I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

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

vorgelegt von
Sebastian Christian Niesporek, M.Sc.
aus Hindenburg (O.S.)

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2017

Dynamische Magnetresonanztomographie des Sauerstoffisotops ^{17}O zur Charakterisierung des zerebralen Sauerstoffumsatzes

GUTACHTER: Prof. Dr. Peter Bachert
Prof. Dr. Lothar R. Schad

Dynamische Magnetresonanztomographie des Sauerstoffisotops ^{17}O zur Charakterisierung des zerebralen Sauerstoffumsatzes

In vielen Organismen nimmt die Verstoffwechselung von molekularem Sauerstoff eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel ein. Ziel dieser Arbeit war es, die dynamische Magnetresonanztomographie (MRT) des Sauerstoffisotops ^{17}O zur quantitativen und lokalen Bestimmung des zerebralen Sauerstoffumsatzes ($CMRO_2$) mittels eines Inhalationsexperimentes bei einer Magnetfeldstärke von $B_0 = 7\,\mathrm{T}$ weiterzuentwickeln sowie in ihrer Robustheit und Genauigkeit zu evaluieren. Die physikalischen Eigenschaften des ^{17}O-Atomkerns verlangen spezielle radiale Auslesetechniken und erlauben nur geringe räumliche Auflösungen. Die daraus resultierenden Partialvolumeneffekte (PVE) verfälschen die Signalwertbestimmung und vermindern die erreichbare Präzision bei der funktionellen Quantifizierung.
Daher wurde ein PVE-Korrekturalgorithmus etabliert, der eine verbesserte Konzentrations- sowie T_2^*-Bestimmung erlaubt. Für Inhalationsexperimente wurde ein Aufbau bestehend aus einem Gasapplikationssystem und optimierter Hochfrequenz-Sende- und Empfangsantenne konzipiert. Des Weiteren wurde für die ^{17}O-MRT die Korrekturstabilität und erreichbare zeitliche sowie nominelle räumliche Auflösung von $(4{,}5\,\mathrm{mm})^3$ verifiziert: eine temporäre Abtastrate von 1:00 min erlaubt eine Genauigkeit der Konzentrationsbestimmung innerhalb von 5–9 % des Literaturwertes. Die Analyse des dynamischen Signal- und Korrekturverhaltens mittels Simulationen führte zum Protokoll eines *In-vivo*-Inhalationsexperiments. Die quantifizierten funktionellen Parameter einer Probandenstudie waren $CMRO_{2,GM} = (2{,}03\text{–}2{,}52) \pm 0{,}14\,\mu\mathrm{mol}/\mathrm{g\ min}$ (graue Substanz, GM) sowie $CMRO_{2,WM} = (0{,}61\text{–}0{,}74) \pm 0{,}08\,\mu\mathrm{mol}/\mathrm{g\ min}$ (weiße Substanz, WM) und lagen damit im GM-Kompartiment höher als in vorherigen Studien. Die Ergebnisse zeigten eine geringe Variation über alle Messungen und demonstrierten dadurch die Reproduzierbarkeit der vorgeschlagenen Methode der dynamischen ^{17}O-MRT.

Dynamic Magnetic Resonance Imaging of the oxygen isotope ^{17}O for the characterization of the cerebral metabolic rate of oxygen consumption

In the energy metabolism of most organisms molecular oxygen plays a vital role. The aim of this work was to improve and evaluate the robustness as well as precision of the dynamic magnetic resonance imaging (MRI) approach of the oxygen isotope ^{17}O which enables a quantitative and localized determination of the cerebral metabolic rate of oxygen consumption ($CMRO_2$) through an inhalation experiment at a magnetic field strength of $B_0 = 7\,\mathrm{T}$. The physical properties of the ^{17}O-nucleus require special radial-readout techniques and only allow low spatial resolutions. The resulting partial volume effects (PVE) bias the signal evaluation and degrade the achievable accuracy of the functional quantification.
Firstly, a PVE-correction algorithm was established, allowing an enhanced concentration and T_2^*-determination. For inhalation-experiments a setup consisting of a gas-application system and an optimized radio-frequency coil was developed. Furthermore, for ^{17}O-MRI the correction stability and attainable temporal as well as nominal spatial resolution of $(4{,}5\,\mathrm{mm})^3$ were verified: a temporal sampling rate of 1:00 min allows an accuracy of concentration quantification within 5–9 % of the literature value. The analysis of the dynamic signal and correction behavior by simulations led to a protocol of an *in vivo* inhalation-experiment. In a volunteer study the following functional parameters were obtained: $CMRO_{2,GM} = (2{,}03\text{–}2{,}52) \pm 0{,}14\,\mu\mathrm{mol}/\mathrm{g\ min}$ (gray matter, GM) und $CMRO_{2,WM} = (0{,}61\text{–}0{,}74) \pm 0{,}08\,\mu\mathrm{mol}/\mathrm{g\ min}$ (white matter, WM) which were higher in the GM-compartment than in previous studies. The results show a small variation and demonstrate therewith the reproducibility of the suggested dynamic ^{17}O-MRI method.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**

2 Grundlagen **5**
2.1 Kernspinresonanz . . . 5
2.1.1 Spin und magnetisches Moment . . . 5
2.1.2 Ausbildung der Magnetisierung . . . 7
2.1.3 Blochgleichung und Relaxation . . . 10
2.2 Konventionelle Bildgebung des Wasserstoffkerns . . . 12
2.2.1 NMR-Signal und Sensitivität . . . 12
2.2.2 Frequenzraum und Ortskodierung . . . 13
2.2.3 Diskretisierung des k-Raums . . . 14
2.2.4 Grundlegende Prinzipien der Bildgebungstechniken . . . 15
2.2.5 Anwendungen im Ultra-Hochfeld bei $B_0 \geq 7\,\mathrm{T}$ . . . 18
2.2.6 Sicherheitsaspekte . . . 19
2.3 Bildgebung von Nicht-Protonen Kernen . . . 21
2.3.1 Quadrupolwechselwirkung und Relaxationsmechanismen . . . 21
2.3.2 Radiale Auslesetechniken . . . 25
2.3.3 Die Punktantwortfunktion . . . 26
2.3.4 Partialvolumeneffekte . . . 27
2.4 Messung des zerebralen Sauerstoffumsatzes . . . 29
2.4.1 Physiologische Grundlagen . . . 29
2.4.2 Ansätze zur Bestimmung des $CMRO_2$-Wertes . . . 31
2.4.3 Methoden der ^{17}O-NMR zur $CMRO_2$-Quantifizierung . . . 32
2.4.4 Metabolische Modelle der dynamischen ^{17}O-MRT . . . 34
2.4.5 Herstellung von $^{17}O_2$-Gas . . . 37

3 Material und Methoden **39**
3.1 Verwendete und entwickelte Messapparaturen . . . 39
3.1.1 Magnetresonanztomograph . . . 39
3.1.2 Vorhandene Hochfrequenz-Sende- und Empfangsantennen . . . 40
3.1.3 Entwickelte ^{17}O-Kopfspule mit ^{1}H-Kanal . . . 40
3.1.4 Verwendete Phantome . . . 43
3.2 Auslesetechniken . . . 45
3.2.1 Dichteangepasste Radialsequenz . . . 45
3.2.2 Verteilung der Trajektorien . . . 46
3.2.3 Korrektur des Sendefeldes . . . 47
3.2.4 Rekonstruktion . . . 48

3.3 Simulationsmethoden . . . 50
3.3.1 Analytische Phantomsimulationen . . . 50
3.3.2 Dynamische Simulation anatomischer Strukturen . . . 51
3.3.3 Simulation der PSF . . . 54
3.4 Partialvolumenkorrektur . . . 55
3.4.1 Volumenbasierte PVC . . . 55
3.4.2 Erstellung struktureller Masken . . . 57
3.5 Iterative volumenbasierte PVC zur Bestimmung von T_2^* . . . 60
3.5.1 Relaxationsmodelle und Fitvorgänge . . . 60
3.5.2 Zusätzliche Segmentierungsansätze . . . 62
3.5.3 Verwendete Protokolle . . . 63
3.5.4 Einfluss von Suszeptibilitätseffekten auf die Relaxationseigenschaften . 63
3.6 Aufbau eines Inhalationssystems . . . 65
3.6.1 Verwendetes Atemsystem . . . 65
3.6.2 Pneumatisches Ventil . . . 66
3.7 Inhalationsexperiment . . . 69
3.7.1 Durchführung . . . 69
3.7.2 Analyse des Aufbaus . . . 71
3.7.3 Probanden- und Patientenmessungen . . . 72

4 Ergebnisse **73**
4.1 Bewertung des eingebauten ^{1}H-Kanals . . . 73
4.1.1 Anatomische Referenzdatensätze . . . 73
4.1.2 Registrierungsgenauigkeit . . . 74
4.1.3 Verbesserte Homogenität des B_0-Feldes . . . 75
4.1.4 Sicherheitsüberlegungen . . . 76
4.2 Etablierung der Partialvolumenkorrektur . . . 77
4.2.1 Anwendung an *In-vivo*-^{23}Na-MRT-Daten . . . 77
4.2.2 Anwendung an ^{35}Cl-MRT-Daten . . . 78
4.3 Messung der T_2^*-Relaxationskonstanten . . . 81
4.3.1 Anwendung an ^{23}Na Daten . . . 82
4.3.2 Anwendung an ^{17}O-Daten . . . 85
4.3.3 Anwendung an ^{35}Cl-Daten . . . 88
4.3.4 Einfluss von Suszeptibilitätseffekten . . . 89
4.3.5 Erneute Evaluierung der Quantifizierung für ^{23}Na- und ^{35}Cl-Daten . . 89
4.4 Statische ^{17}O-MRT . . . 90
4.4.1 Analyse der Abhängigkeit von T_2^* . . . 90
4.4.2 Messung mit $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\mathrm{mm})^3$ . . . 92
4.5 Dynamische ^{17}O-MRT . . . 94
4.5.1 Implementierung der funktionalen Parameter . . . 95
4.5.2 Verifikation mit dynamischen Simulationen . . . 95
4.5.3 Einfluss der Atemphasenlänge . . . 99

4.6 Dynamische *In-vivo*-^{17}O-MRT: Reproduzierbarkeitsstudie 100
4.6.1 Bestimmung des $CMRO_2$-Wertes 100
4.6.2 Evaluierung der Reproduzierbarkeit 102
4.6.3 Untersuchung des Langzeitverhaltens nach ^{17}O-Inhalation 105
4.6.4 Untersuchungen mit verkürzten Atemphasen bei *In-vivo*-Daten 105
4.7 Anwendung an einem Patienten 108

5 Diskussion **111**
5.1 Eingebauter ^{1}H-Kanal 111
5.2 Volumenbasierte Partialvolumenkorrektur 112
5.2.1 Anwendung an *In-vivo*-^{23}Na-MRT 112
5.2.2 Anwendung an ^{35}Cl-MRT-Daten 114
5.2.3 Bewertung des Korrekturansatzes 114
5.3 Einordnung der Studie zur Bestimmung von *In-vivo*-T_2^*-Zeiten 115
5.3.1 Einschätzung des Relaxationsverhaltens 116
5.4 Evaluation des Korrekturverhaltens 117
5.4.1 Simulation und Einfluss der Suszeptibilitätseffekte 119
5.5 Abschließende Bewertung des iterativen PVC-Algorithmus 120
5.6 Statische ^{17}O-MRT 121
5.6.1 Einfluss der gewählten T_2^*-Zeit 121
5.6.2 PVC bei ^{17}O-MRT-Daten und variabler Zeitauflösung 122
5.7 Untersuchung der dynamischen ^{17}O-MRT mit Hilfe von Simulationen 123
5.8 Einordnung der Reproduzierbarkeitsstudie 125
5.9 Bewertung der dynamischen *In-vivo*-^{17}O-MRT-Messungen 125
5.9.1 Beurteilung der Reproduzierbarkeit 126
5.9.2 Limitierungen der Methode 127
5.10 Bewertung der Patientenmessung 128

6 Zusammenfassung und Ausblick **129**

A Anhang **i**

Abbildungsverzeichnis **ix**

Tabellenverzeichnis **xi**

Literaturverzeichnis **xiii**

Veröffentlichungen **xxix**

Danksagung **xxxi**

Abkürzungsverzeichnis

ASL	engl. *arterial spin labeling*, arterielle Spinmarkierung
ATP	Adenosintriphosphat
B_0	Stärke des Grundmagnetfeldes
B_1	Stärke des HF-Anregungsfeldes
B_1^+	Stärke des HF-Sendefeldes einer HF-Sende- und Empfangsantenne
BOLD	engl. *blood-oxygen-level dependent effect*, Effekt bei dem sich der MRT-Kontrast durch sauerstoffreiches Blut ändert
BM	engl. *brain matter*, Kompartiment des Hirngewebes, Kompartiment aus grauer und weißer Substanz
CBF	engl. *cerebral blood flow*, zerebraler Blutfluss
CBV	engl. *cerebral blood volume*, zerebralen Blutvolumen
CE	engl. *contrast enhanced*, Kontrastmittel aufnehmender Bereich des Tumor-Volumens
CISS	engl. *Constructive Interference Steady State*, T_2/T_1-gewichtete anatomische Bildgebungssequenz
$CMRO_2$	engl. *cerebral metabolic rate of oxygen consumption*, zerebraler Sauerstoffumsatz
CSF	lat. *Liquor cerebrospinalis*, Zerebrospinalflüssigkeit
CT	Computertomographie
CTC	engl. *chloride tissue concentration*, Konzentration des Cl^--Ions im Gewebe
c_W	Konzentration von $H_2{}^{17}O$; auch Wasserkonzentration
DA-3D-RAD	engl. *density adapted 3D radial*, dichteangepasste Radialsequenz
DFT	Diskrete Fouriertransformation
EFG	elektrischer Feldgradient
EM	elektromagnetisch
$FADH_2$	Flavin-Adenin-Dinukleotid, Reduktionsmittel im Citrat-Zyklus
FAST	engl. *FMRIB's Automated Segmentation Tool*, Segmentierungsalgorihtmus
FDG	Fluordesoxyglucose, PET-Tracer
FFT	engl. *fast Fourier transformation*, Schnelle Fourier-Transformation
FID	engl. *free induction decay*, freier Induktionszerfall
FLASH	*Fast Low Angle Shot* , Bildgebungssequenz mit Kleinwinkelanregung
FLIRT	engl. *FMRIB's linear image registration tool*, Registrierungsalgorihtmus
FMRIB	*The Oxford Centre for Functional MRI of the Brain*
FOV	engl. *field of view*, Gesichtsfeld

FSL	engl. *FMRIB Software Library*, Datenverarbeitungswerkzeuge
FT	Fourier-Transformation
FWHM	engl. *full width at half maximum*, Halbwertsbreite
GA	engl. *Golden Angle*, radiale Trajektorienverteilung nach dem Goldenen Schnitt
GM	engl. *gray matter*, graue (Hirn-)Substanz
GRE	Gradienten-Echo Sequenzen, Klasse von Bildgebungssequenzen
GTM	*geometric transfer matrix*, Teil der Partialvolumenskorrektur
Hb	Hämoglobin
HF	Hochfrequenz
IZV	Intrazellulärvolumen
***k*-Faktor**	spulenspezifischer Sicherheitswert
MITK	engl. *Medical Interaction Toolkit*, Datenverarbeitungsprogramm zur Verarbeitung von medizinischen Daten
MPRAGE	engl. *Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradientecho*, T_1-gewichtete anatomische Bildgebungssequenz
MRT	Magnetresonanztomograhie
NaCl	Natriumchlorid
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid, Reduktionsmittel im Citrat-Zyklus
NE	Tumornekrose
NEX	engl. *number of excitations*, Anzahl der Anregungen
NMR	engl. *nuclear magnetic resonance*, Kernresonanz
nuFFT	engl. *non-uniform Fast Fourier Transform*, nicht uniforme schnelle Fourier-Transformation
OEF	engl. *oxygen extraction fraction*, Sauerstoffextraktionsfraktion
PE	perifokales Ödem
PET	Positronemissionstomographie
PEEK	Polyetheretherketon
PIN-Dioden	engl. *positive intrinsic negative diode*, elektrisches Bauelement
PSF	engl. *point spread function*, Punktantwortfunktion
PMMA	Polymethylmethacrylat
pTx	engl. *parallel transmission*, Technik zum gezielten Anregen eines Volumens durch mehrere, gleichzeitig angesteuerte HF-Spulen
PVC	engl. *partial volume correction*, Partialvolumenkorrektur
PVE	engl. *partial volume effects*, Partialvolumeneffekte
QSM	engl. *quantitative susceptibility mapping*, quantititative Suszeptibilitätskartierung
ROI	engl. *region of interest*, Bildregion
RSF	engl. *region spread function*, Teil der Partialvolumenkorrektur
Rx	engl.*receiver*, Empfangspfad einer HF-Spule
$\boldsymbol{T_2}$**,** $\boldsymbol{T_2^*}$	transversale bzw. effektive transversale Relaxationskonstante

$\mathbf{T_{Acq}}$	Dauer der gesamten Akquisition (Messzeit)
TE	Echozeit
$\mathbf{T_P}$	Länge des Anregungspulses
TPI	engl. *twisted projection imaging*, radiale Bildgebungssequenzen mit spiralförmigen Auslesezügen
TR	Repetitionszeit
$\mathbf{T_{reco}}$	Rekonstruktionsfenster, entspricht zeitlicher Auflösung
$\mathbf{T_{RO}}$	Auslesezeit
TSE	Turbo-Spin-Echo-Sequenz, T_2-gewichtete anatomische Bildgebungssequenz
TV	Tumor-Volumen, berücksichtigtes Kompartiment in der Untersuchung eines Gliom-Patienten
Tx	engl. *transmission*, Sende- oder Anregungspfad einer HF-Spule
SAR	engl. *specific absorption rate*, spezifische Absorptionsrate
SE	Spin-Echo Sequenz, Klasse von Bildgebungssequenzen
SLPM	engl. *standard liters per minute*, Standard-Liter pro Minute; Einheit des Gasmengenstroms bei Normbedingungen
SNR	engl. *signal to noise ratio*, Signal-Rausch-Verhältnis
SWR	engl. *sliding-window reconstruction*, partielle Rückversetzung des Rekonstruktionsfensters
TSC	engl. *tissue sodium content*, Konzentration des Na^+-Ions im Gewebe
UHF	Ultrahochfeld, Tomographen mit Grundmagnetfeldstärken $B_0 > 3\,T$
WM	engl. *white matter*, weiße (Hirn-)Substanz
ZIP	engl. *zero interpolation filling*, Nullwert-Interpolation auch *zero-filling*

Kapitel 1

Einleitung

Die Entwicklung der nicht-invasiven Schnittbildgebung mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) [Lauterbur, 1973; Mansfield, 1977] bildete einen Meilenstein in der medizinischen Bildgebung. Dabei wurde der physikalische Effekt der Kernspinresonanz (NMR) in kondensierter Materie, bereits experimentell entdeckt von Bloch und Purcell [Bloch, 1946; Purcell et al., 1946], ausgenutzt, um morphologische Informationen lokalisiert auszulesen. Die MRT bildet, neben der Computer- (CT), Positronenemissionstomographie (PET) und Sonographie die Grundpfeiler der heutigen nicht-invasiven Diagnostik mit Hilfe topographischer Verfahren. Im Gegensatz zur PET und CT kommt bei MRT-Anwendungen hingegen keine schädliche ionisierende Strahlung zum Einsatz.

In der klinischen Routine wird über die konventionelle MRT des Wasserstoffkerns (^{1}H) hauptsächlich die anatomische Struktur mit einem hohen Weichteilkontrast abgebildet. Durch die Eigenschaften des ^{1}H-Atomkerns ist das erzeugbare NMR-Signal ausreichend hoch, um bei niedrigeren Grundmagnetfeldstärken (B_0) von $B_0 = 1{,}5$–$3\,\mathrm{T}$ klinisch verwertbare Aufnahmen zu generieren. In den letzten Jahren wurde durch die methodische Weiterentwicklung auch die Bildgebung anderer, physiologisch relevanter Kerne (z. B. ^{23}Na, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{17}O, ^{31}P, ^{25}Mg, ^{39}K, ^{19}F) möglich. Dadurch können mittels lokalisierter Konzentrationsbestimmung direkte Rückschlüsse auf die Gewebefunktionalität gezogen werden, was bei der ^{1}H-MRT nur indirekt möglich ist. So bietet beispielsweise die ^{23}Na-MRT eine interessante Modalität für biomedizinische Studien [Madelin et al., 2013]. Eine erhöhte Konzentration von $^{23}Na^{+}$-Ionen konnte bereits in Gehirntumoren [Nagel et al., 2011b; Ouwerkerk et al., 2003; Thulborn et al., 1999], bei Schlaganfällen [Hilal et al., 1983; Hussain et al., 2009], Multipler Sklerose [Inglese et al., 2010; Zaaraoui et al., 2012] oder Muskelerkankungen [Constantinides et al., 2000; Nagel et al., 2011a] festgestellt werden.

Neben den genannten Anwendungsgebieten der physiologischen Bildgebung ist es zudem möglich metabolische, also funktionelle Prozesse mit Hilfe der MRT darzustellen. Für viele Organismen nimmt molekularer Sauerstoff dabei eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel ein, weshalb eine lokalisierte Quantifizierung somit einen interessanten Biomarker abbildet. In vielen neurologischen Krankheitsbildern, wie der Parkinson- oder Alzheimer-Krankheit, zeichnet sich ein verminderter Sauerstoffumsatz im Hirngewebe ($CMRO_2$) ab [Beal, 1992; Maurer et al., 2000; Wong-Riley et al., 1997]. Auch bei Tumoren ist der Metabolismus im erkrankten Gewebe verändert [Miles et al., 2008; Warburg et al., 1923]. Durch einen anaeroben Stoffwechselpfad ist ein abgesenkter $CMRO_2$-Wert für diese Regionen charakteristisch. Eine lokalisierte und absolute Kartierung der Sauerstoffverteilung sowie des Sauerstoffumsatzes enthält wichtige Informationen über die Viabilität von Geweben und kann somit als diagnostischer Parameter eingesetzt werden.

Von den natürlich vorkommenden Sauerstoffisotopen ist der ^{17}O-Atomkern das einzige Isotop, das aufgrund eines vorhandenen Kernspins ein NMR-Signal liefert. Schon früh wurden erste Versuche unternommen, um die ^{17}O-Konzentration über Abhängigkeiten des ^{1}H-NMR Signals

zu bestimmen [Meiboom, 1961]. Die kernphysikalischen Eigenschaften von ^{17}O ($I = \frac{5}{2}$ [Alder et al., 1951], $\frac{\gamma}{2\pi}$ = -5,77 $\frac{\mathrm{MHz}}{\mathrm{T}}$), sowie dessen geringe natürliche Häufigkeit von 0,037 % [Nier, 1950] haben allerdings eine deutlich verringerte NMR-Sensitivität um näherungsweise den Faktor 10^{-5} gegenüber ^{1}H zur Folge, was eine direkte Detektion deutlich erschwert. Hinzu kommt ein rapider Zerfall der Magnetisierung mit einer Zeitkonstanten von wenigen Millisekunden nach der Anregung, wodurch spezielle Akquisitionsansätze erforderlich sind.

In Tierversuchen kam angereichertes ^{17}O in Form von Gas ($^{17}O_2$) und Wasser ($H_2{}^{17}O$) erstmalig Ende der 1980er bzw. Anfang der 1990er Jahre als Tracer zum Einsatz, um indirekt [Hopkins et al., 1987] oder direkt [Arai et al., 1991, 1990; Pekar et al., 1991] Rückschlüsse über die physiologischen Gegebenheiten zu ziehen. Dabei wurde ausgenutzt, dass sich die detektierbare ^{17}O-Konzentration über die Zeit der Tracergabe verändert. Im metabolischen Prozess der oxidativen Phosphorylierung entsteht aus dem vorhandenen $^{17}O_2$ als Nebenprodukt angereichertes ^{17}O-Wasser ($H_2{}^{17}O$), was sich in einer ^{17}O-NMR Signalerhöhung widerspiegelt. Mit metabolischen Modellen, die Perfusion, Blutfluss und Verstoffwechselung berücksichtigen, konnten so physiologische Parameter abgeleitet werden. Die Erweiterung dieser Ansätze zur Anwendung am Menschen erfolgte lediglich in einigen wenigen Konzeptstudien [Fiat et al., 1993, 2004]. Allerdings war die Translation zur humanen Anwendung aufgrund der komplexeren mathematischen Beschreibung gegenüber dem Tiermodell, der geringen Signalausbeute und dem gesteigerten Tracerbedarf eine technische und finanzielle Herausforderung. Auch vielversprechende spektroskopische Ansätze [Zhu et al., 2002] konnten nur teilweise auf den Menschen übertragen werden [Zhu et al., 2006].

Die Entwicklung von humanen Hochfeld- und Ultra-Hochfeld-Tomographen ($B_0 \geq 7\,\mathrm{T}$) eröffnete die Möglichkeit der ^{17}O-Bildgebung am Menschen bei einer akzeptablen räumlichen und zeitlichen Auflösung. Mit der Etablierung von effizienten, radialen Auslesetechniken [Boada et al., 1997; Nagel, 2009] standen ferner Techniken zur Verfügung, die es zuließen, NMR-Signale mit sehr kurzen Zerfallskonstanten zu akquirieren. Von Atkinson und Thulborn wurde zudem erstmalig ein metabolisches Modell präsentiert, das gänzlich ohne Zusatzmessungen auskam [Atkinson et al., 2010]. Zuvor mussten physiologische Kenngrößen wie die $H_2{}^{17}O$-Anreicherung im Blut, oder der Blutfluss separat und invasiv bestimmt werden. So wurde in der Folgezeit die Realisierbarkeit der direkten $CMRO_2$-Bestimmung über die ^{17}O-MRT in einzelnen Messungen während der zeitweisen Inhalation von $^{17}O_2$-Gas (Inhalationsexperiment) bei $B_0 = 9{,}4\,\mathrm{T}$ [Atkinson et al., 2010], $B_0 = 7\,\mathrm{T}$ [Hoffmann et al., 2011a] und $B_0 = 3\,\mathrm{T}$ [Kurzhunov et al., 2016] demonstriert. Die erste Anwendung bei einem Glioblastom-Patienten gelangen Hoffmann et al. im Jahre 2014 [Hoffmann et al., 2014]. Alternativen bietet die ^{15}O-PET-Technik unter Gabe des Radionuklids ^{15}O ($T_{1/2} = 122\,\mathrm{s}$) [Frackowiak et al., 1980; Mintun et al., 1984; Subramanyam et al., 1978] oder erst kürzliche entwickelte indirekte ^{1}H-Methoden [Bolar et al., 2011; Bulte et al., 2012; He et al., 2007; Zhang et al., 2016] unter Ausnutzung einer blutsauerstoffabhängigen Kontraständerung (BOLD-Effekt). Beide Modalitäten konnten aufgrund extremer technischer Herausforderungen und ionisierender Strahlung (^{15}O-PET) oder nicht-verifizierter Modellannahmen (^{1}H-Methoden) ebenfalls noch nicht routinemäßig zur $CMRO_2$-Quantifizierung eingesetzt werden.

Die direkte dynamische ^{17}O-MRT verwendet nominelle isotrope räumliche Auflösungen von $(8{,}0\,\mathrm{mm})^3$ bis $(10{,}0\,\mathrm{mm})^3$, wodurch die Quantifizierungsgenauigkeit in den Strukturen des menschlichen Gehirns durch sogenannte Partialvolumeneffekte (PVE) zum Teil stark verfälschen. Zudem verstärken die kurzen Relaxationszeiten und verwendeten radialen Ausle-

setechniken diese Effekte zusätzlich. Daher mussten in dieser Arbeit Lösungsansätze der Datenweiterverarbeitung gefunden werden, die die erreichbare Präzision verbessern, eine Bewertung der Robustheit sowie das Optimieren der Herangehensweise erlauben. Dies soll ermöglichen die direkte dynamische ^{17}O-MRT häufiger und in erweitertem Umfang auch bei klinischen Fragestellungen anzuwenden. Dafür muss die Reproduzierbarkeit der gesamten Methode in einer Reihe von Inhalationsexperimenten an gesunden Probanden gezeigt werden. Der Einsatz am Patienten verlangt darüber hinaus nach einem einfachen und sicheren Inhalationssystem, das eine effiziente Applikation des wertvollen $^{17}O_2$-Gases erlaubt. Erst ein zuverlässiges und präzises Konzept, das durch seine technische Realisierung ein unkompliziertes Verfahren bereitstellt, kann in Zukunft in der klinischen Routine eingesetzt werden.

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, die Quantifizierungsgenauigkeit und Robustheit der dynamischen ^{17}O-MRT zur $CMRO_2$-Bestimmung zu verbessern und die erreichbare Präzision zu bewerten. Neben der Entwicklung eines geeigneten experimentellen Aufbaus und Ablaufs werden auch Algorithmen zur verbesserten Quantifizierung etabliert. In den folgenden vier Hauptabschnitten werden zunächst die physikalischen Grundlagen, sowie das Prinzip des Sauerstoffmetabolismus und der $CMRO_2$-Bestimmung eingeführt. Das nächste Kapitel widmet sich der Vorstellung der verwendeten und konzipierten Apparaturen und Methoden, die für die durchgeführten Experimente relevant sind. Im vorletzten Abschnitt werden die Ergebnisse präsentiert. Dabei wird ebenso auf Erkenntnisse aus Vorstudien zur Etablierung effizienter Korrekturmethoden eingegangen, als auch die durchgeführte Reproduzierbarkeitsstudie der $CMRO_2$-Bestimmung an gesunden Probanden und eine Anwendung an einem Tumor-Patienten präsentiert. In einer abschließenden Diskussion und Zusammenfassung werden die Ergebnisse dieser Arbeit bewertet.

Kapitel 2

Grundlagen

In diesem Abschnitt werden die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz, der Magnetresonanzspektroskopie und -tomographie beleuchtet und damit die konventionelle Bildgebung des Wasserstoffatoms (^{1}H) eingeführt. Zusätzlich werden die Unterschiede und Herausforderungen bei Nicht-Protonen-Kernen, sogenannten X-Kernen, skizziert, wobei vor allem auf die Relaxationsmechanismen und verfälschende Partialvolumeneffekte eingegangen wird. Im letzten Abschnitt werden die möglichen Herangehensweisen zur Messung des zerebralen Sauerstoffumsatzes (engl. *cerebral metabolic rate of oxygen consumption*, $CMRO_2$) erklärt und dabei die zugrundeliegende Physiologie sowie die metabolischen Modelle eingeführt, mit deren Hilfe die $CMRO_2$-Werte lokalisiert über die dynamische ^{17}O-MRT bestimmt werden können.

2.1 Kernspinresonanz

Die Darstellung der Kernspinresonanz (engl. *nuclear magnetic resonance*, NMR), das grundlegende Prinzip der Magnetresonanztomographie (MRT), erfolgt über die quantenmechanische Beschreibung von Atomkernen in einem Magnetfeld. Im Folgenden wird, ausgehend von der physikalischen Größe des Kernspin und dem damit verknüpften magnetischen Moment, die Herleitung skizziert. Eine ausführlichere Abhandlung findet sich in der Literatur [Abragam, 1961; Haacke et al., 1999; Slichter, 1990].

2.1.1 Spin und magnetisches Moment

Ein Atomkern ist aus Nukleonen (Protonen und Neutronen) zusammengesetzt, dessen Gesamtkernspin als die Vektorsumme der Eigendrehimpulse (Spins) der einzelnen Atomkernbausteine, sowie einem möglichen Bahndrehimpuls $\boldsymbol{L}$ ausgedrückt werden kann. Protonen und Neutronen sind Fermionen und besitzen somit einen halbzahligen Spin $\boldsymbol{I}$. Da für die meisten stabilen Kerne $\boldsymbol{L} = 0$ gilt, liegt bei einer ungeraden Anzahl an Protonen und/ oder ungeraden Zahl an Neutronen $I \neq 0$ vor. Diese Kerne besitzen somit ein magnetisches Spinmoment $\boldsymbol{\mu_I}$ und sind dadurch für die MRT relevant. Somit kann $\boldsymbol{I}$ in Einheiten von $\hbar$ durch

$$\boldsymbol{\mu_I} = \gamma \boldsymbol{I} = \frac{g_I \mu_\mathrm{K}}{\hbar} \boldsymbol{I} \qquad \text{wobei gilt:} \qquad \mu_\mathrm{K} = \frac{e\hbar}{2m_\mathrm{P}} \tag{2.1}$$

ausgedrückt werden. Dabei bezeichnet γ das sogenannte gyromagnetische Verhältnis, das sich über das Kernmagneton μ_K und den Landé-Faktor g_I umschreiben lässt. Das Kernmagneton, in Analogie zum Bohrschen Magneton (μ_B), ist wiederum proportional zur Ruhemasse des Protons m_P. Der γ-Wert ist somit eine kernspezifische Größe, die die NMR-Eigenschaften des

Atomkerns maßgeblich beeinflusst. Die quantenmechanische Beschreibung erfolgt über den Spinoperator des Kernspins $\hat{I}$, für den folgende Kommutatorrelationen gelten:

$$\begin{aligned}\left[\hat{I}_i, \hat{I}_j\right] &= \epsilon_{ijk}\hat{I}_k \\ \left[\hat{\boldsymbol{I}}^2, \hat{I}_i\right] &= 0.\end{aligned} \tag{2.2}$$

Wird o. B. d. A. die z-Achse als Quantisierungsachse gewählt, ergibt sich für $\hat{I}_z$ im Hilbert-Raum zunächst folgende Eigenwertgleichung:

$$\hat{\boldsymbol{I}}^2 \left|I, m_s\right\rangle = \hbar(I+1)I \left|I, m_s\right\rangle \tag{2.3}$$

und

$$\hat{I}_z \left|I, m_s\right\rangle = m_s\hbar \left|I, m_s\right\rangle \qquad \text{mit} \qquad m_s = I, I-1, \ldots, -I+1, -I. \tag{2.4}$$

Dabei ist über m_s die magnetische Quantenzahl gegeben und der Ausdruck $|I, m_s\rangle$ bezeichnet die Drehimpulsbasis, bestehend aus der Spinquantenzahl I und m_s. Wird ein Zustand im magnetfeldfreien Raum betrachtet, sind die Energiezustände unabhängig von m_s und somit $(2I{+}1)$-fach entartet. Ist ein externes Magnetfeld[1] vorhanden, so wird die Entartung aufgehoben und es bilden sich m_s-abhängige Energieniveaus aus. Dieser Effekt wird als Kern-Zeeman-Effekt bezeichnet und im nächsten Abschnitt detaillierter betrachtet.

2.1.1.1 Der Kern-Zeeman-Effekt

Wie bereits angedeutet, bilden sich bei einem Magnetfeld $\boldsymbol{B}_0 = (0{,}0{,}B_0)$ die Energiewerte E_m in Abhängigkeit von m_s wie folgt aus:

$$E_m = \langle I, m_s| \hat{H}_\mathrm{Z} \left|I, m_s\right\rangle = -\gamma m_s \hbar B_0, \tag{2.5}$$

wobei der Zeeman-Hamiltonian in diesem Fall über

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

gegeben ist. Somit formen sich entlang der Quantisierungsachse, gemäß ihrer Entartung im feldfreien Raum, äquidistante Energieniveaus aus. Die Schrittweite zwischen benachbarten Niveaus ($\Delta m_s = \pm 1$) ist nach Gleichung (2.5) somit

$$\Delta E = \gamma\hbar B_0 = \hbar\omega_0 \qquad \text{mit} \qquad \omega_0 = \gamma B_0 \quad \text{(Lamorfrequenz)} \tag{2.7}$$

und definiert die sogenannte Lamorfrequenz ω_0 eines Atomkerns bei einem Grundmagnetfeld B_0 als kernspezifische Größe in der NMR. Betrachtet man beispielsweise Kerne mit $I = \frac{1}{2}$ (^{1}H),

[1] Im Folgenden sowie im Sprachgebrauch der NMR-Theorie wird die magnetische Flussdichte $\vec{B}$ als Magnetfeld bezeichnet.

Tab. 2.1: *NMR-relevante kernphysikalische Eigenschaften verschiedener Atomkerne, entnommen aus [Harris et al., 2002]. Neben dem gyromagnetischen Verhältnis γ ist auch der Kernspin I, die natürliche Häufigkeit c_{NA} und die relative Sensitivität gegenüber dem ^{1}H-Kern angegeben.*

Element	Kernspin I in $\hbar$	$\frac{\gamma}{2\pi}$ in $\frac{\text{MHz}}{\text{T}}$	c_{NA} in %	rel. Sensitivität
^{1}H	$1/2$	42,58	99,99	1
^{23}Na	$3/2$	11,25	100	$9{,}3\times10^{-2}$
^{17}O	$5/2$	-5,77	0,037	$1{,}1\times10^{-5}$
^{35}Cl	$3/2$	4,21	75,78	$3{,}6\times10^{-5}$
^{31}P	$1/2$	17,25	100	$6{,}7\times10^{-2}$
^{39}K	$3/2$	1,99	93,26	$4{,}8\times10^{-4}$
^{25}Mg	$5/2$	-2,61	10,00	$2{,}7\times10^{-4}$
^{19}F	$1/2$	40,07	100	0,83
^{129}Xe	$1/2$	-11,86	26,44	$5{,}7\times10^{-3}$

$\frac{3}{2}$ (Natrium, ^{23}Na) und $\frac{5}{2}$ (Sauerstoff, ^{17}O) so bilden sich zwei, vier bzw. sechs Energieniveaus aus (vgl. Abbildung 2.1). Wird die bei Kernen mit $I > \frac{1}{2}$ vorhandene Quadrupolwechselwirkung berücksichtigt, verschieben sich die Niveaus abhängig von $|m_s|$. Eine detaillierte Betrachtung erfolgt in Abschnitt 2.3.1. Weitere, für die MRT relevante Atomkerne und deren kernphysikalische Eigenschaften finden sich in Tabelle 2.1.

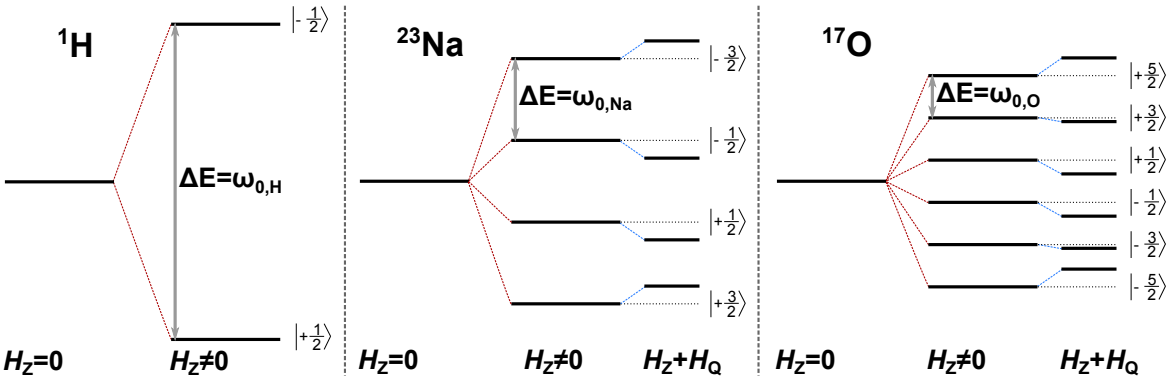

Abb. 2.1: *Beispiel für die Zeeman-Aufspaltung für Wasserstoff (^{1}H), Natrium (^{23}Na) und Sauerstoff (^{17}O) (v. l. n. r.): bei einem vorhandenen Magnetfeld $B_0 \neq 0$ ($H_Z \neq 0$) bilden sich zwei, vier bzw. sechs Energieniveaus aus. Für Kerne mit $I > \frac{1}{2}$ bilden sich aufgrund der Quadrupolwechselwirkung (vgl. Abschnitt 2.3.1), abhängig von m_s^2 unterschiedlich verschobene Niveaus aus. Diese sind in der Darstellung bei ^{23}Na und ^{17}O angedeutet (H_Z+H_Q) [Man, 1993].*

2.1.2 Ausbildung der Magnetisierung

Für die Beschreibung von NMR-Experimenten wird ein Ensemble von Spins und dessen Magnetisierung M_0 verwendet. Die Herleitung erfolgt mit der Besetzungswahrscheinlichkeit

p_i der Energieniveaus E_i über die Boltzmann-Statistik. Betrachtet man eine makroskopische Probe im thermischen Gleichgewicht und bei $B_0 \neq 0$ so gilt:

$$p_i = \frac{1}{Z} e^{\beta E_i} = \frac{1}{Z} e^{\frac{\gamma \hbar B_0}{k_\mathrm{B} T}} \qquad \text{mit} \qquad i = 1, 2, \ldots N. \tag{2.8}$$

Die Größe p_i gibt hier die Wahrscheinlichkeit an, einen Mikrozustand mit Energie E_i zu beobachten. Dabei ist β der Kehrwert der thermischen Energie, k_B die Boltzmannkonstante und T die Temperatur. Die kanonische Zustandssumme Z (Gibbs-Ensemble), gegeben über

$$Z = \sum_{i=-I}^{I} e^{\frac{\gamma \hbar B_0}{k_\mathrm{B} T}}, \tag{2.9}$$

dient hier als Normierungsfaktor. Die Magnetisierung $\boldsymbol{M}$ ergibt sich aus der Vektorsumme der Erwartungswerte der magnetischen Momente in einem betrachteten Volumen und kann über

$$\boldsymbol{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^{N} \langle \hat{\boldsymbol{\mu}}_{\boldsymbol{i}} \rangle = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^{N} \gamma \left\langle \hat{\boldsymbol{I}}_{\boldsymbol{i}} \right\rangle \tag{2.10}$$

berechnet werden. Mit Hilfe der Dichtematrix $\hat{\boldsymbol{\rho}}$ wird der Erwartungswert der Spinkomponente über folgende Relation

$$\left\langle \hat{\boldsymbol{I}}_{\boldsymbol{i}} \right\rangle = Tr \left\{ \hat{\boldsymbol{\rho}} \hat{\boldsymbol{I}}_{\boldsymbol{i}} \right\} \qquad \text{mit} \qquad \hat{\boldsymbol{\rho}} = \sum_i p_i \left| \Psi_i \right\rangle \left\langle \Psi_i \right| \tag{2.11}$$

bestimmt. Bei Raumtemperatur gilt die Hochtemperaturnäherung ($E_i \ll k_\mathrm{B} T$) und der in Gleichung (2.8) beschriebene Zusammenhang kann als Taylorentwicklung einer Exponentialfunktion approximiert werden. Somit lässt sich der Erwartungswert über

$$\left\langle \hat{I}_z \right\rangle = \frac{\hbar^2 \gamma I (I+1) B_0}{3 k_\mathrm{B} T} \tag{2.12}$$

vereinfacht ausdrücken. Da der Erwartungswert in der x- bzw. y-Komponente verschwindet ist die Magnetisierung parallel zur Achse des äußeren Magnetfeldes ($\boldsymbol{M} = (0, 0, M_0)$) ausgerichtet und man erhält

$$M_0 \approx \frac{N}{V} \frac{\gamma^2 \hbar^2 I (I+1)}{3 k_\mathrm{B} T} B_0. \tag{2.13}$$

Somit zeigt sich eine Proportionalität der Magnetisierung zum Grundmagnetfeld B_0, dem Inversen der Temperatur, zur Anzahl der Spins im Volumen ($\frac{N}{V}$) sowie zum Quadrat des gyromagnetischen Verhältnisses γ des betrachteten Kerns.

2.1.2.1 Zeitliche Entwicklung

Die Bewegungsgleichung der makroskopischen Magnetisierung kann aus der von-Neumann Gleichung

$$\frac{\mathrm{d}\hat{\boldsymbol{\rho}}}{\mathrm{d}t} = \frac{i}{\hbar}\left[\hat{\boldsymbol{H}}, \hat{\boldsymbol{\rho}}\right] \tag{2.14}$$

über die zeitliche Entwicklung des Erwartungswertes des magnetischen Moments

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\langle\hat{\boldsymbol{\mu}}\rangle = \frac{i}{\hbar}\left\langle\left[\hat{\boldsymbol{H}}, \hat{\boldsymbol{\mu}}\right]\right\rangle \tag{2.15}$$

und den Kommutatorrelationen aus Gleichung (2.2) zu

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\boldsymbol{M} = \gamma\boldsymbol{M}\times\boldsymbol{B} \tag{2.16}$$

bestimmt werden. Dieser Ausdruck ist analog zur klassischen Kreiselgleichung. Wirkt nun $\boldsymbol{B} = (0, 0, B_0)$ auf $\boldsymbol{M} = (0, 0, M_0)$, so gilt $\boldsymbol{M} \parallel \boldsymbol{B}$ und die zeitliche Ableitung verschwindet, so dass die Magnetisierung im thermischen Gleichgewicht konstant bleibt.

2.1.2.2 Anregung durch Hochfrequenz

Eine Detektion der Magnetisierung kann erst erfolgen, wenn diese angeregt wurde, was einem Auslenken aus der Ruhelage ($M_0 \| B_0$) entspricht. Dafür wird ein hochfrequentes elektromagnetisches Wechselfeld $\boldsymbol{B_1}(t)$, auch Hochfrequenzpuls (HF-Puls) genannt, mit einer bestimmten Frequenz ω_{HF} senkrecht zum statischen Feld eingestrahlt (auf x'-Achse). Das sich daraus ergebende effektive Magnetfeld $\boldsymbol{B}_{\mathrm{eff}} = \boldsymbol{B_0} + \boldsymbol{B_1}$ wirkt nun auf die ausgebildete Magnetisierung $\boldsymbol{M}$. In einem um die z-Achse mit ω_{HF} rotierenden Koordinatensystem S' ($z' = z$) kann die Bewegungsgleichung nach Ausdruck (2.16) wie folgt umformuliert werden:

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\boldsymbol{M}_{\mathrm{S'}} = \gamma\boldsymbol{M}_{\mathrm{S'}} \times \left(\underbrace{B_1}_{\text{statisch in S'}}, 0, (B_0 - \frac{\omega_{\mathrm{HF}}}{\gamma})\right)^T , \tag{2.17}$$

wobei o. B. d. A. $\boldsymbol{x'} \parallel \boldsymbol{B_1}$ angenommen wurde. Somit präzidiert der Magnetisierungsvektor abhängig von Amplitude und Richtung um das angelegte effektive Feld $\boldsymbol{B}_{\mathrm{eff}}$. Liegt nun der Resonanzfall vor ($\omega_{\mathrm{HF}} = \omega_0 = \gamma B_0$) hebt sich die z-Komponente auf und Gleichung (2.17) vereinfacht sich zu

$$\boldsymbol{M}_{\mathrm{S'}}(t) = M_{0,\mathrm{S'}} \times (0, \sin\gamma B_1 t, \cos\gamma B_1 t)^T , \tag{2.18}$$

was einer Rotation um die x'-Achse mit $\omega_{\mathrm{rot}} = \gamma B_1$ entspricht. Hat der HF-Puls die Dauer τ, rotiert $\boldsymbol{M}_{\mathrm{S'}}$ somit um den sogenannten Flipwinkel Θ, der gemäß

$$\Theta = \gamma \int_{t=0}^{\tau} B_1(t)\,\mathrm{d}t \tag{2.19}$$

für eine beliebige Pulsform ausgedrückt werden kann. Da in der NMR oft zeitlich konstante B_1-Felder angewendet werden, vereinfacht sich Gleichung (2.19) zu $\Theta = \gamma B_1 \tau$. In der MRT kommen häufig Pulse zum Einsatz, die die Magnetisierung in die Transversalebene (x'-y'-Ebene, 90°-Puls, $\frac{\pi}{2}$-Puls) kippen oder invertieren (180°-Puls, π-Puls).

Anschaulich kann der Resonanzfall der HF-Einstrahlung als Induzieren von Übergängen der einzelnen Energieniveaus angesehen werden, welches das thermische Gleichgewicht stört. Ein $\frac{\pi}{2}$-Puls entspricht somit dem Herbeiführen einer Besetzungsgleichheit (mit gleichzeitiger Phasensynchronisation), wohingegen ein π-Puls einer Besetzungsinversion gleich kommt.

2.1.3 Blochgleichung und Relaxation

Bei bisherigen Betrachtungen wurde die Interaktion der Spins untereinander und mit ihrer Umgebung nicht berücksichtigt. Für die NMR spielt das Konzept der sogenannten Relaxation, bedingt durch Wechselwirkungsprozesse, eine wichtige Rolle. Die phänomenologischen Bloch-Gleichungen [Bloch, 1946] beschreiben das Verhalten unter Einbeziehung der Relaxationsparameter T_1 und T_2:

$$\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} M_x &= \gamma \left(\boldsymbol{M} \times \boldsymbol{B}\right)_x - \frac{M_x}{T_2} \\
\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} M_y &= \gamma \left(\boldsymbol{M} \times \boldsymbol{B}\right)_y - \frac{M_y}{T_2} \\
\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} M_z &= \gamma \left(\boldsymbol{M} \times \boldsymbol{B}\right)_z - \frac{M_0 - M_z}{T_1}
\end{aligned} \tag{2.20}$$

Nach der Lösung dieser Differentialgleichungen in einem Laborsystem mit $\boldsymbol{B} = (0, 0, B_0)$ erhält man für die transversale ($M_{xy} = M_x + iM_y$) und die longitudinale Komponente

$$M_{xy}(t) = M_{xy}^0 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \tag{2.21}$$

$$M_z(t) = M_0 - (M_0 - M_z^0) \cdot e^{-\frac{t}{T_1}} \qquad \text{mit} \qquad M_z^0 = 0 \text{ für } \Theta = 90°, \tag{2.22}$$

bei der T_2 als Zeitkonstante der transversalen Relaxation oder Spin-Spin-Relaxation und T_1 als als Zeitkonstante der longitudinalen Relaxation bzw. Spin-Gitter-Relaxation definiert ist. Bei der longitudinalen Relaxation wird Energie an die Umgebung abgegeben, so dass der Gleichgewichtszustand wieder erreicht wird ($M_z \parallel B_0$).

Die T_2-Relaxation entspricht dem irreversiblen Verlust der Phasenkoheränz des Spinpakets, das die transversale Magnetisierung ausbildet. Hier führen Wechselwirkungen der Spins mit lokalen Störungen, bedingt durch lokal fluktuierende Felder der benachbarten Kerne, zu einem exponentiellen Abbau von M_{xy}. Für Atomkerne mit $I = \frac{1}{2}$ sind dies vor allem Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, die zur Dephasierung beitragen. Eine detaillierte Betrachtung für Kerne mit

$I > \frac{1}{2}$ (Quadrupolkerne), bei denen zusätzliche Wechselwirkungspfade zu weitaus schnellerer T_2-Relaxation führt erfolgt in Abschnitt 2.3.1.1. Exemplarische zeitliche Verläufe von M_z und dem Realteil von M_{xy} mit mit berücksichtigter Relaxation sind in Abbildung 2.2 dargestellt. In einer Empfangsantenne wird ein mit ω_0 oszillierendes Signal des freien Induktionszerfalls (engl. *free induction decay*, FID) detektiert, dessen Einhüllende durch einen exponentiellen Zerfall mit der Zeitkonstanten T_2 beschrieben werden kann.

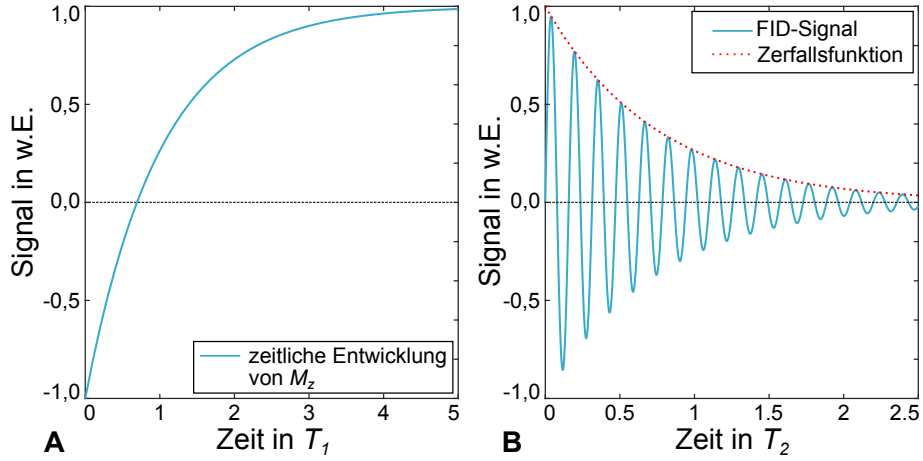

Abb. 2.2: *Beispiele für die zeitliche Entwicklungen des Signals der longitudinalen Magnetisierung M_z (**A**) und der transversalen Magnetisierung (M_{xy}) (**B**) unter Berücksichtigung von T_1- bzw. T_2-Relaxation. Dargestellt ist der Realteil von M_{xy}, der mit der Lamorfrequenz ω_0 oszilliert und dessen Einhüllende mit der Zeitkonstanten T_2 exponentiell zerfällt (FID-Signal).*

2.1.3.1 Effektive transversale Relaxation (T_2^*)

Durch lokale und zeitliche Variation des Grundmagnetfeldes ($\Delta B_0(t)$), hervorgerufen durch das Magnetfeld selbst oder durch unterschiedliche Gewebesuszeptibilitäten, tritt eine zusätzliche Dephasierung der Spinpakete auf. So wird die T_2-Relaxation zusätzlich verkürzt und man spricht von einer effektiven transversalen Relaxation oder T_2^*-Relaxation. Die Zeitkonstanten T_2 und T_2^* lassen sich im Allgemeinen mit einer zusätzlichen Zeitkonstante $T_2^{'}$, hervorgerufen durch $\Delta B_0(t)$, durch den Ausdruck

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2^{'}} \tag{2.23}$$

verbinden. Die $T_2^{'}$-Relaxation ist reversibel, so dass durch ein geeignetes Pulsschema diese Effekte ausgeglichen werden können und die reine T_2-Zeit somit quantifizierbar ist. Dieses Experiment ist als Spin-Echo-Sequenz [Hahn, 1950] bekannt.

