, D., Batchelor, P., Holden, M., Hawkes, D. (2001). Medical image registration. *Physics in Medicine and Biology*, **46**:R1–R45.

Hodgson, R. J., Evans, R., Wright, P., Grainger, A. J., O'Connor, P. J., Helliwell, P., McGonagle, D., Emery, P., Robson, M. D. (2011). Quantitative magnetization transfer ultrashort echo time imaging of the Achilles tendon. *Magnetic Resonance in Medicine*, **65**(5):1372–1376.

Hoult, D. I. (2000). The principle of reciprocity in signal strength calculations - A mathematical guide. *Concepts in Magnetic Resonance*, **12**(4):173–187.

Institute of Medicine of the National Academies (2011). *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research.* The National Academies Press.

Karantanas, A. H., Zibis, A. H., Papanikolaou, N. (2001). Increased signal intensity on fat-suppressed three-dimensional T1-weighted pulse sequences in patellar tendon: Magic angle effect? *Skeletal Radiology*, **30**:67–71.

Lauterbur, P. C. (1973). Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, **242**:190–191.

Levitt, M. H. (2008). *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance.* John Wiley & Sons.

Li, T., Mirowitz, S. A. (2003). Manifestation of magic angle phenomenon: Comparative study on effects of varying echo time and tendon orientation among various MR sequences. *Magnetic Resonance Imaging*, **21**(7):741–744.

Li, W., Li, J., Muehlemann, C., Magin, M. (2009). Reduction of the magic angle effect on contrast in magnetization transfer imaging of human cartilage. In *Proceedings of the 17th Annual Meeting ISMRM*, S. 3963. Honululu, USA.

Liang, Z.-P., Lauterbur, P. C. (2000). *Principles of Magnetic Resonance Imaging: A Signal Processing Perspective.* IEE Press Series in Biomedical Engineering.

Lohmander, L. S., Englund, P. M., Dahl, L. L., Roos, E. M. (2007). The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: Osteoarthritis. *The American Journal of Sports Medicine*, **35**:1756–1769.

Mansfield, P., Grannell, P. K. (1973). NMR 'diffraction' in solids? *Journal of Physics C Solid State Physics*, **6**:422–426.

Meiboom, S., Gill, D. (1958). Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Review of Scientific Instruments*, **29**(8):688–691.

Mispelter, J., Lupu, M., Briguet, A. (2006). *NMR Probeheads for Biophysical and Miomedical Experiments: Theoretical Principles and Practical Guidelines.* Imperial College Press.

Morrison, C., Henkelman, R. M. (1995). A model for magnetization transfer in tissues. *Magnetic Resonance in Medicine*, **33**(4):475–482.

Navon, G., Eliav, U., Demco, D. E., Blümich, B. (2007). Study of order and dynamic processes in tendon by NMR and MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **25**(2):362–380.

NEMA Standards Publication, MS 1-2001 (2001). *Determination of Signal-to Noise Ratio (SNR) in Diagnostic Magnetic Resonace Imaging.* National Electrical Manufacturers Association.

Outwater, E., Schnall, M. D., Braitman, L. E., Dinsmore, B. J., Kressel, H. Y. (1992). Magnetization transfer of hepatic lesions: Evaluation of a novel contrast technique in the abdomen. *Radiology*, **182**(2):535–540.

Parker, D. L., Buswell, H. R., Goodrich, K. C., Alexander, A. L., Keck, N., Tsuruda, J. S. (1995). The application of magnetization transfer to MR angiography with reduced total power. *Magnetic Resonance in Medicine*, **34**(2):283–286.

Peh, W. C. G., Chan, J. H. M. (1998). The magic angle phenomenon in tendons: Effect of varying the MR echo time. *The British Journal of Radiology*, **71**(841):31–36.

Peh, W. C. G., Chan, J. H. M. (2001). Artifacts in musculoskeletal magnetic resonance imaging: Identification and correction. *Skeletal Radiology*, **30**(4):179–191.

Peterfy, C. G., Janzen, D. L., Tirman, P. F., van Dijke, C., Pollack, M., Genant, H. K. (1994). "Magic-angle" phenomenon: A cause of increased signal in the normal lateral meniscus on short-TE MR images of the knee. *American Journal of Roentgenology*, **163**:149–154.