2.2 Konventionelle Bildgebung des Wasserstoffkerns

Dieser Abschnitt befasst sich mit der NMR-Signaldetektion und geht auf die Grundprinzipien der ortsaufgelösten Bildgebung mit Hilfe der MRT ein. Es werden die wichtigsten Konzepte eingeführt, die für das Verständnis der Arbeit elementar sind. Für eine detaillierte Darstellung wird auf die Literatur verwiesen [Haacke et al., 1999; Reiser et al., 2008].

2.2.1 NMR-Signal und Sensitivität

Das Prinzip der Signaldetektion in NMR-Experimenten beruht auf der Induktionsspannung, die durch die präzedierende Transversalmagnetisierung in einer Leiterschleife induziert wird [Hoult et al., 1976]. Die HF-Anregung des Objekts und die anschließende Auslese des erzeugten Signals erfolgt dabei über Sende-/ Empfangsantennen, auch Hochfrequenzspulen (HF-Spulen) genannt. Diese haben je nach Zielsetzung und Anwendungsbereich unterschiedlichste Formen und Bauarten.

Dem Faradayschen Induktionsgesetz folgend ist das gemessene NMR-Signal proportional zu einer induzierten Spannung U_{ind}, die über

$$U_{\mathrm{ind}} = -\frac{\mathrm{d}\phi_{\mathrm{m}}}{\mathrm{d}t} \qquad \text{mit dem Oberflächenintegral} \qquad \phi_{\mathrm{m}} = \int_S \boldsymbol{B}\,\mathrm{d}\boldsymbol{S} \tag{2.24}$$

gegeben ist. Die Größe ϕ_{m} bezeichnet dabei den magnetische Fluss und $\boldsymbol{S}$ die betrachtete Spulenoberfläche. Mit dem Integralsatz von Stokes und einem Vektorpotenzial $\boldsymbol{A}$, kann der magnetische Fluss als Kurvenintegral umformuliert werden:

$$\phi_{\mathrm{m}} = \int \boldsymbol{B}\,\mathrm{d}\boldsymbol{S} = \int (\boldsymbol{\nabla} \times \boldsymbol{A})\,\mathrm{d}\boldsymbol{S} = \oint \mathrm{d}\boldsymbol{l}\boldsymbol{A} \tag{2.25}$$

Mit der expliziten Form von $\boldsymbol{A}$ und dem Ausdrucks des Magnetfelds pro Einheitsstrom ($\mathfrak{B}_{\mathrm{rec}}$), der das induzierte Feld an einem Punkt r' bei fließendem Strom I angibt, kann Gleichung (2.25) wie folgt vereinfacht[2] werden:

$$U_{\mathrm{ind}} = -\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} \int \boldsymbol{B_1}\boldsymbol{M}(\boldsymbol{r}, t)\,\mathrm{d}^3 r\ . \tag{2.26}$$

Bei einem Flipwinkel Θ wird die Magnetisierungskomponente $M_0 \sin\Theta$ erzeugt, die eine Spannung induziert, die bei einem ausreichend homogenen B_0- und B_1-Feld über Integration von Ausdruck (2.26) gewonnen werden kann. Mit der Spindichte ρ_{c} und den kernphysikalischen Größen des betrachteten Atoms ergibt sich somit die NMR-Sensitivität S über

$$S \propto U_{\mathrm{ind}} \propto \rho_{\mathrm{c}} \gamma^3 B_0^2 I(I+1) \qquad \text{mit} \qquad \rho_{\mathrm{c}} = \frac{N}{V}. \tag{2.27}$$

[2] Aufgrund des Reziprozität-Prinzips gilt die Gleichheit des Sende- und Empfangsfeldes [Haacke et al., 1999]: $\mathfrak{B}_{\mathrm{rec}} = \boldsymbol{B}_1$.

Eine genauere Abhandlung für verschiedene Kerne erfolgt in Kapitel 2.3, wo die Bildgebung von Nicht-Protonen Kernen näher behandelt wird.

2.2.2 Frequenzraum und Ortskodierung

Dem NMR-Signal kann zusätzlich ein zeit- und ortsabhängiges Magnetfeld $\boldsymbol{G}$, ein sogenanntes Gradientenfeld, überlagert werden. So wird der Magnetisierung ein ortsabhängiges Verhalten aufgeprägt und damit die Ortskodierung vorgenommen. Das lokale Magnetfeld ist über

$$B(\boldsymbol{x},t) = B_0 + \begin{pmatrix} G_x(t) \\ G_y(t) \\ G_z(t) \end{pmatrix} \qquad \text{mit} \qquad G(t) = \begin{pmatrix} \partial_x B_{G,x}(t) \\ \partial_y B_{G,y}(t) \\ \partial_z B_{G,z}(t) \end{pmatrix} \tag{2.28}$$

gegeben, so dass die Lamorfrequenz nach Gleichung (2.7) ebenfalls eine räumliche Abhängigkeit gemäß

$$\omega(\boldsymbol{x},t) = \gamma(B_0 + \boldsymbol{G}(t)\cdot\boldsymbol{x}) \tag{2.29}$$

aufweist. Die Lösung der Blochgleichung für die transversale Magnetisierung gemäß Ausdruck (2.21) ändert sich zu

$$M_{xy}(t) = M_{xy}^0 \cdot e^{-i\omega_0 t} e^{-i\varphi_G(\boldsymbol{x},t)} e^{-\frac{t}{T_2}}, \tag{2.30}$$

wobei die longitudinale Komponente unberührt bleibt, da weiterhin gilt $B_x = B_y = 0$. Die am Ort $\boldsymbol{x}$ zur Zeit t gegebene Phase φ_G wird durch

$$\varphi_G(\boldsymbol{x},t) = \gamma\boldsymbol{x}\cdot\int_0^t \boldsymbol{G}(t')\,\mathrm{d}t' = 2\pi\boldsymbol{x}\boldsymbol{k}(t) \tag{2.31}$$

mit dem Wellenzahlvektor

$$\boldsymbol{k}(t) := \frac{\gamma}{2\pi}\int_0^t \boldsymbol{G}(t')\,\mathrm{d}t' \tag{2.32}$$

beschrieben. Vernachlässigt man die Relaxationseffekte, so kann das Messsignal $s(\boldsymbol{k}(t),t)$ über Integration von Gleichung (2.30) bestimmt werden und man erhält

$$s(\boldsymbol{k}(t),t) \propto \int_V M_{xy}(\boldsymbol{x},t) e^{-2\pi i\boldsymbol{k}(t)\boldsymbol{x}}\,\mathrm{d}^3x, \tag{2.33}$$

was einer Fourier-Transformation (FT) der räumlichen Verteilung von $M_{xy}(\boldsymbol{x},t)$ entspricht. Mit Hilfe der inversen FT

$$M_{xy}(\boldsymbol{x},t) \propto \int_V s(\boldsymbol{k}(t),t) e^{+2\pi i\boldsymbol{k}(t)\boldsymbol{x}}\,\mathrm{d}^3k \tag{2.34}$$

kann das ortsaufgelöste Signal der transversalen Magnetisierung errechnet werden. Dabei erhält man i. d. R. komplexe Daten, die mit einer geeigneten Abfolge von Anregungspulsen und Gradientenschaltungen ausgelesen werden können, um ein Bild zu rekonstruieren. Hierfür ist es notwendig, dass das Signal $s(\boldsymbol{k}(t), t)$ ausreichend dicht im Fourier-Raum, dem sogenannten k-Raum, über die erzeugten Werte $\boldsymbol{k}(t)$ abgetastet wird. Die Art der Abtastung durch die gewählte Gradientenform wird dabei als *Auslesetrajektorie* und die Aufeinanderfolge als *Pulssequenz* bezeichnet.

Die Daten nahe des k-Raumzentrums ($\boldsymbol{k} \approx 0$, niedrige Ortsfrequenz) enthalten die Kontrast- und groben Strukturinformationen, wohingegen der äußere k-Raum-Bereich (hohe Ortsfrequenz) die Kanten- und detaillierte Strukturinformation tragen. Zusätzlich legen die gewählten Bildparameter, wie beispielsweise die räumliche Auflösung, die Grundvoraussetzungen der k-Raum-Abtastung fest. Die Prinzipien der Bildgebungstechniken werden in Abschnitt 2.2.4 ausführlicher erläutert.

2.2.3 Diskretisierung des k-Raums

Das kontinuierliche k-Raum-Signal $s(\boldsymbol{k})$ wird bei der MRT in diskreten Schritten ausgelesen. Die dabei gewählte allgemeine Abtastfunktion $u(\boldsymbol{k})$ ist dabei

$$u(\boldsymbol{k}) = \Delta k \sum_{n=-\infty}^{\infty} \delta\left(k - n\Delta k\right) \tag{2.35}$$

und somit eine Aneinanderreihung von äquidistanten δ-Funktionen mit Abstand Δk (Dirac-Kamm). Die mathematische Beschreibung ist eine Multiplikation des Signals mit der Abtastfunktion im Frequenzraum, was nach dem Faltungs-Theorem der FT einer Faltung mit der Fourier-Transformierten im Ortsraum entspricht. Dort ist $u(\boldsymbol{k})$ ebenfalls ein Dirac-Kamm mit reziproker Schrittweite ($\frac{1}{\Delta k}$), weshalb sich die Aufnahme aus einer unendlichen, periodischen Wiederkehr des Bildes zusammensetzt ($M_{xy}(\boldsymbol{x}) = M_{xy}(\boldsymbol{x} + \frac{1}{\Delta k})$).

Diese Schrittweite legt somit die maximale Ausdehnung des zu messenden Objekts in allen drei Raumrichtungen durch das sogenannte Gesichtsfeld (engl. *field of view*, FOV) über

$$\mathrm{FOV}_{x,y,z} = \frac{1}{\Delta k_{x,y,z}} \tag{2.36}$$

fest. Um eine artefaktfreie[3] Darstellung zu gewährleisten, muss die Abtastrate dem FOV entsprechen, was als Nyquist-Kriterium [Nyquist, 1928] bekannt ist.

Die allgemeinste Rekonstruktion der k-Raum-Daten erfolgt mit der Diskreten FT (DFT). Eine effizientere Methode bietet die Schnelle Fourier-Transformation (engl. *fast Fourier transformation*, FFT), wofür die $N = 2^n$ Abtastpunkte allerdings auf einem kartesischen Gitter angeordnet sein müssen.

[3] Ist das Objekt größer als durch das FOV festgelegt und im sensitiven Bereich der Messapparatur, so kommt es zu Einfaltungsartefakten.

2.2.3.1 Auflösung

In der realen Anwendung ist die Abtastfunktion $u(\boldsymbol{k})$ begrenzt, so dass nur ein bestimmter Bereich des k-Raums tatsächlich aufgenommen wird. Betrachtet man den Fall einer Abtastung, bei dem die Punkte auf einem kartesischen Gitter[4] liegen, wird $s(\boldsymbol{k})$ zusätzlich mit einer Rechteckfunktion multipliziert. Diese Operation entspricht einer Faltung mit der sogenannten Punktantwortfunktion (engl. *point spread function*, PSF) der Auslesetechnik. Eine detaillierte Beschreibung der PSF bei verschiedenen Aufnahmemodalitäten geschieht in Abschnitt 2.3.3.

Im hier betrachteten Fall eines kubischen k-Raum-Volumens ist die PSF eine sinc-Funktion. Aufgrund der Faltung mit vorhandenen Nebenmaxima kann es zu streifen- bzw. ringförmigen Artefakten kommen (*Gibbs-Ringing*-Artefakte), die durch glättende Filter in der Rekonstruktion unterdrückt werden können (z. B. Hamming-Filter).

Allgemein kann die Auflösung als der kleinste, auflösbare Abstand zwischen zwei Objekten definiert werden. Für die MRT werden in der Literatur verschiedene Ansätze zur Charakterisierung des Auflösungsvermögens vertreten. Eine gängige Definition der nominellen Auflösung ergibt sich aus dem Verhältnis des Werts der PSF am Ursprung (PSF(0)) zur der Gesamtfläche unter dieser [Haacke et al., 1999]. Somit erhält man den Ausdruck

$$\Delta x = \frac{1}{\mathrm{PSF}(0)} \int_{-\infty}^{\infty} \mathrm{PSF}(x)\,\mathrm{d}x, \tag{2.37}$$

welcher für die weiteren Dimensionen analog definiert ist. Im Falle der kartesischen Abtastung erhält man so die Definition der Auflösung (auch Voxelgröße) durch

$$\Delta_{x,y,z} = \frac{\mathrm{FOV}_{x,y,z}}{N_{x,y,z}} = \frac{1}{2k_{\mathrm{max},x,y,z}}\ . \tag{2.38}$$

2.2.4 Grundlegende Prinzipien der Bildgebungstechniken

Bei den Bildgebungstechniken der MRT wird zwischen zweidimensionalen- (2D) bzw. dreidimensionalen- (3D) Techniken unterschieden. Hierbei gliedern sich diese in zwei grundlegenden Klassen, der Spin-Echo- (SE) und Gradienten-Echo-Sequenz (GRE).

Im vorangegangenen Abschnitt wurde bereits die Auswirkung eines überlagerten Gradientenfeldes auf die Lamorfrequenz erläutert (vgl. Abschnitt 2.2.2). Der Umstand, dass gemäß Gleichung (2.29) eine ortsabhängige Lamorfrequenz erzeugt werden kann, wird bei 2D-Techniken zur Schichtselektion verwendet (vgl. Abbildung 2.3). Der überlagerte Gradient (o. B. d. A. G_z) führt dazu, dass bei gleichzeitiger Anregung mit einem rechteckigen HF-Puls[5] mit Bandbreite $\Delta\omega$ nur ein bestimmter räumlicher Bereich, eine Schicht, angeregt wird. Dabei gilt für die Schichtdicke:

$$\Delta z = \frac{\Delta\omega}{\gamma G_z}. \tag{2.39}$$

[4] Dies entspricht einem quaderförmigen k-Raum-Volumen.
[5] Im Frequenzraum (k-Raum) im Idealfall ein sinc-Puls.

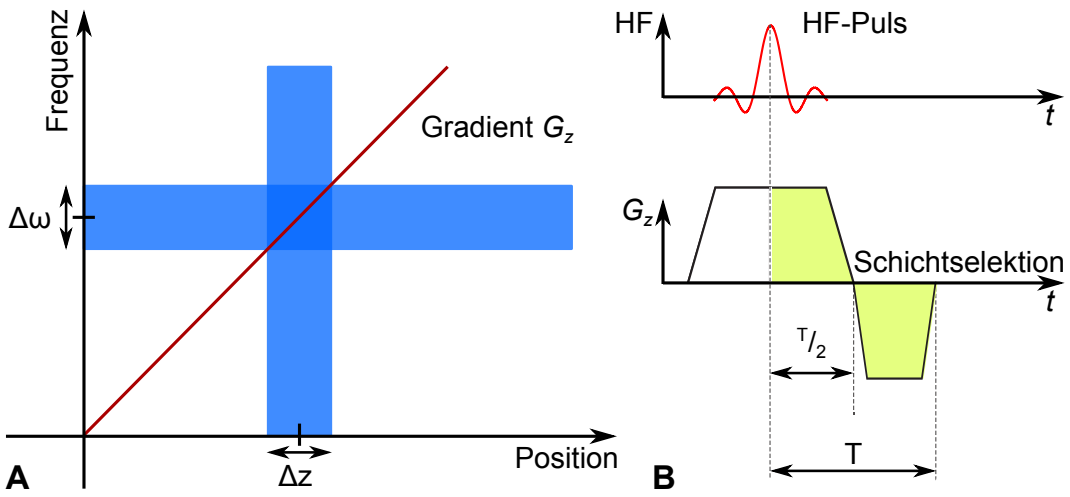

Abb. 2.3: *Schematische Darstellung der Schichtselektion in einer Dimension (x'-y'-Ebene): Ein z-Gradient (rot) der Dauer T während der HF-Anregung mit einer bestimmten Bandbreite $\Delta\omega$ führt zu einer selektiven Anregung im Bereich Δz (**A**). Zur Kompensation der daraus resultierenden Dephasierung wird ein z-Gradient mit inverser Stärke und Dauer $T/2$ geschaltet (**B**).*

Durch das gleichzeitige Schalten von Gradienten und HF-Puls mit der Dauer T kommt es ab $T' = \frac{T}{2}$ zusätzlich zu einer Dephasierung der Magnetisierung. Um Signalverluste zu vermeiden wird ein kompensierender Gradienten mit negativer Amplitude der Dauer $\frac{T}{2}$ gefahren, der die Spinpakete wieder refokussiert. Die so angeregte Schicht muss anschließend in den zwei verbleibenden Dimensionen (hier: x'-, y'-Dimension) kodiert werden. Dafür kann die Frequenz- und Phasenkodierung angewendet werden. So kann gemäß

$$\omega_0(x') = \gamma(B_0 + G_{x'} \cdot x') \qquad \text{(Frequenzkodierung)} \tag{2.40}$$

eine ortsabhängige Frequenz während der Auslese und nach

$$\varphi(y') = \frac{\gamma}{2\pi} \int G_{y'}(t) \cdot y' \mathrm{d}t \qquad \text{(Phasenkodierung)} \tag{2.41}$$

eine ortsabhängige Phase vor der Auslese aufgeprägt werden. Das Zusammenspiel dieser Kodiertechniken ist in Abbildung 2.4 verdeutlicht. Die Anzahl der Kodierschritte N_{cod} bestimmt dabei die benötige Messzeit.

Bei einer 3D-Sequenz werden alle Spins des Probevolumens im sensitiven Bereich der Spule durch einen nicht-selektiven HF-Puls angeregt. Anschließend muss die Kodierung über die Phase und Frequenz in alle Raumrichtungen vorgenommen werden. Bei einigen Auslesetechniken ist es nötig die verbleibende transversale Magnetisierung vor einer erneuten Auslese zu dephasieren (engl. *spoiling*), was durch sogenannte *spoiler*-Gradienten nach der Auslese erreicht wird. Die Variation der Anregungsphase des HF-Pulses, um ungewollte Phasenkorrelationen zu vermeiden, wird als HF-*spoiling* bezeichnet.

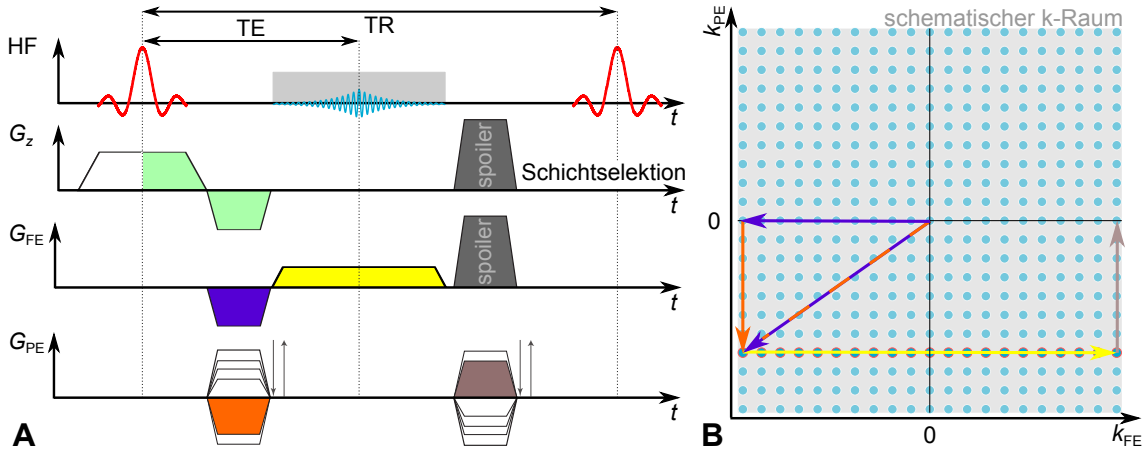

Abb. 2.4: *Beispielhaftes Sequenzschema einer 2D-FLASH Sequenz (**A**) mitsamt schematischer Darstellung der k-Raum-Manipulation (**B**) in Anlehnung an [Berger, 2013]. Nach einer Schichtselektion erfolgt die Kodierung mit Hilfe von Phasen- (PE) und Frequenzkodierungsgradienten (FE). Die Wirkung im k-Raum ist durch entsprechend eingefärbte Pfeile illustriert. Die doppelte Einfärbung deutet darauf hin, dass durch gleichzeitig geschaltete Gradienten diese Bewegung gleichzeitig ausgeführt wird.*

2.2.4.1 Signalgleichung

Eine effiziente Art der Auslese bietet die FLASH-Sequenz (engl. *fast low angle shot*) [A.Haase et al., 1986]. Hier wird die Magnetisierung durch eine schnelle Abfolge von HF-Anregungen bei kleinem Flipwinkeln Θ in einen Gleichgewichtszustand gebracht. Die Zeitdauer zwischen den Anregungen wird dabei als Repetitionszeit (TR), die Zeitspanne zwischen der einzelnen Anregung und dem Beginn der Auslese als Echozeit (TE) bezeichnet.

Wählt man bei dieser Kleinwinkelanregung ($\Theta < 90°$) TR ausreichend klein ($\mathrm{TR} < T_1$), bildet sich nach einigen TR-Intervallen der Gleichgewichtszutand M_{GG} aus, wobei das detektierte Signal über folgenden Zusammenhang

$$S = M_{\mathrm{GG}} \cdot \sin(\Theta) \cdot e^{-\frac{\mathrm{TE}}{T_2^*}} = M_0 \cdot \frac{\left(1 - e^{-\frac{\mathrm{TR}}{T_1}}\right)}{1 - \cos(\theta) \cdot e^{-\frac{\mathrm{TR}}{T_1}}} \cdot \sin(\Theta) \cdot e^{-\frac{\mathrm{TE}}{T_2^*}} \tag{2.42}$$

gegeben ist (FLASH-Gleichung). Dabei definiert sich der Flipwinkel, bei dem der Ausdruck in Gleichung (2.42) maximal wird, über TR und T_1 gemäß

$$\Theta_{\mathrm{E}} = \arccos\left(e^{-\frac{\mathrm{TR}}{T_1}}\right) \tag{2.43}$$

und wird als Ernst-Winkel [Ernst et al., 1966] bezeichnet. Dieser ist somit abhängig von den gewählten Sequenzparametern und den Eigenschaften des zu messenden Objekts.

2.2.4.2 Kontraste in der MRT

Über die gewählten Sequenzparameter (TR, TE) können verschiedene Bildkontraste erreicht werden. Die Grundlage dafür bilden die variierenden Relaxationseigenschaften der Gewebe, so dass diese mit unterschiedlicher Signalintensität zum aufgenommenen Bild beitragen. Im Wesentlichen unterscheidet man zwischen einer Spindichte- (ρ_s), T_1- und T_2-Wichtung.

So erhält man für kurze TE-Zeiten ($\mathrm{TE} \ll T_2^*$) und $\mathrm{TR} \gg T_1$ einen Kontrast, der hauptsächlich von ρ_s abhängt, da sich die Magnetisierung vor einer erneuten Anregung wieder im Gleichgewichtszustand befindet. Im Falle von $\mathrm{TE} \ll T_2^*$ sowie kurzem TR ($\mathrm{TR} < T_1$) liegt eine T_1-Wichtung vor, so dass Gewebe mit kurzem T_1 mehr Signal aufweisen als Gewebe mit längeren T_1-Zeiten. Bei langem TE und TR wird eine T_2-Wichtung erreicht. Für Anwendungen bei Nicht-Protonen Daten wird oft ein ρ_s-Kontrast gewählt, um so eine absolute Quantifizierungen zu ermöglichen.

2.2.4.3 Signal-zu-Rauschverhältnis

Bei vielen Anwendungen ist das Signal-zu-Rauschverhältnis (engl. *signal to noise ratio*, SNR) ein wichtiger Validierungsparameter. Für 3D-Techniken ist über

$$\mathrm{SNR} \propto \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z \cdot \sqrt{\mathrm{T_{RO}}} \cdot \sqrt{\mathrm{NEX}} \tag{2.44}$$

die Proportionalität des SNR durch die gewählte Voxeldimension (Δx,Δy,Δz), die Auslesezeit $\mathrm{T_{RO}}$ und die Anzahl der Anregungen (NEX) gegeben.

2.2.5 Anwendungen im Ultra-Hochfeld bei $B_0 \geq 7\,\mathrm{T}$

Die Weiterentwicklungen in der Magnettechnologie ermöglicht die Realisierung von Ganzkörper-Tomographen mit sehr starken Grundmagnetfeldern. Weltweit sind heute mehr als 60 Geräte mit $B_0 = 7\,\mathrm{T}$ im Betrieb, die gemeinsam mit einigen Tomographen mit höherer Feldstärke ($B_0 = 9{,}4\,\mathrm{T}$, $10{,}5\,\mathrm{T}$, $11{,}7\,\mathrm{T}$) die Gruppe der Ultra-Hochfeld- (UHF) Tomographen bilden. In Tierversuchen werden heutzutage sogar deutlich höhere Felder verwendet ($B_0 = 21{,}1\,\mathrm{T}$ [Fu et al., 2005]) und auch für humane Anwendungen wird die Entwicklung von MR-Geräten mit $B_0 = 14\,\mathrm{T}$ und höher angestrebt [Budinger et al., 2016]. Eine umfassende Zusammenfassung der möglichen Anwendung von UHF-Tomographen bietet der Übersichtsartikel von Kraff et al. [Kraff et al., 2015].

Der größte Vorteil von UHF-Geräten besteht in der hardwarebasierten Steigerung des absoluten Signals, da das verfügbare SNR mindestens einer linearen Abhängigkeit von B_0 folgt [Cao et al., 2014]. Dies ist vor allem für die MRT von Atomkernen mit geringer NMR-Sensitivität (s. Tabelle 2.1) von Bedeutung. Erst die Verwendung von $B_0 \geq 7\,\mathrm{T}$ ermöglichte bei einigen Atomkernen die Bildgebung bei akzeptablen räumlichen Auflösungen und Messzeiten. Der Einsatz von UHF-Tomographen birgt allerdings auch Herausforderungen. Die Anwendung von HF-Pulsen im höheren Frequenzbereich, wie bei der ^{1}H-MRT, führt neben einem erhöhten Energieeintrag (Sicherheitsaspekt, vgl. Abschnitt 2.2.6), auch zu Interferenzeffekten, da in biologischer Materie Wellenlängen in Körperdimensionen (z. B. $\lambda_{\mathrm{EM}} \sim 11\,\mathrm{cm}$ bei $\nu = 300\,\mathrm{MHz}$)

auftreten. Diese beeinträchtigen die Homogenität des Sendefeldes und führen zu Inhomogenitäten der Bilddaten. Einen Lösungsansatz bietet das parallele Senden durch mehrere unabhängige HF-Spulen (engl. *parallel transmission*, pTx) [Grissom et al., 2006; Katscher et al., 2003], wodurch das Sendefeld gezielt moduliert wird und so die Bereiche von Interesse homogen angeregt werden können.

2.2.6 Sicherheitsaspekte

Die Anregung der Spins im zu messenden Objekt erfolgt über die Einstrahlung von elektromagnetischer (EM) Strahlung im Frequenzbereich von $\nu = 14$–$500\,\mathrm{MHz}$. Diese ist abhängig vom betrachteten Atomkern und der zugrundeliegenden Stärke des Hauptmagnetfeldes. Die Energie der einzelnen Photonen ist in diesem Frequenzbereich nicht ausreichend, um Moleküle im Gewebe zu verändern.

Eine wichtigere Rolle der Interaktion zwischen EM-Wellen und biologischer Materie spielen thermische Effekte. Das magnetische Feld, das durch den Sendeteil der Spule erzeugt wird, induziert gemäß dem Faradayschen Induktionsgesetz ebenso elektrische Felder im Gewebe. Dadurch wird Energie deponiert, was zu einer Erwärmung führen kann und somit einen signifikanten Sicherheitsaspekt der *In-vivo*-MRT darstellt. Dieser Energieeintrag P_v wird an MR-Geräten über die spezifische Absorptionsrate (engl. *specific absorption rate* (SAR)) überwacht. Für ein Gewebeelement mit Masse Δm, Volumen ΔV sowie Dichte ρ ist der SAR-Wert über

$$\mathrm{SAR} = \frac{\Delta P_v}{\rho \Delta V} = \frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\left(\frac{\Delta E_v}{\Delta m}\right) = \frac{1}{2\Delta V}\int\int\int_{\Delta V} \frac{\sigma(\vec{r})}{\rho(\vec{r})}\left|\vec{E}(\vec{r})\right|^2 \mathrm{d}V \tag{2.45}$$

gegeben. Dabei ist ΔE_v die absorbierte Energie in ΔV, σ die elektrische Leitfähigkeit und $\left|\vec{E}(\vec{r})\right|$ das zeitliche Mittel des Betrages des anliegenden elektrischen Feldes. Für eine MR-Sequenz mit einfacher Anregung (z. B. 3D-FLASH Sequenz) zeigt sich folgende Proportionalität [Reiser et al., 2008]:

$$\mathrm{SAR} \propto B_0^2 \cdot \Theta^2 \cdot \frac{\mathrm{T_P}}{\mathrm{TR}}. \tag{2.46}$$

Das zeitlich gemittelte SAR weist somit eine quadratische Abhängigkeit vom nominellen Flipwinkel Θ sowie dem Grundmagnetfeld B_0 auf und hat zudem einen linearen Zusammenhang mit dem Betriebszyklus (engl. *duty cycle*). Dieser definiert sich aus dem Verhältnis von Pulslänge $\mathrm{T_P}$ und Wiederholzeit TR.

Eine zu starke Erwärmung des Gewebes kann zu irreparablen Schäden führen. Um die Sicherheit bei *In-vivo*-Messungen zu gewährleisten, wurden SAR-Grenzwerte für unterschiedliche Körperregionen über internationale Normen und Regularien [IEC, 2015] festgelegt. So liegt der SAR-Grenzwert für Volumenspulen zur Anwendung am Kopf, gemittelt über einen Zeitraum von 6 min, bei $\mathrm{SAR} = 3{,}2\,\frac{\mathrm{W}}{\mathrm{kg}}$. Für UHF-Anwendungen (Frequenzbereich $\nu \geq 150\,\mathrm{MHz}$) müssen zusätzlich Interferenzeffekte der EM-Wellen (vgl. Abschnitt 2.2.5) im Hinblick auf lokale SAR-Überhöhungen berücksichtigt werden. Um die Verteilung der lokalen SAR-Werte präzise im heterogenen Körpermodell vorherzusagen, muss auf numerische Verfahren zurückgegriffen

werden. Einen umfassenden Überblick über diese Methoden liefert die Literatur [Fiedler et al., 2017].

2.2.6.1 SAR-Überwachung

An klinischen Tomographen wird der SAR-Wert im laufenden Betrieb überwacht und vorhergesagt, da dieser nicht direkt gemessen werden kann. Daher wird die in die Spule eingespeiste HF-Sendeleistung P_{HF} mit der maximal zugelassenen Sendeleistung $P_{\mathrm{HF,max}}$ verglichen. Diese ist für jede HF-Spule, die am Tomographen registriert ist, hinterlegt und wird über einen voreingestellten Sicherheitswert (spulenspezifischer k-Faktor, k) für jede angewendete Sequenz über

$$P_{\mathrm{HF,\ max}} = \frac{10,0\ \frac{\mathrm{W}}{\mathrm{kg}}}{k} \tag{2.47}$$

berechnet. Für Kopfvolumenspulen muss dieser Wert entsprechend der maximal zulässigen Exposition skaliert werden. Überschreitet die applizierte HF-Leistung den zuvor benannten Grenzwert, wird die Messung aus Sicherheitsgründen abgebrochen. Der k-Faktor spiegelt dabei die elektromagnetischen Eigenschaften der Spule wider und berücksichtigt somit beispielsweise die auftretenden Verluste in den Leitungsstrukturen. Er ist ein Maß für die im Messobjekt absorbierte Energie.

2.3 Bildgebung von Nicht-Protonen Kernen

Aus vorangegangenen Überlegungen zur NMR-Sensitivität ergeben sich für die Bildgebung anderer Atomkerne als Wasserstoff (^{1}H) besondere Herausforderungen. Diese Gruppe an physiologisch interessanten Atomkernen (z. B. ^{23}Na, ^{35}Cl, ^{17}O, ^{31}P, ^{25}Mg, ^{39}K, ^{19}F) werden in der MR-Bildgebung als Nicht-Protonen-Kerne oder sogenannte X-Kerne bezeichnet. Wie in Tabelle 2.1 aufgelistet, haben diese Kerne durch ihre physikalischen Eigenschaften eine deutlich geringere relative NMR-Sensitivität als der ^{1}H-Kern.

In der *In-vivo*-Anwendung ist zusätzlich die absolute Konzentration gegenüber den Wasserstoffkernen reduziert, was zu einer Herabsetzung des messbaren Signals führt. So ist beispielsweise die Konzentration von $^{23}Na^+$-Ionen mit 5–15 $\frac{\text{mmol}}{\text{L}}$ im Intrazellulärraum und 135–155 $\frac{\text{mmol}}{\text{L}}$ im Extrazellulärraum im Mittel um ca. das 1100-fache geringer als die *In-vivo*-Konzentration von ^{1}H. Bei anderen Kernen ist die natürliche Häufigkeit stark verringert, so dass eine verminderte Anzahl an Spins pro Volumen zur Magnetisierung beiträgt, was das Gesamtsignal vermindert. Ein besonderes Beispiel hierfür ist der ^{17}O-Atomkern, der nur eine 0,037%-ige natürliche Häufigkeit (c_{NA}) aufweist [Alder et al., 1951]. Durch die Verwendung von UHF-Tomographen mit $B_0 > 3\,\text{T}$ kann das SNR in der X-Kernbildgebung deutlich gesteigert werden (vgl. Abschnitt 2.2.5). Aus Gleichung (2.27) ergibt sich zunächst eine quadratische Abhängigkeit der Sensitivität mit der Grundmagnetfeldstärke; da aber ein ebenso auftretender linearer Anstieg des Rauschens mit ω_0 vorliegt [Haacke et al., 1999; Hoult et al., 1979], ergibt sich eine effektive Abhängigkeit von

$$\text{SNR} \propto c_{\text{NA}} I\,(I+1)\,(\Delta x)^3\,\gamma^2 B_0, \tag{2.48}$$

wobei $(\Delta x)^3$ die gewählte nominelle räumliche Auflösung, γ das gyromagnetische Verhältnis und I den Kernspin des betrachteten Atomkerns bezeichnet. Trotzdem müssen bei UHF X-Kernanwendungen $(\Delta x)^3 = (2{,}0\,\text{mm})^3$ bis $(10{,}0\,\text{mm})^3$ und längere Messzeiten T_{Acq} von $\text{T}_{\text{Acq}} = 5\text{–}15\,\text{min}$ gewählt werden, um ein ausreichend hohes SNR zu erreichen.

Eine weitere Schwierigkeit bilden die bei Kernen mit Kernspin $I > \frac{1}{2}$ vorhandenen Quadrupoleigenschaften, welche zu stark verkürzten Relaxationscharakteristiken führen. Der dadurch vorhandene schnelle Zerfall der transversalen Magnetisierung erfordert spezielle Auslesetechniken, um das nach der Anregung vorhandene Signal effizient auslesen zu können. In den folgenden Abschnitten wird im Detail auf die Relaxationsmechanismen eingegangen, sowie das Grundprinzip der Auslesetechniken bei der X-Kernbildgebung eingeführt.

2.3.1 Quadrupolwechselwirkung und Relaxationsmechanismen

Atomkerne mit Spin $I > \frac{1}{2}$ besitzen durch eine von der Kugelsymmetrie abweichenden Ladungsverteilung ein elektrisches Quadrupolmoment Q. Die damit verknüpfte Quadrupolwechselwirkung stellt einen zusätzlichen effektiven Relaxationspfad dar. Im folgenden Abschnitt wird eine kurze Herleitung skizziert.

Ein Atomkern ist in der Regel von Ladungsträgern mit einer Ladungsverteilung $\rho(\boldsymbol{x})$ umgeben, die ein elektrisches Potential $\varphi(\boldsymbol{x})$ am Kernort erzeugen. Die sich daraus ergebende potentielle Energie E ist in klassischer Betrachtung über

$$E = \int \rho(\boldsymbol{r})\varphi(\boldsymbol{r})\mathrm{d}^3x \tag{2.49}$$

gegeben. Eine Taylorentwicklung zweiter Ordnung von Gleichung (2.49) um $\boldsymbol{x}=0$ ($i,j=1,2,3$) ergibt:

$$E = \varphi_0 K_\mathrm{e} + \sum_{i=1}^{3}\left(\frac{\partial\varphi}{\partial x_i}\right)_{(x=0)}\int \rho(\boldsymbol{x})x_i\mathrm{d}^3x + \frac{1}{2}\sum_{i,j}\left(\frac{\partial^2\varphi}{\partial x_i\partial x_j}\right)_{(x=0)}\int \rho(\boldsymbol{x})x_ix_j\mathrm{d}^3x. \tag{2.50}$$

Hier bezeichnen x_i und x_j die kartesischen Koordinaten und K_e die jeweilige Kernladung. Der erste Term in Gleichung (2.50) ist die Coulomb-Energie einer punktförmigen Ladungsverteilung und für die weitere Betrachtung nicht relevant. Der zweite Term, der eine Dipolwechselwirkung beschreibt, verschwindet aus der Überlegung, dass der quantenmechanische Erwartungswert des Kerndipolmoments Null ist. Somit verbleibt der dritte Term, der sich mit Hilfe des symmetrischen 3×3 Tensors des elektrischen Feldgradienten (EFG) φ_{ij} und einer geeigneten Basis zu

$$E^{(3)} = \frac{1}{2}\sum_i \varphi_{ii}\int \rho(\boldsymbol{x})x_i^2\mathrm{d}^3x \qquad \text{mit} \qquad \left(\frac{\partial^2\varphi}{\partial x_i\partial x_j}\right)_{(x=0)} := \varphi_{ij} \tag{2.51}$$

diagonalisieren lässt. Der Ausdruck (2.51) wird anschließend mit der Definition des Kernquadrupolmoments Q_{ii}[6]

$$Q_{ii} = \int \rho(\boldsymbol{x})\left(3x_i^2 - r^2\right)\mathrm{d}^3r \qquad \text{mit} \qquad r^2 = x_1^2 + x_2^2 + x_3^2, \tag{2.52}$$

zu

$$E_Q = \frac{1}{6}\sum_i \varphi_{ii}Q_{ii} \tag{2.53}$$

umgeformt, wobei E_Q den Quadrupolterm von $E^{(3)}$ beschreibt. Verwendet man den spurfreien Tensor $\varphi_{ii} = V_{ii} + \frac{1}{3}(\Delta\varphi)\,\delta_{ii}$ (V_{ii}, EFG-Tensor) und nutzt die Spurfreiheit von Q_{ii} aus, erhält man den Ausdruck

$$E_Q = \frac{1}{6}\sum_i V_{ii}Q_{ii} \qquad \text{und mit beliebiger Basis} \qquad E_Q = \frac{1}{6}\sum_{ij} V_{ij}Q_{ij}. \tag{2.54}$$

Zum eben eingeführten EFG-Tensor tragen nur Ladungen außerhalb des Kernortes bei, so dass diese Wechselwirkung eine intramolekulare Interaktion darstellt. Der quantenmechanische Ausdruck der Quadrupolwechselwirkung wird mit Hilfe des quantenmechanischen Ladungsoperators

[6] Die allgemeine Formulierung lautet: $Q_{ij} = \int \rho(\boldsymbol{x})\left(3x_ix_j - \delta_{ij}r^2\right)\mathrm{d}^3r$.

$$\hat{\rho}(\boldsymbol{r}) = e \sum_P \delta\left(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_P\right) \tag{2.55}$$

und Summation über alle Kernprotonen P hergeleitet. So erhält man durch Einsetzen in Gleichung (2.52) die Formulierung

$$\hat{Q}_{ij} = e \sum_P \left(3\hat{x}_{iP}\hat{x}_{jP} - \delta_{ij}\hat{r}_P^2\right), \tag{2.56}$$

die als Quadrupoloperator bezeichnet wird. Hieraus ergibt sich der Hamilton-Operator der Quadrupolwechselwirkung zu

$$\hat{H}_\mathrm{Q} = \frac{1}{6} \sum_{ij} V_{ij}\hat{Q}_{ij}. \tag{2.57}$$

Betrachtet man nun den Fall eines starken äußeren Magnetfeldes ($\hat{H}_\mathrm{Z} \gg \hat{H}_\mathrm{Q}$), so wird die Quadrupolwechselwirkung als schwache Störung der zuvor eingeführten Zeemann-Wechselwirkung angesehen. Der Hamilton-Operator hierfür ergibt sich über

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \hat{H}_\mathrm{Z} + \hat{H}_\mathrm{Q}, \tag{2.58}$$

dessen Energiewerte mit Hilfe der Störungsrechnung erster Ordnung aus den Eigenwerten errechnet werden können. Mit den Eulerwinkeln (α, β), die die relative Lage von V_{ii} gegenüber B_0 definieren, ergibt sich mit dem Asymmetrieparameter η ($\eta = \frac{V_{xx}-V_{yy}}{V_{zz}}$) des EFG-Tensors somit die potentielle Energie

$$E_q = \frac{e^2qQ}{4I(2I-1)} \left[\frac{1}{2}(3\cos^2\beta - 1) + \frac{1}{2}\eta\sin^2\beta\cos 2\alpha\right] \left[3m^2 - I(I+1)\right]. \tag{2.59}$$

Es bilden sich $(2I+1)$ Energieniveaus aus, die abhängig von m^2 (magnetische Quantenzahl) sind. Diese quadratische Abhängigkeit führt zu Verschiebung der Niveaus mit identischen $|m|$ um den gleichen Betrag (vgl. Abbildung 2.1). Liegt beispielsweise eine axiale Symmetrie ($\eta = 0$) vor, bilden sich bei einem $I = \frac{3}{2}$ Kern somit $2I$ Resonanzlinien aus.

2.3.1.1 Betrachtung von Relaxationsmechanismen von Quadrupolkernen

Im Allgemeinen kann die Rückkehr der ausgebildeten Magnetisierung ins Gleichgewicht als statisch fluktuierende Wechselwirkung der Kernspins mit deren Umgebung beschrieben werden (vgl. Abschnitt 2.1.3). Neben der magnetischen Dipol-Dipol-Wechselwirkung, die bei Kernen mit $I = \frac{1}{2}$ maßgeblich zur Relaxation beiträgt, steht bei Kernen mit $I > \frac{1}{2}$ mit der elektrischen Wechselwirkung (Quadrupolwechselwirkung) ein weiterer Relaxationspfad zur Verfügung. Die Stärke liegt bei letzterer mit $10^6 - 10^8$ s^{-1} um mehrere Größenordnungen über der magnetischen Wechselwirkungstärke ($10^4 - 10^5$ s^{-1}). Daher kann bei der Beschreibung von Relaxationsprozessen für Kerne mit $I > \frac{1}{2}$ die magnetische Wechselwirkung in erster Näherung vernachlässigt werden [Werbelow, 1996].

Ein wichtiges Konzept in der Beschreibung der Relaxationsprozesse bildet die Korrelationsfunktion $K(t)$, die durch

$$K(t) = \langle F(t)F(t+\tau)^* \rangle \tag{2.60}$$

gegeben ist. Hier beschreibt $F(t)$ die Wechselwirkung des betrachteten Kerns mit seiner Umgebung und τ eine zeitliche Verschiebung zu Ursprungsstellung. Nach der BPP-Theorie der Relaxation [Bloembergen et al., 1948] kann für $K(t)$ ein mono-exponentieller Abfall mit der Zeitkonstanten τ_c, der sogenannten Korrelationszeit, angenommen werden. Bei Quadrupolkernen ist τ_c ein Maß für die Fluktuation des EFG-Tensors und ein bestimmender Faktor für die Abschätzung der erwartbaren Relaxationscharakteristik. Die Fourier-Transformierte von $K(t)$

$$J(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} K(\tau) e^{-2\pi i \omega \tau} d\tau \tag{2.61}$$

wird als spektrale Dichtefunktion $J(\omega)$ bezeichnet, deren Halbwertsbreite somit proportional zu τ_c des betrachteten Atoms oder Moleküls ist. Im Falle vorliegender elektrischer Wechselwirkungen wird das T_1- und T_2-Verhalten als Summe von $I + \frac{1}{2}$ Exponentialfunktionen beschrieben [Hubbard, 1970]. Für Kerne mit $I = \frac{3}{2}$ kann eine analytische Lösung der Relaxationscharakteristik gefunden werden [Jaccard et al., 1986; van der Maarel, 2003]. So lassen sich beispielsweise die Relaxationsprozesse des ^{23}Na-Kerns ($I = \frac{3}{2}$) zunächst bi-exponentiell umschreiben und nehmen, je nach berücksichtigter Umgebung, auch einen mono-exponentiellen Charakter an. Für eine genaue Herleitung wird auf die Literatur verwiesen [Jaccard et al., 1986; van der Maarel, 2003; Nagel, 2009].

Betrachtet man den Fall von $\omega_0 \tau_c \ll 1$ (engl. *extreme-narrowing regime*), wie er z. B. bei Flüssigkeiten vorliegt, so kann die Relaxation allgemein als mono-exponentieller Abfall mit den Zeitkonstanten T_1 und T_2 [Abragam, 1961] charakterisiert werden. Diese Zerfallskonstanten sind dann über

$$\frac{1}{T_2} = \frac{1}{T_1} = \frac{3}{40} \frac{2I+3}{I^2(2I-1)} \left(1 + \frac{\eta^2}{3}\right) \underbrace{\left(\frac{e^2 q Q}{\hbar}\right)^2}_{\text{Kopplungskonstante von } \hat{H}_Q} \tau_c \tag{2.62}$$

gegeben. Nach Gleichung (2.62) ergibt sich eine alleinige Abhängigkeit von τ_c. Dadurch sind die quadrupolaren Relaxationszeiten in diesem Regime unabhängig[7] von B_0 [Zhu et al., 2001].

Einen Spezialfall bildet der für diese Arbeit relevante ^{17}O-Atomkern ($I = \frac{5}{2}$). Dessen Charakteristik der transversalen Relaxation wird in Wasser ($\omega_0 \tau_c \ll 1$) zusätzlich von skalarer Kopplung und Austauschprozessen zwischen Protonen beeinflusst [Meiboom, 1961]. Dadurch gilt bei ^{17}O der Zusammenhang $T_1 > T_2$. Im Gewebe werden, folgt man Gleichung (2.62), T_2-Zeiten von $T_2 < 5\,\text{ms}$ erwartet [Zhu et al., 2011].

Wenn die *extreme-narrowing*-Bedingung in der Betrachtung des ^{17}O-Kerns nicht mehr vorliegt, müssen die Exponentialanteile der Zerfallscharakteristik numerisch errechnet werden. Eine analytische Lösung wie für Atomkerne mit $I = \frac{3}{2}$ ist dann nicht mehr möglich. In den Arbeiten

[7] Außerhalb des *extreme-narrowing*-Regimes tritt eine B_0-Abhängigkeit auf [Nagel et al., 2016].

von Bull et al. [Bull et al., 1979] wird eine Lösung vorgestellt, bei der sich die Relaxation des ^{17}O-Kerns als Summe aus drei Exponentiallfunktionen darstellen lässt, deren Wichtungsfaktoren abhängig von der vorliegenden Größe $\omega_0\tau_c$ ist. Eine detaillierte Darstellung der Abhängigkeit dieser Faktoren findet sich in der Literatur [Bull et al., 1979].

Insgesamt ergeben sich für Kerne mit $I > \frac{1}{2}$ stark verkürzte Relaxationszeiten gegenüber denen des Wasserstoffkerns. Dies macht die Verwendung von speziellen Auslesetechniken notwendig, die im nächsten Abschnitt eingeführt und detaillierter in Kapitel 3.2.1 betrachtet werden.

2.3.2 Radiale Auslesetechniken

Bei kartesischen k-Raum-Auslesen (vgl. Abschnitt 2.2.4) sind nach der Anregung und vor der Auslese Phasen- und Schichtkodierungsgradienten geschaltet. Unter Berücksichtigung aller Parameter (z. B. Gradienteneigenschaften) sind bei diesen Techniken die Echozeiten auf $\mathrm{TE} \gtrsim 1\,\mathrm{ms}$ beschränkt. Für X-Kerne verwendet man aufgrund der schnellen Relaxationskomponenten Trajektorien, die radial und ausgehend vom k-Raum-Zentrum die Daten erfassen können (vgl. Abbildung 2.5). Dies ermöglicht deutlich kürzere TE-Zeiten ($\mathrm{TE} < 0{,}5\,\mathrm{ms}$) und eine größere, detektierbare transversale Magnetisierung zu Beginn der Akquisition bei Atomkernen mit schneller T_2^*-Charakteristik.

Bei dreidimensionalen radialen Ausleseschemata beginnt die Datenakquisition direkt nach der Anregung, zeitgleich mit den drei Auslesegradienten (G_x, G_y, G_z). Die Auslesezeit und Gradientenstärke G legen die nominelle Bildauflösung über das erreichte $k_{\max}$ fest (analog zum kartesischen Fall, vgl. Abschnitt 2.2.3.1). Dabei ist die Ausleserichtung der einzelnen Projektionen in Polarkoordinaten durch den Azimutal- und Polarwinkel (ϕ, θ) über

$$\begin{aligned} G_x &= G \sin\theta \cos\phi \\ G_y &= G \sin\theta \sin\phi \\ G_z &= G \cos\theta \end{aligned} \tag{2.63}$$

definiert. Es ergibt sich ein kugelförmiges k-Raum-Volumen, das i. d. R. homogen über N Projektionen abgetastet werden muss. Neben der Auslese auf radialen Speichen, deren Endpunkte isotrop auf der Kugeloberfläche verteilt werden, gibt es auch Ansätze, spiralförmige Auslesezüge (engl. *twisted projection imaging*, TPI) zu verwenden [Boada et al., 1997]. Hier wird das Volumen in N_θ Kegel aufgeteilt und entlang der Manteloberfläche abgetastet.

Eine Weiterentwicklung der konventionellen, speichenförmigen Auslese bildet die dichteangepasste Radialsequenz [Nagel, 2009]. Zur Steigerung der SNR-Effizienz wird hier die Auslesegeschwindigkeit auf jeder Speiche angepasst, um in radialer Richtung eine homogenere Datenverteilung zu erreichen. Bei allen radialen Techniken liegen die k-Raum-Punkte in der Regel nicht mehr auf einem kartesischen Gitter, was die Anwendung einer FFT zum Zweck der Rekonstruktion verhindert. Dies erfordert eine spezielle Nachbearbeitung der Rohdaten, um weiterhin eine leistungsfähige Datenverarbeitung zu gewährleisten. Eine detaillierte Betrachtung der in dieser Arbeit verwendeten radialen Auslese- und Rekonstruktionstechnik erfolgt in Abschnitt 3.2.1.

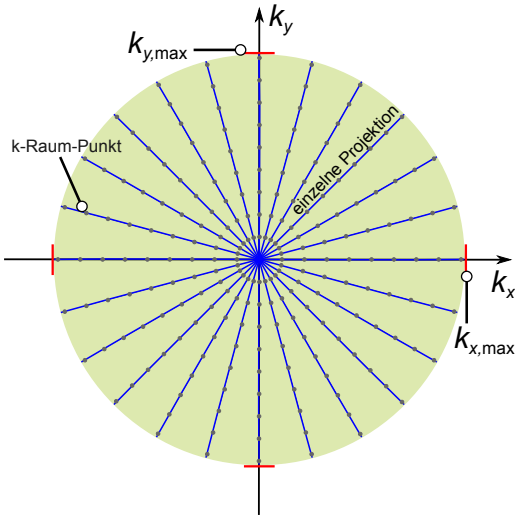

Abb. 2.5: *Schematische zweidimensionale Darstellung der radialen Auslesetechnik. Ausgehend vom k-Raum-Zentrum werden die einzelnen Datenpunkte auf Speichen bis zum maximalen k-Raum-Punkt k_{max} akquiriert. Nach der Anregung beginnt i. d. R direkt die Auslese, was $TE < 0{,}5\,ms$ erlaubt. Für X-Kerne können so die Signalanteile mit sehr schnellen Relaxationscharakteristiken ausreichend früh detektiert und vermessen werden. Im dreidimensionalen Fall werden die Endpunkte der Projektionen isotrop auf der das k-Raum-Volumen aufspannenden Kugeloberfläche verteilt.*

2.3.2.1 Nyquist-Kriterium bei radialer Auslese

Die Kugelsymmetrie des k-Raums verändert auch das Nyquist-Kriterium zur artefaktfreien Darstellung des gewählten Objekts (vgl. Abschnitt 2.2.3). Die radialen Speichen haben auf der Kugeloberfläche mit Radius $k_{\max}$ den größten Abstand zueinander. So ergibt sich mit der Objektgröße O und Ausdruck (2.36) die Anzahl der benötigten Projektionen N_p [Bronstein et al., 2013] über

$$N_{\mathrm{p}} \geq 4\pi \left(k_{\max} O\right)^2 = 4\pi \left(\frac{\mathrm{FOV}}{2\Delta x}\right)^2, \tag{2.64}$$

wobei Δx die gewählte nominelle räumliche Auflösung und FOV den sich wiederholenden Bildbereich bezeichnet. Hier definiert sich das Verhältnis ($\mathrm{R_{sam}} = \frac{N_{\mathrm{p}}}{N}$) als Unterabtastungsfaktor, wobei im Falle von starker radialen Unterabtastung ($\mathrm{R_{sam}} > 5$) rauschartige Unterabtastungsartefakte entstehen. Für eine dreidimensionale radiale Auslese konnte gezeigt werden, dass Werte von $\mathrm{R_{sam}} \geq 5$ keine limitierenden Artefakte erzeugen [Barger et al., 2002].

2.3.3 Die Punktantwortfunktion

In einem vorangegangenem Abschnitt (vgl. Abschnitt 2.2.3) wurde bereits erwähnt, dass die räumliche Auflösung des Bildgebungsprozesses durch die Modalität der PSF beschrieben werden kann. Das kontinuierliche, unendlich ausgedehnte k-Raum-Signal wird durch eine endliche Abtastfunktion bei $k_{\max}$ begrenzt. Dieser Vorgang kann als Multiplikation des Signals mit einer Filterfunktion $h(\boldsymbol{k})$ beschrieben werden. In diesem Zusammenhang wird die PSF als die Funktion definiert, die die Abbildung einer idealisierten Punktquelle beschreibt. Der Bildgebungsprozess kann somit als Faltungsoperation über

$$S\left(\boldsymbol{x}\right) = V\left(\boldsymbol{x}\right) \circledast PSF\left(\boldsymbol{x}\right) \tag{2.65}$$

ausgedrückt werden. Dabei bezeichnet $S\left(\boldsymbol{x}\right)$ die gemessene Signalverteilung und $V\left(\boldsymbol{x}\right)$ die ideale, nicht messbare Ausdehnung des Signals. Die Eigenschaften der PSF hängen von der

Art der k-Raum-Auslese, sowie den physikalischen Eigenschaften des vermessenen Atomkerns ab und lässt sich über die Fourier-Transformierte des Abtastvolumens errechnen (eine genauere Betrachtung erfolgt in Abschnitt 3.3.3). Als Maß der vorliegenden Auflösung kann die Halbwertsbreite (engl. *full width at half maximum*, FWHM) der jeweilig vorliegenden PSF verwendet werden. Die reale Auflösung ergibt sich demnach über die Multiplikation der nominellen räumlichen Auflösung mit der FWHM der PSF.

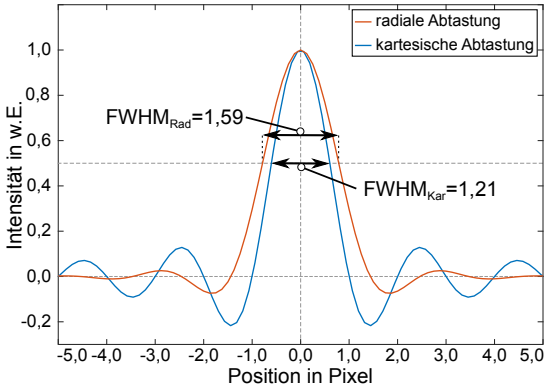

Abb. 2.6: *Qualitativer Vergleich und Beispiel einer simulierten kartesischen (blau) und radialen PSF (rot) im Ortsraum. Es wurde ein kubisches bzw. quaderförmiges und kugelförmiges k-Raum-Volumen simuliert. Die Auslesetechnik beeinflusst dabei die FWHM der jeweiligen PSF. Eine radiale Auslese führt dabei zu $FWHM_{Rad} = 1{,}59$ [Rahmer et al., 2006], wohingegen die PSF einer kartesische Technik $FWHM_{Kar} = 1{,}21$ besitzt.*

Die Verwendung einer radialen Auslesetechnik (vgl. Abschnitt 2.3.2) anstelle einer kartesischen Methode führt zu einer zusätzlichen Verbreiterung der PSF. Hier wird statt eines kubischen oder quaderförmigen k-Raum-Volumens, wie es bei konventionellen, kartesischen Sequenzen der Fall ist, ein Kugelvolumen abgetastet. Daher ergibt sich eine FWHM von $\mathrm{FWHM_{Rad}} = 1{,}59$ [Rahmer et al., 2006] gegenüber $\mathrm{FWHM_{Kar}} = 1{,}21$, welche sich aus der Fourier-Transformierten der sinc-Funktion ergibt (vgl. Abbildung 2.6). Eine zusätzliche Verwendung von Rekonstruktionsfiltern sowie die schnellen Relaxationscharakteristiken (T_2-Relaxation) einiger Kerne führen darüber hinaus zu einer zusätzlichen Verbreiterung der FWHM. In extremen Anwendungen kann eine Reduktion der nominellen Auflösung um das 2,5-fache vorliegen (bspw. ^{17}O-MRT). Trotzdem werden bei der X-Kernbildgebung vornehmlich radiale Auslesetechniken angewendet, um im Gegensatz zu kartesischen Techniken die schnell zerfallenden Signalanteile detektieren zu können.

2.3.4 Partialvolumeneffekte

Die zuvor eingeführten Eigenschaften der X-Kerne verändern auch die Betrachtung der absoluten Quantifizierung des gemessenen Signals. Über das Konzept der PSF können Effekte beschrieben und erklärt werden, die zusammenfassend als sogenannte Partialvolumeneffekte (PVE) kategorisiert werden können. Die Verbreiterung der Signalverteilung, die über Gleichung (2.65) mathematisch beschrieben wird, führt ebenso zu einer Verminderung der maximalen Signalintensität. Die ursprüngliche Signalverteilung $V(\boldsymbol{x})$ wird also verbreitert und abgeschwächt detektiert. Werden nun n angrenzende Objekte (Kompartimente) mit jeweiliger Intensität I_n betrachtet, wie in Abbildung 2.7 A dargestellt, kommt es in den Grenzbereichen zu Signalüberlappungen (engl. *spilling*) der einzelnen Signalverteilungen.

Aufgrund der niedrigen Sensitivität der X-Kerne müssen, wie bereits erwähnt, nominelle räumliche Auflösungen von $(\Delta x)^3 = (2{,}0\,\mathrm{mm})^3$ bis $(10{,}0\,\mathrm{mm})^3$ verwendet werden. Dadurch ist die Kantenlänge der gewählten Bildeinheit (Voxel) oft in der selben Größenordnung wie das zu vermessende Objekt, was die verfälschenden Eigenschaften der *spilling*-Effekte bei

der Signalwertquantifizierung verstärkt. Zusätzlich werden wegen der schnellen T_2-Relaxation radiale Auslesetechniken eingesetzt und zur Verbesserung des SNR glättende Filter (z.B. Hamming-Filter) in der Rekonstruktion verwendet. Diese beeinflussen die PSF ebenso wie die verwendeten Auslesetechniken (vgl. Abschnitt 2.3.3).

Ein weiterer Effekt wird durch die diskrete Abtastung und Einteilung des Objektvolumens in endliche Bildeinheiten hervorgerufen. Da die Grenzen von Kompartimenten meistens nicht mit den Abmessungen der Voxel übereinstimmen, kann ein betrachtetes Grenzvoxel aus mehreren (mindestens zwei) Kompartimenten unterschiedlicher Eigenschaften und volumetrischer Anteile bestehen (vgl. Abbildung 2.7 B.1). Das erhaltene Signal entspricht dann einer Mittelung der Intensitäten (vgl. Abbildung 2.7 B.2) und spiegelt nicht mehr die reale Verteilung des Signals bzw. Kompartiments wider. Diese Mittelung der Intensitäten in Voxeln in Grenzbereichen zweier oder mehrerer Kompartimente wird als sogenanntes *voxel-sharing* bezeichnet. In vielen Anwendungen der X-Kernbildgebung können diese Effekte durch nachträgliche Interpolation minimiert werden, wodurch bei der absoluten Quantifizierung des Signals die zuvor erwähnten *spilling*-Effekte dominieren.

Bei quantitativen *In-vivo*-Anwendungen führen die systematischen Fehler der PVE oft zu einer erheblichen Unter- oder Überschätzung des gemessenen Signals. Für die Bestimmung der absoluten Konzentration oder zur Evaluierung von funktionellen Parametern müssen Techniken angewendet werden, die die Signalanteile separieren können und so eine verbesserte Abschätzung der realen Signalintensität ermöglichen. Ein Überblick über vorhandene und in dieser Arbeit verwendete Ansätze wird in Abschnitt 3.4 gegeben.

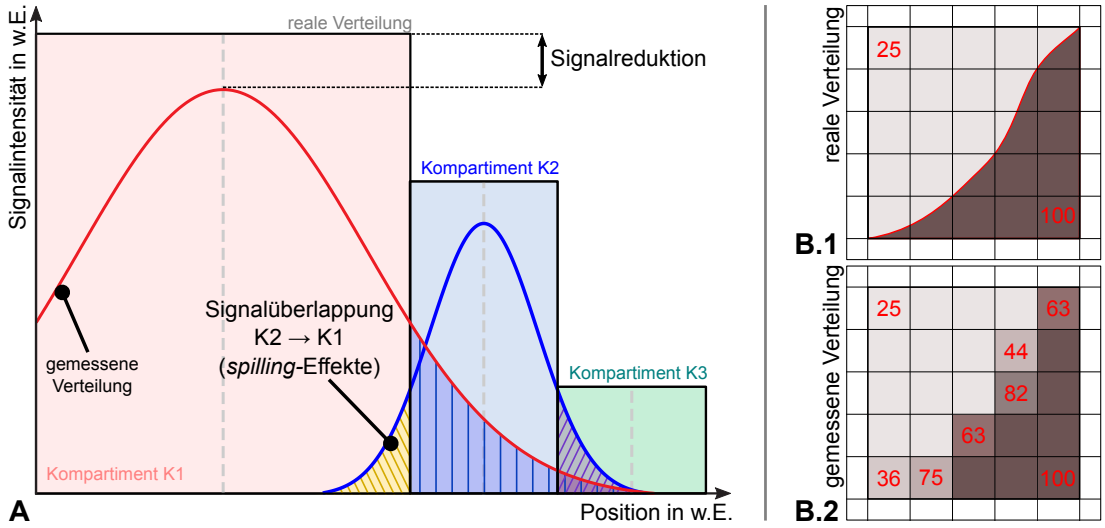

Abb. 2.7: *Schematische Darstellung von Überlappungseffekten (spilling-Effekte) bei drei Kompartimenten (**A**) und der Mittelung von Intensitätswerten in Voxeln in Grenzbereichen von zwei oder mehr Kompartimenten (voxel-sharing) (**B**). Beide Effekte werden zusammenfassend als Partialvolumeneffekte (PVE) bezeichnet. **A**: die gemessene Intensität in den jeweiligen Kompartimenten K1–K3 werden durch spilling-Effekte verfälscht. Die einzelnen Anteile sind schematisch über die schraffierten Flächen visualisiert (zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der gemessenen Verteilung von K3 verzichtet). So beeinflusst beispielsweise das Signal von K1 das gemessene Signal der beiden anderen Kompartimente. **B**: durch endliche Voxelgrößen wird die reale Signalverteilung (**B.1**) in geteilten Voxeln gemittelt dargestellt (**B.2**). Dieser Effekt wird als voxel-sharing bezeichnet.*

2.4 Messung des zerebralen Sauerstoffumsatzes

Das Sauerstoffmolekül nimmt im Energiehaushalt der meisten Organismen eine zentrale Rolle ein. Für diese Arbeit ist vor allem der biochemische Prozess der Engergiegewinnung im Inneren einer Zelle (Zellatmung) relevant, um das grundlegende Prinzip der dynamischen ^{17}O-MRT zu erläutern und das metabolische Modell abzuleiten. Der Prozess des Gasaustauschs zwischen Organismus und Umgebung (äußere Atmung) ist interessant für den Aufbau und die Analyse eines Inhalationssystems. In diesem Abschnitt werden neben den physiologischen Grundlagen auch die Möglichkeiten der Quantifizierung des zerebralen Sauerstoffumsatzes skizziert, dabei vor allem auf den direkten Nachweis mit Hilfe der ^{17}O-MRT eingegangen und die metabolischen Modelle eingeführt.

2.4.1 Physiologische Grundlagen

Der Gasaustausch geschieht beim Menschen über die Lunge. Der eingeatmete Sauerstoff gelangt über die Verästlungen der Luftröhre und der Bronchien zu den Alveolen (Lungenbläschen). Dort findet der Gasaustausch statt, der den molekularen Sauerstoff (O_2) an das arterielle Blut (Hämoglobin, Hb) bindet (Sauerstoffbindung) und anschließend zu den Zellen transportiert. Das durchschnittliche Gesamtvolumen der Lunge beträgt ca. 6,0 L. Bei normaler, regelmäßiger Atmung ist das Volumen pro Atemzug ca. $V_{AZ} = 0{,}5\,\mathrm{L}$ [Schmidt et al., 2011]. Mit einem durchschnittlichen anatomischen Totvolumen von $V_{ana} = 0{,}15\,\mathrm{L} \pm 0{,}05\,\mathrm{L}$ [Schmidt et al., 2011] tragen somit $V_{res} = 0{,}35\,\mathrm{L} \pm 0{,}05\,\mathrm{L}$ zum Gasaustausch bei. Das restliche Volumen wird als inspiratorisches und exspiratorisches Reservevolumen bereitgestellt oder als Residualvolumen zum Erhalt des arteriellen Sauerstoff-Partialdrucks verwendet [Kurtz et al., 2010].

Das mit Sauerstoff beladene Hb-Molekül erreicht über die Blutbahnen die Zellen, in denen der biochemische Stoffwechselprozess stattfindet, der unter anderem den Hauptenergieträger Adenosintriphosphat (ATP) synthetisiert. Als Ausgangsstoff der Synthese dient neben O_2 auch Glucose ($C_6H_{12}O_6$). Beide Stoffe werden in einem Vorgang, der sich über die chemische Gleichung

$$C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 \rightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O \tag{2.66}$$

beschreiben lässt, reduziert. Dabei werden neben der für den Metabolismus verwertbaren Energie in Form von ATP auch Kohlendioxid (CO_2) und Wasser (H_2O) produziert. Diese Produkte werden anschließend wieder über den Blutstrom ausgewaschen bzw. ausgeatmet. Der gesamte Prozess der Energiegewinnung kann in vier Unterabschnitte eingeteilt werden: Glykolyse, oxidative Decarboxylierung, Citratzyklus und Atmungskette. Im Folgenden werden diese Abschnitte der aeroben Zellatmung kurz vorgestellt sowie in Abbildung 2.8 schematisch dargestellt.

1) Glykolyse: der erste Schritt der Energiegewinnung läuft im Zytoplasma ab und spaltet den Ausgangsstoff Glucose in mehreren Zwischenschritten zu Pyruvat und ATP (Nettobilanz: 2 Pyruvat und 2 ATP).

2) oxidative Decarboxylierung: ist ein vorbereitender Schritt des Citratzyklus und geschieht in der Mitochondrienmatrix. Dem Pyruvatmolekül wird CO_2 abgespalten und über eine Redoxreaktion Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) produziert.

3) Citratzyklus: biochemischer Kreislaufprozess, mit Acetyl-CoA als Startmolekül; findet in der Matrix der Mitochondrien oder im Zytoplasma der Zelle (Prokaryoten) statt. Das namensgebende Zwischenprodukt (Citrat, Anion der Citronensäure) wird nach dem ersten Reaktionsschritt produziert. Während des mehrstufigen Ablaufs werden neben ATP auch verschiedene Zwischenprodukte für Biosynthesen (z. B. Nicotinamidadenindinukleotid (NADH) und Flavin-Adenin-Dinukleotid ($FADH_2$) als Reduktionsmittel) bereitgestellt. Diese dienen unter anderem zum vollständigen Abbau der Glucose in der Atmungskette.

4) Atmungskette: letzter Schritt der Glucoseverwertung in den Mitochondrien, bei dem der größte Teil der ATP-Moleküle synthetisiert wird. In mehreren exothermen Einzelreaktionen entsteht aus O_2 und H^+ Wasser. Die daraus entstehende Energie wird zur Herstellung von ATP genutzt und als oxidative Phosphorylierung bezeichnet. Die Nettoausbeute liegt bei 28 ATP. Insgesamt können im gesamten Stoffwechselvorgang, je nach genutzten Transportvorgängen, aus einem Mol Glucose 30 oder 32 Mol ATP synthetisiert werden.

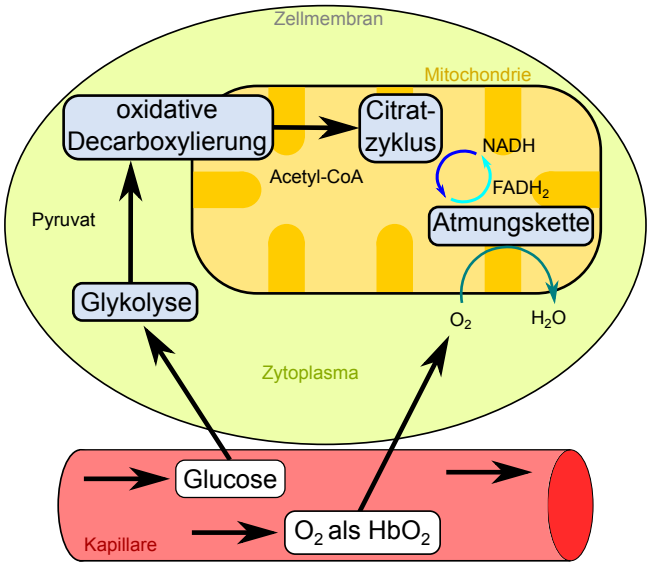

Abb. 2.8: *Schematische Darstellung der aeroben Atmung mit den vier beschriebenen Hauptschritten (Glykolyse, oxidative Decarboxylierung, Citratzyklus und Atmungskette) sowie den wichtigsten Zwischenprodukten. Glucose, herangetragen über die Blutbahn, wird über mehrere Schritte reduziert, wobei energiehaltige Phosphorverbindungen entstehen (ATP). Im letzten Schritt der Atmungskette findet eine Reaktion statt, die aus O_2 (Blutsauerstoff) und H^+ Wasser produziert. Über den Reaktionsschritt der oxidativen Phosphorylierung wird der Hauptteil der ATP-Produktion erzielt.*

Der in diesem Gesamtprozess nötige Sauerstoff sowie die Glucose werden über die Blutbahn herangetragen. Wird der spezielle Fall von Nervenzellen (bspw. Gehirnzellen) betrachtet, passieren die Nährstoffe zusätzlich die hochselektive Blut-Hirn-Schranke. Der molekulare Sauerstoff wird in der Atmungskette, nach der Diffusion durch die Zell- und Mitochondrienmembran, verbraucht und zu Wasser reduziert. In Gehirnzellen bezeichnet man die Rate des Sauerstoffverbrauchs über den Prozess der oxidativen Phosphorylierung als zerebraler Sauerstoffumsatz ($CMRO_2$). Ein Hauptanteil der im Gehirn produzierten Energie wird für elektrophysiologische Prozesse wie Signalübertragung oder interneuronale Kommunikation verwendet. So kann der $CMRO_2$-Wert Aufschluss über den gesamten Energiehaushalt der Zelle sowie über die Viabilität des betrachteten Gewebes geben.

2.4.2 Ansätze zur Bestimmung des $CMRO_2$-Wertes

Im vorangegangen Abschnitt wurde bereits die zentrale Rolle des Sauerstoffs im Energiehaushalt der Zellen und insbesondere der Gehirnzellen erläutert. Einen besonderen Fall bilden Tumorzellen, da diese trotz vorhandenem Blutsauerstoff einen abweichenden anaeroben Stoffwechselpfad nutzen. Dieser Umstand wird als sogenannter Warburg-Effekt [Miles et al., 2008; Warburg et al., 1923] bezeichnet. Die dort stattfindende anaerobe Glykolyse hat einen weitaus geringen ATP-Ertrag als die aerobe Atmung gesunder Zellen. Im Gegensatz zu einem erkrankten werden in einem gesunden Gehirn ca. 90 % der ATP-Produktion von der oxidative Phosphorylierung abgedeckt [Beal, 1992].

Somit ist es von Interesse, den $CMRO_2$-Wert lokalisiert zu quantifizieren, da aufgrund der genannten Veränderung im Energiehaushalt (aerob zu anaerob) die Kartierung des $CMRO_2$-Wertes als diagnostischer Parameter in der Tumordiagnostik [Miles et al., 2008] verwendet werden kann. Zudem wurden reduzierte $CMRO_2$-Werte in Verbindung mit neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson [Beal, 1992; Maurer et al., 2000; Wong-Riley et al., 1997] gebracht. Zur nicht-invasiven Bestimmung wurden verschiedene Konzepte entwickelt, die im Folgenden dargestellt werden.

2.4.2.1 Quantifizierung über ^{1}H-Methoden

In den vergangenen Jahren wurden indirekte ^{1}H-Methoden entwickelt, die es erlauben, den $CMRO_2$-Wert über den BOLD-Effekt (engl. *blood-oxygen-level dependent effect*) [An et al., 2015; Bolar et al., 2011; Bulte et al., 2012; Gauthier et al., 2012; He et al., 2007; Ulrich et al., 2016; Wise et al., 2013], oder über die quantititative Suszeptibilitätskartierung (engl. *quantitative susceptibility mapping*, QSM) [Zhang et al., 2016] zu bestimmen.

Die meisten der aktuellen Methoden basieren auf der Messung der Sauerstoffsättigung und verbinden diese mit der Sauerstoffextraktionsfraktion (engl. *oxygen extraction fraction*, OEF). Kombiniert man diese Messungen mit der Bestimmung des zerebralen Blutflusses (engl. *cerebral blood flow*, CBF), kann daraus der $CMRO_2$-Wert abgeleitet werden. Bei der Messung der Sauerstoffsättigung wird der BOLD-Kontrast [Ogawa et al., 1990] ausgenutzt, der auf den wechselnden magnetischen Eigenschaften von desoxygenierten bzw. oxygenierten Hb (desHb und oxyHb) beruht. Das stark paramagnetische desHb führt durch hervorgerufene Feldinhomogenitäten zu einer zusätzlichen Dephasierung der Magnetisierung in dessen Umgebung. Somit ändert sich abhängig von der desHb-Konzentration der Kontrast der ^{1}H-MRT Aufnahme durch die Änderung der effektiven transversalen Relaxationsrate. Für quantitative Messungen (qBOLD, [He et al., 2007]) sind mehrere Akquisitionen nötig, die während verschiedener physiologischer Zustände des Gehirns aufgenommen werden müssen. Dies wird über Beatmung und Herbeiführung von Hyperoxie (erhöhtes O_2) und Hyperkapnie (erhöhtes CO_2) [Bulte et al., 2012; Gauthier et al., 2012; Wise et al., 2013] erreicht. Zusätzlich wird durch arterielle Spinmarkierung (engl. *arterial spin labeling*, ASL) der CBF-Wert bestimmt. Dafür wird die Magnetisierung des einströmenden Blutes in einer Schicht präpariert und in einer zweiten ausgelesen. Eine Kombination aus qBOLD und ASL ermöglicht somit die $CMRO_2$-Quantifizierung.

Diese indirekten ^{1}H-Methoden nutzen konventionelle Techniken, die in den meisten MR-Zentren verfügbar sind. Messverfahren zur Messung der OEF sind erst seit kurzem etabliert, weshalb

für diese Methoden noch keine große Anzahl an Studien durchgeführt wurden, in denen die Reproduzierbarkeit und Robustheit weitergehend untersucht wurden. Die Beatmungsherausforderung (O_2, CO_2) im Laufe des Experiments (qBOLD) sowie komplexe biophysikalische Modelle führen zu weiteren Unsicherheiten in der Interpretation der Daten.

2.4.2.2 ^{15}O-PET-Methode

Deutlich früher als zuvor erläuterte ^{1}H-Methoden, wurden bereits nicht lokalisierte Messungen des CBF und $CMRO_2$ mit Hilfe der gemessenen N_2O-Blutkonzentration nach Inhalation durchgeführt [Kety et al., 1948]. Ausgehend vom Fickschen Prinzip wurde ein mathematisches Modell entwickelt, das die Messgrößen mit den funktionellen Parametern verband.

Eine lokalisierte Quantifizierung wurde erst später mit ^{15}O-PET-Techniken und entsprechenden metabolischen Modellen [Frackowiak et al., 1980; Mintun et al., 1984; Subramanyam et al., 1978] möglich. Das Grundprinzip besteht darin, das Radionuklid ^{15}O ($T_{1/2} = 122\,\mathrm{s}$) dem Gefäßkompartiment des Patienten hinzuzufügen und das verstoffwechselte $H_2{}^{15}O$-Signal zu messen. In der Regel wird dafür eine Kombination aus Inhalation sowie Injektion des Radionuklids gewählt, um die wichtigsten Modellparameter wie das zerebrale Blutvolumen (engl. *cerebral blood volume*, CBV), CBF, OEF und somit $CMRO_2$ zu bestimmen. Die Herausforderung besteht darin, die Signalanteile aus metabolisiertem und rezirkulierendem $H_2{}^{15}O$ sowie an Hb gebundenem $^{15}O_2$ zu trennen und ein entsprechendes metabolische Modell zu entwickeln. Im Ansatz von Mintun et al. [Mintun et al., 1984] wurde über eine $H_2{}^{15}O$-Injektion und anschließende regelmäßige Blutentnahme der CBF-Parameter ermittelt. Anschließend folgten Inhalationen von $C^{15}O$ zur Bestimmung des CBV und eine zweite Inhalation mit $^{15}O_2$-Gas zur finalen Berechnung von $CMRO_2$ über ein Zwei-Kompartiment-Modell. Andere Techniken [Frackowiak et al., 1980] verwenden ein weiteres Radionuklid (^{11}C) zur Vermessung des CBV und kommen ohne $H_2{}^{15}O$-Injektion aus.

Die Bestimmung des $CMRO_2$-Wertes mit ^{15}O-PET-Methoden ist bis heute der Goldstandard zur nicht-invasiven Untersuchung des zerebralen Sauerstoffumsatzes, bleiben aber durch ihre speziellen Anforderungen nur wenigen Standorten vorbehalten. Eine breitere Anwendung wird durch die aufwendigen Produktion des sehr kurzlebigen ^{15}O-Tracernuklids, die ein naheliegendes Zyklotron erfordert, verhindert. Weitere Nachteile liegen in der Strahlenexposition (effektive Dosis ca. 26 mSv [Leenders et al., 1990]) und langwierigen Messungen, welche größere Probandenstudien erschwert.

2.4.3 Methoden der ^{17}O-NMR zur $CMRO_2$-Quantifizierung

Ein weiteres Sauerstoffisotop ist der natürlich vorkommende, stabile ^{17}O-Atomkern, der angereichert, vergleichbar mit dem ^{15}O-Radionuklid, als metabolischer Tracer verwendet werden kann. Die allgemeinen NMR-Eigenschaften des ^{17}O-Atomkerns wurden bereits im vorangegangenem Abschnitt näher beleuchtet (vgl. Abschnitt 2.1.1.1).

Im Vergleich zu den ^{15}O-PET Ansätzen, bei denen nicht zwischen dem gemessenen ^{15}O-Signal von molekularem $^{15}O_2$ oder $H_2{}^{15}O$ unterschieden werden kann, stammt das gemessene ^{17}O-NMR-Signal ausschließlich von ^{17}O-Wasser ($H_2{}^{17}O$). Mögliche weitere ^{17}O-Signalquellen im Körper sind freier molekularer Sauerstoff ($^{17}O_2$) in der Gasphase oder in Wasser gelöst,

sowie $^{17}O_2$-Moleküle, welche an Hb gebunden sind ($Hb^{17}O_2$-Komplex). Beide tragen aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften nicht zum gemessenen Signal bei. Das $^{17}O_2$ ist, bedingt durch zwei ungepaarte Elektronenpaare, stark paramagnetisch und kann mit konventionellen Messtechniken nicht detektiert werden. Hier führt die dipolare Kopplung zwischen Spins und ^{17}O-Kern zu stark verkürzten T_2-Relaxationszeiten. Der $Hb^{17}O_2$-Komplex zeigt ebenfalls einen extrem breiten Resonanzpeak, der sich aufgrund der Größe des Komplexes und der resultierenden Erhöhung der Korrelationszeit τ_c erklären lässt [Cassoly, 1982]. Ein τ_c-Wert der um etwa einen Faktor 10^6 größer ist als der von freien Wasser ($\tau_c = 2{,}7 \cdot 10^{-12}$ s [Glasel, 1966]) resultiert in deutlich schnelleren transversalen Relaxationseigenschaften und einem nicht messbaren Signal. In allen weiteren Betrachtungen wird somit das NMR-Signal von $H_2{}^{17}O$ verkürzt als ^{17}O-Signal bezeichnet.

Die ^{17}O-NMR-Spezifität von mit ^{17}O markiertem Wasser erleichtert die Methodologie, um den $CMRO_2$-Wert zu quantifizieren, da alle markierten und detektierbaren Komponenten vom metabolisierten Wasser herrühren.

2.4.3.1 Indirekte Bestimmung über skalare Kopplung

Eine Nachweismethode der $H_2{}^{17}O$-Konzentration im Gewebe basiert auf den Effekten der skalaren Kopplung zwischen ^{17}O und ^1H. Bereits Mitte des letzten Jahrhunderts wurde der chemische Austausch von ^1H in angereichertem $H_2{}^{17}O$-Lösungen untersucht. Dort wurde gezeigt, dass die Spin-Spin-Kopplung die transversale (T_2) und die Spin-Gitter Relaxation im rotierenden Koordinatensystem ($T_{1\rho}$) beeinflusst [Meiboom, 1961]. Beide Größen werden zusätzlich über den chemischen Austausch zwischen $H_2{}^{17}O$ und $H_2{}^{16}O$ moduliert. Dieser Mechanismus bildete die Grundlage für indirekte ^1H-(^{17}O)-MRT-Methoden.

In biologischen Systemen wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der ^{17}O-Konzentration und der T_2-Zeit von Protonen nachgewiesen, wobei die T_1-Zeit unverändert bleibt [Hopkins et al., 1987]. Einige Studien [Hopkins et al., 1987, 1988a,b, 1991] verwendeten $H_2{}^{17}O$ als Kontrastmittel, um über den veränderten Bildkontrast qualitative Rückschlüsse über die physiologischen Begebenheiten zu ziehen. Eine Erweiterung und Verbesserung dieses Ansatzes stellten Entkopplungsexperimente dar [Reddy et al., 1996; Ronen et al., 1997, 1998, 1994; Stolpen et al., 1997], bei denen über das zusätzliche Einstrahlen von HF-Leistung auf der ^{17}O-Resonanzfrequenz der Effekt der skalaren Kopplung unterdrückt und über Differenzbilder die $H_2{}^{17}O$-Konzentration quantifiziert werden konnte. Eine zusätzliche Möglichkeit besteht in der Vermessung von $T_{1\rho}$ [Charagundla et al., 1998; Reddy et al., 1996; Rizi et al., 1998], die vor allem in Tierstudien zum Einsatz kam [Mellon et al., 2009a, 2010, 2009b].

Der größte Vorteil dieser indirekten Methoden besteht darin, dass so ^{17}O aufgrund der deutlich höheren NMR-Sensitivität von ^1H besser detektiert werden kann. Auch werden konventionelle Akquisitionsansätze verwendet, die ähnlich wie bei den indirekten ^1H-Methoden (vgl. Abschnitt 2.4.2) in vielen Zentren verfüg- und anwendbar sind. Allerdings sind beide Effekte (skalare Kopplung und chemischer Austausch) von weiteren physiologischen Faktoren, wie pH-Wert [de Crespigny et al., 2000] und Temperatur [Hopkins et al., 1987] abhängig, was die Einordnung der Beobachtungen erschwert. Trotz der höheren Sensitivität der indirekten Ansätze sind die erwartbaren Kontraständerungen bei metabolisch generiertem $H_2{}^{17}O$ gering (ca. 1 %) [Ronen et al., 1998], so dass die Ergebnisse durch Signalfluktuation oder Instabilitäten des Tomographen verfälscht werden können [Zhu et al., 2005].

2.4.3.2 Direkte Bestimmung mit der ^{17}O-MRT

Eine weitere Herangehensweise besteht darin, das ^{17}O direkt zu detektieren und die Menge des produzierten $H_2{}^{17}O$ über spektroskopische oder bildgebende Methoden zu bestimmen. Dabei kann absolut quantifiziert werden, da über das Signal von $H_2{}^{17}O$ bei natürlicher Häufigkeit kalibriert werden kann. Erste Studien wurden dabei in Kleintierversuchen unternommen [Arai et al., 1991, 1990, 1998; Mateescu et al., 1997; Pekar et al., 1991, 1995], um CBF und $CMRO_2$ zu quantifizieren. Dabei wurde ^{17}O als Inhalationsbolus ($^{17}O_2$) oder über $H_2{}^{17}O$-Injektionen appliziert. In den Studien wurden neben Mäusen und Ratten, auch Insekten, Hasen und Hunde vermessen.

Die ersten Konzeptstudien [Fiat et al., 1993, 2004] demonstrierten die Machbarkeit der Bestimmung des zerebralen Sauerstoffumsatzes am Menschen. Die Entwicklung von SNR--effizienten dreidimensionalen Auslesetechniken mit sehr kurzen Echozeiten [Boada et al., 1997; Nagel et al., 2009] und geeigneten mathematischen Modellen [Atkinson et al., 2010] erlaubte die lokalisierte ^{17}O-Bildgebung der funktionellen Parameter bei $B_0 = 9{,}4\,\mathrm{T}$ [Atkinson et al., 2010], $B_0 = 7{,}0\,\mathrm{T}$ [Hoffmann et al., 2011a] sowie $B_0 = 3{,}0\,\mathrm{T}$ [Kurzhunov et al., 2016]. Die erste Messung eines Tumor-Patienten gelangten Hoffmann et al. [Hoffmann et al., 2014]. Vielversprechende Ansätze, um die Qualität der $CMRO_2$-Bestimmung zu verbessern. liefern zum einen die zunehmende Etablierung von MR-Hochfeldsystemen und sich die daraus ergebende Steigerung der Sensitivität des ^{17}O-Signals [Zhu et al., 2001] sowie zum anderen verbesserte Rekonstruktionsalgorithmen für radiale Daten [Behl et al., 2016; Gnahm et al., 2014a].

2.4.4 Metabolische Modelle der dynamischen ^{17}O-MRT

Die Entwicklung eines metabolischen Modells ist von zentraler Bedeutung, um über das gemessene sich zeitlich ändernde ^{17}O-Signal funktionelle Parameter abzuleiten. Die Grundlage liefern dabei das Ficksche Prinzip und Vorarbeiten von Kety und Schmidt [Kety et al., 1948]. Ausgehend davon liefern drei Prozesse einen Beitrag zum beobachteten ^{17}O-Signal in einem Bildgebungsvoxel (vgl. Abbildung 2.9): **1) Metabolisierungsprozess** (Produktion von $H_2{}^{17}O$ aus arteriellem $^{17}O_2$), **2) Einstrom** sowie **3) Ausstrom** von sich im Blut befindenden metabolisiertem $H_2{}^{17}O$ in das Volumen von Interesse.

In früheren Überlegungen der Untersuchungen des Metabolismus mussten, für die Erfassung aller wichtigen Parameter (insbesondere des CBF) zusätzliche Blutproben nach einer $H_2{}^{17}O$-Injektion entnommen und analysiert werden [Zhu et al., 2005]. Das von Atkinson und Thulborn [Atkinson et al., 2010] entwickelte und validierte 3-Phasenmodell leitet dagegen alle Parameter aus einem einzigen ^{17}O-Inhalationsexperiment ab. Dafür wird in einem Zeitintervall t_I ($t_\mathrm{I} = T_\mathrm{B} - T_\mathrm{A}$; T_A: Beginn der Gasapplikation; T_B: Ende der Gasapplikation) $^{17}O_2$ mit einer über der natürlichen Häufigkeit liegenden Anreicherung inhaliert und der Signalverlauf permanent gemessen. Eine Erweiterung bildet das 4-Phasenmodell [Hoffmann, 2011], das die Dynamik eines Inhalationsexperiments beschreibt, das mit einem modifizierten Atemsystem durchgeführt wurde. Dabei wird die abgeatmete, mit $^{17}O_2$-angereicherte Atemluft dem Probanden erneut in einer Rezirkulationsphase verabreicht. Beide Modelle werden im Folgenden vorgestellt, wobei für eine detaillierte Darstellung auf die Literatur verwiesen wird [Atkinson et al., 2010; Hoffmann, 2011].

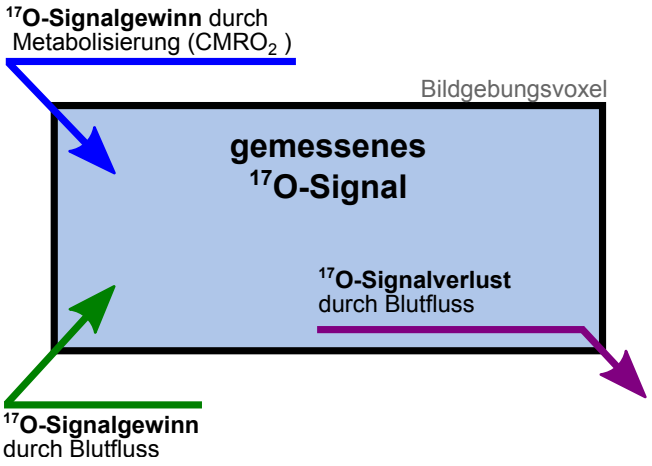

Abb. 2.9: *Schematische Darstellung der signalgenerierenden Prozesse bei der dynamischen ^{17}O-NMR. Aus den Überlegungen von Kety und Schmidt [Kety et al., 1948] und dem Fickschen Prinzip lässt sich das gemessene ^{17}O-Signal in einem Bildgebungsvoxel über die Metabolisierung von $^{17}O_2$ zu $H_2{}^{17}O$ sowie einem Einstrom- (Signalgewinn) und einem Ausstromparameter (Signalverlust) beschreiben. Ausgehend davon kann eine Differentialgleichung (s. Gleichung (2.67)) aufgestellt werden, die die zeitabhängige ^{17}O-Konzentration beschreibt.*

2.4.4.1 Metabolische 3- und 4-Phasenmodelle

Das zeitabhängige Signalverhalten der messbaren $H_2{}^{17}O$-Stoffmenge $M_V^{H_2^{17}O}(t)$ in einem Bildgebungsvoxel wird über folgende Differentialgleichung beschrieben:

$$\frac{d}{dt} M_V^{H_2^{17}O}(t) = 2 \cdot CMRO_2 \cdot A^{17O}(t) - K_L \cdot M_V^{H_2^{17}O}(t) + K_G \cdot B^{H_2^{17}O}(t). \tag{2.67}$$

Dabei bezeichnet $A^{17O}(t)$ die relative Anreicherung von ^{17}O im arteriellen Blutsauerstoff über der natürlichen Häufigkeit und $B^{H_2^{17}O}(t)$ die gesamte Stoffmengenkonzentration ($\frac{mol}{L}$) von $H_2{}^{17}O$ im Blut zum betrachteten Zeitpunkt; ebenfalls über der natürlichen Häufigkeit. Die Faktoren K_L und K_G sind Ratenkonstanten, die für den Signalverlust durch Ausstrom bzw. Signalgewinn durch Einstrom (bspw. durch Diffusionsprozesse) von $H_2{}^{17}O$ über das zirkulierende Blut in einem Voxel verantwortlich sind. Die Erhöhung des Signals über die Metabolisierung wird durch $CMRO_2$ beschrieben. Der zusätzliche Faktor 2 berücksichtigt die Tatsache, dass aus jedem Mol Sauerstoff ($^{17}O_2$) 2 Mol Wasser reduziert werden. Somit lassen sich die drei einzelnen Terme aus Gleichung (2.67) den drei zuvor beschriebenen und in Abbildung 2.9 skizzierten Hauptprozesse des Ein-Kompartiment-Modells zuordnen.

Für einen Inhalationsvorgang, bei dem $^{17}O_2$-Gas mit einer Anreicherung α (über natürlicher Häufigkeit) im Zeitraum t_I appliziert wird, steigt der Wert $A^{17O}(t)$ zunächst auf den Wert α an ($T_A \leq t \leq T_B$) und fällt anschließend wieder auf 0 ($t > T_B$). Vor der Inhalation liegt die Anreicherung bei der natürlichen Häufigkeit ($A^{17O}(t) = 0$, für $t < T_A$). Der Übergang von $A^{17O}(t)$ von 0 zum Wert α und wieder zu 0 im Zeitraum t_I hängt dabei von der Rate ab, mit der frisches ^{17}O an Hb im Lungenkreislauf bindet. Diese Vorgänge lassen sich in der Austauschrate ρ zusammenfassen. Für die drei benannten Phasen (vor Inhalation, Inhalation, nach Inhalation) lässt sich somit für $A^{17O}(t)$ die Differentialgleichung

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}A^{^{17}\mathrm{O}}(t) = \begin{cases} 0 & t \leq T_\mathrm{A} \\ \rho\left(\alpha - A^{^{17}\mathrm{O}}(t)\right) & T_\mathrm{A} \leq t \leq T_\mathrm{B} \\ -\rho A^{^{17}\mathrm{O}}(t) & T_\mathrm{B} \leq t \end{cases} \tag{2.68}$$

aufstellen. Um die Menge $B^{\mathrm{H}_2{}^{17}\mathrm{O}}(t)$ zu bestimmen, wurde folgende Annahme gemacht [Atkinson et al., 2010]: da $\mathrm{H}_2{}^{17}\mathrm{O}$ nur bei Vorhandensein von $^{17}\mathrm{O}$ produziert wird, ist $B^{\mathrm{H}_2^{17}\mathrm{O}}(t)$ proportional zur gesamten aufgenommenen Menge an $^{17}\mathrm{O}_2$ zum Zeitpunkt t. Die tatsächliche Proportionalität muss nicht genauer bekannt sein, da diese in die zugehörige Rate K_L einfließt. Somit kann folgender Zusammenhang aufgestellt werden, wobei die Lösung von (2.68) bereits integriert ist:

$$B^{\mathrm{H}_2^{17}\mathrm{O}}(t) \propto \int_0^t A^{^{17}\mathrm{O}}(t)\mathrm{d}t = \begin{cases} 0 & t \leq T_\mathrm{A} \\ \alpha\,(t - T_\mathrm{A}) - \frac{\alpha}{\rho}\left(1 - e^{-\rho\ (t-T_\mathrm{A})}\right) & T_\mathrm{A} \leq t \leq T_\mathrm{B} \\ \alpha\,(t_I) - \frac{\alpha}{\rho}\left(1 - e^{-\rho\ (t_I)}\right) e^{-\rho\ (t-T_\mathrm{A})} & T_\mathrm{B} \leq t \end{cases} \tag{2.69}$$

Die Gesamtlösung lässt sich über partielle Integration mit Randbedingungen ($M_\mathrm{V}^{\mathrm{H}_2^{17}\mathrm{O}}(\mathrm{T}_A) = 0$, $M_{\mathrm{V},2}^{\mathrm{H}_2^{17}\mathrm{O}}(\mathrm{T}_B) = M_{\mathrm{V},3}^{\mathrm{H}_2^{17}\mathrm{O}}(\mathrm{T}_B)$) bestimmen. Ein beispielhafter Signalverlauf des 3-Phasenmodells für zwei Voxel mit unterschiedlichen Eigenschaften (Kompartiment 1 und 2) ist in Abbildung 2.10 A gezeigt. Die gewählten Parameter für Kompartiment 1/ 2 waren: $\mathrm{CMRO}_2 = 2{,}0/\ 0{,}7\ \frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g}\cdot\mathrm{min}}$; $K_\mathrm{L} = 1{,}0/\ 0{,}3\ \frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g}\cdot\mathrm{min}}$; $K_\mathrm{G} = 0{,}25/\ 0{,}02\ \frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g}\cdot\mathrm{min}}$, $\alpha = 0{,}5$; $\rho = 0{,}75\,\mathrm{min}^{-1}$, $T_\mathrm{A} = 10\,\mathrm{min}$ und $T_\mathrm{B} = 20\,\mathrm{min}$.

Wird eine abweichende Inhalationsprozedur angewendet, wie von Hoffmann [Hoffmann, 2011] vorgeschlagen, so muss das metabolische Modell angepasst werden (4-Phasenmodell): die ausgeatmete Atemluft während der Inhalationsphase wird in einer weiteren Rezirkulationsphase erneut eingesetzt, um die Menge an $^{17}\mathrm{O}_2$ effizient nutzen zu können. Dabei ist der Anreicherungsgrad β in der Rezirkulation geringer als in der ersten Inhalationsphase ($\beta \leq \alpha$). Die Überlegungen des 3-Phasenmodells können übernommen werden und somit ist der Ausdruck (2.68) zu

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}A^{^{17}\mathrm{O}}(t) = \begin{cases} 0 & t \leq T_\mathrm{A} \\ \rho\left(\alpha - A^{^{17}\mathrm{O}}(t)\right) & T_\mathrm{A} \leq t \leq T_\mathrm{C} \\ \rho\left(\beta - A^{^{17}\mathrm{O}}(t)\right) & T_\mathrm{C} \leq t \leq T_\mathrm{B} \\ -\rho A^{^{17}\mathrm{O}}(t) & T_\mathrm{B} \leq t \end{cases} \tag{2.70}$$

erweiterbar. Hier bezeichnet der Zeitpunkt T_C den Wechsel von der Inhalations- zur Rezirkulationsphase. Der Wert $B^{\mathrm{H}_2^{17}\mathrm{O}}(t)$ wird äquivalent über $B^{\mathrm{H}_2^{17}\mathrm{O}}(t) \propto \int_0^t A^{^{17}\mathrm{O}}(t)\mathrm{d}t$ bestimmt und die Gesamtdifferentialgleichung in den 4-Phasen gelöst. Im Zeitbereich $\mathrm{t} < T_\mathrm{C}$ ist diese für beide Modelle identisch. In Abbildung 2.10 B ist ein Signalverlauf zweier Kompartimente aufgetragen (Kompartiment 1 bzw. Kompartiment 2: $\mathrm{CMRO}_2 = 2{,}0/\ 0{,}7\ \frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g}\cdot\mathrm{min}}$; $K_\mathrm{L} = 1{,}0/\ 0{,}3\ \frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g}\cdot\mathrm{min}}$; $K_\mathrm{G} = 0{,}25/\ 0{,}02\ \frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g}\cdot\mathrm{min}}$, $\alpha = 0{,}5$; $\beta = 0{,}2$; $\rho = 0{,}75\,\mathrm{min}^{-1}$ und $T_\mathrm{A} = 10\,\mathrm{min}$, $T_\mathrm{C} = 15\,\mathrm{min}$, $T_\mathrm{B} = 20\,\mathrm{min}$).

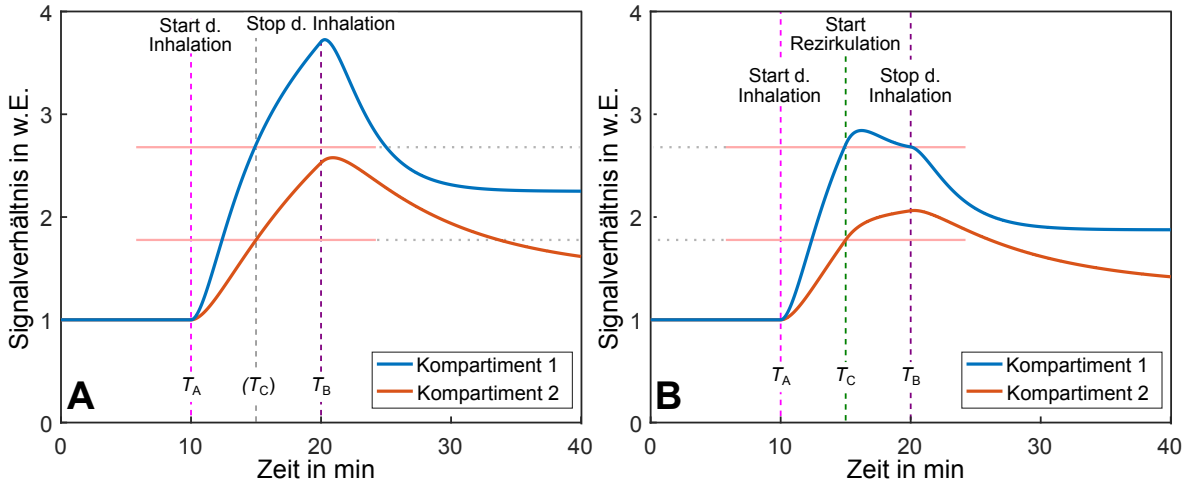

Abb. 2.10: *Schematische Darstellung des relativen Signalverlaufs des vorgestellten metabolischen 3- (**A**) und 4-Phasenmodells (**B**) im Vergleich für zwei Kompartimente mit unterschiedlichen funktionellen Eigenschaften (Kompartiment 1/ Kompartiment 2: $CMRO_2 = 2{,}0/\ 0{,}7\ \frac{\mu mol}{g \cdot min}$; $K_L = 1{,}0/\ 0{,}3\ \frac{\mu mol}{g \cdot min}$; $K_G = 0{,}25/\ 0{,}02\ \frac{\mu mol}{g \cdot min}$, $\alpha = 0{,}5$; $\rho = 0{,}75\,min^{-1}$). Der Beginn ($T_A = 10\,min$) und das Ende ($T_B = 20\,min$) der simulierten Inhalationsphase sind über gestrichelte Markierungen angedeutet. Für den Verlauf des 4-Phasenmodells ist ebenfalls der Beginn der Rezirkulationsphase ($T_C = 15\,min$) eingezeichnet. Beide Modelle haben für $t < T_C$ einen identischen Signalverlauf (bei gleichen funktionellen Parametern), was über horizontale Markierungen für beide Kompartimente angedeutet ist. In (**A**) ist als Referenz ebenfalls $T_C = 15\,min$ markiert.*

Für ein Inhalationsexperiment, das den $CMRO_2$-Wert über das 3-Phasenmodell quantifizieren soll, sind somit drei Atemphasen notwendig. Dabei erfolgt in der ersten bzw. letzten Phase die Atmung über Raumluft (atmosphärische Zusammensetzung) und nur im mittleren Abschnitt wird $^{17}O_2$-Gas appliziert. Eine detaillierte Darstellung des verwendeten Atemsystems und der Inhalationsprozedur findet sich in Kapitel 3.6 bzw. Kapitel 3.7.

2.4.5 Herstellung von $^{17}O_2$-Gas

Das Sauerstoffisotop ^{17}O wird über das Trennverfahren der Tieftemperaturrektifikation gewonnen. Dabei werden die leicht unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der Isotope als Trennfaktoren ausgenutzt. Das thermische Verfahren der Rektifikation ist eine Erweiterung der Destillation. Aufgrund der geringen Unterschiede in der Siedetemperatur der Isotope wird für ein einzelnes Destillationsverfahren nur ein geringer Anreicherungsgewinn erzielt. Eine effiziente Realisierung mehrerer aneinandergereihter Destillationsschritte bildet die Grundlage der Rektifikation. Der Aufbau einer solchen Rektifikationskolonne wird über Trennkammern (Böden) realisiert, die eine erhöhte Kontaktfläche zwischen der Dampf- und Flüssigphase bietet. Eine solche Kolonne arbeitet energetisch und räumlich effizienter als hintereinander geschaltete Einzeldestillationen. Im Falle von Sauerstoff kann eine Anreicherung von über 90 % erzielt werden.

Die Isotopentrennung von Sauerstoff ist insbesondere für die Herstellung von ^{18}O interessant, einem Vorprodukt zur Herstellung von ^{18}F-markierter Fluordesoxyglucose (FDG). Dieses Molekül ist der am häufigsten verwendete Radiotracer in klinischen PET-Anwendungen (FDG-

PET). Das bei der Trennung ebenfalls gewonnene ^{17}O wird in Form von angereichertem $H_2{}^{17}O$ gelagert und kann kommerziell auch in Form von angereichertem Gas ($^{17}O_2$) erworben werden. Die Produktion ist weltweit auf einige Anlagen beschränkt, wobei der Vertrieb und Verkauf von medizinischem $^{17}O_2$-Gas nur von wenigen Unternehmen angeboten wird. Der Verkaufspreis von $^{17}O_2$-Gas ist mit ca. 2500 $ pro Liter (Fülldruck 1 bar) somit sehr hoch.

Das in dieser Arbeit verwendete $^{17}O_2$-Gas wurde mit einem 70 %-igen Anreicherungsgrad über die Firma NUKEM Isotopes Imaging GmbH (NUKEM Isotopes Imaging GmbH, Alzenau, Deutschland) bezogen.

Kapitel 3

Material und Methoden

In diesem Kapitel wird der verwendete Magnetresonanztomograph, die Sende-/Empfangsantennen sowie eingesetzte Messphantome vorgestellt. Insbesondere wird die Implementierung eines Protonenkanals in die vorhandene ^{17}O-*Birdcage*-Spule erläutert. Anschließend werden die angewandten Simulations- und Auswertemethoden eingeführt und dabei besonders die entwickelte iterative volumenbasierte Partialvolumenkorrektur erklärt, die in Phantom- und *In-vivo*-Messungen der ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT zur lokalisierten T_2^*-Bestimmung zum Einsatz kam (vgl. Kapitel 4.3). Des Weiteren wird auf das neu konzipierte Inhalationssystem und -experiment eingegangen, das in der dynamischen ^{17}O-MRT bei der Bestimmung des zerebralen Sauerstoffumsatzes eine zentrale Rolle einnimmt und in Experimenten an Probanden sowie Patienten angewendet wurde (vgl. Kapitel 4.6 und 4.7).

3.1 Verwendete und entwickelte Messapparaturen

3.1.1 Magnetresonanztomograph

Die in dieser Arbeit vorgestellten Messungen wurden an einem 7 Tesla-Ganzkörper-Magnetresonanztomographen ($B_0 = 7\,\mathrm{T}$; Magnetom 7T; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt (s. Abbildung 3.1 können neben den Messungen des Wasserstoffatomkerns (^{1}H, $\nu_0 = 297{,}16\,\mathrm{MHz}$) auch Signale anderer Kerne detektiert werden (z. B. ^{23}Na, $\nu_0 = 78{,}60\,\mathrm{MHz}$; ^{35}Cl, $\nu_0 = 29{,}26\,\mathrm{MHz}$; ^{17}O, $\nu_0 = 40{,}39\,\mathrm{MHz}$). Das für die Schnittbildgebung relevante Gradientensystem erlaubt eine maximal mögliche Amplitude $G_{\mathrm{max},x} = G_{\mathrm{max},y} = 40\,\frac{\mathrm{mT}}{\mathrm{m}}$ bei einer maximalen Anstiegsrate (engl. *slew rate*) von $r_{xy} = 180\,\frac{\mathrm{mT}}{\mathrm{m\,ms}}$. Auf der z-Achse ist $G_{\mathrm{max},z} = 45\,\frac{\mathrm{mT}}{\mathrm{m}}$ und $r_z = 220\,\frac{\mathrm{mT}}{\mathrm{m\,ms}}$ erreichbar (maximale Leistung $P_{\mathrm{max}} = 35\,\mathrm{kW}$).