Petersen, W., Tillmann, B. (1998). Collagenous fibril texture of the human knee joint menisci. *Anatomy and Embryology*, **197**(4):317–324.

Peto, S., Gillis, P., Henri, V. P. (1990). Structure and dynamics of water in tendon from NMR relaxation measurements. *Biophysical Journal*, **57**(1):71–84.

Petrella, J. R., Grossman, R. I., McGowan, J. C., Campbell, G., Cohen, J. A. (1996). Multiple sclerosis lesions: Relationship between MR enhancement pattern and magnetization transfer effect. *American Journal of Neuroradiology*, **17**(6):1041–1049.

Pierce, W. B., Harms, S. E., Flamig, D. P., Griffey, R. H., Evans, W. P., Hagans, J. E. (1991). Three-dimensional gadolinium-enhanced MR imaging of the breast: Pulse sequence with fat suppression and magnetization transfer contrast. Work in progress. *Radiology*, **203**(3):145–149.

Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T., Flannery, B. P. (1992). *Numerical Recipes in C*. Cambridge University Press.

Purcell, E. M., Torrey, H. C., Pound, R. V. (1946). Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review*, **69**:37–38.

Rabi, I. I., Zacharias, J. R., Millman, S., Kusch, P. (1938). A new method of measuring nuclear magnetic Moment. *Physical Review*, **53**:318.

Schabus, R., Bosina, E. (2007). *Das Knie: Diagnostik - Therapie - Rehabilitation*. Springer-Verlag.

Schwegler, J., Runhild, L. (2006). *Der Mensch - Anatomie und Physiologie*. Georg Thieme Verlag.

Silver, N. C., Barker, G. J., Miller, D. H. (1999). Standardization of magnetization transfer imaging for multicenter studies. *Neurology*, **53**:S33–S39.

Slichter, C. P. (1996). *Principles of Magnetic Resonance*. Springer-Verlag.

Thornton, D. D., Rubin, D. A. (2000). Magnetic resonance imaging of the knee menisci. *Seminars in Roentgeonology*, **35**(3):217–230.

Tozer, D., Ramani, A., Barker, G. J., Davies, G. R., Miller, D. H., Tofts, P. S. (2003). Quantitative magnetization transfer mapping of bound protons in multiple sclerosis. *Magnetic Resonance in Medicine*, **50**(1):83–91.

van den Berg, F. (2003). *Angewandte Physiologie*. 1. Georg Thieme Verlag.

Wild, S. (2009). *Ist die Magnetresonanztomographie ein zuverlässiges Verfahren in der Diagnostik von Kniegelenksschäden? Ein Vergleich zur Arthroskopie aus dem klinischen Routinebetrieb*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.

Wolff, S. D., Balaban, R. S. (1989). Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine*, **10**(1):135–144.

Wolff, S. D., Balaban, R. S. (1994). Magnetization transfer imaging: Practical aspects and clinical applications. *Radiology*, **192**:593–599.

Wolff, S. D., Chesnick, S., Frank, J. A., Lim, K. O., Balaban, R. S. (1991). Magnetization transfer contrast: MR imaging of the knee. *Radiology*, **179**(3):623–628.

Xia, Y. (1998). Relaxation anisotropy in cartilage by NMR microscopy (μMRI) at 14-μm resolution. *Magnetic Resonance in Medicine*, **39**:943–949.

Zitova, B., Flusser, J. (2003). Image registration methods: A survey. *Image and Vision Computing*, **21**(11):977–1000.

Zurlo, J. V., Blacksin, M. F., Karimi, S. (2000). The influence of flip angle on the magic angle effect. *Skeletal Radiology*, **29**(10):593–596.