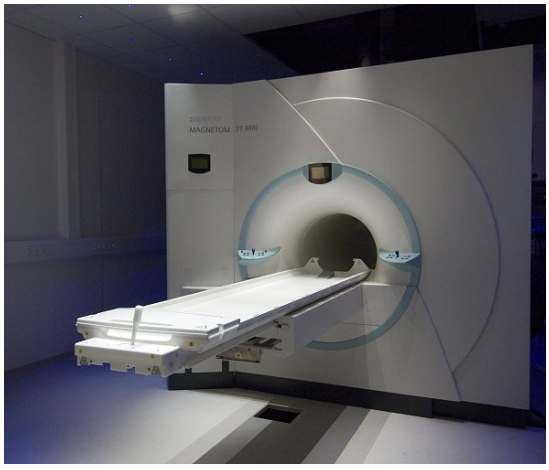

Abb. 3.1: *Verwendetes 7T-MRT-System. Der Tomograph besitzt eine Bohrung mit einem Innendurchmesser $d = 60\,cm$ bei einer Länge von ca. 3,6 m und einem Gewicht von mehr als 34 t. Der das Hauptmagnetfeld (B_0) produzierende supraleitende Magnet besteht aus einer Niob-Titan-Legierung. Um die supraleitenden Eigenschaften aufrecht zu erhalten ($T_K < 9{,}5\,K$), kühlen ca. 1750 L flüssiges Helium den Magneten auf 4,15 K. Abbildung von* `www.dkfz.de/de/medphysrad/arbeitsgruppen/UltrahochMR/ultrahochmr.html`.

3.1.2 Vorhandene Hochfrequenz-Sende- und Empfangsantennen

Für die Datenakquisition am 7 T-MRT-System wurden verschiedene kommerziell erhältliche Hochfrequenz-Sende- und Empfangsantennen (HF-Spulen) verwendet. Dabei kamen HF-Spulen für die ^{1}H-, ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT zum Einsatz. Die anatomischen Daten wurden mit einer Einkanal-^{1}H-*Birdcage*-Kopfspule (1Tx/ 1Rx-^{1}H, Invivo Diagnostic Imaging, Gainesville, Florida, USA) sowie einer 24-Kanal-^{1}H-Kopfspule (1Tx/ 24Rx-^{1}H, Nova Medical, Wilmington, Massachusetts, USA) aufgenommen (s. Abbildung 3.2). Letztere besteht aus einem Senderesonator (engl. *birdcage*) und 24 kombinierten Empfangskanälen, die eine beschleunigte k-Raum-Abtastung über sogenannte parallele Bildgebung ermöglichen. Diese Eigenschaft reduziert die benötigte Akquisitionszeit, oder ermöglicht höhere räumliche Auflösungen im Vergleich zur 1Tx/ 1Rx-^{1}H-Spule.

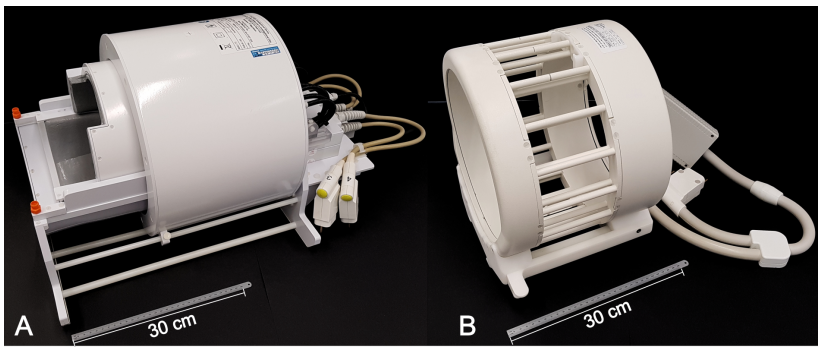

Abb. 3.2: *Abbildungen der vorhandenen ^{1}H-HF-Spulen. Die 24-Kanal-^{1}H-Kopfspule (**A**) wurde zur Aufnahme der anatomischen Daten, die zur Segmentierung eingesetzt wurden, verwendet. Die Einkanal-^{1}H-Birdcage-Kopfspule (**B**) wurde vor allem während ^{35}Cl-Messungen verwendet um B_0-shimming durchzuführen.*

Für die ^{23}Na-MRT wurde eine doppelresonante ^{23}Na/^{1}H-*Birdcage*-Kopfspule (Rapid Biomed GmbH, Rimpar, Deutschland; 1Tx/ 1Rx-^{23}Na ^{1}H) verwendet. Der Senderesonator dieser Spule ist so abgestimmt, dass er auf den Resonanzfrequenzen von ^{23}Na und ^{1}H sensitiv ist und dadurch die Bildgebung zweier Atomkerne im selben experimentellen Aufbau erlaubt. Der ^{1}H-Kanal ermöglicht zudem die Verbesserung der Homogenität des statischen Magnetfeldes (engl. B_0-*shimming*) vor der Akquisition der Daten. Die Messungen des ^{35}Cl-Kerns wurden mit einer doppelresonanten ^{35}Cl/^{23}Na-*Birdcage*-Kopfspule (1Tx/ 1Rx-^{35}Cl^{23}Na, Rapid Biomed GmbH, Rimpar, Deutschland) durchgeführt.

Die Akquisition von ^{17}O-MRT-Daten geschah mit einer ^{17}O-*Birdcage*-Kopfspule mit zusätzlichem ^{1}H-Kanal (1Tx/ 1Rx-(^{17}O+^{1}H)) aus Eigenentwicklung, die im folgenden Abschnitt genauer vorgestellt wird. Alle drei verwendeten X-Kernspulen sind in Abbildung 3.3 gezeigt.

3.1.3 Entwickelte ^{17}O-Kopfspule mit ^{1}H-Kanal

Eine für die ^{17}O-MRT des Kopfes entwickelte HF-Spule [Hoffmann, 2011] wurde im Rahmen dieser Arbeit zu einer ^{17}O-Kopfspule mit zusätzlichem ^{1}H-Kanal (1Tx/1Rx-(^{17}O + ^{1}H)) umgebaut. Die ursprünglich vorhandene ^{17}O-Spule ist ein zirkular polarisierter *Birdcage* mit vier Verstrebungen (engl. *rods*). Der Durchmesser im caudalen Bereich des Gehäuses beträgt

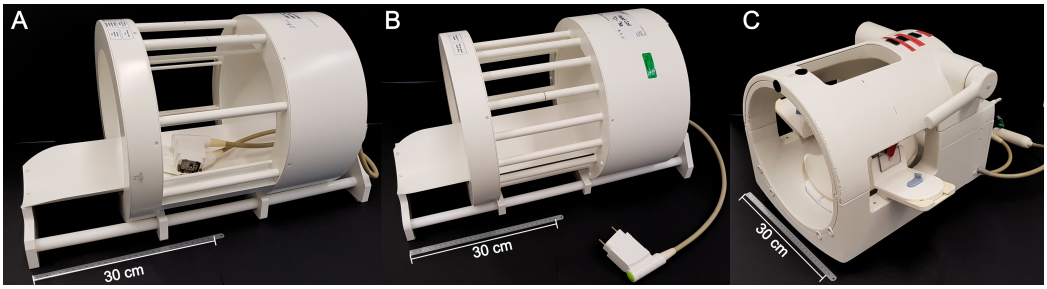

Abb. 3.3: *Abbildung der verwendeten HF-Spulen für die ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT. Die ^{23}Na/^{1}H-Birdcage-Kopfspule (**A**) verfügt über einen eigenen ^{1}H-Kanal welcher die Aufnahme einer direkten anatomische Referenzen bzw. B_0-shimming erlaubt. In (**B**) ist die ^{35}Cl/^{23}Na-Birdcage-Kopfspule dargestellt; (**C**) zeigt die ^{17}O-Kopfspule mit zusätzlichem ^{1}H-Kanal, die in Abschnitt 3.1.3 genauer vorgestellt wird.*

$d = 270\,\text{mm}$ und verkleinert sich cranial auf $d = 240\,\text{mm}$. Durch die geringe Anzahl an *rods* verfügt das Spulengehäuse über zwei laterale und eine frontale Öffnung, die es ermöglichen, ein Atemsystem zur ^{17}O-Inhalation mit dem Probanden zu verbinden. Auf der Unterseite ist gegenüber dem frontalen Durchlass eine quaderförmige Vertiefung im Gehäuse, die für die Arretierung einer Kopfschale vorgesehen ist. Um den ^{1}H-Kanal zu realisieren, wurden in das vorhandene Gehäuse der Volumenspule zwei Oberflächenspulen in Helmholtz-Anordnung im Bereich um die frontale Öffnung sowie der Gehäusevertiefung angebracht. Die für den Umbau nötigen Komponenten werden im folgenden Abschnitt im Detail vorgestellt.

Die Möglichkeit, ^{1}H-Daten im selben experimentellen Aufbau der ^{17}O-Messung zu akquirieren, erlaubt es beispielsweise, direkte anatomische Referenzen zur verbesserten Registrierung von Datensätzen aufzunehmen. Auch besteht zudem die Möglichkeit des B_0-*shimmings*, welches Artefakte verringert und die Signalhomogenität bzw. die Qualität der Quantifizierung verbessert.

3.1.3.1 Aufbau des ^{1}H-Kanals

Der schematische Schaltplan des integrierten ^{1}H-Kanals sowie des ^{17}O-Tx/Rx-Pfads ist in Abbildung 3.4 A dargestellt. Der Anregungspfad (Tx) wird über einen eigenen Spulenstecker, über eine Protonen-Sende-Empfangsweiche, sowie einen Leistungsteiler (0 °-Phasensplitter) an die einzelnen Spulenelemente geführt. Dieser teilt das Anregungssignal in zwei gleiche Anteile auf und fügt keinen zusätzlichen Phasenversatz hinzu.

Im Empfangsfall (Rx) wird das induzierte Kernsignal über den gleichen Pfad an den Tomographen geleitet. Um die Elektronik der Spule zwischen Tx- und Rx-Fall umzuschalten, ist eine Sende-Empfangsweiche nötig. Die Steuerung erfolgt dabei über Impulse des Tomographen (100 mA, -30 V) über Kontakte im Spulenstecker. Diese Steuersignale werden an PIN-Dioden (engl. *positive intrinsic negative diode*) in der Weiche weitergeleitet, die den eingebauten Vorverstärker in den Empfangspfad ein- oder aus dem Sendepfad auskoppelt bzw. ihn schützt.

Die Impedanztransformation erfolgt für jedes der beiden Spulenelemente über ein Anpassnetzwerk (s. Abbildung 3.4 B.1/ B.2). Eine Impedanztransformation wird angewendet, um

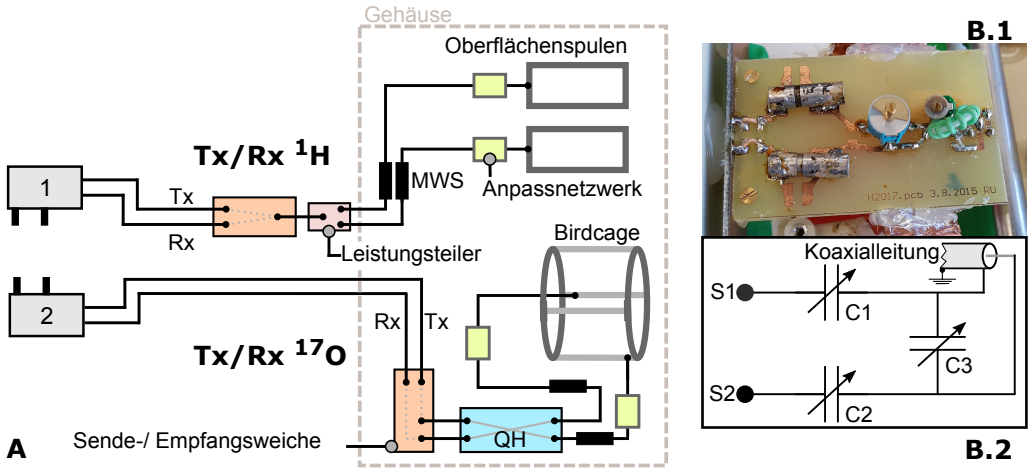

Abb. 3.4: *Schema der umgebauten ^{17}O-Kopfspule (**A**) sowie Detailansicht (**B.1**) und Schema (**B.2**) des Anpassnetzwerks des eingebauten ^{1}H-Kanals. Die ^{17}O-Kopfspule mit zusätzlichem ^{1}H-Kanal verfügt über zwei getrennte Kanäle für das Senden- und Empfangen des ^{1}H- (Tx/Rx ^{1}H) bzw. ^{17}O-Signals (Tx/Rx ^{17}O). Die wichtigsten Komponenten sind in (**A**) dargestellt. Beide Kanäle verfügen über eine eigene Sende-/Empfangsweiche, die die Elektronik zwischen dem Sende- bzw. Empfangsfall umschaltet. Der ^{1}H-Kanal hat zudem einen Leistungsteiler, der das Anregungssignal gleichmäßig ohne Phasenversatz aufteilt bzw. das detektierte Signal zusammenführt. Diese Aufgabe wird im ^{17}O-Kanal von einem sogenannten Quadraturhybrid (QH) übernommen. Dieser teilt das Anregungssignal auf und fügt einen 90°-Phasenversatz hinzu, um die für den Birdcage-Betrieb nötige zirkulare Polarisation zu erreichen. Über die Anpassnetzwerke wird das Signal auf die Leiterstrukturen der Spulen geleitet. Die dazwischenliegenden Mantelwellensperren (MWS) sollen auf den Außenleiter der Koaxialkabel laufende Ströme unterdrücken, um Kopplung und Signalverlust zu vermeiden.*

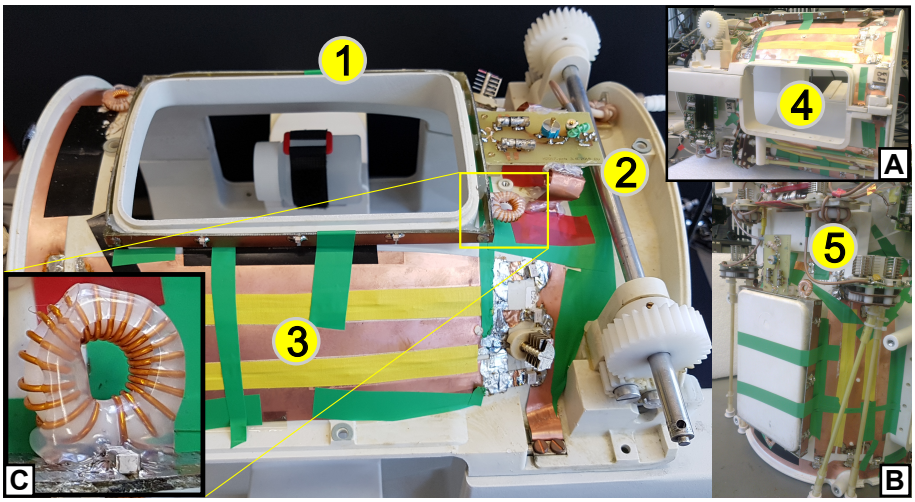

Abb. 3.5: *Ansichten der geöffneten ^{17}O-Kopfspule mit zusätzlichem ^{1}H-Kanal. Gezeigt ist die frontale Öffnung der Spule, um die die Leiterstruktur der ^{1}H-Oberflächenspule gelegt wurde (**1**). An der kurzen Seite der Oberflächenspule ist das Anpassnetzwerk für diesen Kanal zu sehen (**2**). Die Leiterstrukturen des ^{17}O-Birdcages liegen direkt daneben (**3**). In den Detailansichten werden die seitliche Ansicht der Spule (**A**) mit der lateralen Öffnung (**4**), die Unterseite mit der Leiterstruktur der zweiten Oberflächenspule (**B**) mit dem ^{17}O-Anpassnetzwerk (**5**) sowie die Bandsperre für $\nu = 40{,}28\,MHz$ (**C**) gezeigt.*

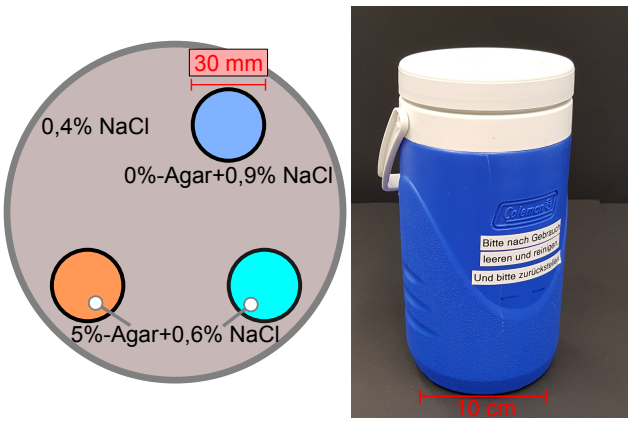

Abb. 3.6: *Schematische Zeichnung des verwendeten Relaxationsphantoms und Abbildung des Thermogefäßes (v. l. n. r.). Die zylindrischen Röhrchen ($d = 30\,\mathrm{mm}$) sind unterschiedlich befüllt (s. Beschriftung) und in ausreichendem Abstand angebracht, um PVE zu vermeiden.*

die Impedanz der Spule (i.A. komplex) auf die Zuleitungsimpedanz ($Z_\mathrm{K} = 50\,\Omega$, Konvention) umzuwandeln und so den optimalen Leistungsübertrag zu gewährleisten. Bei der Anpassung der Impedanz bei $\nu_0 = 297{,}16\,\mathrm{MHz}$ wurde die gemessene Reflexionsdämpfung im realen Betrieb minimiert. Dies ist relevant, da die Umgebung und Beladung die Eigenschaften der Spule beeinflussen.

Um Signalverlust während des Sendens bzw. Empfangens des ^{17}O-Signal durch Einkopplung in die Strukturen der Oberflächenspulen zu vermeiden, wurden an jedem Element ein schmalbandiger Sperrkreis (Bandsperre) für den Frequenzbereich um $\nu = 40{,}28\,\mathrm{MHz}$ angebracht. Eine detaillierte Darstellung der eingebauten Leiterstrukturen ist in Abbildung 3.5 gezeigt.

3.1.4 Verwendete Phantome

Zur Validierung und Evaluierung der verwendeten Auswerte- und Datenverarbeitungsmethoden wurden verschiedene Messphantome verwendet.

3.1.4.1 Phantom für Relaxationsmessungen

In der Phantomstudie zur Bestimmung von T_2^*-Werten (vgl. Abschnitt 4.3) kam ein einfaches Messphantom, wie in Abbildung 3.6 schematisch dargestellt, zum Einsatz. Das Außenbehältnis des zylindrischen Phantoms hat einen Innendurchmesser von $d = 140\,\mathrm{mm}$ und besteht aus einem MR-kompatiblen Thermogefäß (Coleman Jug 1,8 L, Coleman Company, Inc., Wichita, Kansas, USA), welches mit 0,4 %-iger Natriumchlorid- (NaCl) Lösung gefüllt ist. Im Inneren sind drei zylindrische Röhrchen ($d = 30\,\mathrm{mm}$) angebracht, die untereinander einen Abstand von ca. 5,5–6,0 cm aufweisen, was mögliche Signalüberlappung verhindern soll. Die Röhrchen sind mit 0 %-Agar + 0,9 %-NaCl- (Röhrchen 1) sowie 5 %-Agar + 0,6 %-NaCl-Lösungen (Röhrchen 2 und 3) befüllt, um die Relaxationscharakteristika der einzelnen Kompartimente zu verändern. Zwei der drei Röhrchen beinhalten die gleiche Lösung, um bei gleichen physikalischen Eigenschaften, die Reproduzierbarkeit an unterschiedlichen räumlichen Positionen zu untersuchen. Das Phantom kann bei Messungen in der ^{23}Na-, ^{35}Cl- wie der ^{17}O-MRT verwendet werden, da die gewählten Modelllösungen bei allen drei Modalitäten ausreichend Signal liefern.

3.1.4.2 Messungen von Modelllösungen zur Validierung

Zusätzlich wurden die gewählten Modelllösungen des Relaxationsphantoms in ein größeres Gefäß gefüllt und vermessen. Dieses Phantom besteht aus zwei großen Behältern ($d = 100\,\mathrm{mm}$, Volumen ca. 1,5 L) und soll dazu dienen, im inneren Bereich der Kompartimente Signalwerte zu vermessen, die stark reduzierte PVE aufweisen. Dies sollen zu einem T_2^*-Validierungswert der Modelllösungen führen. Aufgrund der zu wählenden Dimensionen und um PVE im Inneren zu minimieren, musste ein separates Phantom verwendet werden.

3.1.4.3 Phantom zur Evaluierung der volumenbasierten PVC

Die Korrekturfähigkeit der volumenbasierten PVC zur Quantifizierung wurde für die ^{35}Cl-MRT an einem weiteren Messphantom getestet. Es besteht aus einzeln befüllbaren, unterschiedlich dimensionierten Konzentrationsröhrchen (Innendurchmesser $d = 13$–$21\,\mathrm{mm}$, vgl. Tabelle 3.1) in einem Zylinderbehälter (PVC-Phantom). Die zylindrischen Behältnisse wurden aus Polymethylmethacrylat (PMMA) gefertigt und lassen sich über eine Bohrung an der Oberseite befüllen. Alle Kompartimente beinhalten NaCl-Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen (17–207 $\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$, vgl. Tabelle 3.1). Für die Normierung des Signals können die größten Konzentrationsröhrchen ($d = 60\,\mathrm{mm}$) oder externe Referenzgefäße verwendet werden. Eine schematische Skizze ist in Abbildung 3.7 dargestellt.

Tab. 3.1: *Zuordnung der verwendeten NaCl-Konzentrationen sowie Außen- bzw. Innendurchmesser der Kompartimente des PVC-Phantoms, dargestellt in Abbildung 3.7.*

Struktur	d_i in mm	d_a in mm	c_NaCl in $\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$
Reservoir	230	240	52
Komp. 1	13	15	172
Komp. 2	13	15	34
Komp. 3	21	25	17
Komp. 4	10	12	207
Komp. 5	60	70	155
Komp. 6	60	70	103
Komp. 7	13	15	172
Komp. 8	21	25	207
Komp. 9	10	12	138
Komp. 10	21	25	103

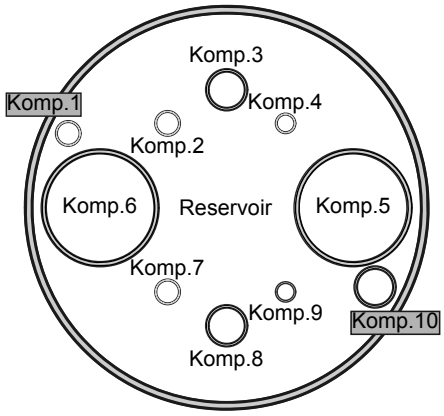

Abb. 3.7: *Schematische Skizze des PVC-Phantoms mit Zuordnung der in Tabelle 3.1 aufgeführten Kompartimente.*

3.2 Auslesetechniken

Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die in dieser Arbeit verwendeten Auslese- und Rekonstruktionstechniken, die vor allem in der ^{17}O-MRT, sowie in der ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT Anwendung fanden. Neben der dichteangepassten Radialsequenz [Nagel, 2009] wird auch das *Golden-Angle*-Akquisitionsschema [Chan et al., 2009] vorgestellt. Letztere wurde bei der Aufnahme von dynamischen Daten verwendet, was die Rekonstruktion von variablen zeitlichen Auflösungen ermöglichte. Des Weiteren wird eine Möglichkeit zur Kartierung und Korrektur von Inhomogenitäten des Sendefeldes vorgestellt.

3.2.1 Dichteangepasste Radialsequenz

Die kurzen Relaxationszeiten der ^{23}Na- und vor allem der ^{35}Cl- sowie ^{17}O-Atomkerne benötigen, wie in Abschnitt 2.3.2 erwähnt, Auslesetechniken die kurze TE-Zeiten ermöglichen. Hierfür können dreidimensionale, radiale Auslesetechniken verwendet werden. Diese akquirieren nach einer nicht-selektiven Anregung die Daten ausgehend vom k-Raum-Zentrum auf radialen Speichen. Dadurch entfällt ein Schichtselektions- und Phasenkodiergradient vor dem Beginn der Auslese. Die minimale TE-Zeit wird dann einzig über die Dauer T_P der Anregung bestimmt. Im realen Messbetrieb muss meistens eine hardware-bedingte Verzögerung von $\sim 50\,\mu$s hinzugerechnet werden.

In dieser Arbeit wurde eine 3D-dichteangepasste Radialsequenz (engl. *density adapted 3D radial*, DA-3D-RAD) [Nagel, 2009] verwendet. Diese verbessert, im Vergleich zu konventionellen, nicht dichteangepassten Radialsequenzen, die Homogenität der Abtastdichte des k-Raums $D(\boldsymbol{k})$. Bei gegebener Gradientenstärke $G(\boldsymbol{k})$ an einem k-Raum-Punkt $\boldsymbol{k}$ auf der Trajektorie, ist $D(\boldsymbol{k})$ durch die vorliegende Kugelsymmetrie über

$$D(\boldsymbol{k}) \propto \frac{1}{4\pi k^2 G(\boldsymbol{k})} \tag{3.1}$$

gegeben. Bei der konventionellen radialen Auslese ist der Bereich um das k-Raum-Zentrum aufgrund der äquidistanten Auslesepunkte auf einer Speiche dichter abgetastet. Es ist bekannt, dass eine homogene Abtastung das Signalrauschen minimiert und somit das SNR erhöht [Liao et al., 1997]. Um eine gleichmäßige Diskretisierung zu erreichen, muss die gemittelte Dichte gleich der Dichte bei k_0 ($D(k_0)$) sein, wobei $k_0 = k(t = t_0)$ gilt. Die Zeit t_0 gibt hier die Zeitspanne des Gradientenzuges an, ab dem die Abtastdichte angepasst ist (vgl. Abbildung 3.8). Mit $G(t) = \frac{1}{\gamma}\dot{k}$ (vgl. Abschnitt 2.2.2) ergibt sich folgender Ausdruck für die Gradientenstärke für $t \geq t_0$:

$$G(t) = k_0^2 G_0 \left(3\gamma\, k_0^2 G_0 (t - t_0) + k_0^3\right)^{-\frac{2}{3}}. \tag{3.2}$$

Dabei ist G_0 die Amplitude des Gradienten vor der Dichteanpassung. Ein schematisches Gradientendiagramm mit der detaillierten Darstellung aller Gradientenabschnitte ist in Abbildung 3.8 gezeigt.

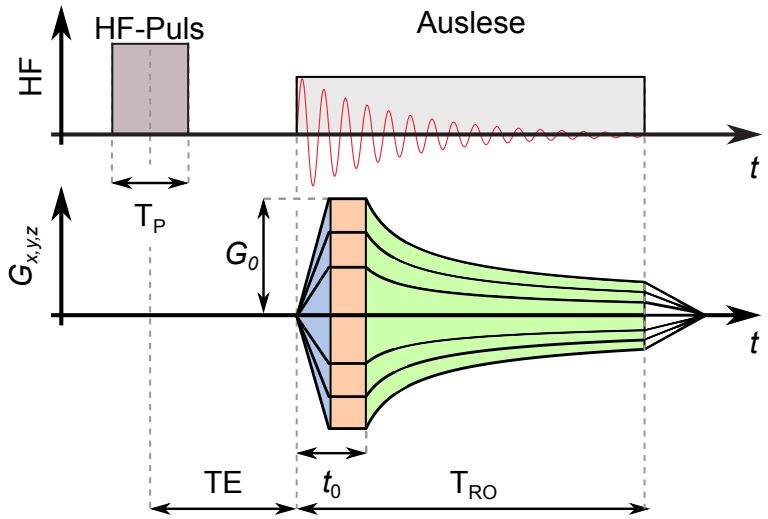

Abb. 3.8: *Schematische Darstellung der dichteangepassten Radialsequenz [Nagel, 2009]. Dem nicht-selektiven HF-Anregungspuls mit Pulsdauer T_P folgt, nach kurzer hardware-bedingter Totzeit, die Auslese des Signals mit der Dauer T_{RO}. Die Zeitspanne zwischen $T_P/2$ und dem Beginn der Auslese wird als Echo-Zeit TE definiert. Der Auslese sind die Gradienten in alle Raumrichtungen parallel geschaltet, die durch ihre Form die Dichteanpassung vornehmen. Die Gradienten lassen sich in drei Bereiche unterteilen: den Anstiegsbereich (blau), den Plateaubereich (orange) mit der Zeitspanne t_0 (Amplitude des Gradienten (G_0)) und den folgenden dichteangepasste Bereich (grün), der durch Formel* (3.2) *beschrieben wird.*

3.2.1.1 Multi-Echo-Sequenz

Um Messungen der T_2^*-Relaxationscharakteristik effizienter vornehmen zu können, kann man auf sogenannte Multi-Echo-Sequenzen zurückgreifen. Hierfür werden nach der Anregung durch einen HF-Puls mehrere Auslesezüge hintereinander vorgenommen. Eine entsprechende Gradientenschaltung refokussiert das Signal nach der n-ten Auslese, so dass das Signal nach TE_{n+1} erneut akquiriert werden kann (vgl. Abbildung 3.9). In der Implementierung der DA-3D-RAD-Multi-Echo-Sequenz sind bei einem ausreichend langem TR-Intervall bis zu $n = 8$ Auslesen möglich.

3.2.2 Verteilung der Trajektorien

Den Projektionen der DA-3D-RAD-Sequenz werden, abhängig von gewählten Größen wie der räumlichen Auflösung und Anzahl der Projektionen $\boldsymbol{P}$, die Ausrichtung im k-Raum durch den Azimutal- und Polarwinkel (ϕ, θ) vorgegeben, um eine möglichst isotrope Abtastung zu erreichen. Dafür werden die Endpunkte spiralförmig auf der Oberfläche des k-Raum-Volumens (Kugel) angeordnet und somit eine homogene Verteilung erreicht. Hierfür kann beispielsweise ein Algorithmus von Rakhmanov et al. [Rakhmanov et al., 1994] verwendet werden. Bei dieser Verteilung ist es allerdings nicht mehr möglich, Untermengen von $\boldsymbol{P}$ zu rekonstruieren, da in der Regel die Bedingung der homogenen Abtastdichte nicht mehr gegeben ist, was zu starken Bildartefakten führt.

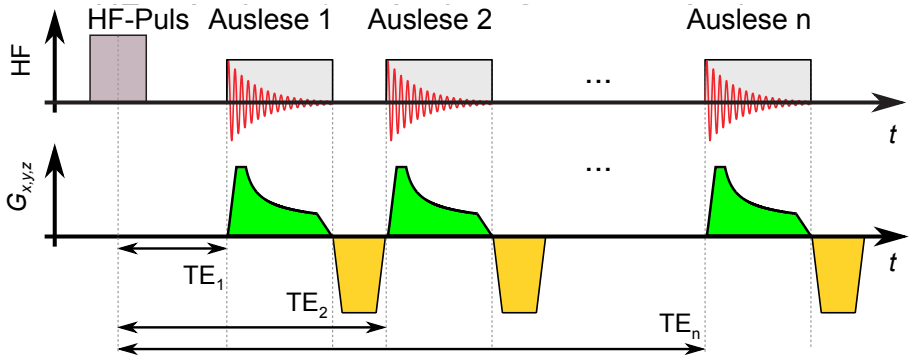

Abb. 3.9: *Schematische Darstellung der Multi-Echo-Sequenz, die für die ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT zur Bestimmung der T_2^*-Zeiten verwendet wurde. Nach der Anregung und der ersten Auslese nach TE_1 kann das Signal durch einen geeigneten Gradienten (gelb) refokussiert und das verbleibende Signal nach TE_2 erneut ausgelesen werden (Auslese 2). Die verwendete Implementierung erlaubt bis zu acht Auslesen (TE_8).*

Um jede beliebige Untermenge an radialen Projektionen eines Experiments zu rekonstruieren muss eine andere Verteilung der Projektionen gewählt werden. In den Arbeiten von Chan et al. [Chan et al., 2009] wurde eine dreidimensionale Verteilung vorgeschlagen, die die Endpunkte zu jedem Zeitpunkt der Messung gleichmäßig verteilt. Dieses Projektionsschema berechnet θ_m, ϕ_m jeder Projektion m im Einheitskreis über

$$\theta_m = \arccos\left(\{m\varphi_1\}\right) \quad \text{und} \quad \phi_m = 2\pi\left(\{m\varphi_2\}\right) \quad \text{mit} \quad \varphi_1 = 0{,}4656,\ \varphi_2 = 0{,}6823 \tag{3.3}$$

und inkrementiert dafür über den zweidimensionalen Goldenen Schnitt φ_1 und φ_2 (engl. *golden mean* bzw. *golden angle*) mit m=1…N, ($N \in \mathbb{N}$). In dieser Arbeit wurde eine Implementierung des *Golden-Angle-* (GA) Projektionsschemas in Anlehnung an die Arbeiten von Chan et al. zur Aufnahme von Daten verwendet, die mit variabler zeitlicher Auflösung rekonstruiert werden sollten.

3.2.3 Korrektur des Sendefeldes

Das Sendefeld der verwendeten X-Kern-HF-Spulen kann, je nach Objekt und Lage innerhalb des Spulenvolumens, starke Inhomogenitäten aufweisen, was zu unterschiedlich erreichten Flipwinkeln Θ führt. Um die beobachteten Signalwerte zu korrigieren, wurde eine phasensensitive Methode [Allen et al., 2011; Morrell, 2008] zur Kartierung des Sendefeldes (B_1^+-Feld) verwendet. Dieser Ansatz verbindet gemessene Phaseninformationen mit dem realen Flipwinkel Θ in jedem Voxel. Um diese Informationen für die ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT auszulesen, muss die vorgestellte DA-3D-RAD-Auslese um ein entsprechendes Anregungsschema erweitert werden. Die phasensensitive Methode benötigt nach einer HF-Anregung mit Θ zwei weitere Anregungen mit $2\,\Theta$ und Θ, so dass die aufgeprägte Phase der Magnetisierung eine Funktion von Θ ist. Diese Pulse haben einen Phasenversatz von 90 ° (i.d.R. Pulse um die x'- bzw. y'-Achse). Um Störungen der Phase, hervorgerufen durch beispielsweise propagierende HF-Wellen im Objekt oder entstehende Wirbelströme, auszugleichen, muss ein weiterer Datensatz mit identischen

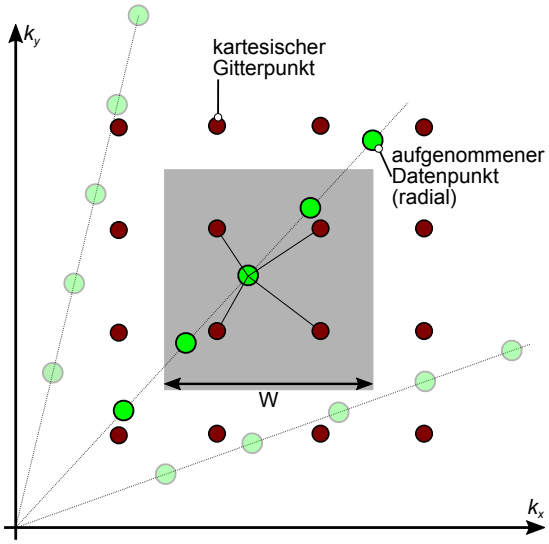

Abb. 3.10: *Schematische Darstellung des Gridding-Verfahrens zur Interpolation radialer Daten auf kartesische Gitterpunkte (Gridding-Algorithmus, [O'Sullivan, 1985]). Die Daten, die auf der Auslesetrajektorie der Radialsequenz (grüne Punkte) liegen, werden über die jeweiligen gewichteten Abstände zu benachbarten Gitterpunkten (rot) auf das kartesische Gitter interpoliert, um dann mit der schnellen Fourier-Transformation (FFT) rekonstruiert zu werden. Eine detaillierte Darstellung der Implementierung des Rekonstruktionsalgorithmus ist in [Nagel, 2009] zu finden.*

Parametern und 180 °-Phasenversatz des 2 Θ-Pulses (Pulse um die positive bzw. negative x-Achse) akquiriert werden.

3.2.4 Rekonstruktion

Die akquirierten Datenpunkte bei radialer Auslese liegen im Allgemeinen nicht mehr auf den Gitterpunkten eines kartesischen Koordinatensystems. Dadurch ist eine effiziente Rekonstruktion mit Hilfe der FFT nicht mehr möglich. In diesem Fall muss eine DFT angewandt werden, was allerdings zu einem weitaus höheren Rechenaufwand führt. Eine weitere Möglichkeit besteht darin die vorhandenen radialen Daten in ein kartesisches Koordinatensystem zu interpolieren, um dort die FFT nutzen zu können. Diese Interpolation erfolgte für DA-3D-RAD-Daten mit einem sogenannten *Gridding*-Algorithmus [O'Sullivan, 1985].

Dieser datengetriebene Algorithmus weist dem jeweiligen kartesischen Gitterpunkten in der Umgebung eines radialen Datenpunkts über eine Wichtungsfunktion die entsprechenden Anteile des Messwertes zu. Die schematische Darstellung in Abbildung 3.10 skizziert das Grundprinzip des *Gridding*-Verfahrens. Die zur Interpolation gewählte Gittergröße und Maschenweite (Rekonstruktionsmatrix) bestimmt das FOV des rekonstruierten Datensatzes. Zusätzliches Auffüllen der peripheren Bereiche der k-Raum-Datenmatrix (nach Anwendung des *Gridding*-Algorithmus) durch Nullwerte führt zu einer vergrößerten rekonstruierten Datenmatrix. Dieser Vorgang wird Nullwert-Interpolation (engl. *zero interpolation filling*, ZIP) oder verkürzt *zero-filling* genannt.

3.2.4.1 Rekonstruktion mit variabler Zeitauflösung

Wenn Daten mit dem GA-Projektionsschema aufgenommen wurden, können Untermengen $\boldsymbol{U}$ der Gesamtprojektionen zur artefaktfreien Rekonstruktion verwendet werden. Dabei repräsentiert $\boldsymbol{U}$, über TR und die gewählte Anzahl an Projektionen (Rekonstruktionsfenster), einen zeitlichen Abschnitt T_{reco} des gesamten Experiments. Somit kann vor allem bei dynamischen Experimenten T_{reco} als zeitliche Auflösung Δt aufgefasst werden.

Eine Möglichkeit der Interpolation der zeitlichen Informationen bietet die partielle Rückversetzung des Rekonstruktionsfensters (engl. *sliding-window reconstruction*, SWR). So kann der Signalverlauf in den Zwischenbereichen besser abgetastet werden, ohne dass kleinere Projektionsuntermengen gewählt werden müssen. Dies kann zu Unterabtastungsartefakten und einem vermindertem SNR führen. In dieser Arbeit wurde für alle Anwendungen ein SWR-Faktor von $\mathrm{SWR} = 2$ verwendet. Das Rekonstruktionsfenster des $n+1$-Datensatzes wurde dafür um $\frac{\Delta t}{2}$ zurückversetzt. Eine schematische Darstellung beider Rekonstruktionsmodalitäten ist in Abbildung 3.11 dargestellt.

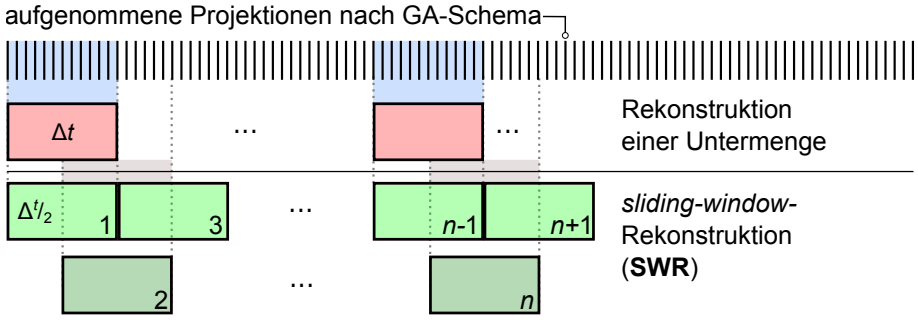

Abb. 3.11: *Schematische Darstellung der Rekonstruktionsmethoden mit variabler Zeitauflösung mit Projektionen, die nach dem GA-Projektionsschema [Chan et al., 2009] aufgenommen wurden (vgl. Abschnitt 3.2.2). Die Rekonstruktion einer beliebigen Untermenge von Projektionen (rot) repräsentiert dabei einen zeitlichen Abschnitt T_{reco} des gesamten Experiments und kann auch als zeitliche Auflösung aufgefasst werden (Δt). Bei der sogenannten sliding-window-Rekonstruktionsmethode wird das Rekonstruktionsfenster (grün) um $^{\Delta t}/_{2}$ zurückversetzt und so eine dazwischenliegende Untermenge rekonstruiert.*

3.3 Simulationsmethoden

In dieser Arbeit wurden verschiedene Simulationsansätze verwendet, um zum einen den Messvorgang der MRT für ein gegebenes Objekt nachzubilden und zum anderen den Bildgebungsprozess über die Simulation der PSF zu charakterisieren. Letztere wurde bei der Partialvolumenkorrektur angewendet, die im nachfolgenden Abschnitt 3.4.1 ausführlicher beschrieben wird. Simulationen des Messvorgangs spielen bei der Validierung von *post-processing*-Methoden, beispielsweise der Korrektur von PVE oder der Untersuchung dynamischer Prozesse, eine wichtige Rolle. Die simulierten Eigenschaften der einzelnen Kompartimente sind dort als Wahrheits- bzw. Validierungswert bekannt. Wichtige physikalische Attribute sind dabei neben der Konzentration c bzw. Spindichte ρ_s und den Relaxationseigenschaften (T_1, T_2^*) auch funktionelle Parameter (bspw. $CMRO_2$). Alle in dieser Arbeit verwendeten Simulationen beschreiben die Bildgebung bzw. die PSF der zuvor beschriebenen DA-3D-RAD-Sequenz.

3.3.1 Analytische Phantomsimulationen

Die Strukturen der zuvor beschriebenen Phantome (vgl. Abschnitt 3.1.4) wurden für die Simulation der ^{23}Na-, ^{35}Cl- sowie ^{17}O-MRT als Zusammensetzung von Zylinderstrukturen implementiert. Dieser Simulationsansatz erzeugt Daten direkt im Frequenzraum und verwendet dabei analytische Ausdrücke der FT eines Kreises [Vembu, 1961] sowie die Beschreibung der Rechteckfunktion im k-Raum. So ergibt sich für einen Zylinder i an der k-Raum-Position $k_{x,y,z}$, mit einer Höhe h_i und einem Radius r_i folgender Ausdruck:

$$s_{\text{ideal},i}\left(\boldsymbol{k}\right) = \mathcal{F}(\text{Zylinder}_i) = \rho_i \cdot \text{sinc}(2\pi k_z h_i) \cdot \frac{J_1\left(2\pi r_i \sqrt{k_x^2 + k_y^2}\right)}{2\pi r_i \sqrt{k_x^2 + k_y^2}} \tag{3.4}$$

Der Vorfaktor ρ_i bestimmt dabei die Intensität der Struktur, $\mathcal{F}$ bezeichnet die FT und J_1 ist die Bessel-Funktion erster Ordnung [Bronstein et al., 2013]. Durch das Aufprägen einer zusätzlichen Phase

$$\phi_i = e^{2\pi \mathrm{i}(k_x \Delta x_i + k_y \Delta y_i + k_z \Delta x_i)} \qquad \text{über} \qquad s_{\text{ideal},i}\left(\boldsymbol{k}\right) \cdot \phi_i \tag{3.5}$$

kann die endgültige Position im Ortsraum festgelegt werden. Bei mehreren Strukturen ergibt sich das gesamte Signal im k-Raum $s_{\text{sim}}\left(\boldsymbol{k}, t\right)$ (Rohdaten) über die Summe aller einzelnen berücksichtigten Objekte i:

$$s_{\text{sim}}\left(\boldsymbol{k}, t\right) = \sum_i s_{\text{ideal},i}\left(\boldsymbol{k}\right) \cdot C_{\text{relax},i}\left(t\right) + l \cdot \left(\sigma_{\text{real}} + \ i \cdot \sigma_{\text{imag}}\right). \tag{3.6}$$

$s_{\text{ideal},i}\left(\boldsymbol{k}\right)$ beinhaltet dabei die Signalintensität, die gewählte Geometrie und Position einer beschriebenen Struktur. Mögliche Relaxationscharakteristiken werden über den Vorfaktor $C_{\text{relax},i}\left(t\right)$ moduliert, um unterschiedliche Relaxationszeiten in den Kompartimenten zu erhalten. Ein Term mit gaußverteilten Zufallszahlen ($\sigma \in \mathbb{N}\left(0, 1\right)$) beschreibt das Signalrauschen des simulierten Datensatzes und wird über den Vorfaktor l reguliert. Das gesamte, analytisch

berechnete Signal $s_{\text{sim}}(\boldsymbol{k}, t)$ diskretisiert somit den k-Raum, vergleichbar mit einer MRT-Messung (Abschnitt 2.2.3), auf die k-Raum-Punkte $k_{x,y,z}$ der Auslesetrajektorie. Diese sind im Falle der DA-3D-RAD vom k-Raum-Zentrum ausgehende radiale Speichen und werden über die dichteangepassten Gradientenformen bestimmt. Alle diskreten Auslesepunkte $k_{x,y,z}$ werden vor der Berechnung von $s_{\text{sim}}(\boldsymbol{k}, t)$ generiert und berücksichtigen dabei die gewählten Sequenzparameter, sowie die physikalischen Eigenschaften des gewählten Atomkerns. Dadurch kann der Bildgebungsprozess einer MR-Messung eines jeden Atomkerns bei gewählter Auslesetechnik simuliert werden. Die erhaltenen Rohdaten werden über den vorhandenen Rekonstruktionsalgorithmus vom Frequenz- in den Objektraum gebracht, um simulierte Bilddatensätze für die Weiterverarbeitung zu erhalten.

3.3.2 Dynamische Simulation anatomischer Strukturen

Sollen realistische anatomische Strukturen betrachtet werden, ist die Modellierung über einfache Geometrien, wie im vorangegangen Abschnitt beschrieben, nicht mehr möglich. Zusätzlich ist es von Interesse, dynamische Parameter zu implementieren, um zeitlich veränderliche Signalverläufe zu untersuchen.

Hierfür wurden bereits entwickelte Simulationen des menschlichen Gehirns [Gnahm et al., 2015; Lommen et al., 2017] verändert, um den dynamischen Signalverlauf eines ^{17}O-Inhalationsexperiments (vgl. Abschnitt 3.7) wiederzugeben. Anders als in der Phantomsimulation wurde eine DA-3D-RAD-Sequenz mit GA-Projektionschema (vgl. Abschnitt 3.2.2) simuliert, um synthetische Rohdaten anatomischer Strukturen zu erhalten. Diese Daten können dadurch mit variabler zeitlicher Auflösung (Δt) rekonstruiert werden. Der Algorithmus verwendet anatomische T_1-gewichtete Daten mit einer nominellen räumlichen Auflösung von $(\Delta x)^3 = (1\,\text{mm})^3$ sowie Segmentierungsmasken der grauen Substanz (engl. *gray matter* (GM)), der weißen Substanz (engl. *white matter* (WM)) und der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF). Diese strukturellen Daten wurden über die *brainweb*-Datenbank[1] [Collins et al., 1998; Kwan et al., 1996, 1999] bezogen und sind frei zugänglich. Alle dort verfügbaren Datensätze wurden aus Protonendaten generiert. In Abbildung 3.12 sind Beispiele der grundlegenden anatomischen Strukturen und Segmentierungen der drei verwendeten Hauptkompartimente abgebildet.

Im ersten Schritt des Simulationsalgorithmus wird jedes berücksichtigte Kompartiment einzeln mit Hilfe einer nicht uniformen schnellen Fourier-Transformation (engl. *non-uniform Fast Fourier Transform* (nuFFT)) [Fessler et al., 2003] vom Orts- in den Frequenzraum umgewandelt. Dadurch entsteht für das i-te Kompartiment der k-Raum K_i. Anschließend wird K_i auf die gewünschten Trajektorien diskretisiert und die Eigenschaften (c, ρ_s, T_1, T_2^*) sowie die funktionellen Parameter (CMRO_2, K_L, K_G) aufgeprägt. Die Amplitude jeder einzelnen Trajektorie wird durch einen Vorfaktor g_i, der das verwendete 3-Phasenmodell (s. Abschnitt 2.4.4) und die FLASH-Gleichung (vgl. Abschnitt 2.2.4.1) berücksichtigt, moduliert. Dieser Prozess ist schematisch in Abbildung 3.13 erklärt. Durch Ausnutzen der Linearität der FT ergibt sich das gesamte k-Raum-Signal der anatomischen Struktur aus der Summe der einzelnen K_i, wobei der Index i die berücksichtigte Segmentierung repräsentiert. Das Signalrauschen wird wie zuvor über komplexe, gaußverteilte Zufallszahlen bestimmt. Die Rohdaten werden über den in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen Rekonstruktionsprozess (*Gridding*-Algorithmus) verarbeitet.

[1] `http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/`

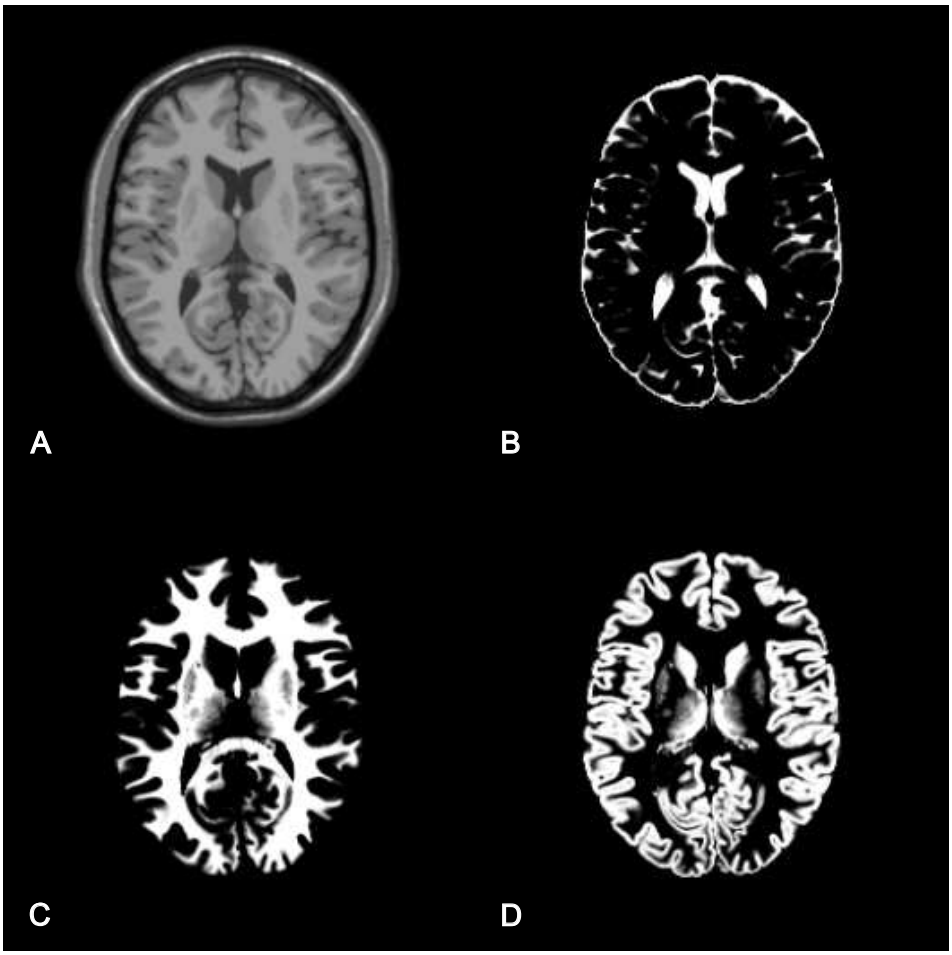

Abb. 3.12: *Beispiel für verwendete Datensätze aus der brainweb-Datenbank mit* $(\Delta x)^3 = (1{,}0\,\mathrm{mm})^3$*: transversale Schicht eines* T_1*-gewichteten anatomischen Referenzdatensatzes (**A**), Segmentierung des CSF-Kompartiments (**B**), Segmentierung des GM-Kompartiments (**C**) und Segmentierung des WM-Kompartiments (**D**).*

3.3.2.1 Implementierte Parameter

Die Simulation berücksichtigt im Falle der ^{17}O-MRT die Konzentration von $H_2{}^{17}O$ im Gewebe; kurz Wasserkonzentration (c_W). Für alle Gewebearten des Gehirns wurden die Wasserkonzentrationen in vorhergehenden Arbeiten über konventionellen ^{1}H-Methoden bestimmt [Neeb et al., 2008]. Der c_W-Wert zu Beginn eines simulierten Inhalationsexperiments (*Baseline*-Phase, vgl. Abschnitt 3.7) kann aus diesen Literaturwerten der Wasserkonzentration unter Berücksichtigung der natürlichen Häufigkeit von ^{17}O errechnet werden.

Neben den funktionellen Parametern ist der Anreicherungsgrad α des $^{17}O_2$-Gases eine bestimmende Größe des dynamischen Signalverlaufs eines Inhalationsexperiments. Für alle Simulationen wurde $\alpha = 0{,}6$ verwendet. Die Ein- und Ausstromparameter K_G, K_L wurden auf $K_G = 1{,}00\ \frac{\mu mol}{g\ min}$ und $K_L = 0{,}25\ \frac{\mu mol}{g\ min}$ für GM sowie $K_G = 0{,}31\ \frac{\mu mol}{g\ min}$ und $K_L = 0{,}03\ \frac{\mu mol}{g\ min}$ für WM festgelegt und richten sich nach den Ergebnissen vorangegangener Studien [Atkinson et al., 2010].

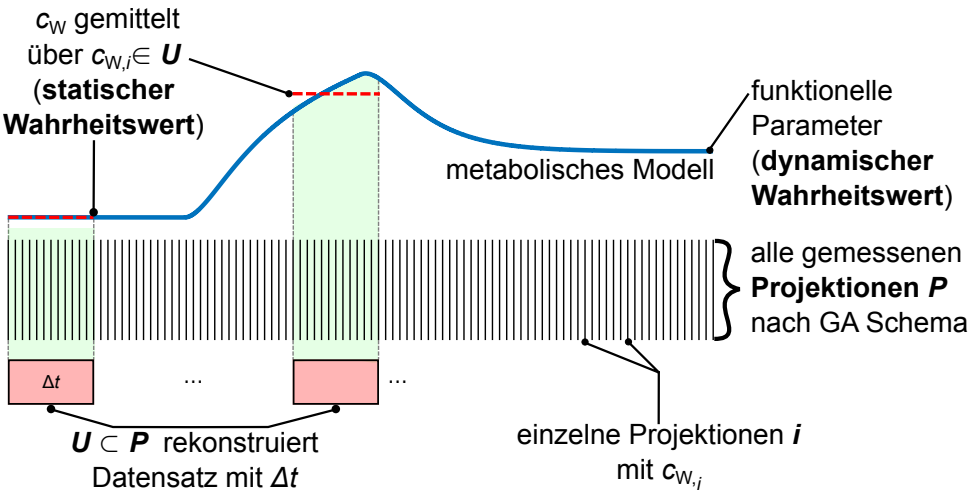

Abb. 3.13: *Schematische Darstellung der dynamischen Simulation: jeder einzelnen Projektion wird gemäß des metabolischen 3-Phasen-Modells eine Signalintensität $c_{W,i}$ zugewiesen. Nach der Rekonstruktion einer Untermenge an Projektionen* ***U*** *erhält man einen Datensatz mit der der zeitlichen Auflösung Δt. Der statische Wahrheitswert ergibt sich aus dem Mittelwert der $c_{W,i}$-Werte aus* ***U****. Die funktionellen Parameter des metabolischen Modells sind gleichzusetzen mit den dynamischen Wahrheitswerten.*

Im Zusammenhang mit der variablen zeitlichen Auflösung werden zwei Validierungsgrößen definiert: der statische und der dynamische Wahrheitswert der dynamischen Simulation. Der statische Wahrheitswert beschreibt den zu erwartenden c_W-Wert eines Datensatzes, der mit einem bestimmten Δt rekonstruiert wurde. Er ergibt sich aus dem Mittelwert der Wasserwerte ($c_{W,i}$) der berücksichtigten Projektionen (vgl. Abbildung 3.13). Der dynamische Wahrheitswert hingegen ist der funktionelle Parameter, der über das metabolische Modell die $c_{W,i}$-Werte der Projektionen bestimmt. Im Falle eines ^{17}O-Inhalationsexperiments sind $CMRO_2$, K_L und K_G dynamische Wahrheitswerte.

3.3.3 Simulation der PSF

Die PSF eines MRT-Bildgebungsprozesses (vgl. Abschnitt 2.3.3) kann numerisch über das abgetastete Volumen und mit der Kenntnis der verwendeten k-Raum-Trajektorie berechnet werden [Atkinson et al., 2011; Nagel et al., 2009; Rahmer et al., 2006]. Dabei handelt es sich jedoch um eine Approximation der tatsächlichen PSF, die ebenfalls durch Diskretisierung und Unterabtastung beeinflusst wird [Rahmer et al., 2006; Scheffler et al., 1998].

Die PSF beschreibt die Abbildung einer idealen Punktquelle $\boldsymbol{r}'$ durch den Prozess der Bildgebung. Durch die allgemeine Signalgleichung der MRT (vgl. Gleichung (2.33)) und der Dirac-Delta Distribution $\delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}')$ kann das Signal $s(\boldsymbol{k}(t), t)$ von $\boldsymbol{r}'$ durch

$$s(\boldsymbol{k}(t), t) \propto C_{\text{relax}} \int_V \delta(\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}') \cdot e^{-2\pi i \boldsymbol{k}(t)\boldsymbol{r}} \, \mathrm{d}r \;\propto\; C_{\text{relax}}\, e^{-2\pi i \boldsymbol{k}(t)\boldsymbol{r}'} \tag{3.7}$$

beschrieben werden. Die k-Raum-Trajektorie der Sequenz wird hierbei durch $\boldsymbol{k}(t)$ repräsentiert. Diese wird wie bereits erläutert für die DA-3D-RAD anhand der Gradientenform errechnet und berücksichtigt dadurch auch die physikalischen Eigenschaften des Atomkerns. Der Vorfaktor $C_{\text{relax}}(t)$ bestimmt die Relaxationscharakteristik des abgebildeten Objekts. Über die Fourier-Inverse des Ausdrucks (3.7) erhält man die PSF der verwendeten Auslese zu:

$$\begin{aligned} \text{PSF} &\propto \int_V s(\boldsymbol{k}(t), t) \cdot e^{-i\boldsymbol{k}(t)\boldsymbol{r}} \mathrm{d}k \\ &\propto \int_V e^{2\pi i \boldsymbol{k}(t)\boldsymbol{r}'} \cdot e^{-i\boldsymbol{k}(t)\boldsymbol{r}} \mathrm{d}k \; . \end{aligned} \tag{3.8}$$

Somit zeigt sich, dass eine Abschätzung der PSF über die FT des abgetasteten k-Raum-Volumens erhalten werden kann. Abhängig vom betrachteten Atomkern sowie Kompartiment werden mono- bzw. biexponentielle Zerfallsfunktionen durch $C_{\text{relax}}(t)$ eingebunden. Eine detaillierte Betrachtung der zugrundeliegenden Relaxationsmodelle erfolgt im nächsten Abschnitt (Abschnitt 3.5.1). In Abbildung 3.14 ist eine simulierte 2D-PSF sowie eine eindimensionale Projektion der PSF für die ^{23}Na-MRT mit der DA-3D-RAD dargestellt.

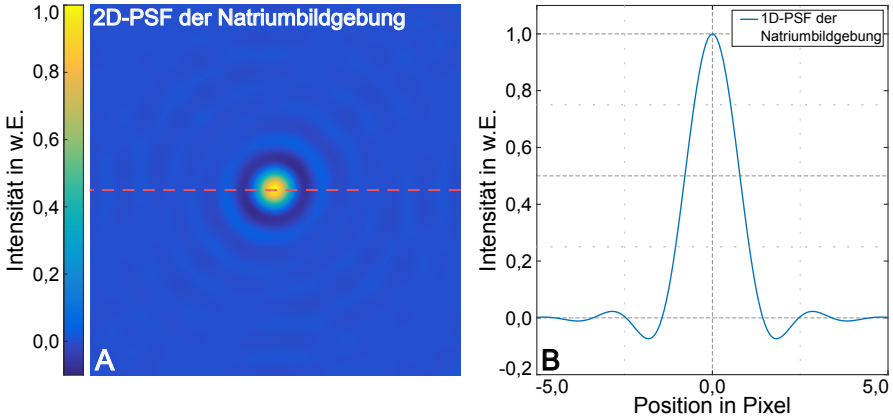

Abb. 3.14: *Beispiel für eine simulierte PSF der Natriumbildgebung mit der DA-3D-RAD-Sequenz: 2D-PSF (**A**) und eindimensionale (1D) Projektion (**B**). Die zentrale Schicht der 2D-PSF ist in Teilabbildung (**A**) markiert und stellt die Projektionsschicht für den 1D-Fall dar.*

3.4 Partialvolumenkorrektur

In Anwendungen der ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT werden nominelle räumliche Auflösungen von $(\Delta x)^3 = (2{,}0\,\mathrm{mm})^3$ bis $(10{,}0\,\mathrm{mm})^3$ gewählt. Dies führt, wie bereits in Abschnitt 2.3.4 erwähnt, zu PVE, die die Quantifizierung der Daten insbesondere in kleinen Strukturen systematisch verfälscht.

Für die Anwendung an PET-Daten wurden verschiedene Algorithmen zur Korrektur der PVE entwickelt. Einen Überblick über diese Partialvolumenkorrekturen (PVC) geben Erlandsson et al., oder Soret et al. [Erlandsson et al., 2012; Soret et al., 2007]. Im Allgemeinen können PVC-Methoden in drei Gruppen kategorisiert werden: Algorithmen, die die Rohdaten (Emissionsdaten) des PET-Scanners verwenden [Liow et al., 1997; Tsui et al., 1994], Anwendungen die die Projektionsdaten des Tomographen einbeziehen [Erlandsson et al., 2011; Huesman, 1984] und Methoden, die in der Bilddomäne arbeiten [Bousse et al., 2012; Rousset et al., 1998; Tohka et al., 2008]. Letztere eignen sich gut für die Anwendung bei X-Kern MRT-Daten, da dort anatomische Informationen von hochaufgelösten ^{1}H-Messungen als Grundlage der Korrektur dienen können. Hier wird zwischen voxelbasierten [Wang et al., 2012] und volumenbasierten [Rousset et al., 1998] PVC-Algorithmen unterschieden werden.

In der Magnetresonanzspektroskopie findet die Korrektur von Signalüberlappungseffekten ebenfalls Verwendung. Hier werden unterschiedliche ^{1}H-Bildgebungstechniken kombiniert, um den Anteil des CSF-Signals in jedem betrachteten Voxel zu korrigieren [Horska et al., 2002]. Auf diese Methoden wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit nicht mehr eingegangen.

3.4.1 Volumenbasierte PVC

Ein Beispiel eines volumenbasierten Ansatzes ist die *geometric transfer matrix*- (GTM) Methode, die in dieser Arbeit für die Anwendung an ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT-Daten transferiert wurde. In Vorarbeiten wurde die Korrekturfähigkeit in Phantomstudien bestätigt [Niesporek et al., 2015; Niesporek, 2014].

Die GTM-Methode verwendet Informationen der Signalverteilung sowie des Bildgebungsprozesses, um PVE in definierten Volumina (Kompartimenten) zu korrigieren. Der Bildgebungsprozess kann durch einen Faltungsvorgang (vgl. Abschnitt 2.3.3), bei dem die gemessene Signalintensität $B(\boldsymbol{r})$ durch

$$B(\boldsymbol{r}) = s(\boldsymbol{r}) \circledast H(\boldsymbol{r}) \qquad \text{mit} \qquad H(\boldsymbol{r}) := \mathrm{PSF}(\boldsymbol{r}) \tag{3.9}$$

gegeben ist, beschrieben werden. Hier bezeichnet $s(\boldsymbol{r})$ die tatsächliche, nicht messbare Signalverteilung und $H(\boldsymbol{r})$ ist die Fourier-Transformierte der zugrundeliegenden Filterfunktion $h(\boldsymbol{k})$ im k-Raum. Diese ist im Fall der MRT die zuvor beschriebene PSF (vgl. Abschnitt 2.3.3) des Bildgebungssystems.

Das grundlegende Prinzip der GTM-Methode ist es, das gesamte betrachtete Volumen in n funktionelle Kompartimente F_i, die die Signalintensität T_i besitzen, zu teilen. Im Algorithmus wird F_i über eine binäre Maske $M_i(\boldsymbol{r})$ repräsentiert. So kann die tatsächliche Intensitätsverteilung $g(\boldsymbol{r})$ durch

$$g(\boldsymbol{r}) = \sum_{i=1}^{n} T_i \cdot (M_i(\boldsymbol{r}) \circledast H_i(\boldsymbol{r})), \tag{3.10}$$

beschrieben werden. Die Funktion $H_i(\boldsymbol{r})$ entspricht der PSF des i-ten Kompartiments. In der Regel werden in den gewählten Kompartimenten unterschiedliche Relaxationscharakteristiken angenommen, wodurch die PSF für jedes Kompartiment einzeln bestimmt werden muss. Der Algorithmus basiert auf zwei Annahmen: **(1)** T_i jedes Volumens ist konstant und **(2)** die PSF ist näherungsweise konstant über das gesamte FOV [Robson et al., 1997]. Die Fortpflanzung des jeweiligen Signals ist unabhängig gegenüber der mathematischen Operation der Faltung. So kann die pure strukturelle Information der *region-spread function* (RSF) über

$$\mathrm{RSF}_i = M_i(\boldsymbol{r}) \circledast H_i(\boldsymbol{r}) \tag{3.11}$$

ausgedrückt werden, die die durch die PSF hervorgerufene Signalverbreiterung modelliert. In Ausdruck (3.11) ist erkennbar, dass nur strukturelle Daten zur Berechnung der RSF der berücksichtigten Kompartimente verwendet werden. Die Überlagerung der Signalanteile einzelner Volumina kann somit als lineares System, bei dem die Beiträge eines jeden Kompartiments separierbar sind, betrachtet werden. Das gemittelte Signal $\bar{g_j}$ lässt sich für jedes Kompartiments durch folgende Funktion modellieren:

$$\bar{g_j} = \frac{1}{p_j} \sum_{i=1}^{n} T_i \cdot \sum_{p_j} M_j \cdot \mathrm{RSF}_i. \tag{3.12}$$

Die Variable p_j beschreibt die Anzahl der Voxel der verwendeten binären Maske M_j. Der Ausdruck (3.12) kann durch die Einführung des Wichtungsfaktors

$$\omega_{ij} = \frac{1}{p_j} \sum_{p_j} M_j \cdot \mathrm{RSF}_i \tag{3.13}$$

zu einem linearen Gleichungssystem

$$\bar{g_j} = \sum_{i=1}^{n} \omega_{ij} \cdot T_i \tag{3.14}$$

vereinfacht werden. Der Faktor ω_{ij} beschreibt den Anteil des Kompartiments i am beobachteten PVE in Kompartiment j $(i \neq j)$. Werden diese Wichtungsfaktoren für alle n Elemente F_i bestimmt, ergibt sich die namensgebende $n \times n$ *geometric transfer matrix*, deren Elemente das Gleichungssystem repräsentiert, das das gesamte segmentierte Volumen beschreibt:

$$\begin{pmatrix} \bar{g_1} \\ \bar{g_2} \\ \vdots \\ \bar{g_n} \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} \omega_{1,1} & \omega_{1,2} & \cdots & \omega_{1,n} \\ \omega_{2,1} & \omega_{2,2} & \cdots & \omega_{2,n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \omega_{n,1} & \omega_{n,2} & \cdots & \omega_{n,n} \end{pmatrix}}_{\textit{geometric transfer matrix}} \cdot \begin{pmatrix} T_1 \\ T_2 \\ \vdots \\ T_n \end{pmatrix}. \tag{3.15}$$

So kann die gemessene Intensität $\bar{\boldsymbol{g}}$ der tatsächlichen Signalverteilung $\boldsymbol{T}$ zugeordnet werden. Durch Matrixinversion

$$\boldsymbol{T} = \boldsymbol{G}\boldsymbol{T}\boldsymbol{M}^{-1} \cdot \bar{\boldsymbol{g}} \tag{3.16}$$

erhält man die von PVE korrigierten tatsächlichen Werte. Diese Methode liefert nur einzelne, den berücksichtigten Kompartimenten zugeordnete Signalintensitäten bzw. Quantifizierungswerte und stellt dadurch eine volumenbasierte Korrektur dar. Die beschriebene Prozedur, sowie die in Abschnitt 3.3.3 erläuterte PSF Simulation wurden in *MATLAB* implementiert und bilden den volumenbasierten PVC-Algorithmus. Falls keine Vorkenntnis über die anzunehmende Relaxationscharakteristik vorliegt, kann ein iterativer Ansatz zur T_2^*-Bestimmung verwendet werden. Diese Abwandlung wird im folgenden Abschnitt 3.5 vorgestellt.

3.4.2 Erstellung struktureller Masken

Alle strukturellen Masken, die im PVC-Algorithmus berücksichtigt werden, werden durch Segmentierung aus hochaufgelösten ^{1}H-MRT-Daten erstellt. Die vorhandenen ^{1}H-Kanäle der eingesetzten X-Kernsspulen (vgl. Abschnitt 3.1.2) liefern oft keine Daten von ausreichender Qualität, so dass bei Experimenten Spulenwechsel notwendig sind, die eine Registrierung der Bilddaten erforderlich macht.

Die Segmentierungs- und Registrierungsprozesse die bei Phantomsimulationen und -messungen sowie für *In-vivo*-Daten Verwendung fanden, werden im Folgenden vorgestellt.

3.4.2.1 ^{1}H-Protokolle zur Segmentierung

In durchgeführten Experimenten kamen unterschiedliche ^{1}H-Protokolle zum Einsatz, deren Sequenzparameter in Tabelle 3.2 aufgelistet sind. Eine dreidimensionale Protonen-Gradientenecho-Sequenz (3D-GRE) wurde als Grundlage der Segmentierung für Phantomdaten sowie als Basis der Registrierung von *In-vivo*-Daten mit den verfügbaren ^{1}H-Kanälen der X-Kernspulen aufgenommen (^{23}Na- und ^{17}O-MRT). Im Falle der ^{35}Cl-MRT wurden, da die eingesetzte ^{35}Cl-Spule über keinen zusätzlichen Protonenkanal verfügt, rekonstruierte ^{35}Cl-Daten für die Registrierung verwendet und die 3D-GRE-Daten mit der 1Tx/1Rx-^{1}H-Spule im Anschluss an die ^{35}Cl-Messung akquiriert.

Die Grundlage der anatomischen Masken bilden Daten einer hochaufgelösten MPRAGE (T_1*-weighted Magnetization Prepared Rapid Acquisition* GRE (T_1*-weighted* MPRAGE)) [Brant-Zawadzki et al., 1992] sowie T_2/T_1-gewichteten CISS (*Constructive Interference in Steady State*)-Sequenzen [Casselman et al., 1993]. Diese Protokolle wurden mit der 1Tx/ 24Rx-^{1}H-Kopfspule aufgenommen.

3.4.2.2 Registrierung von ^{1}H Daten

Die Registrierung der ^{1}H-Informationen auf die rekonstruierten Daten der ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT erfolgten mit dem *FLIRT* (FMRIB's[2] linear image registration tool) -Algorithmus

[2]The Oxford Centre for Functional MRI of the Brain

Tab. 3.2: *Sequenzparameter der verwendeten ^{1}H-MRT-Sequenzen, die als Grundlage der Registrierung und Segmentierung dienten. Zusätzlich ist die Akquisitionszeit T_{Acq}, sowie die verwendeten Spulen aufgelistet. Die 3D-GRE-Sequenz wurde an allen X-Kernspulen mit zusätzlichem ^{1}H-Kanal als Basis der Registrierung verwendet (^{23}Na- und ^{17}O-MRT). Für ^{35}Cl-Experimente war ein zweifacher Spulenwechsel notwendig.*

Sequenz	TR/TE in ms	Θ in °	FOV in mm×mm×mm	Auflösung in $(mm)^3$	T_{Acq} in min	verwendete Spule
MPRAGE	3400/1,6	9	262×151×300	0,59	10:32	1Tx/ 24Rx-^{1}H
CISS	5,51/2,2	16	262×155×122	0,65	06:36	1Tx/ 24Rx-^{1}H
						1Tx/ 1Rx-^{1}H
3D-GRE	7,5/ 3,25	10	256×256×176	1,0	03:30	1Tx/ 1Rx-^{23}Na/^{1}H
						1Tx/ 1Rx-(^{17}O+^{1}H)

des *FMRIB Software Library* Arbeitspakets (FSL) [Jenkinson et al., 2002, 2001]. Dieser verwendete eine Registrierung mit sechs Freiheitsgeraden (3 Rot., 3 Trans., engl. *rigid body*). Um den Informationsverlust der ^{1}H-Daten durch Herabskalierung zu minimieren, wurden interpoliert rekonstruierte X-Kerndaten (*zero-filling*, vgl. Abschnitt 3.2.4) als Grundlage der Registrierung verwendet. Die beschriebene Registrierungsmodalität (^{1}H-Daten auf X-Kerndaten) ist notwendig, da der Prozess der Registrierung einen nicht nachvollziehbaren Einfluss (Rotation, Interpolation) auf die vorliegende PSF hat. Für den PVC-Algorithmus ist die Kenntnis der exakten PSF für eine vollständige Korrektur hingegen entscheidend. Die 3D-GRE-Daten verfügen durch die Messung im selben experimentellen Aufbau der jeweiligen X-Kern-Messung über zusätzliche strukturelle Informationen (bspw. Referenzröhrchen), die die Qualität der Registrierung verbessern.

3.4.2.3 Segmentierung gemessener Daten

Wie im vorangegangenen Abschnitt (vgl. Abschnitt 3.4.2.1) erwähnt, wurde für die Segmentierung der Phantomdaten die Informationen der 3D-GRE-Sequenz genutzt. Die Segmentierung der Konzentrationsröhrchen aus registrierten Daten erfolgte hierbei manuell mit Hilfe des *Medical Interaction Toolkits* (MITK) [Nolden et al., 2013; Wolf et al., 2005].

Bei *In-vivo*-Daten wurde eine andere Vorgehensweise benutzt. Die T_1-gewichteten MPRAGE-Daten des menschlichen Gehirns wurden verwendet um drei Gewebekompartimente zu erstellen: GM, WM sowie zwei Kompartimente des CSF. Hier wurde zwischen dem inneren CSF (CSF_i, Ventrikel) und dem äußeren CSF (CSF_o, sulci) unterschieden. Beispiele dieser strukturellen anatomische Masken sind in Abbildung 3.15 dargestellt. Weitere Strukturen wie die Basalganglien oder Thalami wurden nicht separat betrachtet, sondern dem GM- bzw. WM-Kompartiment zugeordnet. Der Hirnstamm und das Kleinhirn wurden nicht berücksichtigt. Für die Abgrenzung zwischen Hirngewebe und Schädelstrukturen wurde der zusätzliche Kontrast der CISS-Daten ausgenutzt. Die T_2/T_1-Wichtung hebt Flüssigkeiten hervor und verbessert so die Separierung von CSF und Schädelknochen. Der von den Schädelstrukturen bereinigte MPRAGE-Datensatz wurde anschließend mit Hilfe des Algorithmus zur anatomischen Segmentierung (*FAST* (FMRIB's Automated Segmentation Tool) [Zhang et al., 2001]), in binäre

Masken der vier zuvor genannten Volumina geteilt. Die Segmentierung von Referenzröhrchen wurde ebenfalls manuell unter Verwendung des MITK bewerkstelligt. Hierfür wurden bei allen Anwendungen die 3D-GRE-Daten genutzt.

Bei der Anwendung des PVC-Algorithmus für die Auswertung möglicher Patientenmessungen wurden Tumore, oder andere anatomische Abnormitäten manuell auf Grundlage von bereits vorhandenen klinischen Daten oder vorgestellten anatomischen Protokollen nach der Registrierung auf die X-Kerndaten segmentiert und in der Anwendung des PVC-Algorithmus als zusätzliches Volumen betrachtet. Die klinischen Protokolle beinhalteten u.a. kontrastmittelverstärkte T_1-gewichtete Datensätze mit einer räumlichen Auflösung von $(\Delta x)^3 = (1\,\mathrm{mm})^3$ oder T_2-gewichtete Turbo-Spin-Echo (TSE) -Sequenzen.

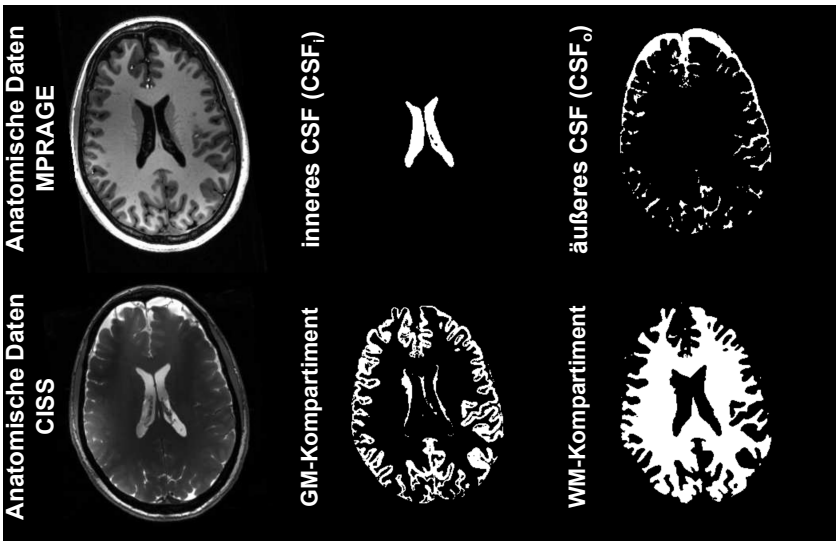

Abb. 3.15: *Verwendete anatomische Daten und Segmentierungsmasken einer In-vivo-Messung: Beispiel einer gewählten transversalen Schicht anatomischer Daten, die als Grundlage der Segmentierung dienen (T_1-gewichtete MPRAGE, T_2/T_1-gewichtete CISS). Die daraus gewonnenen Masken des CSF$_i$-, CSF$_o$-, GM- sowie WM-Kompartiments sind ebenfalls dargestellt.*

3.4.2.4 Segmentierung simulierter Daten

In Simulationen sind die Kanteninformationen der simulierten Strukturen bekannt. So werden in Phantomsimulationen die Masken der berücksichtigten Konzentrationsröhrchen künstlich erzeugt. Deren Position und Größe wurde als geometrische Struktur modelliert und über die *MATLAB phantom*-Funktion die jeweilige binäre Maske des Röhrchens erzeugt. Ein Vergleich mit einer manuellen Segmentierung ergab vergleichbare strukturelle Masken und deswegen wurde die manuelle Segmentierung im weiteren Verlauf nicht mehr angewendet.

Die dynamische Simulation anatomischer Strukturen verarbeitet künstliche ^{1}H-Datensätze aus der *brainweb*-Datenbank. Diese stellt ebenfalls passende binäre Masken des GM-, WM- und CSF-Kompartiments zur Verfügung, die in den Untersuchungen der simulierten anatomischen Datensätze Verwendung fanden. Die bereitgestellten Masken wurden für die Anwendung der PVC an rekonstruierten, simulierten Daten auf das passende FOV bzw. Matrixgröße skaliert.

3.5 Iterative volumenbasierte PVC zur Bestimmung von T_2^*

Die im vorangegangen Abschnitt beschriebene volumenbasierte PVC-Methode (GTM Algorithmus, vgl. Abschnitt 3.4.1) berücksichtigt für die Korrektur i. d. R zuvor bestimmte T_2^* Zeiten zur vollständigen Simulation der PSF. Bei extrem schnell relaxierenden Atomkernen (z.B. ^{23}Na, ^{35}Cl und ^{17}O) beeinflussen die Relaxationscharakteristiken die Korrektureigenschaften in erhöhtem Maße. In Anwendungsbereichen, bei denen die T_2^*-Werte gar nicht oder nur teilweise bekannt sind, müssen diese zuverlässig bestimmt werden können. Werden Strukturen untersucht, die bei einem geringen räumlichen Abstand zueinander deutlich unterschiedliche Relaxationseigenschaften aufweisen (bspw. GM und CSF), werden Messungen zur Bestimmung der Relaxation stark durch PVE beeinflusst. Signalanteile des Kompartiments mit langsamen Zerfall bewirken ein verändertes Signalverhalten des schneller zerfallenden Kompartiments; es kommt zu einer Überschätzung der T_2^*-Zeit des Letzteren.

Um eine verbesserte T_2^*-Bestimmung zu ermöglichen, wurde ein iterativer volumenbasierter PVC-Algorithmus entwickelt und implementiert. Eine Illustration des zugrundeliegenden Arbeitsflusses ist in Abbildung 3.16 dargestellt. Im ersten Schritt erfolgt für alle aufgenommenen Datensätze (i. d. R. 10–32 TEs) eine Korrektur von B_1-Inhomogenitäten. Anschließend wird der Datensatz einer einzelnen Echozeit (TE-Datensatz) und die zugehörigen binären Masken anatomischer Strukturen, gewonnen aus der Segmentierung von ^{1}H-Daten (vgl. Abschnitt 3.4.2), an den iterativen Algorithmus weitergegeben. Für jeden dieser Datensätze wird die PSF neu berechnet, da sich aufgrund unterschiedlicher TE-Zeiten auch ein anderer PVE-Fehler bzw. PSF ergibt. Der erste Iterationsschritt wendet den PVC-Algorithmus ohne jegliche T_2^*-Annahme an ($T_{2,0}^*$). Die daraus resultierenden korrigierten Daten werden genutzt um eine erste Abschätzung der Relaxationszeiten in den einzelnen Kompartimenten über einen *Least-Square*-Fit des zugrundeliegenden Relaxationsmodells zu gewinnen ($T_{2,1}^*$). Im zweiten Iterationsschritt wird $T_{2,1}^*$ im PVC-Algorithmus verwendet. Die daraus resultierende Abschätzung der Relaxationszeit ($T_{2,2}^*$) wird wiederum an den nächsten Iterationsschritt (Schritt 3) weitergegeben. Dieser Ablauf wird solange wiederholt, bis die Änderung der so bestimmten Relaxationszeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Iterationsschritten ($\mid T_{2,n-1}^* - T_{2,n}^* \mid$) einen zuvor gesetzten Schwellwert unterschreitet (Abbruchkriterium).

3.5.1 Relaxationsmodelle und Fitvorgänge

Der iterative Algorithmus kann für alle Kerne angewendet werden und unterscheidet sich dabei nur in der Simulation der PSF, sowie dem zugrundeliegenden Relaxationsmodell (Fitmodell) des jeweiligen Kompartiments. Die in dieser Arbeit betrachteten Kerne (^{23}Na, ^{35}Cl und ^{17}O) und Kompartimente (Gewebe, Modelllösungen, vgl. Abschnitt 3.1.4) weisen sowohl mono- als auch bi-exponentielle Relaxationseigenschaften auf.

Ein mono-exponentielles Modell wurde für alle Daten der ^{17}O-MRT sowie für Daten der ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT des 0 %-Agar Kompartiments verwendet. Vorangegangene Untersuchungen in der *In-vivo*-^{17}O-MRT zeigten, dass das transversale Signalverhalten trotz Quadrupoleigenschaften mit einer Monoexponentialfunktion beschrieben werden kann [Zhu et al., 2001]. Folgendes mono-exponentielle Modell

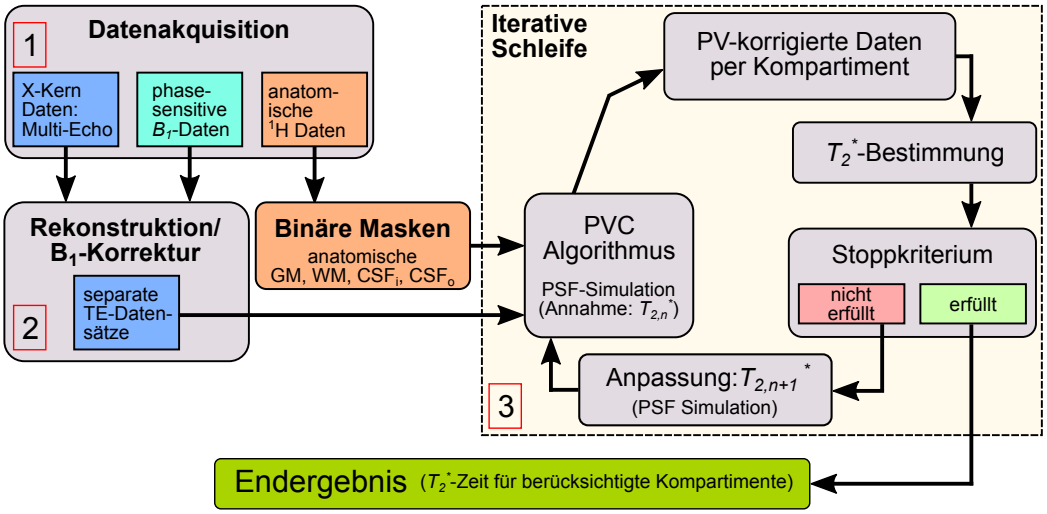

Abb. 3.16: *Schematischer Arbeitsfluss der iterativen volumenbasierten PVC zur T_2^*-Bestimmung. Die akquirierten Daten (**1**) werden nach der Rekonstruktion bzw. Segmentierung (**2**) der iterativen Schleife übergeben (**3**). Dort werden die Signalintensitäten mit dem volumenbasierten PVC-Algorithmus korrigiert und über einen Least-Square-Fit des zugrundeliegenden Relaxationsmodells die jeweilige T_2^*-Zeit bestimmt.*

$$C_{\text{Relax,mono}}(t) = M_0 \, e^{-\frac{t}{T_2^*}} \tag{3.17}$$

wurde zur Simulation der PSF und

$$C_{\text{mono,fit}}(t) = \sqrt{M_0^2 \left(e^{-\frac{t}{T_2^*}}\right)^2 + N^2} \tag{3.18}$$

als Fitfunktion verwendet. In beiden Fällen steht M_0 für die Anfangsmagnetisierung nach der Anregung, T_2^* bezeichnet die effektive transversale Relaxationszeit, N repräsentiert das Signalrauschen des Datensatzes und t bezeichnet die Zeit.

In der Betrachtung von Hirngewebekompartimenten (GM, WM) und Lösungen mit $>0\,\%$-Agar in der ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT wurde ein bi-exponentielles Modell für die PSF verwendet [Rooney et al., 1991]:

$$C_{\text{Relax,biexp}}(t) = M_0 \left(F_s \, e^{-\frac{t}{T_{2s}^*}} + (1 - F_s) \, e^{-\frac{t}{T_{2l}^*}} \right), \tag{3.19}$$

wobei T_{2s}^* und T_{2l}^* die kurze bzw. lange Komponente der effektiven transversalen Relaxation ist. Die Variable F_s repräsentiert das Verhältnis der langen zur kurzen Komponente. Quadrierte Daten wurden mit

$$C_{\text{biexp,fit}}(t) = \sqrt{M_0^2 \left(F_s \, e^{-\frac{t}{T_{2s}^*}} + (1 - F_s) \, e^{-\frac{t}{T_{2l}^*}} \right)^2 + N^2} \tag{3.20}$$

gefittet. Die Modellierung des bi-exponentiellen Zerfalls erfolgte für alle Untersuchungen in dieser Arbeit, wie in der Relaxationstheorie der Spin 3/2-Kerne ($I = \frac{3}{2}$) beschrieben, mit F_s=0,6 [Hubbard, 1970].

3.5.2 Zusätzliche Segmentierungsansätze

In der Anwendung und Validierung des iterativen PVC-Algorithmus kamen für Phantommessungen zusätzliche Segmentierungsansätze zum Einsatz. Als Vergleich zur zuvor beschriebenen vollständigen Berücksichtigung der strukturellen Informationen (vollständige Segmentierungsmaske, vgl. Abschnitt 3.4.2) wurden ebenfalls verkleinerte Masken verwendet. Diese berücksichtigen nur Bereiche außerhalb von Kantengrenzen und werden als sogenannte erodierte Masken bezeichnet. Dieser Ansatz repräsentiert die zuvor gängige Vorgehensweise zur Bestimmung von Relaxationszeiten in der Bildgebung von X-Kernen. Ein Beispiel für erodierte Masken bei Phantomdaten ist in Abbildung 3.17 gezeigt. In der *In-vivo*-Anwendung wurde aufgrund der zum Teil kleinen Strukturen (z.B. CSF_o) auf diese Art der Segmentierung verzichtet.

Tab. 3.3: *Verwendete Sequenzparameter der DA-3D-RAD-Sequenz (vgl. Abschnitt 3.2) der ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT-Messungen für die Bestimmung von T_2^*-Zeiten; akquiriert mit mehreren Echos. Protokolle zur Korrektur von B_1-Inhomogenitäten sind ebenfalls aufgelistet. Für alle Protokolle sind TR, TE, die Anzahl der Projektionen sowie die radialen Auslesepunkte aufgelistet. Zusätzliche Parameter sind die Auslesezeit T_{RO}, die Pulslänge T_P, die FWHM der berechneten PSF, sowie die gesamte Akquisitionszeit T_{Acq}. Die Echozeiten der jeweiligen Akquisitionen (Multiecho bei ^{23}Na-, ^{35}Cl-MRT) sind ebenfalls aufgelistet.*

Atomkern	TR in ms/Θ/Proj.	TE in ms (Echos)	Rad. Auslesepunkte	T_{RO}/ T_P in ms	FWHM der PSF in Pixel	T_{Acq} in min
Sequenzparamter der Phantomstudie						
^{23}Na	250/90°/4000	0,35-85 (32)†	256	5,0/ 0,6	2,04	66:39
^{35}Cl	45/90°/6000	0,6-35 (24)‡	128	5,0/ 0,6	2,33	36:00
^{17}O	30/90°/8000	0,56-10 (10)*	128	5,6/ 1,0	2,44	40:00
In-vivo-Sequenzparamter						
^{23}Na	110/90°/4000	0,35-65 (30)^{†,2}	256	5,0/ 0,6	2,07	36:39
^{17}O	45/ 90°/7500	0,56-8 (7)^{*,2}	128	5,6/ 1,0	2,30	39:22
^{35}Cl	55/90°/6000	0,6-35 (24)^{‡,2}	128	5,0/ 0,6	2,20	44:00
Sequenzparamter der B_1-Korrektur						
^{23}Na (B_1)	150/90°/3200	0,55	256	10,0/ 2,0	-	08:00
^{17}O (B_1)	75/75°/5000	0,56	128	5,6/ 2,0	-	06:10
^{35}Cl (B_1)	150/90°/3000	0,6	128	5,0/ 2,0	-	07:45

†: TE = [**0,35, 6,5, 14, 21, 28, 35, 45, 55**; 0,5, 10, 18, 25, 32, 40, 50, 70; **1,5, 8, 16, 23, 30, 38, 47, 100**; 3, 12, 19, 26, 33, 42, 49, 85]
*: TE = [**0,56**; 1; **1,5**; 2; **2,5**; 4; **5**; 6; **7**; 10]
‡: TE = [**0,6, 7,2, 16**; 0,9, 8, 18; **1,2, 8,5, 20**; 1,6, 9, 22; **1,8, 10, 24**; 2,5, 11, 26; **3,50, 13, 28**; 5,5, 14, 35]

†, 2: TE = [**0,35, 6,5, 14, 21, 30**; 1,0, 7,5, 15, 23, 35; **1,5, 8,5, 16, 25, 40**; 2,5, 9,5, 17, 27, 45; **3,5, 11, 18, 28, 55**; 5, 12, 20, 29, 65]
*,2: TE = [**0,56**; 1; **1,56**; 2,5; **3,5**; 6; **8**]
‡, 2: TE = [**0,6, 7,2, 16**; 0,9, 8, 18; **1,2, 8,5, 20**; 1,6, 9, 22; **1,8, 10, 24**; 2,5, 11, 26; **3,5, 13, 28**; 5,5, 14, 35]

3.5.3 Verwendete Protokolle

Für die Anwendung des iterativen PVC-Algorithmus zur T_2^*-Bestimmung wurden für die Datenakquisition bei der ^{23}Na-, ^{35}Cl- sowie ^{17}O-MRT unterschiedliche Protokolle verwendet. In Phantom- und *In-vivo*-Untersuchungen kam u.a. eine Multiechoversion der DA-3D-DAD Sequenz (vgl. Abschnitt 3.2.1.1) zum Einsatz. Ebenfalls wurden Messungen zur Erstellung von B_1^+-Karten mit Hilfe der phasensensitiven Methode durchgeführt [Morrell, 2008]. Ein Überblick der Sequenzparameter für alle gemessenen Atomkerne findet sich in Tabelle 3.3. Dort sind Sequenzprotokolle für Phantom- und *In-vivo*-Messungen (vgl. Abschnitt 4.3), sowie für B_1-Kartierungssequenzen aufgelistet.

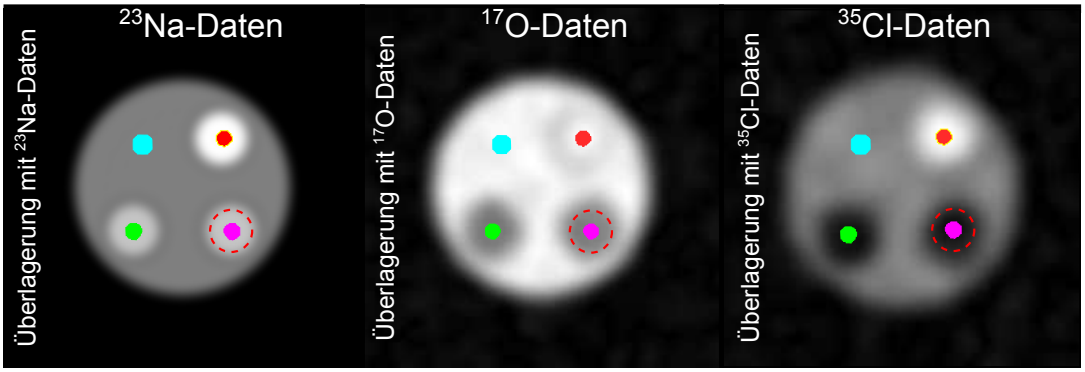

Abb. 3.17: *Verwendete erodierte Masken für alle verwendeten Kompartimente in Phantommessungen der ^{23}Na-, ^{35}Cl- sowie ^{17}O-MRT des Relaxationsphantoms (vgl. Abschnitt 3.1.4.1). Die drei kleineren Konzentrationsröhrchen des Phantoms sind gut erkennbar. Befüllung mit 5 %-Agar bzw. 0 %-Agar verändern die Relaxationseigenschaften der jeweiligen Kompartimente. Die vollständige Segmentierungsmaske eines Referenzröhrchens ist im Vergleich angedeutet (rote, gestrichelte Markierung).*

3.5.4 Einfluss von Suszeptibilitätseffekten auf die Relaxationseigenschaften

Die Bestimmung der T_2^*-Relaxationseigenschaften in Strukturen des Gehirns kann –abhängig von den physikalischen Eigenschaften des berücksichtigten Kerns– sensitiv für lokale B_0-Inhomogenitäten sein. Bei sehr hohen Feldstärken ($B_0 \geq 7\,\mathrm{T}$) führen Gewebeübergänge zu stärker inhomogenen Verteilungen des statischen Magnetfeldes, als bei niedrigeren Feldstärken (z.B. $B_0 = 3\,\mathrm{T}$). Diese B_0-Variation führt zu einer zusätzlichen Dephasierung und Verkürzung der T_2^*-Zeit.

Besonders im Fall des zuvor beschriebenen $\mathrm{CSF_o}$-Kompartiments (vgl. Abschnitt 3.4.2) können die T_2^*-Werte im Vergleich zum $\mathrm{CSF_i}$-Kompartiment aufgrund von lokalen B_0-Änderungen stärker variieren. Zur Abschätzung der Diskrepanz zwischen den T_2^*-Zeiten des $\mathrm{CSF_o}$- bzw. $\mathrm{CSF_i}$-Kompartiments in der Bildgebung von ^{23}Na, ^{35}Cl und ^{17}O wurde ein vereinfachtes Modell in *MATLAB* implementiert. Hierfür wurde ein isoliertes Bildgebungsvoxel B_v der Größe $s_{x,y,z}$ mit idealem mono-exponentiellem T_2-Zerfall betrachtet. Zusätzlich wird B_v in n Subvoxel pro Dimension aufgeteilt. In einem inhomogenen Magnetfeld $B_0(\boldsymbol{r})$ wird dem Magnetisierungsvektor $M_{\mathrm{sub},i}(\boldsymbol{r}, t)$ an Subvoxelposition $\boldsymbol{r}$ und gegebener Zeit t eine zusätzliche Phase $\Phi_\mathrm{I}(\boldsymbol{r}, t) = \gamma \Delta B_0(\boldsymbol{r})\, t$ aufgeprägt:

$$M_{\text{sub},i}\left(r,t\right) = \; M_{\text{sub},i}\left(r,0\right) \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} e^{-i\Phi_I(r,t)}. \tag{3.21}$$

Hier bezeichnet γ das gyromagnetische Verhältnis des betrachteten Atomkerns. Wird die Magnetisierung aller $M_{\text{sub},i}\left(\boldsymbol{r},t\right)$ aufaddiert, erhält man das gesamte Signal im Bildgebungsvoxel B_v. Die Funktion:

$$\Delta B_0\left(r\right) = G_x r_x + G_y r_y + G_z r_z \tag{3.22}$$

beschreibt eine einfache statische Feldinhomogenität, wobei G_x, G_y und G_z die B_0-Gradienten in der x-, y- bzw. z-Dimension sind. Die Stärke des jeweiligen Inhomogenitätsgradienten wurde für alle Simulationen für die entsprechende Feldstärke nach Yang et al. [Yang et al., 2010] gewählt. Die Ergebnisse werden in Kapitel 4.3.4 vorgestellt.

3.6 Aufbau eines Inhalationssystems

Zur Messung des lokalisierten $CMRO_2$-Werts wird dem Probanden eine bestimmte Menge an $^{17}O_2$-Gas (Gasbolus) verabreicht um den in Abschnitt 2.4.3 beschriebenen Anreicherungseffekt von metabolisiertem $H_2{}^{17}O$ zu detektieren. Der Bolus wird im Laufe eines Inhalationsexperiments über ein Atemsystem appliziert. Durch das starke Magnetfeld und den begrenzten Raum innerhalb des Tomographen ergeben sich besondere Anforderungen für ein ^{17}O-Inhalationssystem. Zunächst soll es die in Abschnitt 2.4.4 skizzierten Atemphasen ermöglichen bei denen entweder Raumluft oder $^{17}O_2$-Gas vom Probanden geatmet wird. Zusätzlich muss die Apparatur aus MR-kompatiblen Werkstoffen bestehen und über ein geringes Totvolumen verfügen, um das kostspielige $^{17}O_2$-Gas möglichst effektiv zu nutzen. Das Inhalationssystem wird nahe am Probanden positioniert und muss mitsamt der Spule in der Bohrung des Tomographen Platz finden. Der Atemwiderstand sollte möglichst klein und das System von außen steuerbar sein.

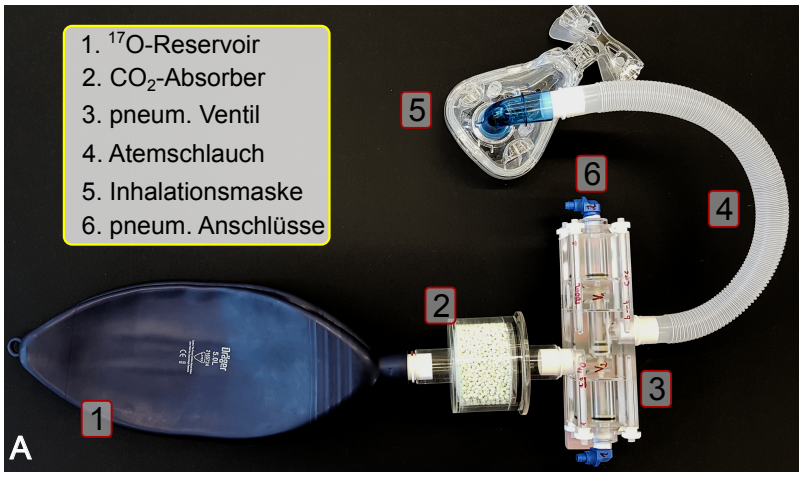

Abb. 3.18: *Das MR-kompatible Atemsystem mit geschlossenem ^{17}O-Atemkreislauf. Das Reservoir (**1**) ist über Konnektoren und einem Atemkalkbehälter zur CO_2-Absorption (**2**) mit einem pneumatischen Ventil (**3**) verbunden. Der Proband atmet über einen Beatmungsschlauch (**4**) und eine unbelüftete Atemmaske (**5**) durch das Atemsystem. Über die pneumatischen Anschlüsse (**6**) kann das Ventil gesteuert werden.*

3.6.1 Verwendetes Atemsystem

Für alle Inhalationsexperimente wurde ein geschlossenes Atemsystem verwendet. Im Gegensatz zum *re-breathing* Ansatz [Hoffmann et al., 2011a] wird die gesamte Gasmenge vor Beginn des Experiments in ein geschlossenes System gefüllt. Die Atmung des Probanden erfolgt während der zweiten Atemphase der Untersuchung (Inhalationsphase (vgl. Abschnitt 2.4.4)) in einem Kreislauf mit gegenüber der natürlichen Häufigkeit erhöhter $^{17}O_2$-Anreicherung. Ein speziell angefertigtes pneumatisches Ventil (vgl. Abschnitt 3.6.2), dessen Steuerelement im Bedienraum des Magnetresonanztomographs positioniert wird, ermöglicht es, zwischen den verschiedenen Atemphasen zu wechseln. So können die drei Hauptphasen des Experiments realisiert werden. Eine detaillierte Beschreibung der Inhalationsprozedur geschieht im folgenden Abschnitt (vgl. Abschnitt 3.7).

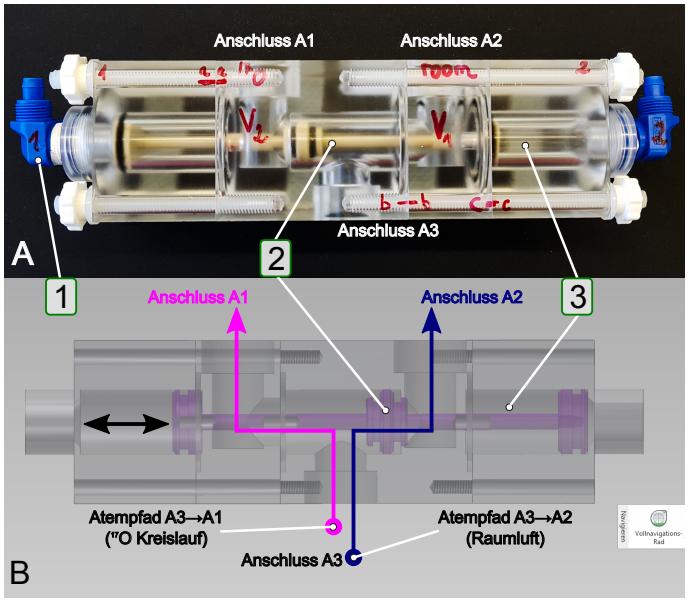

Abb. 3.19: *Detailansicht des verwendeten pneumatischen Ventils (**A**) und Konstruktionszeichnung mit eingezeichneten Atempfaden (**B**). In beiden Teilabbildungen sind die Anschlüssen A1-A3 markiert. An den pneumatischen Anschlüssen (**1**) wird das Arbeitsgas mit Überdruck in die Kolbenkammer (**3**) geleitet. Der Hub des Arbeitskolbens (**2**) dichtet einen der beiden Atempfade luftdicht ab. Atempfad A3 → A1 verbindet das ^{17}O-Reservoir mit dem Probanden und Atempfad A3 → A2 wird während der Raumluftatmung genutzt.*

Das gesamte System besteht aus kommerziell erhältlichen Schläuchen und Verbindungsstücken (Intersurgical, Wokingham, Berkshire, UK), wie sie in der klinischen Routine Verwendung finden. Das Gasreservoir bildet ein 5 L fassender Atemballon (Dräger, Lübeck, Deutschland), der über einen CO_2-Absorber (LoFloSorb, Intersurgical, Wokingham, Berkshire, UK) den geschlossenen Atempfad bildet. Eine Abbildung des verwendeten Inhalationssystems ist in Abbildung 3.18 gezeigt.

Der Aufbau wird mit Blickrichtung entlang der z-Achse des Tomographen hinter dem Probanden und der Spule am Positioniertisch befestigt. Die Verbindung zwischen Ventil und Proband bildet eine unbelüftete Atemmaske ohne Luftauslassöffnung (ResMed Germany Inc., Martinsried, Deutschland).