Abbildungsverzeichnis

2.1 Aufspaltung der Energieniveaus im Magnetfeld für Spins mit $I = 1/2$ und $\gamma > 0$. 7
2.2 Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem. 11
2.3 Schematische Darstellung der dipolaren Wechselwirkung. 13
2.4 Stärke der dipolaren Kopplung in Abhängigkeit der Orientierung zweier Spins. 15
2.5 Zusammenhang zwischen der spektralen Dichte und der Korrelationszeit. . . . 17
2.6 Schichtselektive Anregung. 19
2.7 Schematische Darstellung der Phasenkodierung. 20
2.8 Schematische Darstellung der Frequenzkodierung. 21
2.9 Verschiedene k-Raum Datenzsätze. 22
2.10 Auswirkungen einer zu niedrigen Abtastrate. 23
2.11 Gradienten-Echo-Sequenz und zugehöhrige k-Raum-Trajektorie. 25
2.12 Prinzip des Spin-Echos. 26
2.13 Spin-Echo-Sequenz und zugehöhrige k-Raum-Trajektorie. 27
2.14 Anatomie des Kniegelenks und des Meniskus. 28
2.15 Aufbau einer Kollagenfaser. 29
2.16 Zeichnung des Faserverlaufs in einem Meniskus. 30
2.17 T_1-gewichtete Spin-Echo MR-Bilder des Knies eines gesunden Probanden. . . . 31
2.18 Absorptionskurven des freien und gebundenen Pools. 32
2.19 Schematische Darstellung des 2-Pool-Modells nach Henkelman. 33

3.1 Frontansicht des Bruker BioSpec 94/20 USR Kleintier-MR-Tomographen. . . . 35
3.2 Verwendete Spulen zur MR-Bildgebung. 36
3.3 FLASH-Sequenz mit asymmetrischer k-Raum-Auslese. 38
3.4 Multi-Spin-Echo-Sequenz und zugehöhrige k-Raum-Trajektorie. 39
3.5 Turbo-Spin-Echo-Sequenz und zugehöhrige k-Raum-Trajektorie. 40
3.6 Abbildung von isolierten Schweinemenisken. 41
3.7 Aufbau zur Untersuchung der Orientierungsabhängigkeit von T_2 und MTR. . . 43

4.1 Beispielhafter Verlauf des T_2-Zerfalls. 48
4.2 T_2- und S_0-Karten für einen Meniskus exemplarisch. 49
4.3 MTR-Karten bei 12 Offset-Frequenzen für einen Meniskus exemplarisch. 50
4.4 Relative Abweichung δ_{MTR} als Maß für die Homogenität der MTR-Karten. . . 51
4.5 Mittelwerte $\overline{\mathrm{MTR}}$ in verschiedenen ROIs in Abhängigkeit von Δ. 52
4.6 T_2- und MTR-Karten aller fünf Menisken (koronal). 53
4.7 Gemitteltes Verhältnis $\overline{\mathrm{V}}$ in Abhängigkeit von der Sättigungsdauer τ_{sat}. 54

4.8 T_2-Karten bei zehn Orientierungen relativ zu $\mathbf{B}_0$. 55
4.9 T_2-Verlauf in Abhängigkeit von der Orientierung θ für Meniskus 6. 56
4.10 Fehlerkarten $\delta_{T_2,\mathrm{rel}}$ bei 10 Orientierungen relativ zu $\mathbf{B}_0$. 57
4.11 S_0-Karten und die zugehörigen Fehlerkarten $\delta_{S_0,\mathrm{rel}}$. 58
4.12 T_2 in Abhängigkeit von der θ für drei Beispiel-Pixel. 58
4.13 θ_{max}-Karten der fünf untersuchten Menisken. 59
4.14 MTR-Karten bei 10 Winkeln relativ zu $\mathbf{B}_0$ und 2 Offset-Frequenzen (TSE). . . 61
4.15 MTR-Karten bei 10 Winkeln relativ zu $\mathbf{B}_0$ und 2 Offset-Frequenzen (FLASH). 62
4.16 Abhängigkeit des MTRs vom Winkel θ bei zwei verschiedenen Offset-Frequenzen. 63
4.17 T_2-, und MTR-Karten aller vier degenerierten Menisken. 65
4.18 Mittleres MTR in zwei ROIs der degenerierten Menisken. 67
4.19 Wahrscheinlichkeit p, für einen nicht-signifikanten Unterschied des MTRs. . . . 68
4.20 Differenzen der beiden ROIs in Abhängigkeit von der Offset-Frequenz Δ. 69
4.21 T_2b- und T_2-Karten bei $\theta = 0°$ und $\theta = 55°$ (koronal). 70
4.22 T_2b- und T_2-Karten bei $\theta = 0°$ und $\theta = 55°$ (axial). 71
4.23 Karten des relativen Fehlers von T_2^b. 72
4.24 R-Karten bei $\theta = 0°$ und $\theta = 55°$ für beide Schichten. 73
4.25 Karten des relativen Fehlers von R. 74
4.26 Messwerte und angepasstes MT-Modell in verschiedenen ROIs (koronal). 75
4.27 Messwerte und angepasstes MT-Modell in verschiedenen ROIs (axial). 76
4.28 χ^2_{red}-Karten bei $\theta = 0°$ und $\theta = 55°$ für beide Schichten. 76
4.29 Differenzen von V verschiedener ROIs bei zwei Orientierungen (koronal). 77
4.30 Differenzen von V bei zwei Orientierungen (axial). 78