3.6.2 Pneumatisches Ventil

Das pneumatische Ventil verfügt über drei Anschlüsse, die es ermöglichen, den Atempfad des Probanden während der Messung entweder auf den ^{17}O-Kreislauf (Anschluss 1, A1) oder auf Raumluftatmung zu schalten (Anschluss 2, A2). Die Verbindung mit der Atemmaske des Probanden erfolgt über einen flexiblen Beatmungsschlauch (Spiralschlauch), der mit Anschluss 3 (A3) verbunden ist (s. Abbildung 3.19). Das Ventil ist als Teil des Aufbaus innerhalb der Bohrung des Magnetresonanztomographen angebracht und vollständig aus PMMA bzw. Polyetheretherketon (PEEK) gefertigt. Die Funktionsweise ist wie folgt: ein Arbeitskolben wird durch einen Überdruck von 3-5 bar innerhalb des Ventilgehäuses verschoben und schließt somit den Atempfad zwischen A3 zu A1 bzw. A3 zu A1 luftdicht ab. Die Atmung kann dann nur

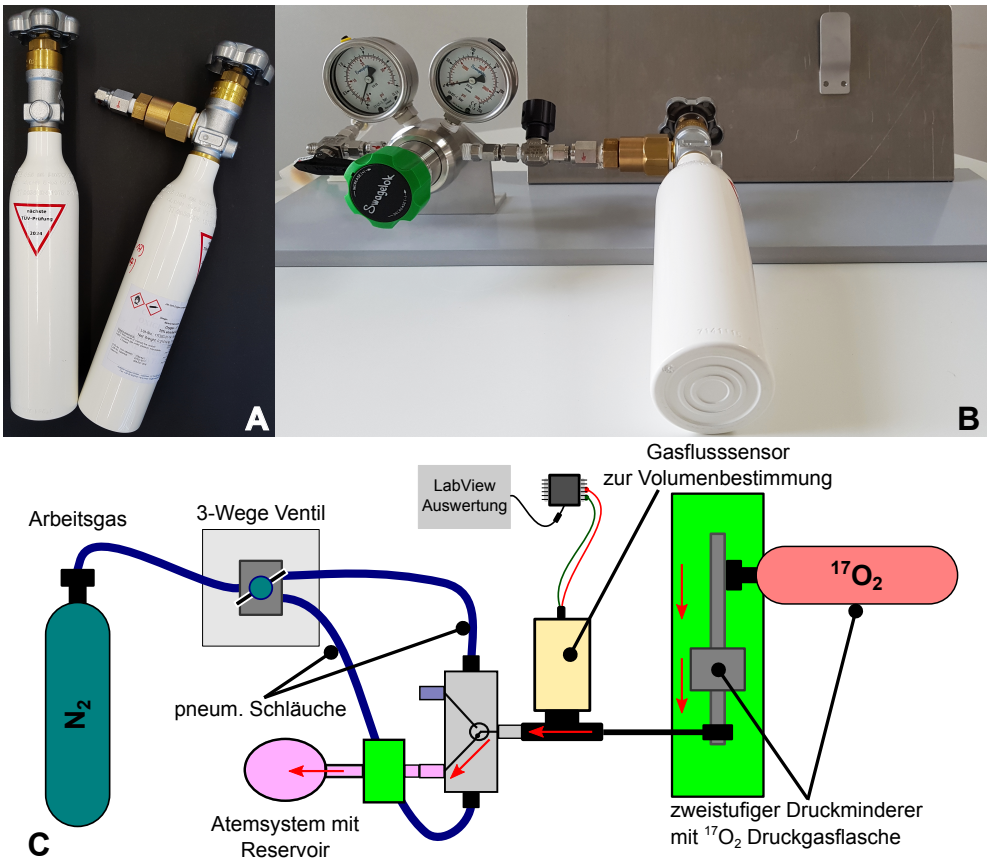

Abb. 3.20: *Das System zum Befüllen des Atemreservoirs mit $^{17}O_2$-Gas. Die verwendeten ^{17}O-Druckluftflaschen (**A**) werden über einen zweistufigen Druckminderer (**B**) angeschlossen. Das $^{17}O_2$-Gas kann über die Abfüllvorrichtung (Schema in (**C**)) in das Reservoir geleitet werden: das Gas wird aus dem Druckminderer durch den Gasflusssensor (Volumenkontrolle) und den geöffneten Pfad $A3 \rightarrow A1$ in den Atemballon (Reservoir) geleitet. Das pneumatische Ventil ist dabei über ein 3-Wege-Ventil mit dem Arbeitsgas verbunden. Der Pfad des $^{17}O_2$-Gases ist mit roten Richtungspfeilen angedeutet. Nach der Befüllung wird das Reservoir über das pneumatische Ventil verschlossen und das Atemsystem für das Experiment im Tomographenraum positioniert.*

über den jeweils anderen Pfad erfolgen. Die Kolbenkammern sind dabei von der Atembohrung getrennt und über Druckluftschläuche (Festo AG & Co. KG, Esslingen, Deutschland) mit dem Steuerelement (3-Wege-Ventil, Festo AG & Co. KG, Esslingen, Deutschland) und einer Druckluftquelle (außerhalb des Magentraums) verbunden. Als Arbeitsgas wurde medizinischer Stickstoff (N_2, 5.0) verwendet.

3.6.2.1 Befüllung und Gasflussmessung

Das $^{17}O_2$-Gas wird in Druckluftflaschen (Luxfer Gas Cylinders, Nottingham, UK) mit Eigenvolumen von 0,4 L und ca. 10-15 bar Überdruck geliefert. Über einen zweistufigen Druckminderer (Swagelok, Solon, Ohio, USA) und das pneumatische Ventil wird das Gas vor dem Experiment in das offene ^{17}O-Atemreservoir abgefüllt. Die Kontrolle der Gasmenge erfolgt über einen Luftmassensensor (AWM 720P1, Honeywell, Morristown, New Jersey, USA). Eine schematische Darstellung der Abfüllvorrichtung ist in Abbildung 3.20 dargestellt. Der Sensor wird über eine externe Stromquelle gespeist (Lithium-Polymer-Akkumulator, 11,1 V) und liefert abhängig vom anliegenden Gasfluss eine messbare Ausgangsspannung. Im für die Anwendung dieser Arbeit interessanten Bereich[3] bis 25 SLPM (engl. *standard liters per minute*) besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Spannung und momentanem Fluss. Die Auslese und Verarbeitung des Ausgangssignals geschieht über ein *LabView* (National Instruments, Austin, Texas, USA) -Skript welches über Integration des errechneten Flusses eine Echtzeitbestimmung des Volumens erlaubt (s. Abbildung 3.21). Die Kalibrationskurve des Sensors wurde dem Datenblatt des Herstellers entnommen.

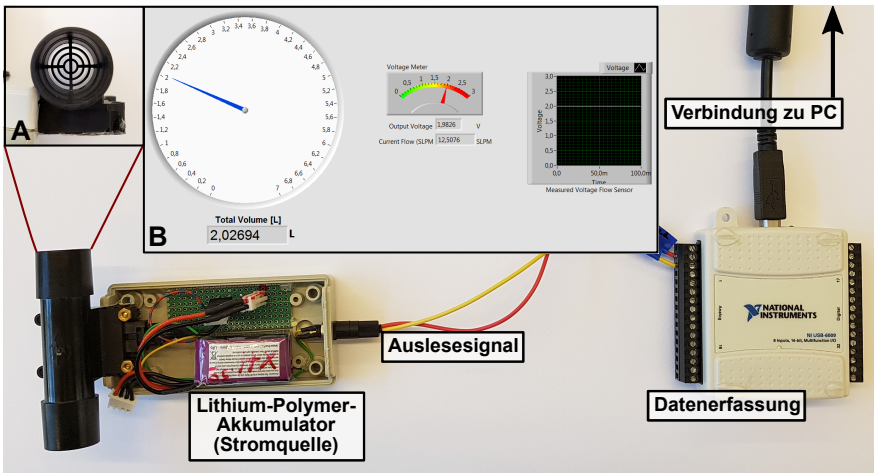

Abb. 3.21: *Darstellung der verwendeten Gasflussmesseinheit. Der Luftmassensensor (Detailansicht in (**A**)) ist mit einer externen Stromquelle (links) verbunden und liefert ein Ausgangssignal, das über ein USB-basiertes Datenerfassungsgerät (NI USB-6009, National Instruments, Austin, Texas, USA) mit einem PC verbunden ist. Dort erfolgt die Verarbeitung des Signals und eine Echtzeit-Volumenbestimmung. Die Bedienoberfläche des LabView-Skripts ist in (**B**) zu sehen.*

[3] I.d.R. liefern Druckminderer für medizinische Anwendungen Flüsse von 12-15 SLPM.

3.7 Inhalationsexperiment

Der Ablauf eines Inhalationsexperiments richtet sich nach dem metabolischen 3-Phasenmodell [Atkinson et al., 2010] (vgl. Abschnitt 2.4.4) und teilt sich in drei Abschnitte (*Baseline*-, Inhalation- sowie Abklingphase). Während allen Phasen werden kontinuierlich MRT-Daten akquiriert. Aus dem Signalverlauf lässt sich anschließend der funktionelle $CMRO_2$-Wert berechnen. Das Experiment wurde an gesunden Probanden sowie in leicht abgeänderter Form an Patienten angewendet.

3.7.1 Durchführung

Die Aufnahme der Daten erfolgte mit der bereits vorgestellten 1Tx/ 1Rx-(^{17}O+^{1}H)-Kopfspule unter Verwendung der DA-3D-RAD-Sequenz. Der Proband wurde mit dem befüllten Atemsystem (vgl. Abschnitt 3.6) im Tomograph positioniert und Sensoren zur Überwachung der Vitalfunktion angebracht (Puls, Atmung). Eine Abbildung sowie eine schematische Zeichnung des experimentellen Aufbaus einer Probandenmessung sind in Abbildung 3.22 zufinden. Die Positionierung des Atemsystems im MRT erfolgte hinter dem Probanden (vgl. Abschnitt 3.6). Referenzröhrchen zur Quantifizierung des c_W-Wertes wurden innerhalb des Spulenvolumens angebracht.

3.7.1.1 Inhalationsprozedur

Während des Experiments wird entsprechend der gewählten Atemphasen zwischen Raumluft und mit ^{17}O angereicherter Atemluft gewechselt. Die Atemphasen und der experimentelle Ablauf eines Inhalationsexperiments gliedern sich in folgende Abschnitte:

1) *Baseline*-Phase ($t_1 = 10{:}00$ min): erste Atemphase des Experiments mit festgelegter Länge t_1, Atempfad (A3 $\rightarrow$ A1) lässt den Probanden Raumluft (^{17}O natürliche Häufigkeit) atmen. Der erwartete c_W-Wert entspricht der natürlichen $H_2{}^{17}O$-Konzentration (bei ausreichendem zeitlichem Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Inhalationsexperimenten). Am Ende der Baselinephase erfolgt die Atemsynchronisation des Probanden.

2) Inhalationsphase (t_2: variabel): zweite Atemphase des Experiments mit variabler Länge, Atempfad lässt den Probanden im geschlossenen Atemkreislauf (A3 $\rightarrow$ A2) atmen, Beginn der Inhalationsphase im exhalierten Zustand. Die ^{17}O-Konzentration liegt über der natürlichen Häufigkeit (Anreicherungsgrad der Atemluft mit $^{17}O_2$ wird über den Parameter α angegeben). Die Konzentration von $H_2{}^{17}O$ im Gewebe nimmt gemäß dem metabolischen Modell zu. Das bereitgestellte Volumen an $^{17}O_2$-Gas bestimmt die Länge t_2. Die Atemluft wird zur Verlängerung der Inhalationsphase durch einen Behälter mit Atemkalk ((LoFloSorb, Intersurgical, Wokingham, Berkshire, UK) geleitet (CO_2-Absorber). Der Proband signalisiert dem Experimentator, wenn das Reservoir aufgebraucht ist. Der Wechsel zum Atempfad A3 $\rightarrow$ A1 (Raumluft) beendet damit die Inhalationsphase.

3) Abklingphase (t_3: $T_{Acq} - t_2$): dritte Atemphase des Experiments mit variabler Länge t_3, die abhängig von t_2 und Gesamtlänge des Experiments T_{Acq} ist. Der Proband atmet ausschließlich Raumluft (A3 $\rightarrow$ A2). Die $H_2{}^{17}O$-Konzentration im Gewebe fällt gemäß dem metabolischen Modell ab. Nach der zuvor festgelegten Zeit T_{Acq} endet die Abklingphase und das Inhalationsexperiment.

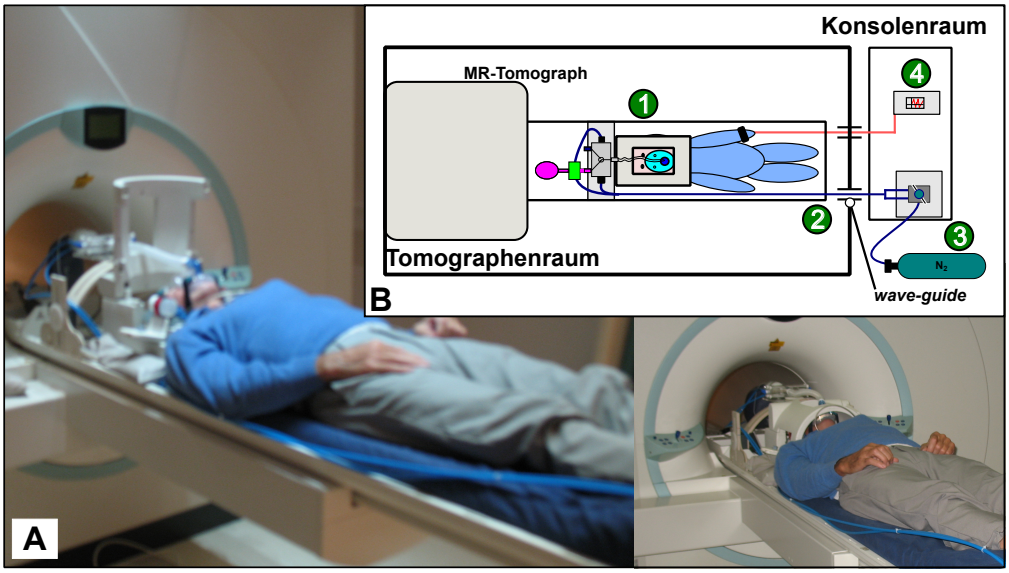

Abb. 3.22: *Aufbau des Inhalationsexperiments: Positionierung des Inhalationssystems mit Probanden im MR-Tomographen (**A**) und Schema des Aufbaus (**B**). Der Proband ist auf der Patientenliege positioniert und über eine Maske mit dem hinter ihm gelegenem Inhalationssystem verbunden (**1**). Über Verbindungsschläuche (**2**) ist das pneumatische Ventil an die Ventilsteuerung (**3**) angeschlossen. Dieses besteht aus einem 3-Wege-Ventil, das das Arbeitsgas (N_2) in die Kolbenkammern leitet. Die Steuerung befindet sich außerhalb des Tomographenraums im Konsolenraum des MRT. Während des gesamten Experiments werden die Vitalfunktionen des Probanden kontinuierlich überwacht (**4**).*

Für alle Inhalationsexperimente an Probanden wurde $T_{Acq} = 40{:}00\,\text{min}$ festgesetzt, in denen 3,8–4,0 ± 0,1 L $^{17}O_2$-Gas (NUKEM Isotopes Imaging GmbH, Alzenau, Germany) mit 70 %-iger Anreicherung verabreicht wurden. Vorhergehende Experimente mit medizinischem Sauerstoff ($^{16}O_2$) zeigten bei gleichem Aufbau und bereitgestellten $^{17}O_2$-Volumen im geschlossenen Atemsystem eine Inhalationsdauer von $t_2 = 09{:}00$–$12{:}00\,\text{min}$. Der Wechsel zwischen den Atemphasen wurde vom Experimentator außerhalb des Magnetraums über das pneumatische Ventil kontrolliert. Um einen reproduzierbaren physiologischen Zustand bei Beginn der ^{17}O-Inhalation sicherzustellen, wurde der Atemzyklus des Probanden kurz vor dem Wechsel der *Baseline*-Phase zur Inhalationsphase synchronisiert. Der Atempfad des geschlossenen Kreislaufs wurde für den Probanden im vollständig ausgeatmeten Zustand geöffnet, so dass kein zusätzliches Respirationsvolumen hinzugefügt wird. Der exhalierte Fall bietet dabei die höchste Reproduzierbarkeit der Atmung und verhindert gleichzeitig einen Überdruck im Atemsystem. Ein schematischer Überblick über alle Atemphasen und dem erwarteten Signalverlauf ist in Abbildung 3.23 aufgeführt.

3.7.1.2 Weitere Protokolle

Im Anschluss an das Inhalationsexperiment wurden zusätzlich Daten zur Flipwinkelkartierung (vgl. Abschnitt 3.2.3) und anatomische ^1H Daten zur Registrierung sowie Segmentierung akquiriert werden (vgl. Abschnitt 3.4.2). Damit ergibt sich eine Gesamtdauer der Datenaufnahme von ungefähr $T_{total} = 70{:}00\,\text{min}$.

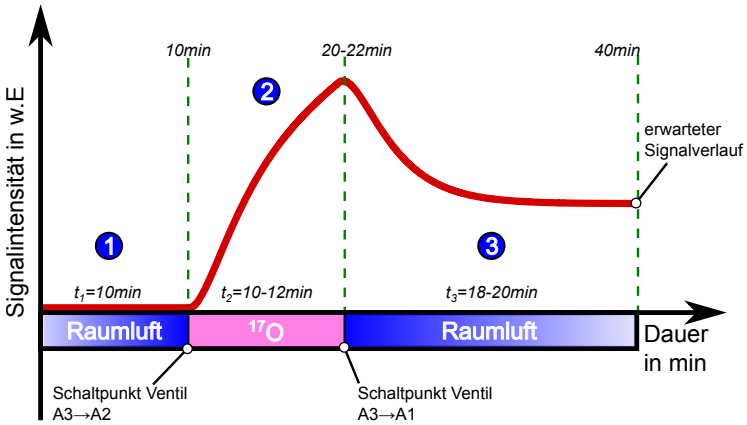

Abb. 3.23: *Schematische Darstellung des Inhalationsexperiments mit markierten Atemphasen und erwartetem Signalverlauf. Die Gesamtdauer des Experiments beträgt $T_{Acq} = 40{:}00\,\text{min}$ und besteht aus drei Phasen: Baseline-Phase (**1**), in der Raumluft geatmet wird, der Inhalationsphase (**2**) mit 10-12-minütiger Inhalation von $^{17}O_2$-Gas und der Abklingphase (**3**). Die Atemphasen werden über das pneumatische Ventil gesteuert; die Schaltpunkte sind im Diagramm markiert.*

3.7.2 Analyse des Aufbaus

Das Atemsystem und die Durchführung des Experiments legen wichtige Größen fest, die im metabolischen Modell (vgl. Abschnitt 2.4.4) Berücksichtigung finden und die Quantifizierung beeinflussen. Der tatsächliche Anreicherungsgrad α des eingeatmeten $^{17}O_2$-Gases wird während des Experiments durch das anatomische Totvolumen und das des Atemsystems bestimmt. Beide beinhalten vor Beginn der Inhalation bzw. vor der Befüllung des Reservoirs Raumluft (atmosphärische Zusammensetzung, 0,037 % Anteil an ^{17}O). Der anatomische Totraum der Atmung beträgt $V_{\text{ana}} = 150\,\text{ml} \pm 50\,\text{ml}$ [Schmidt et al., 2011], der des Inhalationssystems wird mit $V_{\text{inhal}} = 450\,\text{ml} \pm 50\,\text{ml}$ abgeschätzt. Hier wird neben den Konnektoren und Verbindungsschläuchen auch das Volumen der Atemmaske und des befüllten Atemkalkbehälters berücksichtigt. Mit einer anfänglichen Anreicherung α_{ini} des verwendeten $^{17}O_2$-Gases von $\alpha_{\text{ini}} = 0{,}7$ sowie den beschriebenen Toträumen ergibt sich $\alpha = 0{,}60 \pm 0{,}03$.

Ein weiterer Parameter für die Quantifizierung des $CMRO_2$-Wertes ist die funktionelle Austauschrate ρ des Blutsauerstoffs, der für alle Experimente mit $\rho = 0{,}75\,\text{min}^{-1}$ [Atkinson et al., 2010] angenommen wurde. Die Analyse des Signalverlaufs mit einem *Least-Square*-Fit erfolgt somit mit drei freien Parametern: $CMRO_2$, K_G, K_L.

In der Literatur wird der $CMRO_2$-Wert in der Einheit $\frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$ angegeben. Damit wird die verarbeitete Stoffmenge pro Gramm Gewebe und Zeit berücksichtigt und bildet einen gewebespezifischen Parameter ab. Die Normierung geschieht über das $H_2{}^{17}O$ Signal I_R der Referenzröhrchen bei natürlicher Häufigkeit $\left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}}\right)$; die erste Analyse des funktionellen Signalverlaufs ist gewebeunspezifisch $\left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}\cdot\text{min}}\right)$. Hier wird das gemessene Signal I_K eines Kompartiments über

$$c_{W,K} = \frac{I_K \cdot n \cdot c_{H_2O}}{I_R} \tag{3.23}$$

auf dessen $H_2{}^{17}O$ Konzentration kalibriert ($c_{W,K}$). Dabei ist n die natürliche Häufikeit und c_{H_2O} die Molarität von Wasser.

Um gewebespezifische Sauerstoffumsätze zu erhalten, muss das relative Intrazellulärvolumen (IZV) und die Dichte des Hirngewebes ρ_B berücksichtigt werden. Zusätzlich kann der

Wassergehalt des Gewebes λ_G als interne Referenz verwendet werden. Das IZV bezeichnet die Gesamtheit aller von Zellmembranen umschlossenen Zellbestandteile und spiegelt eine modellhafte pharmakokinetische Größe wider. So berechnet sich die Gewebemasse m_V eines Voxels mit Volumen V_{voxel} bzw. der Konvertierungsfaktor C_G, der den gewebeunspezifischen Wert $c_{W,K}$ zu einer gewebespezifischen Größe $c_{W,G}$ umwandelt, über:

$$m_V = V_{voxel} \cdot \text{IZV} \cdot \rho_B \qquad \text{bzw.} \qquad C_G = (\text{IZV} \cdot \rho_B)^{-1} \tag{3.24}$$

In dieser Arbeit wurden für die berücksichtigten Gewebe $\lambda_{\text{GM}} = 0{,}83\,\frac{\text{g}}{\text{mL}}$, $\lambda_{\text{WM}} = 0{,}71\,\frac{\text{g}}{\text{mL}}$, und $\lambda_{\text{CSF}} = 1{,}00\,\frac{\text{g}}{\text{mL}}$ [Neeb et al., 2008; Whittall et al., 1997] sowie $\rho_{\text{B}} = 1{,}038\,\frac{\text{g}}{\text{mL}}$ [Takagi et al., 1981] angenommen. Die verwendeten relativen IZV sind ebenfalls Literaturwerte und für die Hirnareale $\text{IVF}_{\text{GM}} = 83 \pm 7\,\%$ bzw. $\text{IVF}_{\text{WM}} = 87 \pm 7\,\%$ [Fleysher et al., 2013].

3.7.3 Probanden- und Patientenmessungen

In den Untersuchungen dieser Arbeit wurde das Inhalationsexperiment mit mehreren Probanden durchgeführt. Dabei wurde vor jeder Durchführung die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Alle Messungen wurden im Einklang mit den Richtlinien des Instituts (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland) und mit Genehmigung der Ethikkommission der Universität Heidelberg durchgeführt.

Eine weitere mögliche Zielgruppe für die Durchführung eines Inhalationsexperiments bilden neben gesunden Probanden Hirnturmor-Patienten mit diagnostiziertem Gliom (WHO Grad II) oder Glioblastom (WHO Grad IV) welche noch nicht invasiv, oder über eine Chemotherapie behandelt wurden. Für eine Anwendung bei einer Patientenmessung wird der zuvor beschriebene experimentellen Ablauf leicht verändert.

3.7.3.1 Änderungen zur Messung an gesunden Probanden

Die physiologische Verfassung von Tumor-Patienten lässt oft keine längeren Untersuchungen zu. Die Durchführung eines Inhalationsexperiments stellt dabei eine erhöhte Belastung dar, weshalb der zuvor beschriebene Ablauf verändert wird.

Die verabreichte Gasmenge wurde gegenüber einer Probandenmessung weiter reduziert. Dies verkürzt die Inhalationsdauer und verringert auch bei ausbleibender Atemsynchronisierung das Risiko eines Überdrucks im Atemsystem. Die *Baseline*- und Abklingphase wurde um jeweils $t = 05{:}00\,\text{min}$ auf $t_1 = 05{:}00\,\text{min}$ bzw. $t_3 \geq 15{:}00\,\text{min}$ verkürzt. Zusätzlich wurde die maximale Dauer der Inhalationsphase auf $t_2 = 10{:}00\,\text{min}$ begrenzt. Somit beträgt die Gesamtlänge eines Inhalationsexperiments bei Patienten $\text{T}_{\text{Acq}} = 30{:}00\,\text{min}$. Weiterhin kann gegebenenfalls auf die Flipwinkelkartierung verzichtet werden. Alle Messungen werden unter ärztlicher Überwachung des Patienten durchgeführt.

Kapitel 4

Ergebnisse

In dieser Arbeit soll die Quantifizierungsgenauigkeit der dynamischen ^{17}O-MRT evaluiert und optimiert werden. Dafür erfolgt zunächst die Charakterisierung der verbesserten ^{17}O-Kopfspule mit ^{1}H-Kanal (vgl. Abschnitt 3.1.3). Anschließend wird mit Hilfe der ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT die volumenbasierte PVC (s. Abschnitt 3.4) für *In-vivo*-Anwendungen bei verschiedenen räumlichen Auflösungen evaluiert. Zur verbesserten Quantifizierung wird, wie in Abschnitt 3.5 beschrieben, die für den Signalverlauf maßgebliche T_2^*-Relaxationszeiten über einen neu entwickelten iterativen PVC-Algorithmus in Phantom- und *In-vivo*-Studien der ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT bestimmt. Anschließend fanden die gewonnen Erkenntnisse bei Experimenten der statischen und der dynamischen ^{17}O-MRT Anwendung. Dafür wurden, die in Abschnitt 3.3 vorgestellten, Simulationsmethoden für die Evaluierung der Quantifizierungsgenauigkeit bei verschiedenen zeitlichen Auflösungen herangezogen. Eine dynamische *In-vivo*-^{17}O-Studie mit drei Probanden führte zu PVE-korrigierten $CMRO_2$-Werten und einer Bewertung der Reproduzierbarkeit des Inhalationsexperiments (s. Kapitel 3.7). Die Messungen eines Gliom-Patienten erweiterten die Anwendung in ein klinisches Umfeld.

4.1 Bewertung des eingebauten ^{1}H-Kanals

Die in Abschnitt 3.1.3 vorgestellte Erweiterung der vorhandenen ^{17}O-*Birdcage*-Spule um einen zusätzlichen ^{1}H-Kanal soll im folgenden Abschnitt evaluiert und die Eigenschaften charakterisiert werden. Der ^{1}H-Kanal wurde zum Zweck der Aufnahme einer anatomischen Referenz und zum B_0-*shimmen* zur Verbesserung der Signalhomogenität konzipiert. Auf beide Modalitäten wird im Folgenden eingegangen.

4.1.1 Anatomische Referenzdatensätze

Für Messungen des Relaxationsphantoms (vgl. Abschnitt 3.1.4.1) und bei *In-vivo*-Messungen wurden anatomische Referenzdatensätze im experimentellen Aufbau des ^{17}O-Experiments mit Hilfe des eingebauten ^{1}H-Kanals akquiriert. Dabei wurde ausschließlich eine 3D-GRE-Sequenz ($TR/TE = 7{,}5/\,3{,}25\,\text{ms}$, $\Theta = 10\,°$, $(\Delta x)^3 = (1{,}0\,\text{mm})^3$) verwendet. Beispielhafte transversale, coronale und sagittale Schichten eines Phantom bzw. *In-vivo*-Datensatzes des ^{1}H-Kanals sind in Abbildung 4.1 gezeigt.

Das Sende- bzw. Empfangsprofil der beiden Oberflächenspulen zeigt Inhomogenitäten im Bereich des Zentrums und im Außenbereich des gewählten FOV. Bei den *In-vivo*-Aufnahmen ist aufgrund der Nähe zu den unteren Leitungsstrukturen eine Hyperintensität im Bereich des Hinterkopfs bzw. Kleinhirns erkennbar. In beiden Datensätzen wurden die verwendeten

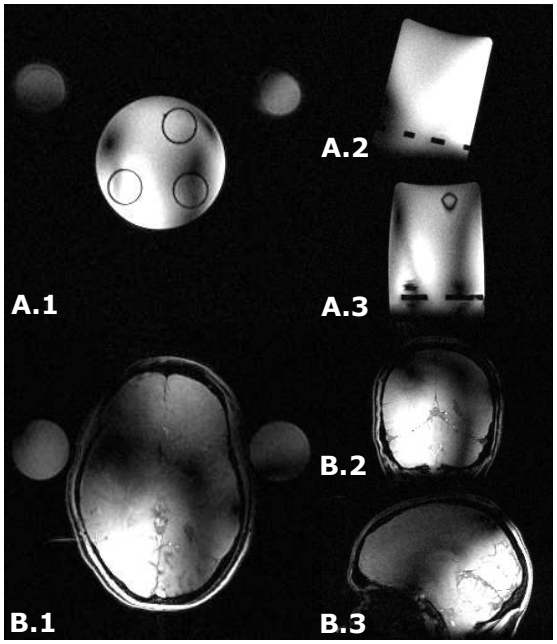

Abb. 4.1: *Beispielhafte 3D-GRE-Daten ($TR/TE = 7{,}5/3{,}25\,ms$, $\Theta = 10°$, $(\Delta x)^3 = (1{,}0\,mm)^3$, $FOV = 256\times256\times176$) des ^{1}H-Kanals der ^{17}O-Birdcage-Spule. Gezeigt sind transversale, coronale und sagittale Schnitte des Relaxationsphantoms (**A.1**, **A.2**, **A.3**) und eines In-vivo-Datensatzes (**B.1**, **B.2**, **B.3**; weibliche Probandin, 26 Jahre). In beiden Datensätzen sind im Außenbereich des FOV die für die Kalibration verwendeten Referenzröhrchen und das charakteristische inhomogene Sende-/ Empfangsprofil der Oberflächenspulen zu erkennen. Die Daten des Phantoms wurden zur direkten manuellen Segmentierung zur Erstellung struktureller Masken verwendet. Für In-vivo-Anwendungen diente der 3D-GRE-Datensatz als Registrierungsgrundlage für die hochaufgelösten anatomischen Datensätze (vgl. Abschnitt 3.4.2.2).*

Referenzröhrchen in der Peripherie ausreichend abgebildet, um eine spätere Segmentierung zuzulassen (Abbildung 4.1 A und B). Zusätzlich reichen die Informationen der Phantomdaten aus, um strukturelle Masken der Konzentrationsröhrchen im Inneren des Phantoms zu erstellen. Für die weitere Verwendung (Registrierung, Segmentierung) erfolgte keine weitergehende Korrektur der Inhomogenitäten der 3D-GRE-Daten.

4.1.2 Registrierungsgenauigkeit

Der Vorteil einer anatomischen Referenz im Aufbau der ^{17}O-Messung soll anhand einer Untersuchung der Registrierungsgenauigkeit demonstriert werden. Dafür wurde der mit der 1Tx/ 24Rx-^{1}H-Spule aufgenommene hochaufgelöste MPRAGE-Datensatz direkt auf rekonstruierte ^{17}O-Daten mit $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\mathrm{mm})^3$ registriert (direkte Registrierung, Methode B) und anschließend mit dem in Abschnitt 3.4.2.2 beschriebenen Vorgehen verglichen. Hier erfolgt die Registrierung des MPRAGE-Datensatz auf vorregistrierte 3D-GRE-Daten (indirekte Registrierung, Methode A). Ein quantitativer Vergleich der Registrierungsgenauigkeit erfolgte mit der Berechnung der relativen Differenz $D(v_i)$ der Signalintensitäten der anatomischen Daten in Voxel v_i über

$$D(v_i) = \frac{v_{i,A} - v_{i,B}}{v_{i,A}} \tag{4.1}$$

wobei $v_{i,A}$ bzw. $v_{i,B}$ die Intensitäten der Daten aus Methode A bzw. B beschreibt. In Abbilddung 4.2 A.1–A.3 sind beispielhafte transversale, sagittale und coronale Ansichten der dreidimensionalen Differenzkarten zu sehen. Es ist erkennbar, dass vor allem im Bereich der Sulci und Glaskörper die Abweichung der Daten voneinander am größten ist und somit dort die Registrierung die größten Unterschiede aufweist. Ein qualitativer Vergleich der Position der Glaskörper der beiden Datensätze (vgl. Abbilddung 4.2 B–D) mit dem ^{17}O-Referenzdatensatz

in einer transversalen und sagittalen Schicht verdeutlicht die vertikale Verschiebung bei direkter Registrierung, die zu den beobachteten Abweichungen führt. Die Lage der Glaskörper dient dabei als Anhaltspunkt, der in den ^{17}O-Daten eindeutig erkennbar ist und dabei hilft, die Deckungsgleichheit zu bewerten. Eine größere Übereinstimmung ist bei der Registrierung über einen Zwischenschritt erkennbar.

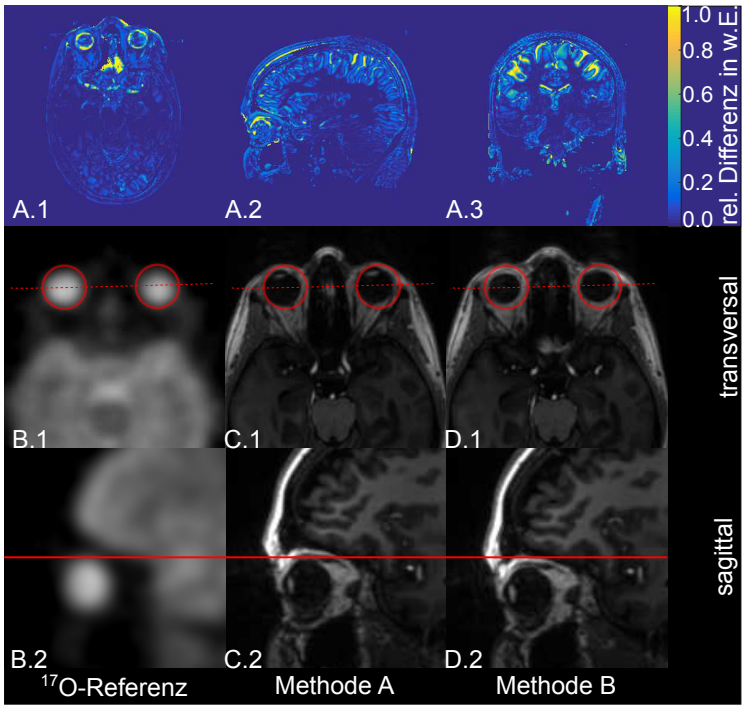

Abb. 4.2: *Vergleich der Registrierung mit (Methode A –indirekte Registrierung) und ohne (Modalität B –direkte Registrierung) zusätzlichen Informationen eines 3D-GRE-Datensatzes. Beispielhafte Schichten in allen drei Hauptebenen zeigen die relative Verschiebung der anatomischen MPRAGE-Daten beider Registrierungsmodalitäten (**A.1**–**A.3**). Der qualitative Vergleich in einer transversalen (**B.1**–**D.1**) und sagittalen (**B.2**–**D.2**) Schicht zeigt die Position und räumliche Ausdehnung des Glaskörpers der anatomischen Daten im Vergleich zum ^{17}O-Referenzbild (rote Markierungen). Eine vertikale Verschiebung der MPRAGE-Daten aus Methode B lässt sich gut in der sagittalen Schicht erkennen.*

4.1.3 Verbesserte Homogenität des B_0-Feldes

Wie in Abschnitt 3.1.3 beschrieben, können die Phaseninformationen des ^{1}H-Kanals für das B_0-*shimmen* im experimentellen Aufbau der ^{17}O-Messung verwendet werden. In Phantom- und *In-vivo*-^{17}O-Messungen wurden Karten der Verschiebung der Resonanzfrequenz $\Delta\omega$ (Off-Resonanz) vor und nach der Anwendung der *Shim*-Routine erstellt, um die Homogenität des B_0-Feldes zu vergleichen. Hierfür wurden ^{17}O-Daten mit zwei unterschiedlichen TE-Zeiten (TE = 0.56 ms, 1.56 ms) und identischen Parametern aufgenommen (TR = 30 ms, $\Theta = 90\,°$, 8000 radiale Projektionen, $(\Delta x)^3 = (6{,}5\,\text{mm})^3$ (Phantommessung); TR = 30 ms, $\Theta = 75\,°$, 8000 radiale Projektionen, $(\Delta x)^3 = (6{,}5\,\text{mm})^3$ (*In-vivo*-Messung)).

Über die Differenz der Phaseninformationen wird die Off-Resonanz pro Voxel kartiert. In Abbildung 4.3 ist der Effekt des B_0-*Shimmens* in einer transversalen und sagittalen Schicht erkennbar: die Verteilung von $\Delta\omega$ für Phantomdaten zeigt eine homogenere Verteilung bei gleichzeitiger Verringerung der mittleren Off-Resonanz ($\sigma_{\Delta\omega} = 440 \pm 101$ Hz (vor *Shim*-Routine), $\sigma_{\Delta\omega} = 129 \pm 25$ Hz (nach *Shim*-Routine)). Gemessene $\Delta\omega$-Werte eines gesunden Probanden zeigen einen ähnlichen Effekt. Im Bereich der Nasennebenhöhlen (Luft, Gewebeübergänge) wurden die Off-Resonanz von $\sigma_{\Delta\omega,\text{iv}} = 45 \pm 27$ Hz auf $\sigma_{\Delta\omega,\text{iv}} = 21 \pm 12$ Hz verringert. Global zeigte sich eine Veränderung von $\sigma_{\Delta\omega,\text{iv}} = 115 \pm 190$ Hz zu $\sigma_{\Delta\omega,\text{iv}} = 30 \pm 36$ Hz. Ein exemplarisches *In-vivo*-Spektrum vor und nach der *Shim*-Routine wird in Anhang A.1 gezeigt.

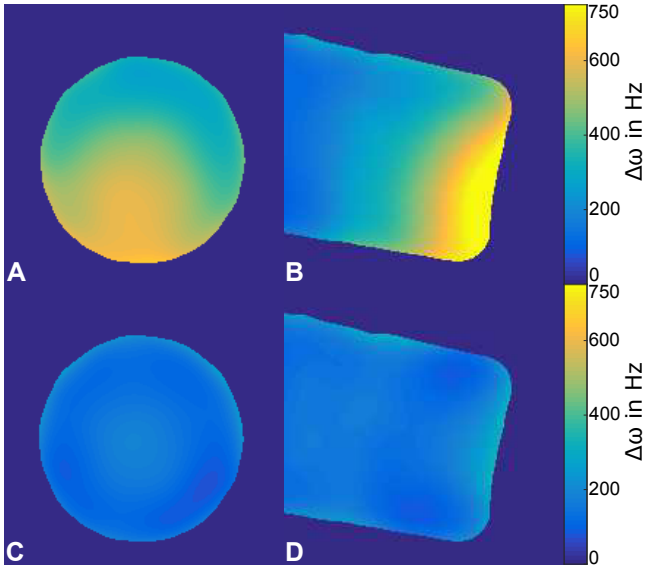

Abb. 4.3: *Transversale (**A**, **C**) und sagittale Schicht (**B**, **D**) der $\Delta\omega$-Verteilung im Relaxationsphantom vor (**A**, **B**) und nach dem Vorgang des B_0-shimmens (**C**, **D**) mit Hilfe der Phaseninformationen, aufgenommen mit dem ^{1}H-Kanal der ^{17}O-Spule. Eine homogenere Verteilung bei gleichzeitiger Verringerung der mittleren Off-Resonanz ist im gesamten Phantomvolumen zu erkennen. In den Randbereichen des Phantoms wurde die Off-Resonanz stark verringert.*

4.1.4 Sicherheitsüberlegungen

Für nachfolgenden Messungen muss die Sicherheit der gesamten Spule aufgrund der baulichen Veränderung durch Einbau des ^{1}H-Kanals (vgl. Abschnitt 3.1.3) erneut bewertet werden. Dabei wird vor allem auf den ^{17}O-Kanal eingegangen, da der ^{1}H-Kanal durch die Art seiner Verwendung mit nur geringer HF-Leistungen betrieben wird (i. d. R. $P_{\max} = 2$–$3\,\mathrm{W}$). Die absorbierte Leistung und der Sicherheitsfaktor des ^{17}O-Kanals (k-Faktor, s. Abschnitt 2.2.6.1) wurde mit Hilfe einer kalorimetrischen SAR-Messung überprüft.

In einem zylindrischen Ringphantom, befüllt mit 0,6%-iger NaCl-Lösung ($m = 3{,}365\,\mathrm{kg}$), wurde unter ständiger Leistungseinstrahlung das tatsächliche SAR über die Messung der Temperatur ermittelt und mit der Leistungsüberwachung des Tomographen verglichen. Das Phantom wurde zusätzlich isoliert, um Wärmeverlust zu verhindern sowie die Raumtemperatur T_{R} überwacht ($\Delta T_{\mathrm{R}} < 0{,}1\,\mathrm{K}$). Die Temperaturdifferenz ΔT der gemessenen Phantomtemperatur vor und nach der HF-Einstrahlung betrug $\Delta T = 1{,}4\,\mathrm{K}$ bei einer Messdauer von $\mathrm{T_{Acq}} = 45{:}20\,\mathrm{min}$ an der SAR-Grenze (nominelles SAR: $\mathrm{SAR_{nom}} = 3{,}2\,\frac{\mathrm{W}}{\mathrm{kg}}$ (vgl. Abschnitt 2.2.6); DA-3D-RAD Parameter: $\mathrm{TR/TE} = 34\,\mathrm{ms}/\,0{,}56\,\mathrm{ms}$, $\Theta = 10\,^{\circ}$, 5000 radiale Projektionen, 16 Mittelungen). Über die spezifische Wärmekapazität $\mathrm{c_{Aq}}$ von Wasser kann die aufgenommene Wärmemenge ($U = c_{\mathrm{Aq}} m \Delta T$ mit $c_{\mathrm{Aq}} = 4{,}182\,\frac{\mathrm{kJ}}{\mathrm{kg\,K}}$) und somit auch die absorbierte Leistung ermittelt werden. Die daraus errechnete Abschätzung der tatsächlichen Leistung bzw. der SAR-Wert war für das beschriebene Experiment $\mathrm{SAR_{tat}} = 2{,}42\,\frac{\mathrm{W}}{\mathrm{kg}}$ und somit niedriger als der erlaubte Wert von $\mathrm{SAR_{nom}} = 3{,}2\,\frac{\mathrm{W}}{\mathrm{kg}}$.

4.2 Etablierung der Partialvolumenkorrektur

Die in Abschnitt 3.4 vorgestellte volumenbasierte PVC-Methode (GTM-Algorithmus) soll vor einer Anwendung für die dynamische ^{17}O-MRT an ^{23}Na- sowie ^{35}Cl-Daten validiert und etabliert werden. Der ^{23}Na-Atomkern ermöglicht eine räumliche Auflösung von $(\Delta x)^3 \sim (3\,\mathrm{mm})^3$ und weist im Vergleich zu den beiden anderen Kernen längere T_1- und T_2-Relaxationskonstanten auf. Dieses Szenario eignet sich gut für eine erste Untersuchung der Korrekturfähigkeit der PVC-Methode. Der ^{35}Cl-Atomkern ist in seinen Eigenschaften (erreichbares $(\Delta x)^3$, Relaxationseigenschaften) nahe an denen des ^{17}O-Kerns. Der GTM-Algorithmus wurde bereits in ^{23}Na-MRT Phantom- und *In-vivo*-Studien validiert [Niesporek, 2014].

Für die Kalibrierung aller Phantom- und *In-vivo*-Daten der im Folgenden vorgestellten Messungen kam ein Silikon-Kautschuk-Referenzkissen [Mirkes et al., 2014] zum Einsatz. Es besteht aus sechs Kammern die mit einem 2 %-Agarosegel mit unterschiedlichen NaCl-Konzentrationen (25, 50, 75, 100, 125, 150 $\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$) befüllt sind. Die Kompartimente des Kalibrationskissens wurden ebenfalls im PVC-Algorithmus berücksichtigt, um eine Unterschätzung des Referenzsignals zu verhindern. Die dafür in der Korrektur einbezogenen Relaxationszeiten des 2 %-Agarosegels waren: $T_{2s}^* = 15{,}0\,\mathrm{ms}$ und $T_{2l}^* = 38{,}0\,\mathrm{ms}$ sowie $T_1 = 45{,}0\,\mathrm{ms}$ [Nagel et al., 2014]. Beispielhafte transversale Schichten von *In-vivo*-^{23}Na- und ^{35}Cl-Daten sind in Abbildung 4.4 zu sehen. In allen Messungen wurde die DA-3D-RAD-Sequenz verwendet und mit Hilfe der phasensensitiven B_1-Kartierung (vgl. Abschnitt 3.2.3) auf Inhomogenitäten des B_1^+-Feldes korrigiert.

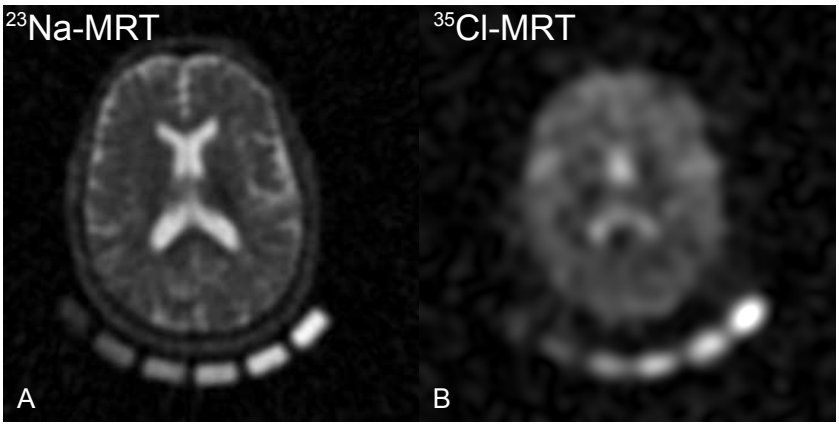

Abb. 4.4: *Beispielhafte transversale Schicht von Datensätzen zweier Probanden der In-vivo-^{23}Na- (**A**) und ^{35}Cl-MRT (**B**) zur Quantifizierung der Natrium- bzw. Chlorionenkonzentration bei $(\Delta x)^3 = (3{,}0\,mm)^3$ bzw. $(\Delta x)^3 = (6{,}5\,mm)^3$. Es wurde die DA-3D-RAD-Sequenz mit folgenden Parametern verwendet: TR/TE = 200 ms/0,35 ms, 3600 radiale Projektionen, $\Theta = 90°$ (^{23}Na); TR/TE = 125 ms/ 0,4 ms, 6000 radiale Projektionen, $\Theta = 90°$ (^{35}Cl). Die Strukturen des verwendeten Referenzkissens ist im unteren Bereich des Bildes zu erkennen.*

4.2.1 Anwendung an *In-vivo*-^{23}Na-MRT-Daten

In *In-vivo*-Messungen von vier gesunden Probanden (Alter: 26 ± 2 Jahre) mit jeweils einer Wiederholungsmessung (acht Messungen) wurden ^{23}Na-Daten zur Quantifizierung der NaCl-Konzentration im menschlichen Hirngewebe (*tissue sodium content*, TSC) akquiriert.

Die nominelle räumliche Auflösung war dabei $(\Delta x)^3 = (3{,}0\,\mathrm{mm})^3$ (TR/TE = 200 ms/0,35 ms, T_P=0,6 ms, 3600 radiale Projektionen, $\Theta = 90\,°$, $T_{RO} = 10\,\mathrm{ms}$) bei einer Akquisitionszeit von $T_{Acq} = 12{:}00\,\mathrm{min}$. Die Daten wurden mit einem FOV von $240\times240\times240\,\mathrm{mm}^3$ und vierfachem *zero-filling* rekonstruiert. Zusätzlich wurde ein Hamming-Filter zur Reduktion von *Gibbs-Ringing*-Artefakten verwendet. Die binären anatomischen Segmentierungsmasken wurden wie in Abschnitt 3.4.2 beschrieben aus zusätzlich aufgenommenen ^{1}H-Daten erstellt.

Die Ergebnisse der Quantifizierung sind zusammenfassend in Tabelle 4.1 aufgelistet. Die niedrige Auflösung der ^{23}Na-Daten sowie auftretende PVE führte vor der Anwendung des PVC-Algorithmus zu einer Diskrepanz (ΔCSF) zwischen den TSC-Werten des CSF_i- und CSF_o-Kompartiments von $\Delta\mathrm{CSF} = 36{,}0 \pm 2{,}0\,\%$. Die Korrektur reduzierte den beobachteten Wert auf $\Delta\mathrm{CSF} = 7{,}6 \pm 3{,}1\,\%$. TSC-Werte des GM- und WM-Kompartiments werden herab-, die der CSF Kompartimente heraufkorrigiert. Die TSC-Werte des CSF_o-Volumens erfahren dabei die stärkste Verschiebung.

Da der Verteilung der Konzentrationswerte ohne angewendete PVC eine Gaußverteilung angenähert werden kann (s. Abbildung 4.5), werden die Fehlergrenzen der TSC-Werte vor der Korrektur durch die Standardabweichung der Intensitätsverteilungen des jeweiligen Kompartiments bestimmt. Für die TSC-Ergebnisse eines einzelnen Probanden nach der Korrektur werden keine Fehler angegeben.

Tab. 4.1: *Ergebnisse der ^{23}Na- und ^{35}Cl-In-vivo-Messungen zur Quantifizierung des TSC- bzw. CTC-Wertes mit und ohne Anwendung des PVC-Algorithmus für unterschiedliche Kompartimente (CSF_i, CSF_o, GM, WM bzw. Hirngewebe (BM), bestehend aus WM- und GM-Volumen). Die Differenz der Konzentrationswerte zwischen dem CSF_i- und CSF_o-Kompartiment ist ebenfalls angegeben (ΔCSF). Zur Einordnung der Ergebnisse sind Literaturwerte und bisherige Ergebnisse der ^{23}Na-MRT [Fleysher et al., 2013; Harrington et al., 2010; Inglese et al., 2010; Lu et al., 2010; Mirkes et al., 2014; Qian et al., 2012] sowie ^{35}Cl-MRT [Harrington et al., 2010; Nagel et al., 2014] aufgelistet. Der Fehler nach der Korrektur ergibt sich aus der Standardabweichung der Ergebnisse der Probandenkohorte.*

Studie		PVC Status	Konzentration CSF in $\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$			Konzentration BM in $\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$	
			CSF_o	CSF_i	ΔCSF in %	GM	WM
TSC	Mittelwert	ohne	69 ± 14	107 ± 14	$36{,}0 \pm 2{,}0$	58 ± 9	50 ± 8
		mit	129 ± 8	138 ± 4	$7{,}6 \pm 3{,}1$	48 ± 1	41 ± 3
	Literatur		–	125 – 160	–	30 – 62	19 – 72
CTC	Mittelwert	ohne	35 ± 4	54 ± 8	$35{,}8 \pm 2{,}7$	32 ± 6	
		mit	98 ± 7	100 ± 4	$5{,}4 \pm 3{,}1$	27 ± 3	
	Literatur		–	99 – 115	–	36	

4.2.2 Anwendung an ^{35}Cl-MRT-Daten

Die Untersuchungen mit ^{35}Cl-Daten umfassten Phantomexperimente des PVC-Phantoms (vgl. Abschnitt 3.1.4.3) und *In-vivo*-Messungen von drei gesunden Probanden bei jeweils einer Wiederholung (sechs Messungen).

Die Sequenzparameter der Phantomstudie waren: TR/TE = 150 ms/0,5 ms, 10,000 radiale Projektionen, $\Theta = 90\,^\circ$ bei einer nominellen räumlichen Auflösung von $(\Delta x)^3 = (6{,}5\,\mathrm{mm})^3$. Eine beispielhafte transversale Schicht ist in Abbildung 4.6 A dargestellt. Für die Akquisition der *In-vivo*-Daten wurden, bei gleicher Auflösung, leicht veränderte Parameter gewählt (TR/TE = 125 ms/ 0,4 ms, 6000 radiale Projektionen, $\Theta = 90\,^\circ$, $\mathrm{T_{Acq}} = 12{:}30$ min).

Das Phantomvolumen wurde in elf Kompartimente segmentiert und $T_2^* = T_1 = 35{,}0$ ms als Relaxationscharakteristik für die NaCl-Lösungen angenommen. In der Auswertung der *In-vivo*-Messung wurden zwei CSF ($\mathrm{CSF_i}$, $\mathrm{CSF_o}$) sowie ein Kompartiment des Hirngewebes (engl. *brain matter*, BM) bestehend aus GM und WM berücksichtigt. Die Relaxationseigenschaften waren $T_{2s}^* = 1{,}2$ ms, $T_{2l}^* = 7{,}0$ ms und $T_1 = 9{,}2$ ms [Nagel et al., 2014] (Hirnareale) und CSF: $T_2^* = T_1 = 35{,}0$ ms.

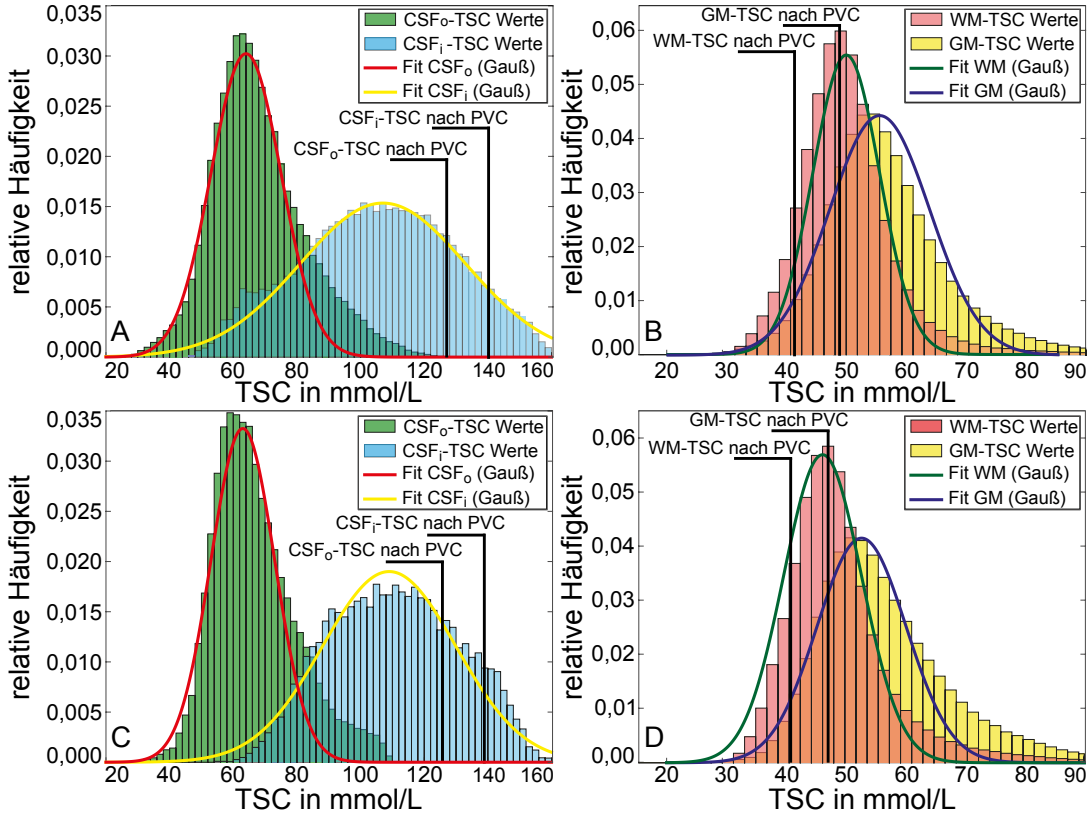

Abb. 4.5: *Häufigkeitsverteilung der Intensitätswerte einer Messung eines Probanden (2 Experimente) für die in der PVC berücksichtigten Kompartimente vor der Anwendung der Korrektur (erstes Experiment (**A**, **B**); zweites Experiment (**C**, **D**)). Die Verteilung ist für die CSF-Kompartimente (**A**, **C**) und die GM- bzw. WM-Kompartimente (**B**, **D**) aufgetragen. Für alle Segmentierungen kann die Verteilung mit einer Gaußfunktion beschrieben werden und darüber der Fehler der Quantifizierung abgeschätzt werden. Die volumenbasierte PVC-Korrektur liefert nur noch einen Intensitätswert je Kompartiment, die in jedem Diagramm angedeutet ist.*

Die Ergebnisse der Quantifizierung der Chlorkonzentration kann für die Phantommessung direkt an den bekannten Werten der Lösungen verifiziert werden. Der Absolutbetrag der Diskrepanz zu den erwarteten Konzentrationswerten (s. Abbildung 4.6 B) zeigte eine mittlere

Verringerung um 16 % nach Anwendung des Korrekturalgorithmus. Kompartimente mit geringer Größe (Durchmesser: $d \leq 13\text{mm}$) zeigen die stärkste Änderung nach der Korrektur.

Für die Ergebnisse der Bestimmung der Chlorionenkonzentration des Gewebes *(chloride tissue concentration*, CTC) wurde ein vergleichbares Verhalten wie bei ^{23}Na-Daten beobachtet. Die Werte der ^{35}Cl-Messungen sind ebenfalls in Tabelle 4.1 aufgeführt. Der CTC-Wert der Hirnareale (BM) wurde durch die PVC um 15,6 % auf $\text{CTC}_{\text{BM}} = 27 \pm 3\,\text{mmol/L}$, der ΔCSF-Wert von $\Delta\text{CSF} = 38{,}8 \pm 2{,}7\,\%$ auf $\Delta\text{CSF} = 5{,}4 \pm 3{,}1\,\%$ verringert. Die Fehlergrenzen wurden wie zuvor im Falle der ^{23}Na-MRT über die Standardabweichung der Intensitätsverteilung vor der Korrektur abgeschätzt.

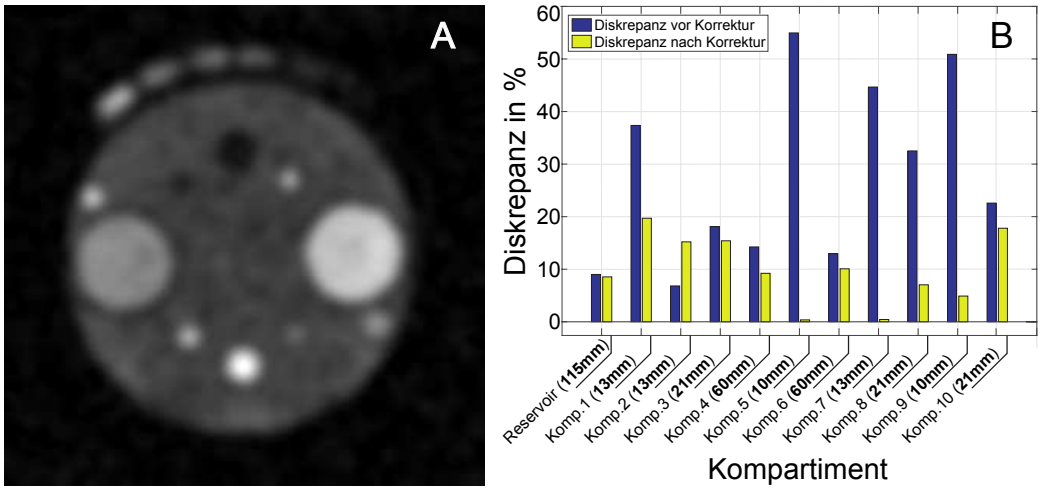

Abb. 4.6: *Beispielhafte transversale Schicht der ^{35}Cl-Phantommessung bei $(\Delta x)^3 = (6{,}5\,\text{mm})^3$ (**A**) und dargestellte Diskrepanz der quantifizierten Chlorionenkonzentrationen (**B**). Die Diskrepanz ergibt sich aus dem Vergleich zwischen den über den Algorithmus gewonnenen Werte zu den bekannten Konzentrationswerten der Lösungen. Durch die angegebene Zuordnung der Kompartimente ist erkennbar, dass die Werte kleiner Konzentrationsröhrchen besonders stark von der Korrektur betroffen sind. Eine Beschreibung des Phantoms findet sich in Abschnitt 3.1.4.3.*

4.3 Messung der T_2^*-Relaxationskonstanten

Ein wichtiger Bestandteil des zuvor beschriebenen Korrekturansatzes für PVE basiert auf der Kenntnis der zugrundeliegenden Relaxationskonstanten. Hier beeinflusst vor allem die T_2^*-Relaxationskonstanten das Signalverhalten und somit auch die Eigenschaften der PSF.

Bei der Bestimmung bisher bekannter T_2^*-Literaturwerte der ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT [Hoffmann et al., 2011b; Nagel et al., 2011a, 2014; Zhu et al., 2001] wurden Daten verwendet, bei denen PVE nicht korrigiert wurden. Wie in Abschnitt 3.5 erläutert kann dies zur verfälschten Messungen der Relaxationscharakteristiken führen. Um bei späteren quantitativen Anwendungen genauere und lokalisierte T_2^*-Werte verwenden zu können, wurde die iterative volumenbasierte PVC zunächst an Simulations- und Phantomdaten von ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-Kernen und anschließend an *In-vivo*-Daten angewendet. Die Methode wurde anhand der ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT bei unterschiedlichen räumlichen Auflösungen, sowie verschiedenem SNR verifiziert und validiert. Alle verwendeten Protokolle der DA-3D-RAD-Sequenz finden sich in Abschnitt 3.5.3 (vgl. Tabelle 3.3, auf Seite 62).

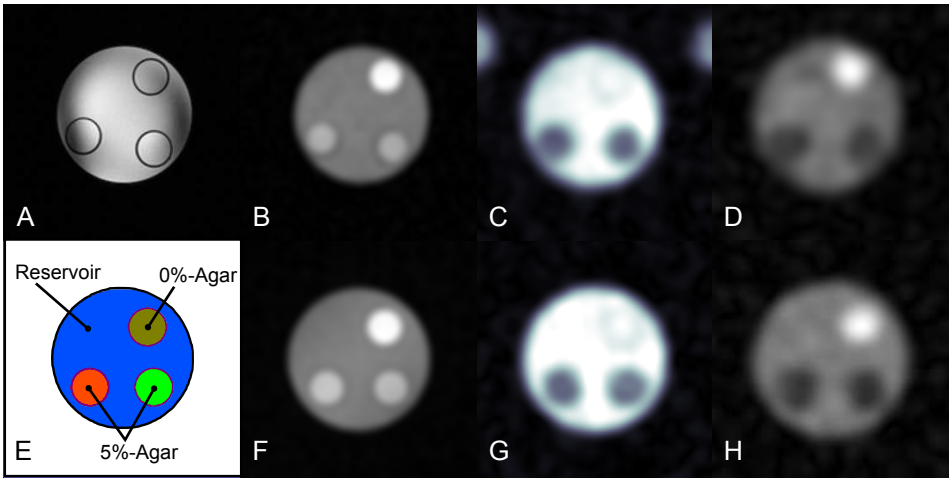

Abb. 4.7: *Phantomdaten der Relaxationsstudie für Messungen (**A**–**D**) und Simulationen (**F**–**H**) des Phantoms für Relaxationsmessungen (vgl. Abschnitt 3.1.4.1). Daten der 3D-GRE-Sequenz (**A**) wurden als Basis der Segmentierung verwendet. In Simulationen wurde eine künstliche Segmentierung der einzelnen Kompartimente (**E**) an den PVC-Algorithmus übergeben. Eine beispielhafte transversale Schicht der Phantomdaten ist für die ^{23}Na- (**B**, **F**), ^{17}O- (**C**, **G**) und ^{35}Cl-MRT (**D**, **H**) gezeigt. In allen Datensätzen sind die zylindrischen Röhrchen mit unterschiedlichen Relaxationseigenschaften (0 %- bzw. 5 %-Agar) gut zu erkennen.*

Die Daten wurden mit unterschiedlichen im vorherigen Kapitel vorgestellten Spulen für die ^{23}Na-, ^{35}Cl- bzw. ^{17}O-MRT aufgenommen (vgl. Abschnitt 3.1.2). Die nominelle räumliche Auflösung war $(\Delta x)^3 = (4{,}0\,\text{mm})^3$ für alle ^{23}Na-Daten, sowie $(\Delta x)^3 = (6{,}5\,\text{mm})^3$ (^{17}O) und $(\Delta x)^3 = (7{,}0\,\text{mm})^3$ (^{35}Cl). In Phantommessungen wurde das in Abschnitt 3.1.4.1 vorgestellte Phantom verwendet. Die durchgeführte *In-vivo*-Studie beinhaltete Messungen an fünf gesunden Probanden (3 weibliche, 2 männliche, 26,8 ±2,9 Jahre). Als Stoppkriterium des iterativen Algorithmus (vgl. Abschnitt 3.5) wurde für alle Messungen ein Schwellwert von 1 % verwendet. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden geordnet nach den einzelnen Kernen im Folgenden dargestellt.

4.3.1 Anwendung an ^{23}Na Daten

4.3.1.1 Phantomsimulationen

Die erhaltenen Relaxationseigenschaften des 5 %-Agar Kompartiments, aus simulierten ^{23}Na-Daten (vgl. Abbildung 4.7) bei vollständig berücksichtigter Segmentierung ohne zusätzliche Korrekturen, zeigten eine Überschätzung gegenüber dem Wahrheitswert der Simulation um bis zu 26,3 % (s. Tabelle 4.2). Im ersten Iterationsschritt wurde die Abweichung auf 1,0–18,0 % reduziert; nachfolgenden Korrekturschritte erreichten einen T_2^*-Wert innerhalb ± 1 % des Wahrheitswertes der Simulation. Der Algorithmus konvergierte bei Anwendung an ^{23}Na-Daten in 2–3 Iterationsschritten (s. Abbildung 4.8). Relaxationszeiten, die mit erodierten Masken (vgl. Abschnitt 3.5.2) bestimmt wurden, zeigten eine vergleichbare Abweichung.

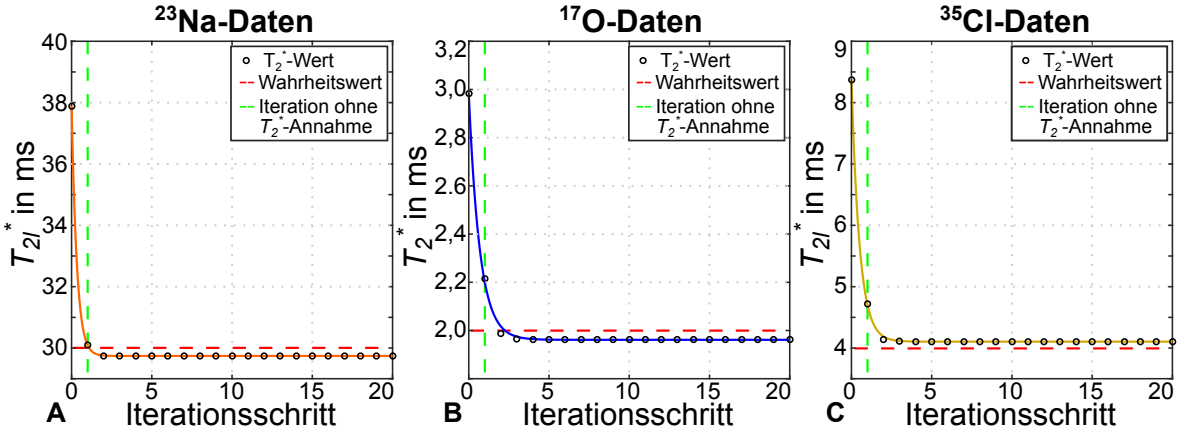

Abb. 4.8: *Konvergenzcharakteristik des iterativen volumenbasierten PVC-Algorithmus für drei beispielhafte Bestimmungen der Zerfallscharakteristik für ^{23}Na- (**A**), ^{17}O- (**B**) und ^{35}Cl-Daten (**C**). Gezeigt sind Ergebnisse der T_{2l}^*- (^{23}Na, ^{35}Cl) bzw. T_2^*-Bestimmung (^{17}O) der einzelnen Iterationsschritte für das 5 %-Agar-Kompartiment. Der simulierte Wahrheitswert, wurde als Vergleichswert ebenfalls eingezeichnet (rote gestrichelte Linie). Der erste dargestellte Wert (Iterationsschritt 0) entspricht der Bestimmung der Relaxationscharakteristik ohne vorherige Anwendung des PVC-Algorithmus; der Datenpunkt bei Iterationsschritt 1 stellt das Ergebnis der ersten Korrektur dar (keine T_2^*-Annahme, vertikale grüne gestrichelte Linie).*

4.3.1.2 Messungen am Phantom

Die gemessene ^{23}Na-Phantomdaten zeigten ein ähnliches Verhalten gegenüber der Korrektur wie zuvor in Simulationsuntersuchungen beobachtet (vgl. Tabelle 4.2): die stärkste Änderung der bestimmten T_2^*-Werte nach Anwendung der iterativen PVC zeigte sich ebenfalls im 5 %-Agar-Kompartiment. Die Diskrepanz zwischen unkorrigierten Werten (vollständige Segmentierung) und Ergebnissen des letzten Iterationsschrittes (ΔT_2) war größer als in vergleichbaren Simulationsuntersuchungen des jeweiligen Kompartiments: das 5 %-Agar-Kompartiment zeigte $\Delta T_2 = 44{,}9$–$46{,}8$ % für die lange, $\Delta T_2 = 10{,}2$–$13{,}8$ % für die kurze Komponente der bi-exponentiellen Relaxation.

Zur Verifikation wurden zusätzlich Modelllösungen (0 %-, 5 %-Agar) in einem Aufbau gemessen, in dem PVE minimiert wurden (vgl. Abschnitt 3.1.4.2). Diese Werte sind ebenfalls in

Tabelle 4.2 aufgeführt. Insgesamt befinden sich die durch den iterativen Algorithmus bestimmten T_2^*-Zeiten innerhalb von ± 2,4–5,0 % (5 %-Agar Kompartimente) und ± 0,2–6,4 % (0 %-Agar-Kompartimente) dieser Vergleichsmessung. Ergebnisse mit erodierten Masken zeigten eine Disparität von 4,4–13.4 %. Die Unsicherheit der Fitroutine bei gemessenen Phantomdaten lag bei 1,0–6,0 % der bestimmten Werte. Unterschiede in erhaltenen Relaxationszeiten in Kompartimenten gleicher physikalischer Eigenschaften waren 5,1 % (0 %-Agar-Kompartimente) sowie 1,7–2,4 % (5 %-Agar-Kompartimente) nach Anwendung der PVC. Für das 5 %-Agar-Kompartiment sind repräsentative Verläufe der Fitfunktion für simulierte und gemessene Phantomdaten vor bzw. nach der Korrektur aufgetragen, die den Einfluss des Korrekturalgorithmus verdeutlichen (vgl. Anhang A.2).

Tab. 4.2: *Ergebnisse der T_2^*-Bestimmung aus Daten des Phantoms für Relaxationsmessungen (vgl. Abschnitt 3.1.4.1) der ^{23}Na-, ^{35}Cl- bzw. ^{17}O-MRT. Ergebnisse eines 0 %-Agar und 5 %-Agar-Kompartiments sind für verschiedene Iterationsschritte aufgeführt. Der Wahrheitswert der Simulation bzw. der aus Messungen von Modelllösungen bestimmte Validierungswert sind für jeden Kern als Vergleichswert aufgelistet. Zusätzlich ist der Relaxationswert, der mit erodierten Masken (vgl. Abschnitt 3.5.2 bestimmt wurde, angegeben. Für 5 %-Agar-Lösungen bei ^{23}Na- und ^{35}Cl-Daten sind die lange bzw. kurze (T_{2l}^*/ T_{2s}^*) Komponente des bi-exponentiellen Zerfalls angegeben. Eine vollständige Auflistung aller Ergebnisse findet sich in Anhang A.1.*

	Art der Bestimmung	0 %-Agar Komp. T_2^* in ms		5 %-Agar Komp. T_2^* in ms	
		Simulation	Messung	Simulation	Messung
^{23}Na-Studie	Wahrheits-/ Validierungswert	60,0	45,2	30,0/ 5,0	26,1/ 6,0
	erodierte Maske	59,9	43,3	30,2/5,0	28,8/ 5,5
	keine Korrektur	60,0	44,4	37,9/ 5,4	36,8/ 6,6
	letzte Iteration	60,1	44,6	29,8/ 5,0	25,4/ 5,8
^{17}O-Studie	Wahrheits-/ Validierungswert	6,0	6,4	2,0	2,1
	erodierte Maske	5,7	6,4	2,3	2,3
	keine Korrektur	5,9	6,4	3,0	2,3
	letzte Iteration	6,0	6,5	2,0	2,0
^{35}Cl-Studie	Wahrheits-/ Validierungswert	35,0	31,9	4,0/ 1,0	3,4/ 0,9
	erodierte Maske	34,3	31,7	4,3/ 1,1	4,9/ 0,9
	keine Korrektur	34,8	32,4	8,4/ 0,9	10,0/ 1,0
	letzte Iteration	35,5	33,2	4,1/ 1,0	3,1/ 0,8

4.3.1.3 *In-vivo*-Messungen

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei *In-vivo*-Daten sind in Tabelle 4.3 aufgeführt und zeigen eine Änderung der bestimmten T_2^*-Zeiten für alle berücksichtigten Kompartimente. Die in Abbildung 4.9 dargestellten rekonstruierten transversalen Schichten eines Probanden (Prob.#1, weiblich) zeigen den unterschiedlichen Signalzerfall der Gewebetypen bei verschiedenen Echozeiten. Die GM T_2^*- sowie WM T_2^*-Werte für unkorrigierte Daten sind im Vergleich zu vollständig korrigierten Werten überschätzt (vgl. Tabelle 4.3). Für *In-vivo*-Messungen wird $\Delta T_{2\mathrm{iv}}$, vergleichbar zur Phantomstudie, als die Diskrepanz zwischen unkorrigierten Werten

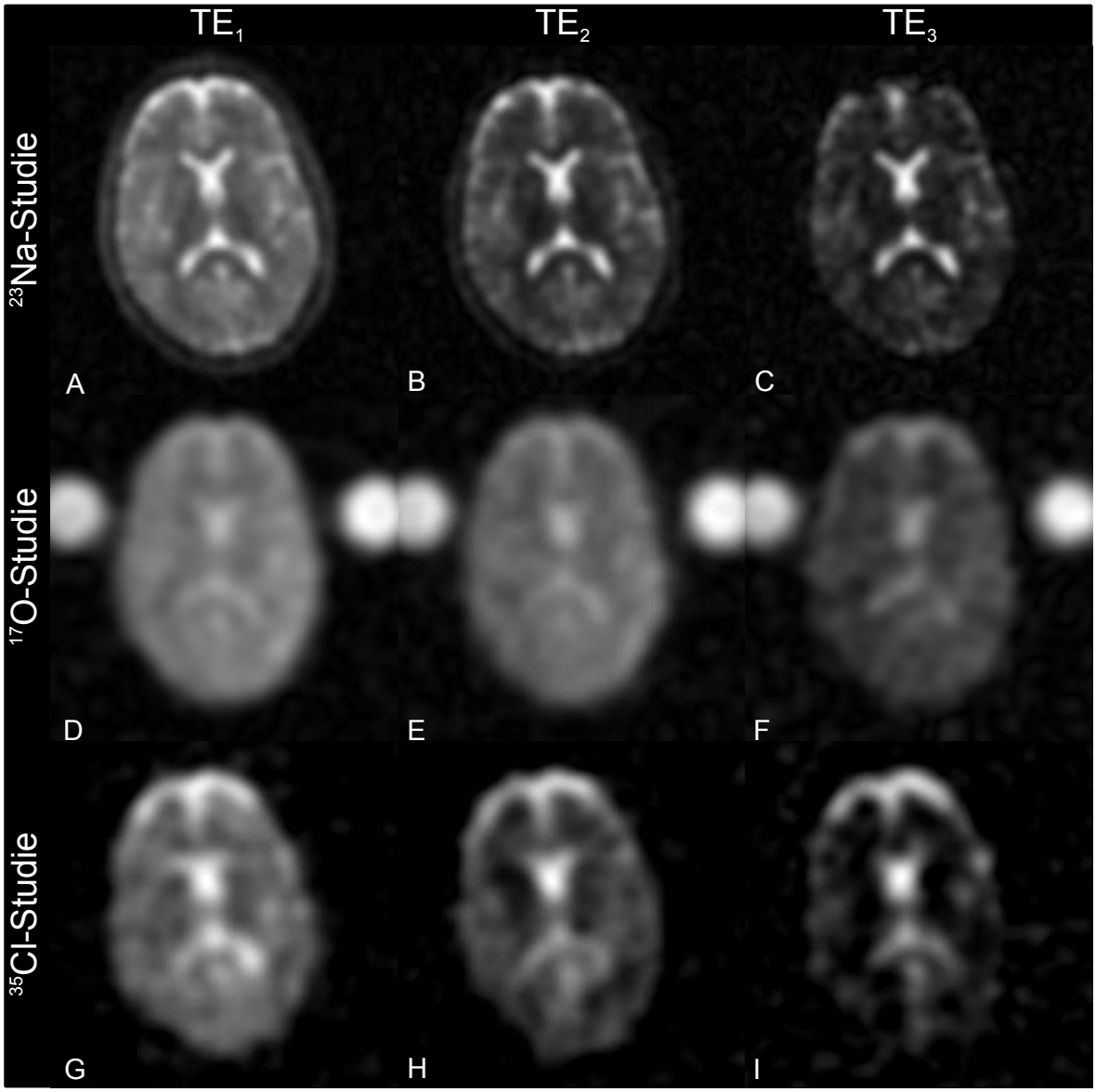

Abb. 4.9: *Beispielhafte transversale Schichten eines Probanden (Prob.#1, weiblich, 26 Jahre) der In-vivo-Relaxationsstudie für ^{23}Na- (**A**-**C**), ^{17}O- (**D**-**F**) und ^{35}Cl-MRT-Daten (**G**-**I**) für jeweils drei verschiedenen Echozeiten (TE_1-TE_3). Die gezeigten Daten wurden bei TE_1-$TE_3 = 0{,}35\,ms$; $6{,}5\,ms$; $21{,}0\,ms$ (^{23}Na); TE_1-$TE_3 = 0{,}56\,ms$; $1{,}56\,ms$; $3{,}50\,ms$ (^{17}O); TE_1-$TE_3 = 0{,}6\,ms$; $1{,}8\,ms$; $7{,}2\,ms$ (^{35}Cl) akquiriert. Gewählte Auflösungen waren $(\Delta x)^3 = (4{,}0\,mm)^3$ für ^{23}Na-, $(\Delta x)^3 = (6{,}5\,mm)^3$ für ^{17}O- und $(\Delta x)^3 = (7{,}0\,mm)^3$ für ^{35}Cl-Daten. Das rekonstruierte FOV der ^{23}Na- und ^{35}Cl-Studie war $FOV = 224 \times 224 \times 224 mm^3$ bei einem zero-filling Faktor von 6 bzw. 8. In der ^{17}O-Studie wurde $FOV = 221 \times 221 \times 221 mm^3$ bei 8-fachem zero-filling gewählt. Das verkleinerte FOV führte dazu, dass im rekonstruierten Volumen die Referenzröhrchen nicht mehr vollständig zu sehen sind. Eine komplette Auflistung der gewählten Parameter für alle Kerne findet sich in Tabelle 3.3 auf Seite 62 (Abschnitt 3.5).*

und Ergebnissen des letzten Iterationsschrittes definiert. Diese zeigte für GM bzw. WM: $\Delta T_{2\mathrm{iv}} = 6{,}25$–$62{,}0\,\%$ und $\Delta T_{2\mathrm{iv}} = 57{,}3$–$73{,}4\,\%$ (s. Tabelle 4.3). Die erhaltenen Relaxationszeiten des $\mathrm{CSF_o}$-Kompartiments zeigten, im Gegensatz zum T_2^*-Wert der $\mathrm{CSF_i}$-Kompartimente eine stärkere Variation ($T_2^* = 18{,}5$–$36{,}7\,\mathrm{ms}$ und $T_2^* = 44{,}5$–$48{,}4\,\mathrm{ms}$), hervorgerufen durch lokale B_0-Inhomogenitäten. Eine nähere Betrachtung der Einflüsse von Suszeptibilitätseffekten erfolgt in Abschnitt 4.3.4. Als statistisches Maß der Variation der T_2^*-Ergebnisse der GM-, WM-, und $\mathrm{CSF_i}$- Kompartimente wurde der Variationskoeffizient

$$CoV = \frac{\sigma}{\bar{x}} \tag{4.2}$$

gewählt. Die Variable σ bezeichnet dabei die Standardabweichung und $\bar{x}$ den Erwartungswert des jeweilig betrachteten Datensatzes. Eine Untersuchung für $\mathrm{CSF_o}$ wurde aufgrund der zu erwartenden Variation durch Suszeptibilitätseffekte nicht durchgeführt. Die T_2^*-Werte vor Korrektur im Vergleich zu Ergebnissen nach Anwendung der Korrektur zeigten einen niedrigeren CoV für $\mathrm{CSF_i}$-, GM-Ergebnisse und die der kurzen Komponente des WM-Kompartiments, sowie einen leichten Anstieg für die der langen WM-Komponente (vgl. Tabelle 4.4). Repräsentative Daten für alle Kompartimente eines Probanden und dazugehörige Fits sind in Abbildung 4.10 aufgetragen.

4.3.2 Anwendung an ^{17}O-Daten

4.3.2.1 Phantomsimulationen

Die Ergebnisse der Phantomsimulation für den ^{17}O-Kern sind ebenfalls in Tabelle 4.2 aufgelistet; hier wird die Konvergenz des Algorithmus nach 3–4 Iterationen erreicht (vgl. Abbildung 4.8). Die erhaltenen Relaxationszeiten nach dem letzten Iterationsschritt der PVC lagen in einem Bereich $\pm\,5\,\%$ am Wahrheitswert (ohne Korrektur, mit vollständiger Segmentierung: $\pm\,50\,\%$). Eine Bestimmung mit erodierten Masken erreichte Werte innerhalb $\pm\,15\,\%$.

4.3.2.2 Phantommessungen

Der Einfluss des Korrekturalgorithmus auf die Ergebnisse der T_2^* Bestimmung für ^{17}O-Daten (s. Tabelle 4.2) war stärker als zuvor bei ^{23}Na-Daten beobachtet: ΔT_2 für ^{17}O Messungen war bis zu 39 % und die Diskrepanz zu den separaten Messungen der Modelllösung lag bei 3,1 % (0 %-Agar-Kompartimente) sowie 14,3 % (5 %-Agar-Kompartimente). Ergebnisse mit verkleinerten Masken resultierten in Abweichungen bis zu 19,0 %. Bei allen Fits der ^{17}O-Daten (vgl. Anhang A.2) lag der zu erwartende Fehler bei 5,0–8,0 %. Die Variation der Relaxationseigenschaften bei gleichen Modelllösung war: 4,6 % (0 %-Agar) und 10,0 % (5 %-Agar).

4.3.2.3 *In-vivo*-Messungen

Die erhaltenen T_2^*-Zeiten der *In-vivo*-^{17}O-Messungen vor bzw. nach der Korrektur zeigten einen relativen Unterschied $\Delta T_{2\mathrm{iv}} = 26$–$27\,\%$ für das $\mathrm{CSF_i}$-Kompartiment und $\Delta T_{2\mathrm{iv}} = 0{,}0$–$25\,\%$

Tab. 4.3: *Ergebnisse der In-vivo-Studie zur T_2^*-Bestimmung mit Hilfe des iterativen volumenbasierten PVC-Algorithmus. Die Ergebnisse vor Anwendung der Korrektur und nach dem letzten Iterationsschritt sind für alle berücksichtigten Kompartimente sowie alle durchgeführten Messungen (M.1-M.3) für ^{23}Na-, ^{17}O- bzw. ^{35}Cl-Daten aufgelistet (eine vollständige Auflistung aller Ergebnisse findet sich in Anhang A.2). Die Messungen M.1 bzw. M.2 der einzelnen Studien (^{23}Na-, ^{17}O- bzw. ^{35}Cl-MRT) wurden mit dem selben Probanden durchgeführt (M.1: Prob.#1, weiblich, 26 Jahre; M.2: Prob.#2, männlich, 23 Jahre). Für M.3 einer jeden Studie wurden verschiedene Probanden vermessen (†: Prob.#4, weiblich, 31 Jahre ; ‡: Prob.# 3, weiblich, 26 Jahre ; ∗: Prob.#5, männlich, 28 Jahre). Zusätzlich ist für jedes Kompartiment der Mittelwert mit Standardabweichung sowie für jeden Kern die Ergebnisse vorhergehender Studien aufgeführt (^{23}Na: [Fleysher et al., 2009; Nagel et al., 2011a; Stobbe et al., 2008; Winkler et al., 1989]; ^{17}O:[Fiat et al., 1993; Hoffmann et al., 2011b; Zhu et al., 2001]; ^{35}Cl: [Nagel et al., 2014]. Für das CSF$_o$-Kompartiment wurde aufgrund der starken Variation durch Suszeptibilitätseffekte kein Mittelwert angegeben.*

	Methode	CSF Strukturen: T_2^* in ms						Strukturen des Hirngewebes: T_2^* in ms					
		CSF$_i$			CSF$_o$			GM			WM		
		M.1	M.2	M.3	M.1	M.2	M.3	M.1	M.2	M.3	M.1	M.2	M.3
^{23}Na-Studie	Literaturwerte	46–56			–			21-32/ 1,7–5			24–37/ 1,7–5		
	keine Korrektur	28,4	36,6	35,1†	24,6	16,9	17,9†	55,4/8,7	42,5/ 5,6	41,6/ 5,8†	40,2/5,0	38,7/ 4,6	35,2/ 4,5†
	letzte Iteration	48,4	47,7	44,5†	36,7	18,5	22,5†	34,2/5,0	40,0/ 5,6	35,1/ 5,5†	25,1/3,4	24,6/ 3,6	20,3/ 3,4†
	Mittelwert	$46{,}9 \pm 2{,}1$			–			$36{,}4 \pm 3{,}1$/ $5{,}4 \pm 0{,}2$			$23{,}3 \pm 2{,}6$/ $3{,}5 \pm 0{,}1$		
^{17}O-Studie	Literaturwerte	3,1			–			1,8 (*in vivo* Ratte); 2,0			1,8 (*in vivo* Ratte); 2,0		
	keine Korrektur	3,8	3,4	3,8‡	3,4	2,8	3,4‡	3,0	2,8	3,1‡	3,0	2,8	3,0‡
	letzte Iteration	5,1	4,7	5,2‡	4,8	3,4	4,7‡	2,4	2,6	2,6‡	2,9	2,8	2,8‡
	Mittelwert	$5{,}0 \pm 0{,}3$			–			$2{,}5 \pm 0{,}1$			$2{,}8 \pm 0{,}1$		
^{35}Cl-Studie	Literaturwerte	37,0			–			7,0/ 1,2			7,0/ 1,2		
	keine Korrektur	12,4	18,6	24,6*	13,0	11,1	13,8*	16,1/ 0,7	9,9/ 0,8	19,3/ 1,7*	6,9/ 0,3	6,6/ 0,5	6,4/ 0,3*
	letzte Iteration	28,1	29,3	29,9*	28,7	20,0	23,5*	10,5/ 0,7	8,5/ 1,0	7,7/ 1,4*	6,1/ 0,4	5,6/ 0,5	6,0/ 0,4*
	Mittelwert	$29{,}1 \pm 0{,}9$			–			$8{,}9 \pm 1{,}4$/ $1{,}0 \pm 0{,}4$			$5{,}9 \pm 0{,}3$/ $0{,}4 \pm 0{,}1$		

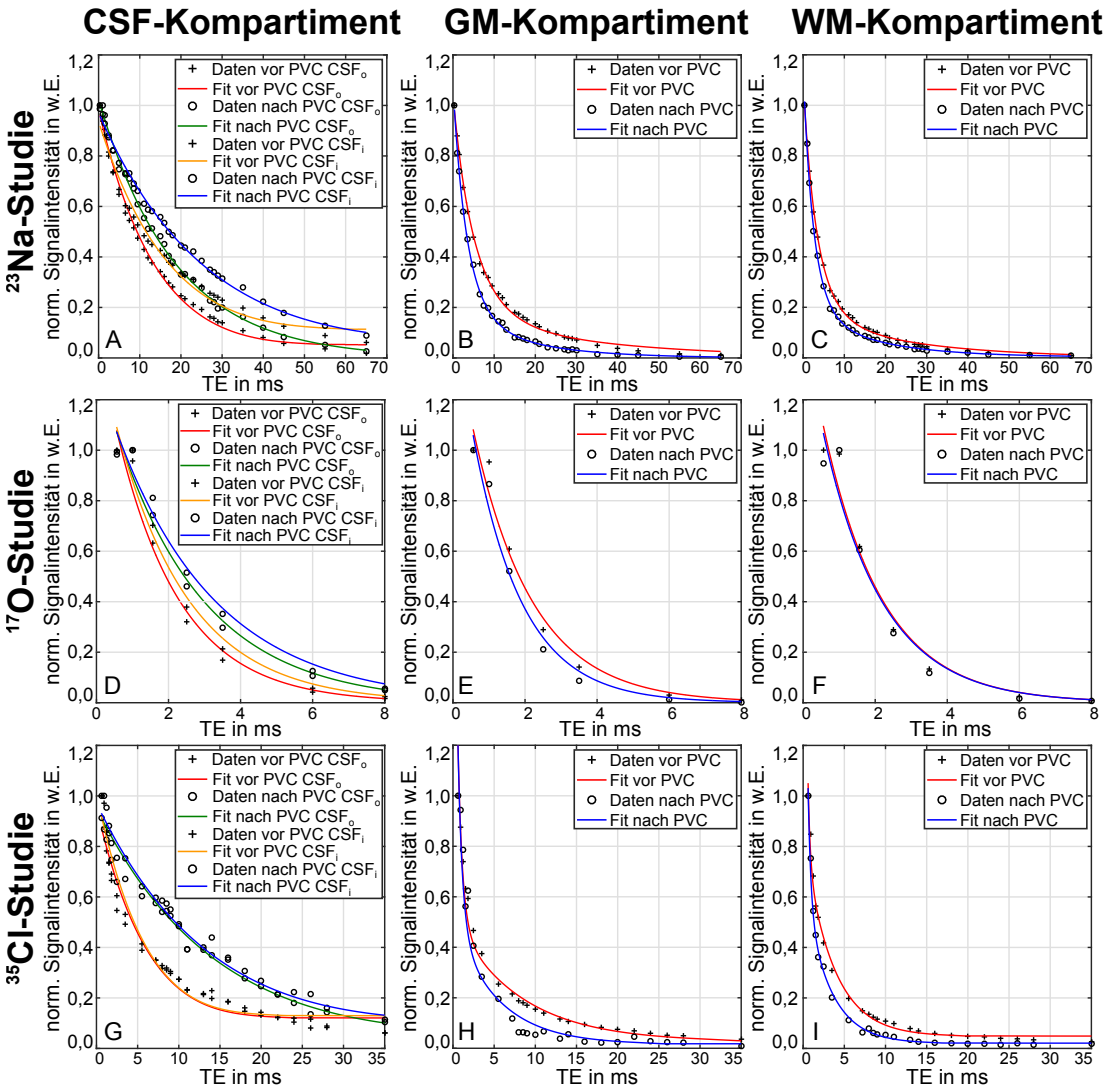

Abb. 4.10: *Repräsentative Signalverläufe der In-vivo-Studie zur T_2^* Relaxationszeitsbestimmung für beide CSF-, GM- und WM-Kompartimente eines Probanden (Prob.#1, weiblich, 26 Jahre) für ^{23}Na- (**A**-**C**), ^{17}O- (**D**-**F**) und ^{35}Cl-Daten (**G**-**I**). Es sind relative Signalverläufe für die ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT als Funktion der gewählten Echo-Zeit (TE) vor (Kreuze) und nach der Anwendung des iterativen PVC-Algorithmus (Kreise) aufgetragen. Die GM- und WM-Kompartimente der ^{23}Na- (**B**+**C**) und ^{35}Cl-Studie (**H**+**I**) wurden mit einem bi-exponentiellen Zerfallsmodell angenähert.*

für Hirnareale (vgl. Tabelle 4.3). Die Diskrepanz der CSF T_2^*-Werte war $\Delta\text{CSF}_{T_2^*} = 5{,}9$–$29{,}8\,\%$, wobei der berechnete Variationskoeffizient für Ergebnisse vor und nach Korrektur unverändert blieb (s. Tabelle 4.4).

4.3.3 Anwendung an ^{35}Cl-Daten

4.3.3.1 Phantomsimulationen

Die Ergebnisse der ^{35}Cl-Phantomsimulationen zeigte den stärksten Einfluss der iterativen PVC für alle betrachteten Kerne: T_2^* wurde vor Korrektur um bis zu 117,5 % überschätzt (vgl. Tabelle 4.2). Nach einer vollständigen iterativen Korrektur (Konvergenz nach 2–4 Iterationen, vgl. Abbildung 4.8) wurde eine veringerte Abweichung für T_{2l}^* des 5 %-Agar Kompartiments beobachtet ($\pm 2{,}5\,\%$) als im Falle ohne Korrektur oder mit erodierten Masken; die übrigen Werte waren innerhalb $\pm 1{,}4\,\%$ des Wahrheitswertes der Simulation.

4.3.3.2 Phantommessungen

Die bestimmten T_{2l}^*- und T_{2s}^*-Zeiten in Phantommessungen (vgl. Tabelle 4.2) änderten sich von $T_{2l}^* = 10{,}2\,\text{ms}$ bzw. $T_{2s}^* = 1{,}0\,\text{ms}$ auf $T_{2l}^* = 3{,}0\,\text{ms}$ bzw. $T_{2s}^* = 0{,}8\,\text{ms}$ (Diskrepanz: $\sim 240\,\%$). Der Vergleich zu Messungen der Modelllösung zeigte eine Abweichung von 8,8–11,7 % (5 %-Agar) und 4,0–9.4 % (0 %-Agar). Bei einer Auswertung mit erodierten Masken wurde ein Unterschied von bis zu 44,1 % im 5 %-Agar Kompartiment festgestellt. Für ^{35}Cl-Daten ließ sich eine Unsicherheit der *Least-Square*-Fits von 5–10 % des bestimmten Wertes beobachten. Aufgetragene Phantomdaten und zugehörige Fits zeigen durch eine Verringerung der Signalwerte für alle TE-Datensätze den Einfluss der PVC (vgl. Anhang A.1). Die Variation der Ergebnisse mit Anwendung der Korrektur bei gleichen Modelllösungen war: 12,9 % (0 %-Agar) und 3,3–11 % (5 %-Agar).

Tab. 4.4: *Berechneter Variationskoeffizient (CoV, s. Gleichung* (4.2)*) der In-vivo-Relaxationsstudie für Ergebnisse der ^{23}Na-, ^{17}O- bzw, ^{35}Cl-Studie. Die CoV-Werte für ^{23}Na- und ^{35}Cl-Relaxationszeiten des GM- und WM-Kompartiments sind jeweils für die lange (T_{2l}^*) bzw. kurze Komponente (T_{2s}^*) des bi-exponentiellen Zerfalls angegeben.*

	Methode	CSF_i	GM (T_{2l}^* /T_{2s}^*)	WM (T_{2l}^* /T_{2s}^*)
^{23}Na-Studie	ohne PVC	0,13	0,16/ 0,26	0,07/ 0,06
	mit PVC	0,04	0,09/ 0,04	0,11/ 0,03
^{17}O-Studie	ohne PVC	0,06	0,05	0,04
	mit PVC	0,06	0,05	0,02
^{35}Cl-Studie	ohne PVC	0,33	0,32/ 0,51	0,04/ 0,31
	mit PVC	0,03	0,15/ 0,4	0,05/ 0,25

4.3.3.3 *In-vivo*-Messung

Die erhaltenen T_2^*-Eigenschaften des WM- und GM-Kompartiments (vgl. Tabelle 4.3) zeigen eine Diskrepanz von $\Delta T_{2\text{iv}} = 0{,}0$–$17{,}8\,\%$ (WM) und $\Delta T_{2\text{iv}} = 0{,}0$–$156\,\%$ (GM). Der Variati-

onskoeffizient der T_2^*-Werte in den einzelnen Kompartimenten wurde durch die Korrektur verkleinert. Fits der *In-vivo*-^{35}Cl-Daten finden sich ebenfalls in Abbildung 4.10.

4.3.4 Einfluss von Suszeptibilitätseffekten

Wie bereits in Abschnitt 3.5.4 erwähnt und in *In-vivo*-Messungen durch $\Delta\text{CSF}_{T_2^*}$ beobachtet, wird die T_2^*-Zeit insbesondere im CSF_o-Kompartiment von Suszeptibilitätseffekten beeinflusst. Das in Abschnitt 3.5.4 vorgestellte Simulationsmodell wurde für alle gemessenen Kerne verwendet, um die zu erwartende Diskrepanz $\Delta\text{CSF}_{T_2^*}$ abzuschätzen. In Tabelle 4.5 sind die aus *In-vivo*-Messungen erhaltenen und die bei unterschiedlichen B_0-Gradienten ($G_{x,y,z} = 0{,}24\,\frac{\text{mT}}{\text{m}}$ (CSF_o), $G_{x,y,z} = 0{,}12\,\frac{\text{mT}}{\text{m}}$ (CSF_i); nach [Yang et al., 2010]) errechneten Werte für $\Delta\text{CSF}_{T_2^*}$ aufgeführt. Zusätzlich wurden geringe B_0-Inhomogenitäten ($G_{x,y,z} = 0{,}12\frac{\text{mT}}{\text{m}}$) simuliert, die das GM- und WM-Kompartiment repräsentieren. Hier lag die zu erwartende T_2/T_2^*-Disparität im gleichen Kompartiment bei 8,0 % (^{23}Na), $< 1{,}0$ % (^{17}O) bzw. $< 2{,}0$ % (^{35}Cl). Daten einer beispielhaften Simulation für unterschiedliche ΔB_0-Gradienten für den ^{23}Na-Kern sind im Anhang in Abbildung A.3 gezeigt.

Tab. 4.5: *Ergebnisse der Suszeptibilitätssimulationen (vgl. Abschnitt 3.5.4) zur Abschätzung von $\Delta CSF_{T_2^*}$ und Vergleich zu gemessenen $\Delta CSF_{T_2^*}$-Werten der In-vivo-Studie für ^{23}Na-, ^{17}O- bzw, ^{35}Cl-MRT-Daten. Die aufgeführten Werte repräsentieren die Messungen aller drei Probanden und korrespondieren zu den in Tabelle 4.3 aufgelisteten T_2^*-Werten.*

	Errechnetes $\Delta\text{CSF}_{T_2^*}$	Gemessenes $\Delta\text{CSF}_{T_2^*}$		
^{23}Na	56%	24,2%	61,2%	49,4%
^{17}O	5%	5,9%	29,8%	9,6%
^{35}Cl	30%	-1,8%	31,7%	21,4%

4.3.5 Erneute Evaluierung der Quantifizierung für ^{23}Na- und ^{35}Cl-Daten

In Abschnitt 4.2 wurde die PVC mit T_2^*-Literaturwerten [Nagel et al., 2014] durchgeführt. Durch den iterativen volumenbasierten PVC-Ansatz konnten neue T_2^*-Zeiten für die berücksichtigten Kompartimente bestimmt werden. Die Quantifizierung des TSC- und CTC-Wertes aus den in Abschnitt 4.2 vorgestellten Daten wurden mit den aktualisierten T_2^*-Charakteristiken erneut durchgeführt.

Für *In-vivo*-Daten der ^{23}Na-MRT konnte keine Veränderung der TSC-Werte für GM und WM beobachtet werden. Die Werte der CSF-Kompartimente (vgl. Tabelle 4.1) veränderten sich leicht und führten $\Delta\text{CSF} = 7{,}7 \pm 2{,}3$ %. Eine erneute Auswertung der *In-vivo*-^{35}Cl-Messungen ergab einen reduzierten CSF_i CTC-Wert ($99 \pm 5\,\frac{\text{mmol}}{\text{L}}$, $\Delta\text{CSF} = 4{,}7 \pm 2{,}8$ %) sowie einen erhöhten Wert für das BM-Kompartiment, bestehend aus GM- und WM-Kompartiment ($31 \pm 3\,\frac{\text{mmol}}{\text{L}}$).

4.4 Statische ^{17}O-MRT

Mit den zuvor gewonnenen Ergebnissen der Relaxationsbestimmung in unterschiedlichen Hirnarealen bei der ^{17}O-MRT wurde der Einfluss der T_2^*-Vorkenntnis auf die PVC zur Quantifizierung von c_W untersucht und anschließend das Korrekturverhalten bei unterschiedlichen zeitlichen Auflösungen ermittelt. In einem späteren dynamischen Experiment zur Bestimmung der $CMRO_2$-Werte sind die räumliche und zeitliche Auflösung wichtige Parameter für eine möglichst zuverlässige und genaue Ermittlung der funktionellen Parameter. Alle im Folgenden vorgestellten Untersuchungen verwendeten Segmentierungen unter Berücksichtigung von vier Kompartimenten (GM, WM, CSF_i, CSF_o), sowie externe Referenzröhrchen ($d = 60\,\mathrm{mm}$, 100 % Wasser, natürliche Häufigkeit) zur Kalibrierung.

4.4.1 Analyse der Abhängigkeit von T_2^*

Der Einfluss von T_2^* auf die Korrekturfähigkeit des PVC-Algorithmus soll am Beispiel der Bestimmung des Wasserwertes (c_W) demonstriert werden. Das gemessene ^{17}O-Signal repräsentiert die Wasserkonzentration im Gewebe und kann mit alternativen Methoden über die Protonenbildgebung bei höheren Auflösungen ebenfalls ermittelt werden [Neeb et al., 2008]. Diese Literaturwerte können zum Vergleich sowie zur Validierung herangezogen werden. Ein Datensatz der zuvor vorgestellten Relaxationsmessungen (TE-Datensatz bei $\mathrm{TE} = 0.56\mathrm{ms}$, $(\Delta x)^3 = (6{,}5\,\mathrm{mm})^3$) wurde zur Quantifizierung von c_W verwendet.

Tab. 4.6: *Quantifizierung des c_W-Wertes mit unterschiedlicher Annahme von T_2^*-Werten in der Korrektur. Für die Quantifizierung wurden Datensätze mit und ohne Anwendungen des volumenbasierten PVC-Algorithmus verwendet. Die angegeben Literaturwerte sind Ergebnisse der Quantifizierung des Wassergehalts über ^{1}H-Methoden [Neeb et al., 2008] und über Ex-vivo-Untersuchungen der Liqorflüssigkeit [Felgenhauer, 1974].*

Kompartiment	c_W ohne PVC	c_W mit PVC			
	keine T_2^*-Annahme	keine T_2^*-Annahme	T_2^* Unter-/Überschätzung	T_2^* aus 4.3	Literaturwerte
CSF_o in $\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$	$10{,}5 \pm 0{,}4$	$16{,}7 \pm 0{,}2$	$23{,}0 \pm 1{,}2$	$20{,}8 \pm 0{,}8$	20,49–20,54
CSF_i in $\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$	$12{,}7 \pm 0{,}2$	$17{,}1 \pm 0{,}2$	$23{,}2 \pm 0{,}8$	$20{,}6 \pm 0{,}6$	20,49–20,54
GM in $\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$	$10{,}7 \pm 0{,}2$	$12{,}1 \pm 0{,}2$	$14{,}0 \pm 0{,}4$	$15{,}4 \pm 0{,}8$	16,4–17,5
WM in $\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$	$10{,}3 \pm 0{,}2$	$9{,}5 \pm 0{,}2$	$10{,}5 \pm 0{,}4$	$11{,}5 \pm 0{,}4$	13,8–14,6

In den folgenden Untersuchungen erfolgte die Simulation der PSF innerhalb der volumenbasierten PVC mit unterschiedlichen Annahmen zur berücksichtigten T_2^*-Zeit: (1) keine Berücksichtigung von T_2^*; (2) Unter- bzw. Überschätzung der T_2^*-Zeit in Hirnarealen bzw. CSF (CSF-T_2^* +1ms, T_2^* der Hirnareale -1ms) sowie (3) T_2^* bestimmt aus korrigierten Daten des iterativen PVC-Algorithmus (Ergebnis des letzten Iterationsschrittes in Abschnitt 4.3). Im rekonstruierten Datensatz wurde zusätzlich die Inhomogenität des Sendeprofils der Spule (B_1^+-Korrektur) ausgeglichen, sowie über das Signal der Intensität beigefügter Referenzröhrchen kalibriert. Gemäß der FLASH-Signalgleichung (vgl. Abschnitt 2.2.4.1) wurden alle Signalniveaus auf $\mathrm{TE} = 0\,\mathrm{ms}$ extrapoliert.

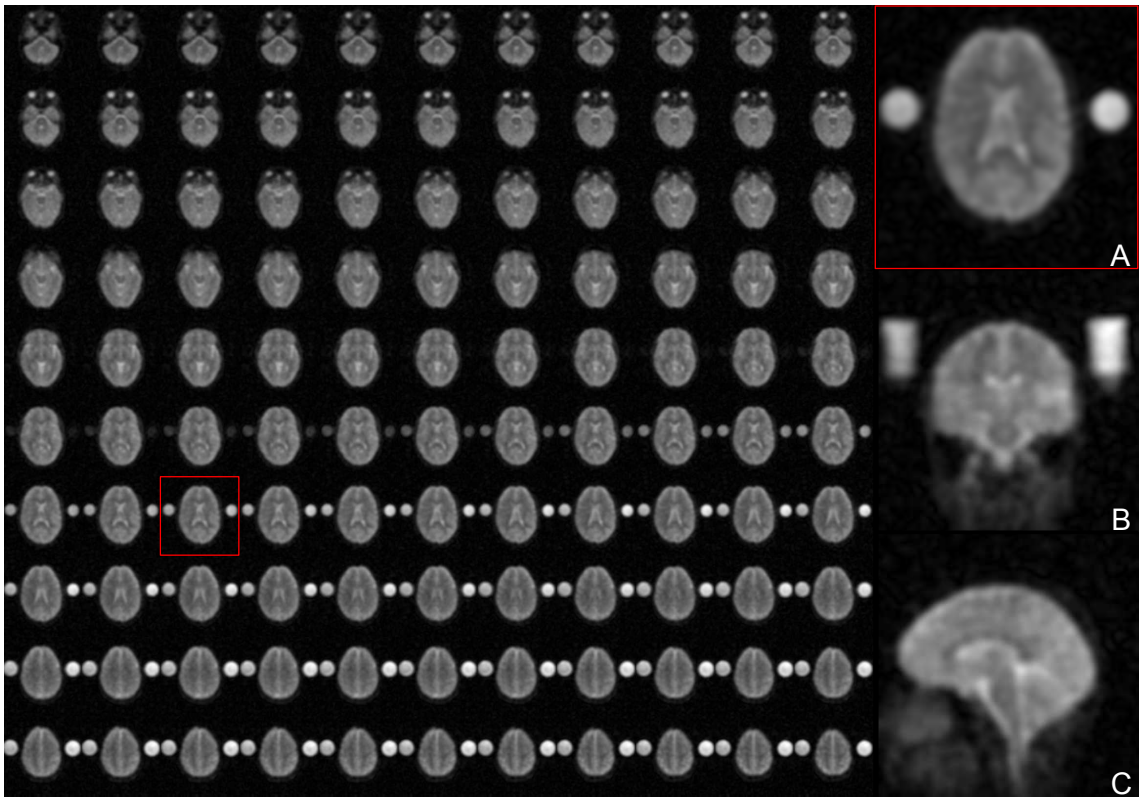

Abb. 4.11: *Transversale Schichten des aufgenommenen ^{17}O-Datensatzes mit $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\mathrm{mm})^3$ in Mosaikansicht. Eine ausgewählte transversale Schicht ist vergrößert gezeigt (**A**) sowie die zugehörige coronale (**B**) und sagittale (**C**) Ansichten ebenfalls dargestellt. Es wurde eine DA-3D-RAD-Sequenz mit GA-Projektionsschema verwendet (vgl. Abschnitt 3.2.1). Die Sequenzparameter waren TR/TE = 12 ms/0,56 ms, 25000 radiale Projektionen (6 Mittelungen), $\Theta = 53°$; $T_{Acq} = 30{:}00$ min. Die Rekonstruktion wurde mit einem FOV von FOV = 243×243×243 mm^3 bei sechfachem zero-filling durchgeführt. An lateraler Position sind zwei Referenzröhrchen angebracht ($d = 60$ mm).*

Die Ergebnisse der Quantifizierung mit unterschiedlichen T_2^*-Annahmen sind in Tabelle 4.6 aufgelistet. Die Bestimmung von c_W zeigte eine Abhängigkeit der zugrundeliegenden berücksichtigten T_2^*-Zeit in der Korrektur. Nach der PVC und mit T_2^*-Werten des iterativen Algorithmus (vgl. Abschnitt 4.3) wurde c_W am nächsten am Literaturwert [Felgenhauer, 1974; Neeb et al., 2008] bestimmt. Die Diskrepanz der Werte für CSF_i and CSF_o (Δ CSF) wurde durch die PVC ebenfalls von $\Delta CSF = 17{,}3\,\%$ auf $\Delta CSF = 1{,}0\,\%$ reduziert.