Tabellenverzeichnis

2.1 Gyromagnetisches Verhältnis γ verschiedener NMR-aktiver Kerne. 6
2.2 Übersicht über die verschiedenen Parameter beim Magnetisierungstransfer. . . 34

3.1 Verwendete Offset-Frequenzen (in Hz) zur Bestimmung der Modellparameter. . 44

4.1 Sequenzparameter zur Erstellung von T_2-Karten (koronale Schicht). 48
4.2 Übersicht über die gemittelten T_2-Werte für alle fünf Menisken. 50
4.3 Sequenzparameter zur Erstellung von MTR-Karten (koronale Schicht). 51
4.4 Gemitteltes T_2 in Abhängigkeit von der Orientierung. 56
4.5 Sequenzparameter zur Erstellung von MTR-Karten (axiale Schicht). 60
4.6 Gemittelte MTR-Werte $\overline{\mathrm{MTR}}$ sowie die relative Abweichung δ_{MTR}. 60
4.7 Übersicht über das gemittelte T_2 für alle vier *in vitro*-degenerierten Menisken. . 66
4.8 Mittlere T_2^b- und T_2-Werte zweier ROIs (koronal). 70
4.9 Mittlere T_2^b- und T_2-Werte in einer axialen Schicht. 71
4.10 Mittlere Austauschrate zweier ROIs (koronal) sowie der gesamten Schicht (axial). 73
4.11 Mittleres χ^2_{red} zweier ROIs (koronal) sowie der gesamten Schicht (axial). 78

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich gerne bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit aktiv und passiv beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt:

- Prof. Dr. Lothar Schad der mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte und dessen Tür jederzeit offen stand.
- Prof. Dr. Peter Bachert für die Begutachtung dieser Arbeit.
- Stefan Kirsch der mir beigebracht hat kritisch zu sein und Unerwartetes als neue Chance zu betrachten. Und das, obwohl er „einfach viel zu tun“ hatte.
- Gregor Reisig und Michael Kreinest für das Präparieren der Menisken und die Hilfestellung bei biologischen und medizinischen Fragen.
- Philipp Krämer, dem besten Bürokollegen ever, der mir zeigte dass „alles kein Ding“ ist. Und das ohne zu schreien.
- Simon Konstandin und Florian Lietzmann für die vielen Stunden die sie in das Korrekturlesen meiner Dissertation investiert haben.
- Dem gesamten CKM-Team für die tolle Atmosphäre und die angeregten Gespräche in den Mittagspausen. Insbesondere danke ich Fabian Zimmer fürs gemeinsame „Studenten-Bespaßen“, Sebastian Baier für die kostenlose Ernährungsberatung, Frank Zöllner für den PC-Support und Patrick Heiler für den Rum.
- Meinen Freunden, insbesondere Dietmar, die mir trotz meiner Launen immer Rückhalt boten. Ihr habt es immer wieder geschafft mich auf andere Gedanken zu bringen.
- Meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht und mich stets unterstützt haben. Danke, dass ihr so geduldig wart.

Vielen Dank!

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Dissertation selbst verfasst und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Mannheim, den 27. März 2013

Christina Hopfgarten