4.4.2 Messung mit $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\mathrm{mm})^3$

Für die weitere Analyse der statischen *In-vivo*-^{17}O-MRT wurde eine höhere nominelle räumliche Auflösung von $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\mathrm{mm})^3$ gewählt. Dadurch steht in jedem Voxel nur rund 33 % des Signals der vorangegangen Messungen bei $(\Delta x)^3 = (6{,}5\,\mathrm{mm})^3$ zur Verfügung.

Eine gesunder Proband (weiblich, 26 Jahre) wurde mit der 1Tx/ 1Rx-(^{17}O + ^{1}H)-Spule (vgl. Abschnitt 3.1.2) unter Verwendung einer DA-3D-RAD-Sequenz mit GA-Projektionsschema gemessen (TR/TE = 12 ms/0,56 ms, 25,000 radiale Projektionen, 6 Mittelungen, $\Theta = 53\,°$, $T_{Acq} = 30{:}00$ min). Datensätze zur Berechnung einer B_1-Karte wurden mit gleicher Auflösung ebenfalls akquiriert (TR/TE = 72 ms/0,56 ms, 8000 radiale Projektionen, $\Theta = 75\,°$) und die Daten unter Berücksichtigung aller Projektionen mit einem FOV = 243×243×243 mm^3 rekonstruiert (sechsfaches *zero-filling*). Eine Übersicht aller transversalen Schichten ist in Abbildung 4.11 dargestellt. Die einzelnen Gewebetypen mit unterschiedlichem c_W zeigen einen erkennbaren Kontrast; die Strukturen des CSF sind gut erkennbar. Das SNR, bestimmt in den Referenzröhrchen, lag bei SNR = 36.

4.4.2.1 Variable Zeitauflösung

Der gleiche Datensatz wurde mit unterschiedlichen zeitlichen Auflösungen Δt ($\Delta t = 1{:}00$ min (5000 Projektionen), $\Delta t = 2{:}00$ min (10,000 Projektionen)) rekonstruiert und c_W mit der volumenbasierten PVC unter vollständiger Berücksichtigung der *In-vivo*-T_2^*-Werte aus Abschnitt 4.3 korrigiert. Die einzelnen Datensätze hatten SNR = 10 ($\Delta t = 2{:}00$ min) bzw. SNR = 7 ($\Delta t = 1{:}00$ min).

Die Quantifizierungsgenauigkeit des ^{17}O-Signals wurde für alle zeitlichen Auflösungen verbessert, sowie ΔCSF reduziert (von $\Delta CSF = 12\,\%$ auf $\Delta CSF = 3$-$5\,\%$). Insgesamt zeigte sich ein ähnliches Korrekturverhalten wie bei vorherigen Untersuchungen bei $(\Delta x)^3 = (7{,}5\,\mathrm{mm})^3$: bestimmter c_W-Wert des GM- und WM-Kompartiments in einem repräsentativen Datensatz wurden von $57 \pm 1\,\%$ auf $82 \pm 1\%$ (GM) bzw. $53 \pm 1\,\%$ auf $62 \pm 2\,\%$ (WM) erhöht. Dies entspricht einer Abweichung vom Literaturwert von 3,5 % bzw. 8,8 %.

In den CSF Kompartimenten wurden $c_W = 97 \pm 1\,\%$ (CSF_i) sowie $c_W = 99 \pm 1\,\%$ (CSF_i) erreicht. Alle Ergebnisse des GM-, WM- und die Mittelung beider CSF-Kompartimente für alle rekonstruierten Datensätze mit Δt=1:00 min sind in Abbildung 4.12 A dargestellt. Der Signalverlauf eines Referenzröhrchens zeigt die Signalstabilität der Messung und ist in Abbildung 4.12 B aufgetragen. Die Signalsschwankung um den Mittelwert liegt bei $< \pm 5\,\%$.

Mit Hilfe der B_1-Karte (vgl. Abbildung 4.13) wurde das B_1^+-Profil der Spule korrigiert. Hier zeigte sich vor Korrektur, bedingt durch Inhomogenitäten des Sendeprofils, ein Signalverhältnis R_{tubes} des linken zum rechten Referenzröhrchen von $R_{tubes} = 0{,}77 \pm 0{,}03$ (erwarteter Wert $R_{tubes} = 1{,}0$). Für B_1-korrigierte Daten ergab sich $R_{tubes} = 1{,}02 \pm 0{,}05$.

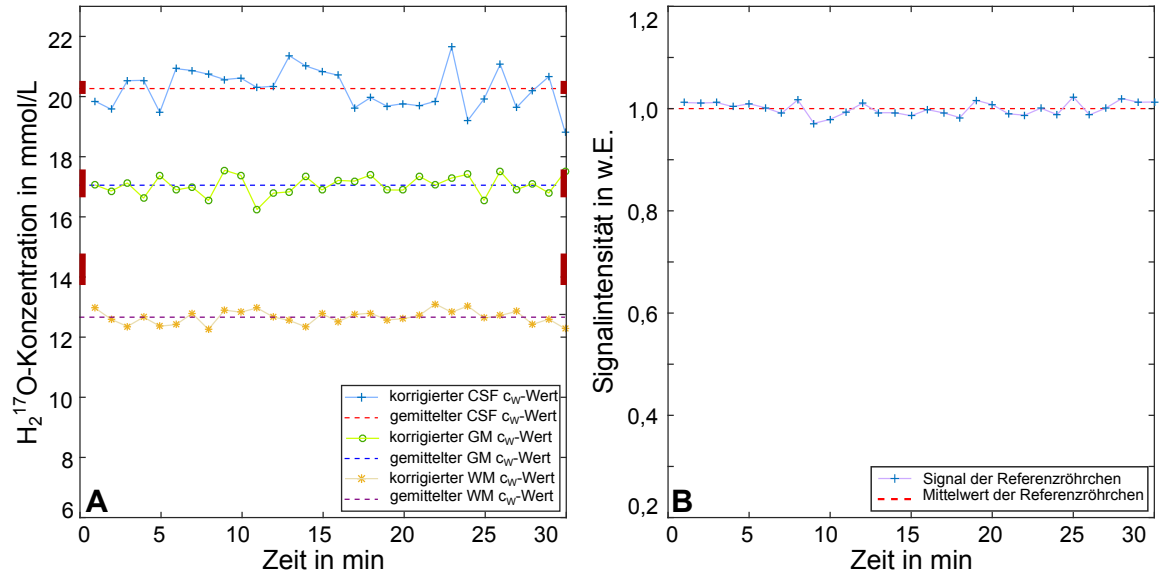

Abb. 4.12: *Darstellung der c_W-Quantifizierung nach Anwendung der PVC an allen rekonstruierten Datensätzen mit $\Delta t = 1{:}00$ min der 30-minütigen Messung für alle berücksichtigten Kompartimente (**A**) und relativer Signalverlauf der externen Referenzröhrchen (**B**). Die Werte der Kompartimente sind farblich kodiert und zeigen für das CSF-Kompartiment (blau) die größte Schwankung. Ergebnisse des GM-Kompartiments (grün) sind nahe am Literaturwert. Der c_W-Wert des WM-Kompartiment (gelb) wird leicht unterschätzt. Die zu erwartenden Wertebereiche der Konzentrationen (Literaturwerte aus [Felgenhauer, 1974; Neeb et al., 2008]) sind an der y-Achse in (**A**) angedeutet (Markierung).*

Abb. 4.13: *Beispielhafte transversale, coronale und sagittale Schicht der dreidimensionalen B_1^+-Karten (v. l. n. r) der ^{17}O-MRT mit $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\text{mm})^3$ für einen nominellen Flipwinkel von $\Theta = 53°$. Die Kartierung des tatsächlichen Flipwinkels wurde mit der in Abschnitt 3.2.3 vorgestellten phasensensitiven Methode durchgeführt. Dafür wurden die Phaseninformationen zweier Datensätze mit gegenläufigen Phasenversatz (90°, -90°) kombiniert (TR/TE = 72 ms/0,56 ms, 8000 radiale Projektionen, $\Theta = 75°$).*

4.5 Dynamische ^{17}O-MRT

In bisher vorgestellten Anwendungen des PVC-Algorithmus wurde ausschließlich der statische Fall sich nicht ändernder Signalniveaus betrachtet und verifiziert. Die volumenbasierte PVC wird nun an dynamischen Daten angewendet, bei denen sich wie bei einem realen Inhalationsexperiment die Konzentrationen auf unterschiedliche Weise in den einzelnen Hirnregionen ändern. Dafür wurden simulierte Daten (s. Abschnitt 3.3.2) mit verschiedenen zeitlichen Auflösungen von $\Delta t = 4{:}00\,\text{min}$, $2{:}00\,\text{min}$, $1{:}00\,\text{min}$ und $0{:}30\,\text{min}$ rekonstruiert und zur Bestimmung des $CMRO_2$-Wertes genutzt.

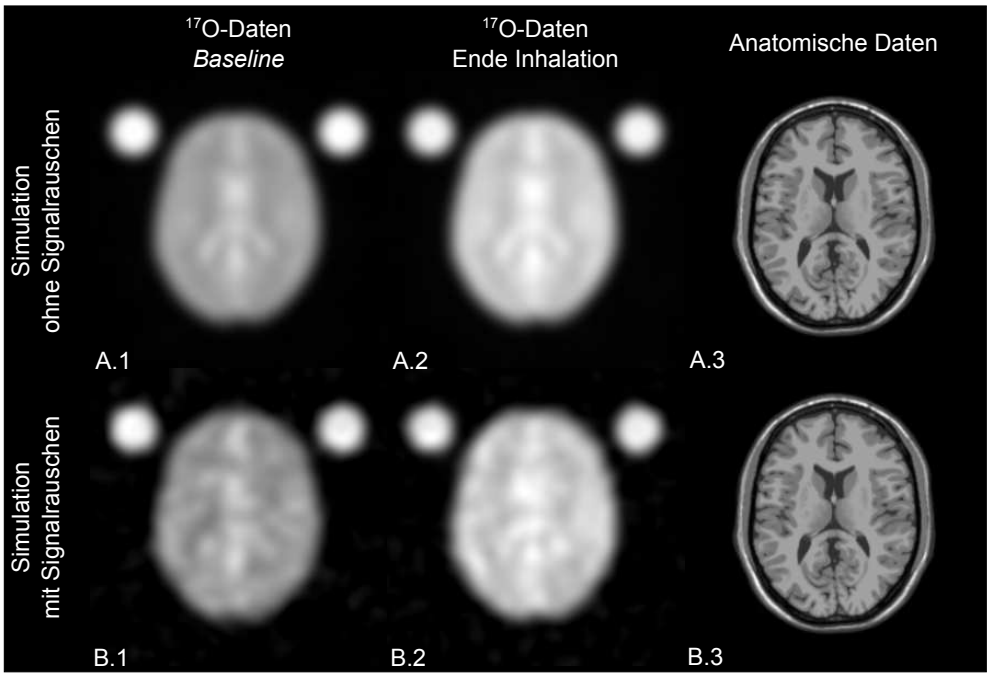

Abb. 4.14: *Beispielhafte transversale Schicht der simulierten dynamischen Daten der ^{17}O-MRT mit $(\Delta x^3) = (7{,}5\,\text{mm})^3$ und $\Delta t = 2{:}00\,\text{min}$ (TR/TE=20/ 0,56 ms, $\Theta = 60°$, 6000 radiale Projektionen). Dargestellt sind simulierte Daten ohne (**A.1**, **A.2**) bzw. mit (**B.1**, **B.2**) Signalrauschen an einem rekonstruierten Zeitpunkt während der Baseline-Phase und am Ende der Inhalationsphase des simulierten 3-Phasen Inhalationsexperiments. Die zugrundeliegenden anatomischen Daten werden in **A.3** und **B.3** gezeigt.*

Für die Simulation wurde wie zuvor bei der Auswertung statischer Daten das Akquisitionsschema der DA-3D-RAD mit GA-Projektionsverteilung bei einer nominellen räumlichen Auflösung von $(\Delta x^3) = (7{,}5\,\text{mm})^3$ mit folgendem Protokoll verwendet: TR/TE = 20/ 0,56 ms, nomineller Flipwinkel $\Theta = 60\,°$, Auslesezeit $T_{RO} = 5{,}5\,\text{ms}$, 196 Auslesepunkte, 120,000 radiale Projektionen, $T_P = 1{,}0\,\text{ms}$. Diese Daten wurden, wie in Abschnitt 3.2.4 erläutert, unter Verwendung eines Hamming-Filters und $FOV = 255 \times 255 \times 255\,\text{mm}^3$ (Rekonstruktionsmatrix $34 \times 34 \times 34$ Pixel, *zero-filling* Faktor 8) rekonstruiert. Es wurden Datensätze ohne zusätzliches Signalrauschen und mit einem realistischen SNR, vergleichbar mit *In-vivo*-Messungen gleicher Auflösung, simuliert und in den folgenden Untersuchungen verwendet. Ein Beispiel der verwendeten Daten findet sich in Abbildung 4.14.

4.5.1 Implementierung der funktionalen Parameter

In der dynamischen Simulation des 3-Phasenmodells (vgl. Abschnitt 2.4.4) wurden drei Kompartimente (CSF, GM and WM) mit verschiedenartigem dynamischem Verlauf und Anfangskonzentrationen berücksichtigt. Dieser Startwert (*Baseline*), berechnet sich aus dem Wasserwert des Gewebes [Neeb et al., 2008] und der natürlichen Häufigkeit von ^{17}O. Folgende funktionelle Parameter wurden implementiert: GM-$c_{\mathrm{W}} = 16{,}48\,\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$ mit $\mathrm{CMRO}_{2,\mathrm{GM}} = 2{,}0\,\frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g}\cdot\mathrm{min}}$; WM-$c_{\mathrm{W}} = 14{,}18\,\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$ mit $\mathrm{CMRO}_{2,\mathrm{WM}} = 0{,}7\,\frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g}\cdot\mathrm{min}}$ und CSF-$c_{\mathrm{W}} = 20{,}55\,\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$ (kein Metabolismus, linearer $H_2{}^{17}O$ Anstieg mit $\mathrm{s} = 0{,}15\,\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{min}}$ während der Inhalationsphase). Diese funktionelle Parameter wurden anhand vorangegangener Inhalationsexperimente [Atkinson et al., 2010] gewählt und spiegeln das in *In-vivo*-Messungen erwartbare dynamische Verhalten wider. Dieses simulierte 40-minütige Inhalationsexperiment mit dynamischen Verlauf gliedert sich zeitlich in die Atemphasenlängen $t_1 = 10{:}00\,\mathrm{min}$ (*Baseline*-Phase), $t_2 = 10{:}00\,\mathrm{min}$ (Inhalationsphase) und $t_3 = 20{:}00\,\mathrm{min}$ (Abklingphase). In den Kompartimenten des Hirngewebes wurde eine transversale Relaxation von $T_2^* = 2{,}5\,\mathrm{ms}/\ 2{,}8\,\mathrm{ms}$ (nach Abschnitt 3.5 und [Niesporek et al., 2017a]) sowie $T_1 = 5{,}0\,\mathrm{ms}$ berücksichtigt. In den CSF-Kompartimenten wurde $T_2^* = T_1 = 5{,}0\,\mathrm{ms}$ angenommen.

4.5.1.1 Quantifizierung dynamischen Daten

Die volumenbasierte PVC wurde an allen rekonstruierten dynamischen ^{17}O-Datensätze angewendet, um c_{W} lokalisiert und zeitlich aufgelöst zu quantifizieren. Die Daten wurden mit Hilfe ebenfalls simulierter Referenzröhrchen (Durchmesser 60 mm, 100 % H_2O, $H_2{}^{17}O$: natürliche Häufigkeit) kalibriert, um absolute $H_2{}^{17}O$ Konzentrationen zu bestimmen. Zur anschließenden Untersuchung der funktionellen Parameter des jeweiligen Kompartiments wurde ein *Least-Square*-Fit des 3-Phasenmodells an die Daten durchgeführt, um die Werte des CMRO_2 sowie die K_{L}- und K_{G}-Raten zu bestimmen.

4.5.2 Verifikation mit dynamischen Simulationen

4.5.2.1 Quantifizierung des Wasserwerts

Der Wasserwert (c_{W}) wurde mit Daten mit $\Delta t = 1{:}00\,\mathrm{min}$ vor und nach Anwendung der PVC quantifiziert und mit dem statischen Wahrheitswert der Simulation (vgl. Abschnitt 3.3.2.1) verglichen (s. Abbildung 4.15). Nach der Korrektur der Daten mit realistischem SNR war die maximale Abweichung des c_{W}-Wertes vom statischen Wahrheitswert auf 7,3 % (GM) bzw. 3,3 % (WM) verringert. Wie in Abbildung 4.15 sichtbar, zeigte die Quantifizierung vor der PVC Abweichungen von 16,5–33,9 %. Diskrepanzen für das CSF-Kompartiment waren 0,1–5,8 % bzw. 0,3–1,6 % (mit PVC, realistischem SNR bzw. ohne Signalrauschen) sowie 30,4–39,5 % bzw. 31,2-38,2 % (ohne PVC).

4.5.2.2 Untersuchung der CMRO_2-Bestimmung

In den drei berücksichtigten Kompartimenten wurde der CMRO_2-Wert aus simulierten Daten ermittelt. Dieser zeigte bei voll verarbeiteten Daten (mit angewendeter PVC) eine kleinere

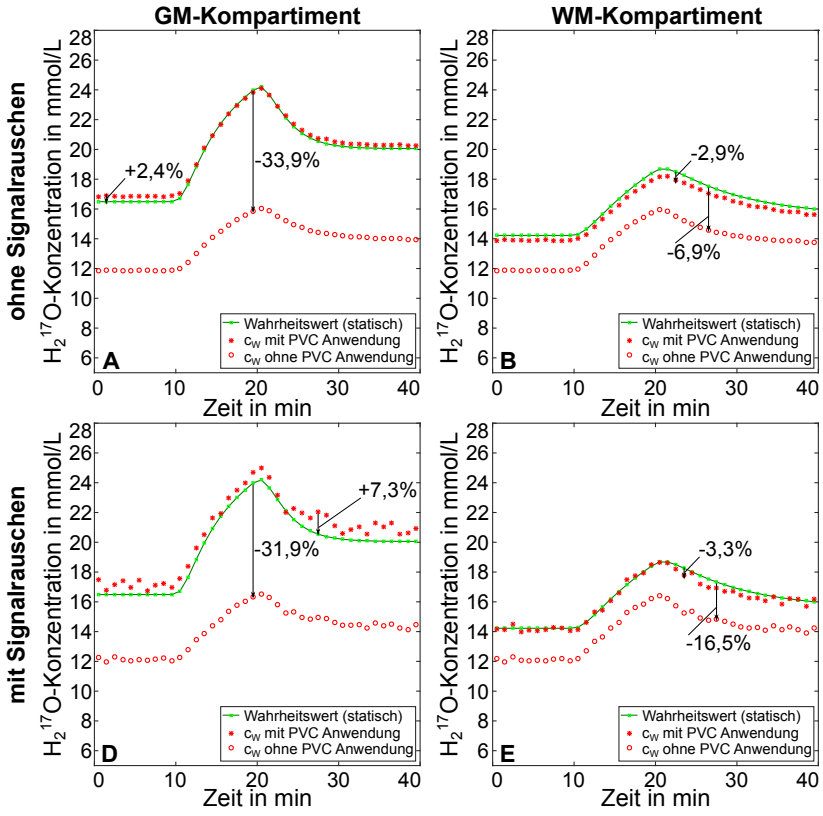

Abb. 4.15: *Bestimmung des c_W-Wertes vor und nach der Anwendung des PVC-Algorithmus für simulierte dynamische ^{17}O-Datensätze mit $\Delta t = 1{:}00$ min. Die Quantifizierung erfolgte ohne (**A**, **B**) bzw. mit (**C**, **D**) simuliertem Signalrauschen für das GM- sowie WM-Kompartiment. Der statische Wahrheitswert ist für alle rekonstruierten Zeitpunkte als Referenz angegeben. Die jeweils größte und geringste Abweichung ist hervorgehoben. Abbildung entnommen und übersetzt aus [Niesporek et al., 2017b].*

Abweichung vom dynamischen Wahrheitswert (s. Abschnitt 3.3.2.1), als bei einer Auswertung der Daten ohne Anwendung einer Korrektur (Tabelle 4.7). GM-$CMRO_2$-Werte, ermittelt von Daten ohne Signalrauschen, waren folgende: $CMRO_{2,GM} = 1{,}80 \pm 0{,}10 \frac{\mu mol}{g \cdot min}$ mit $\Delta t = 4{:}00$ min bis $CMRO_{2,GM} = 1{,}93 \pm 0{,}02 \frac{\mu mol}{g \cdot min}$ mit $\Delta t = 0{:}30$ min (Abweichung 3,0–13,0 %). Im Gegensatz dazu zeigten unkorrigierte Daten eine Diskrepanz von 55,5–59,0 %. Bei den berechneten WM-$CMRO_2$-Werten zeigte sich ein geringerer Einfluss der PVE auf das erhaltene Ergebnis. Mit ausgeführter PVC wich $CMRO_{2,WM}$ für alle Δt um maximal 2,8 % vom Wahrheitswert ab. Eine zeitliche Auflösung von $\Delta t \leq 2{:}00$ min ermöglichte eine $CMRO_2$ Bestimmung innerhalb von 5 % der implementierten Werte (vgl. Tabelle 4.7).

Eine stärkere Variation wurde für Daten mit Signalrauschen (realistisches SNR) beobachtet: Ergebnisse des GM-Kompartiments zeigten mit einer maximalen Abweichung von 13 % stärkere Schwankungen als $CMRO_2$-Werte des WM-Kompartiments (s. Tabelle 4.7). Für $\Delta t \leq 2{:}00$ min wurde der dynamische Wahrheitswert innerhalb der Fehlergrenzen des Fits getroffen. In Abbildung 4.16 sind relative dynamische Signalverläufe mit $\Delta t = 1{:}00$ min und dazugehörige Verläufe der Fitfunktion aufgetragen. Hier wird der wechselnde Einfluss der PVE bei dynamischem Signalverhalten verdeutlicht. Nach Anwendung der PVC ist ein Signalanstieg gegenüber der Anfangskonzentration, um 45 % (GM) bzw. 30 % (WM) zu sehen. Eine Karte der relativen Signaländerung pro Voxel (ohne PVC) mit und ohne unterlegter anatomischer Referenz zeigt die unterschiedlichen Dynamiken in den einzelnen Kompartimenten (vgl. Abbildung 4.16 C, F). In Bereichen der CSF-Kompartimente beobachtet man einen erheblich geringeren relativen Signalanstieg als im angrenzenden Hirngewebe.

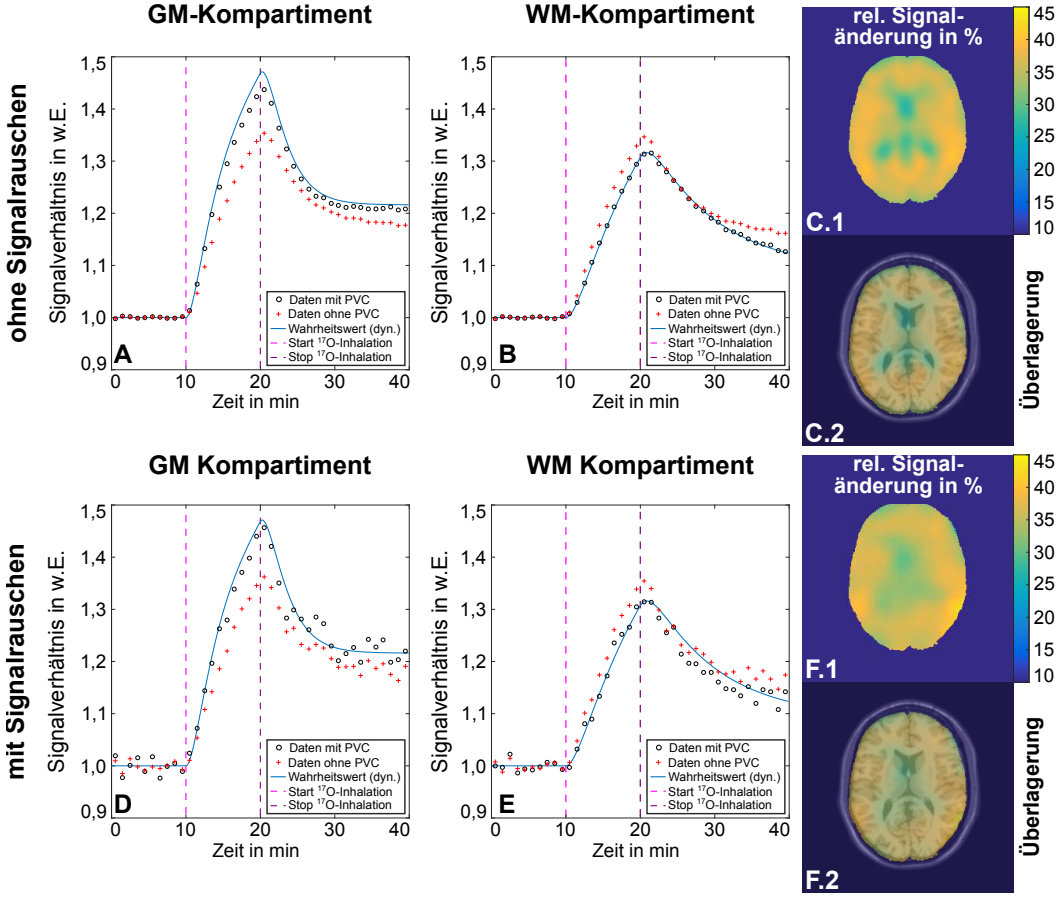

Abb. 4.16: *Darstellung des relativen Signalverlaufs mit $\Delta t = 1{:}00\,\text{min}$ des quantifizierten c_W-Wertes eines simulierten 3-Phasen-Inhalationsexperiments ohne berücksichtigtem Signalrauschen (**A**, **B**) und realistischem In-vivo-SNR (**D**, **E**). Beginn und Ende der simulierten ^{17}O-Inhalation sind durch gestrichelte Linien markiert ($t_1 = 10{:}00\,\text{min}$, t_2=20:00 min). Alle Daten sind auf den mittleren Konzentrationswert der Baseline-Phase normiert. Über den relativen Signalverlauf können die wechselnden Einflüsse der PVE besser visualisiert werden. Der dynamische Wahrheitswert der Simulation ist zusätzlich aufgetragen (blaue Kurve). Eine beispielhafte transversale Schicht der relativen Signaländerung, sowie eine Überlagerung mit der zugrundeliegenden Anatomie ist in Teilabbildung (**C**) und (**F**) zu sehen.*

Tab. 4.7: *Ergebnisse der Simulationsstudie der dynamischen ^{17}O-MRT mit Korrektur der PVE. Die funktionellen Parameter wurden aus Datensätzen ohne (kein SR) und mit Signalrauschen (realistisches In-vivo-SNR, rel. SNR) sowie mit zusätzlicher sliding-window Rekonstruktion (SWR, vgl. Abschnitt 3.2) ermittelt. Der Vergleich mit dem dynamischen Wahrheitswert (WW) der Simulation, sowie errechnete Diskrepanz der ermittelten Werte zum Wahrheitswert (Δ WW) sind vor und nach Korrektur angegeben. Die zeitlichen Auflösungen waren dabei Δt=4:00 min, 2:00 min, 1:00 min sowie 0:30 min. Die prozentualen Abweichungen vor und nach der Anwendung des PVC-Algorithmus zeigen eine deutliche Verringerung der Diskrepanz durch die PVC.*

	Δt in min	GM mit PVC in $\frac{\mu mol}{g \cdot min}$	GM ohne PVC in $\frac{\mu mol}{g \cdot min}$	GM Δ WW in %		WM mit PVC in $\frac{\mu mol}{g \cdot min}$	WM ohne PVC in $\frac{\mu mol}{g \cdot min}$	WM Δ WW in %	
dyn. WW		2,00		mit PVC	ohne PVC	0,7		mit PVC	ohne PVC
kein SR	04:00	$1{,}80 \pm 0{,}10$	$0{,}81 \pm 0{,}03$	-10,0	-59,0	$0{,}69 \pm 0{,}02$	$0{,}81 \pm 0{,}02$	-1,4	15,7
	02:00	$1{,}90 \pm 0{,}02$	$0{,}88 \pm 0{,}01$	-5,0	-56,0	$0{,}71 \pm 0{,}01$	$0{,}84 \pm 0{,}01$	1,4	20,0
	01:00	$1{,}94 \pm 0{,}02$	$0{,}89 \pm 0{,}01$	-3,0	-55,5	$0{,}72 \pm 0{,}01$	$0{,}86 \pm 0{,}01$	2,8	22,9
	00:30	$1{,}93 \pm 0{,}02$	$0{,}88 \pm 0{,}01$	-3,5	-56,0	$0{,}71 \pm 0{,}01$	$0{,}85 \pm 0{,}01$	1,4	21,4
rel. SNR	04:00	$1{,}74 \pm 0{,}17$	$0{,}85 \pm 0{,}04$	-13,0	-57,5	$0{,}75 \pm 0{,}05$	$0{,}86 \pm 0{,}05$	7,1	22,9
	02:00	$1{,}97 \pm 0{,}16$	$0{,}90 \pm 0{,}05$	-1,5	-55,0	$0{,}72 \pm 0{,}05$	$0{,}91 \pm 0{,}05$	3,0	30,0
	01:00	$2{,}02 \pm 0{,}15$	$0{,}95 \pm 0{,}04$	1,0	-52,5	$0{,}72 \pm 0{,}04$	$0{,}94 \pm 0{,}05$	2,9	34,3
	00:30	$1{,}97 \pm 0{,}17$	$0{,}94 \pm 0{,}05$	-1,5	-53,0	$0{,}68 \pm 0{,}02$	$0{,}92 \pm 0{,}05$	-2,9	31,4
rel. SNR+SWR	04:00	$1{,}81 \pm 0{,}13$	$0{,}89 \pm 0{,}04$	-9,5	-55,5	$0{,}67 \pm 0{,}02$	$0{,}88 \pm 0{,}02$	-4,3	31,4
	02:00	$1{,}93 \pm 0{,}11$	$0{,}93 \pm 0{,}03$	-3,5	-53,5	$0{,}68 \pm 0{,}02$	$0{,}91 \pm 0{,}03$	-2,9	31,4
	01:00	$1{,}97 \pm 0{,}10$	$0{,}94 \pm 0{,}03$	-1,5	-53,0	$0{,}68 \pm 0{,}01$	$0{,}92 \pm 0{,}03$	-2,9	30,0
	00:30	$1{,}95 \pm 0{,}11$	$0{,}94 \pm 0{,}03$	-2,5	-53,0	$0{,}68 \pm 0{,}01$	$0{,}92 \pm 0{,}03$	-2,9	25,7

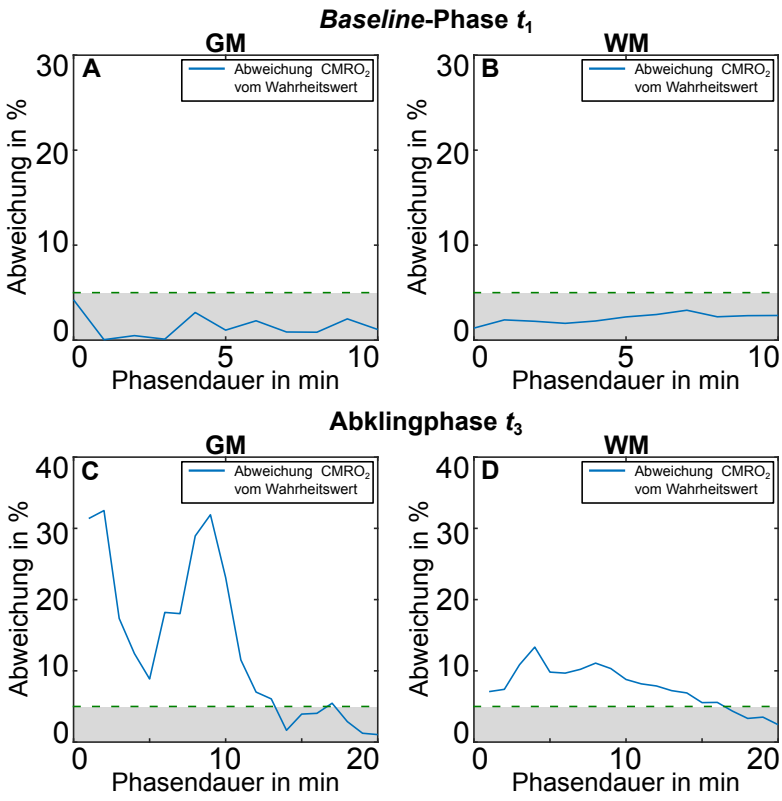

Abb. 4.17: *Untersuchung des Einflusses der berücksichtigten Atemphasenlänge auf das Ergebnis der Bestimmung der funktionellen Parameter. Das Ergebnis bei jeweiliger Phasenlänge (verkürzte Baseline-Phase t_1 (**A**, **B**) bzw. verkürzte Abklingphase t_3 (**C**, **D**)) wurde mit dem dynamischen Wahrheitswert verglichen (Inhalationsphase t_2 konstant). Die Abweichung des ermittelten $CMRO_2$-Wertes vom dynamischen Wahrheitswert ist in Abhängigkeit der berücksichtigten Phasenlänge für das GM- (**A**, **C**) bzw. WM-Kompartiment (**B**, **D**) aufgetragen. Eine Reduktion der Abklingphasenlänge auf $t_3 = 15{:}00\,\text{min}$ verringert die erreichbare Genauigkeit um $\sim 5\,\%$.*

Die Anwendung der SWR führte zu vergleichbaren $CMRO_2$-Werten in allen Kompartimenten, wobei geringere Fitfehler beobachtet wurden (Tabelle 4.7). Eine zusätzliche Simulation eines 50-minütigen Experiments (30:00 min Abklingphase) und Auswertung mit $\Delta t = 1{:}00\,\text{min}$ führte zu einer Überschätzung der funktionellen Werte und $CMRO_{2,GM} = 2{,}09 \pm 0{,}16\ \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$ und $CMRO_{2,WM} = 0{,}69 \pm 0{,}02\ \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$ (mit PVC).

Weitere freie Parameter des metabolischen Modells (K_L und K_G) wurden ebenfalls bestimmt und lagen für alle bereits vorgestellten Modalitäten nahe am implementierten Wahrheitswert (GM: K_L/ $K_G = 0{,}94$–$1{,}09$/ $0{,}24$–$0{,}29\ \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$; WM: K_L/ $K_G = 0{,}24$–$0{,}29$/ $0{,}03$–$0{,}04\ \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$).

4.5.3 Einfluss der Atemphasenlänge

In einer weiteren Untersuchung wurden die dem Fit zugrundeliegenden Informationen der *Baseline*-, und Abklingphase systematisch reduziert, um die zu erwartenden Fehler eines solchen Szenarios zu bestimmen (t_1, t_3 variabel). Die Länge der Inhalationsphase wurde konstant gehalten ($t_2 = 10{:}00\,\text{min}$). Eine Verkürzung der einzelnen Phasen entspricht einer Reduktion der Dauer des gesamten Inhalationsexperiments und ist für Messungen am Patienten von besonderer Wichtigkeit. Die Abweichung vom Wahrheitswert und der Fehler des Fits zeigen bei einem realistischen SNR bis zu einem Schwellwert eine starke Abhängigkeit von den berücksichtigten Informationen der Abklingphase. Bestimmte $CMRO_2$-Werte des GM- und WM-Kompartiments sind dagegen insensitiv gegenüber der Verkürzung der *Baseline*-Phasenlänge. Es zeigte sich, dass die Abklingphase bei einer Abweichung vom Wahrheitswert von $< 5\,\%$ (vgl. Abbildung 4.17) auf $t_3 = 15{:}00\,\text{min}$ reduziert werden kann.

4.6 Dynamische *In-vivo*-^{17}O-MRT: Reproduzierbarkeitsstudie

In einer Probandenstudie wurden Inhalationsexperimente (vgl. Abschnitt 3.7) an drei gesunden Probanden (Prob. #1: männlich, 65 Jahre; Prob. #2: männlich, 37 Jahre; Prob. #3: männlich, 28 Jahre) in jeweils zwei separaten Messungen durchgeführt. Um eine möglichst vollständige Rückkehr zur natürlichen Häufigkeit von $H_2{}^{17}O$ zu gewährleisten, wurde zwischen den Experimenten ein zeitlicher Abstand von zwei Wochen eingehalten. In jeder Messung wurden $4{,}0 \pm 0.1$ L 70 %-angereichertes $^{17}O_2$-Gas (NUKEM Isotopes Imaging GmbH, Alzenau, Deutschland) appliziert. Ziel war es, die Reproduzierbarkeit der $CMRO_2$-Bestimmung durch ein dynamisches Inhalationsexperiment bei verschiedenen Probanden sowie die Reproduzierbarkeit bei Messung desselben Probanden zu untersuchen.

Das ^{17}O Signal wurde mit der 1Tx/ 1Rx-(^{17}O+^{1}H)-Spule (vgl. Abschnitt 3.1.3) aufgenommen, anschließende anatomische ^{1}H-Aufnahmen wurden mit 1Tx/ 24Rx-^{1}H-Kopfspule (vgl. Abschnitt 3.1.2) durchgeführt. Die Datenakquisition der ^{17}O-MRT erfolgte wie bei der vorangegangenen dynamischen Simulationsstudie mit der DA-3D-RAD-Sequenz mit GA-Projektionsschema sowie gleichen Parametern ($TR/TE = 20/\,0{,}56$ ms, $\Theta = 60\,°$, $(\Delta x)^3 = (7{,}5\,\text{mm})^3$). Die Rekonstruktion der dynamischen ^{17}O-MRT-Daten erfolgte mit einem Hamming-Filter bei gewähltem $FOV = 255 \times 255 \times 255\text{mm}^3$ (vgl. Abbildung 4.18) sowie zeitlichen Auflösungen von $\Delta t = 2{:}00$ min, 1:00 min und 0:30 min.

4.6.1 Bestimmung des $CMRO_2$-Wertes

Die *In-vivo*-Datensätze wurden vor der Quantifizierung und Bestimmung des $CMRO_2$-Wertes durch die volumenbasierte PVC korrigiert. Die Korrektur verwendete die in Abschnitt 4.3 ermittelten *In-vivo*-Relaxationscharakteristiken (T_2^*) der jeweiligen Hirnareale. Zur Bestimmung der drei freien Parameter $CMRO_2$, K_L, K_G, wurde ein *Least-Squares*-Fit des 3-Phasenmodells (vgl. Abschnitt 2.4.4) am Signalverlauf durchgeführt. Der $^{17}O_2$-Anreicherungsgrad der Atemluft im geschlossenen Kreislauf wurde auf $\alpha = 0{,}60 \pm 0{,}03$ und die Austauschrate auf $\rho = 0.75$ min^{-1} festgesetzt (vgl. Abschnitt 2.4.4).

In den CSF_i-Kompartimenten wurde das SNR der sechs einzelnen dynamischen Datensätze mit $\Delta t = 1{:}00$ min auf SNR = 16 (*Baseline*-Phase) bzw. SNR = 21 (Ende Inhalationsphase) bestimmt und spiegelt somit den globalen Signalanstieg durch metabolisiertes $H_2{}^{17}O$ wider. Die Inhalationszeiten variierten für die Probanden und lagen bei $t_2 = 10{:}20$-$12{:}30$ min. Signalschwankungen, beobachtet in den externen Referenzröhrchen, zeigten ± 3 % des Signalmittelwertes während des Verlaufs eines Inhalationsexperiments (vgl. Abbildung 4.19).

In Abbildung 4.20 sind repräsentative relative Signalverläufe der GM-Kompartimente der Inhalationsexperimente eines Probanden (Prob. #1, Abbildung 4.20 A, B) sowie Verläufe von zwei Probanden (Prob. #1 und Prob. #2, Abbildung 4.20 C, D) dargestellt (relative Verläufe der WM-Kompartimente; vgl. Abbildung A.5). Die dazugehörigen $CMRO_2$-Werte vor und nach Anwendung der PVC sind in Tabelle 4.8 aufgelistet ($\Delta t = 1{:}00$ min). Zusätzlich sind dort die beobachteten K_L- und K_G-Parameter sowie das Verhältnis ($\frac{K_L}{K_G}$) der beiden Werte aufgeführt. Ergebnisse aller zeitlichen Auflösungen der durchgeführten Experimente sind im Anhang Tabelle A.4 zu finden. Die $CMRO_2$-Abschätzung des CSF-Kompartiments war vor Korrektur $CMRO_{2,CSF} = 0{,}3$–$0{,}45\ \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$ für alle Untersuchungen. Die Partialvolumenkorrektur verringerte diese Werte ($CMRO_{2,CSF} = 0{,}05$–$0{,}15\ \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$).

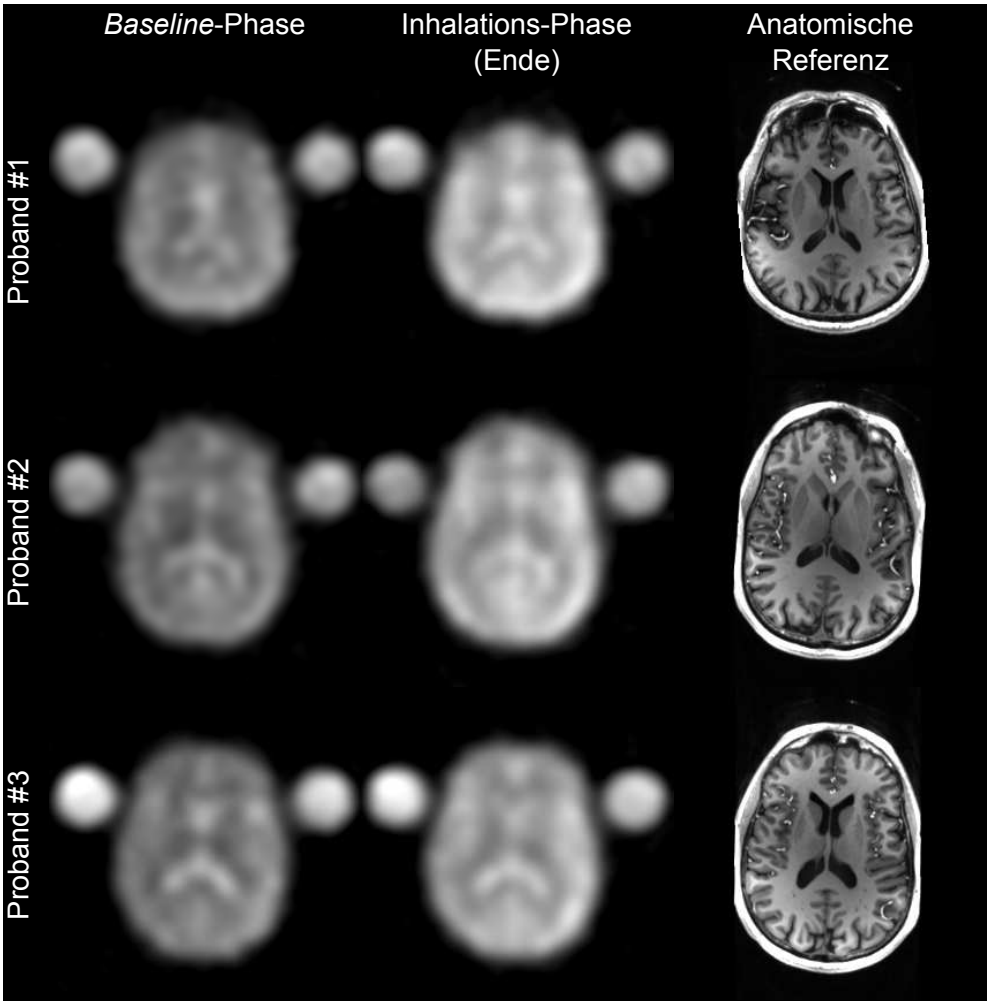

Abb. 4.18: *Daten der In-vivo-Studie der dynamischen ^{17}O-MRT für drei Probanden (Prob. #1: männlich, 65 Jahre; Prob. #2: männlich, 37 Jahre; Prob. #3: männlich, 28 Jahre) und $\Delta t = 2{:}00$ min. Die Daten wurden mit der DA-3D-RAD-Sequenz sowie folgenden Parametern akquiriert: TR/TE = 20/0,56 ms, $\Theta = 60°$. Das rekonstruierte FOV war $FOV = 255 \times 255 \times 255\text{mm}^3$ bei einem zero-filling-Faktor von 8. Beispielhafte transversale Schichten zu Beginn der Baseline-Phase und am Ende der Inhalationsphase visualisieren den Signalanstieg während der ^{17}O-Inhalation. Die dritte Spalte zeigt korrespondiere transversale Schichten des anatomischen Datensatzes (T_1-gewichtete MPRAGE, vgl. Abschnitt 3.4.2.1), der zur Segmentierung genutzt wurde.*

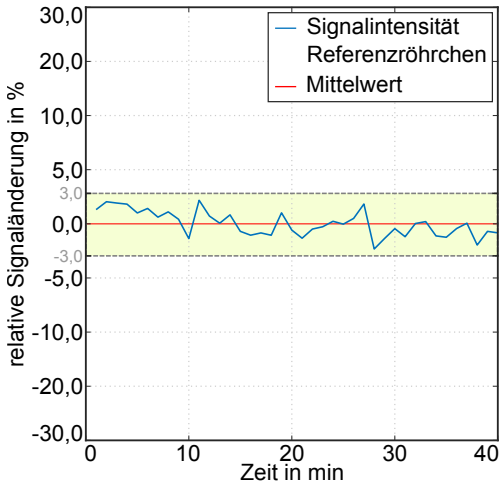

Abb. 4.19: *Signalverlauf eines externen Referenzröhrchens während des Verlaufs eines Inhalationsexperiments. Die Daten wurden mit $\Delta t = 1{:}00$ min rekonstruiert. Eine Signalvariation $< \pm 3\,\%$ um den Mittelwert (gelb hervorgehobener Bereich) ist erkennbar. Der leichte negative Signaldrift wurde in der Verarbeitung der Daten nicht berücksichtigt. Abbildung entnommen und übersetzt aus [Niesporek et al., 2017b].*

Durch die Fitroutine wird ebenfalls der c_W-Wertes während der *Baseline*-Phase abgeschätzt. Die Werte nach PVC waren: $c_W = 16{,}10$–$18{,}50\,\frac{\text{mmol}}{\text{L}}$ (GM), $c_W = 12{,}00$–$13{,}44\,\frac{\text{mmol}}{\text{L}}$ (WM) sowie $c_W = 19{,}75$–$21{,}40\,\frac{\text{mmol}}{\text{L}}$ (CSF) und stimmen mit Literaturwerten des Wassergehalts [Neeb et al., 2008] überein. Die höchste $H_2{}^{17}O$-Konzentration wurde am Ende der ^{17}O-Inhalationsphase erreicht, gefolgt von einem kontinuierlichen Konzentrationsabfall bis zu einem Gleichgewichtszustand (ca. 25-35 % über der Anfangskonzentration des Experiments). Beispielhafte quantitative Signalverläufe und dazugehörige Verläufe des metabolischen Modells (Fitfunktion) eines einzelnen Inhalationsexperiments (#2, Exp.1) sind in Abbildung 4.21 aufgetragen.

Eine Karte der relativen Signaländerung pro Voxel und dazugehöriger anatomischen Referenzen (vgl. Abbildung 4.22) lässt in einzelnen Bereichen des GM- und WM-Kompartiments einen Signalanstieg von bis zu 45 % erkennen. Diese Daten wurden keiner Korrektur durch den PVC-Algorithmus unterzogen und zeigen durch vorhandene *spilling*-Effekte einen 10–20 %-igen Signalanstieg in Bereichen, in denen kein Metabolismus erwartet wird (bspw. CSF_i).

4.6.2 Evaluierung der Reproduzierbarkeit

Bei Ergebnissen der Experimente am selben Probanden (Intrareproduzierbarkeit) war ein Variationskoeffizient (CoV, s. Gleichung (4.2), Abschnitt 4.3.1.3) der bestimmten $CMRO_2$-Werte von $< 6\,\%$ zu beobachten (Prob. #1: $CoV = 3{,}2\,\%$, Prob. #2: $CoV = 5{,}5\,\%$, Prob. #3: $CoV = 0{,}3\,\%$). Die anderen freien Parameter (K_L, K_G) zeigten eine stärkere Variation ($CoV =$ 9,0 %-28,3 %).

Für $CMRO_2$-Werte verschiedener Probanden (Interreproduzierbarkeit) waren im Allgemeinen stärkere Unterschiede, sowohl für $CMRO_2$ als auch für K_L, K_G erkennbar. Nach angewendeter PVC ergab sich $CoV = 4{,}3\,\%$ bei GM-Kompartimenten und $CoV = 5{,}0\,\%$ für WM-Kompartimente. Ergebnisse ohne PVC zeigten eine stärkere Variation und höhere CoV-Werte für GM und WM (vgl. Tabelle 4.8). Die in Abbildung 4.20 dargestellten Daten verschiedener Messungen zeigen die unterschiedlichen Signalverläufe sowie die zu erwartende Variation der bestimmten Verläufe, die sich aus dem beobachteten Fehler von $CMRO_2$, K_L, K_G und α ergeben.

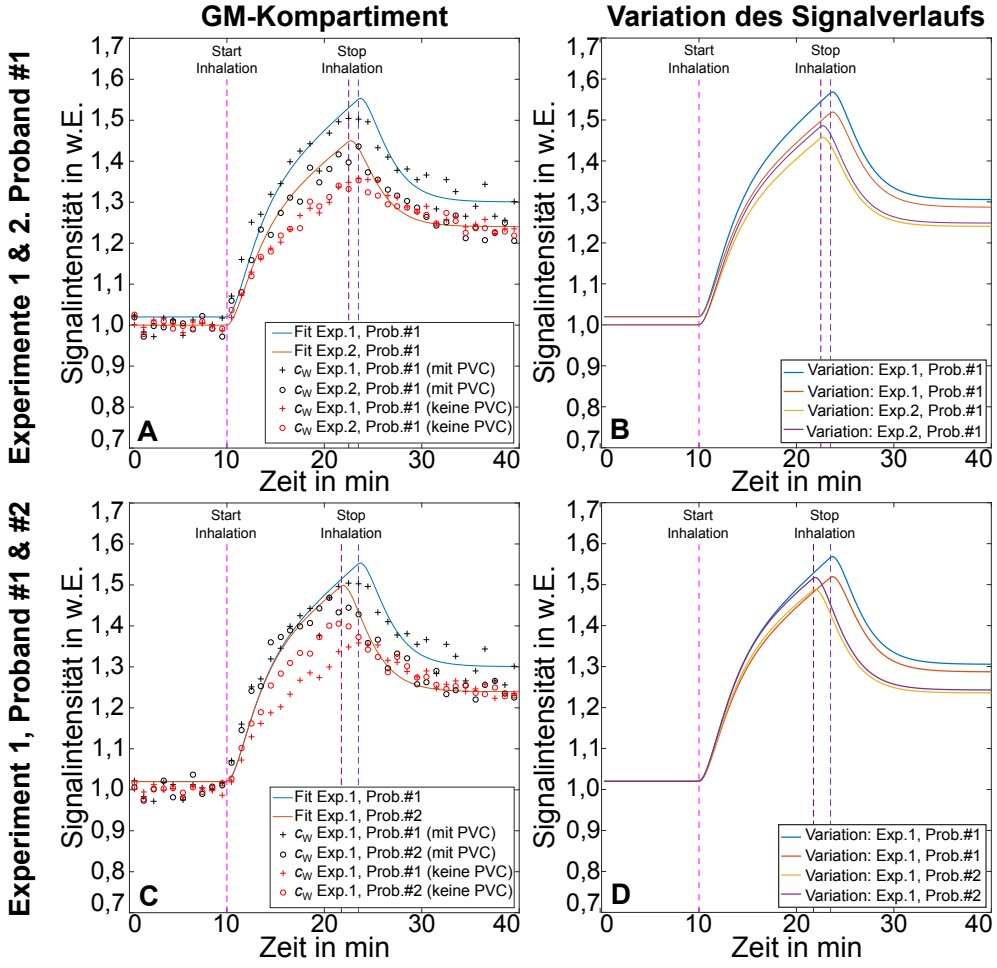

Abb. 4.20: *Relative Signaländerung der GM-Kompartimente vor und nach angewendeter PVC während eines In-vivo-Inhalationsexperiments entnommen und übersetzt aus [Niesporek et al., 2017b]. Die Verläufe zweier Experimente eines Probanden (Prob. #1, **A**) sowie Verläufe des ersten Experiments bei zwei unterschiedlichen Probanden (Prob. #1 und Prob. #2, **C**) sind gezeigt. Zum Vergleich dazu sind in (**B**) und (**D**) die zu erwartende Variation der in (**A**) bzw. (**C**) dargestellten Verläufe dargestellt. Die Variation ergibt sich aus den Fehlern der bestimmten funktionellen Parametern ($CMRO_2$, K_L, K_G), sowie aus dem Unsicherheitsbereich von α (Anreicherungsgrad des $^{17}O_2$-Gases).*

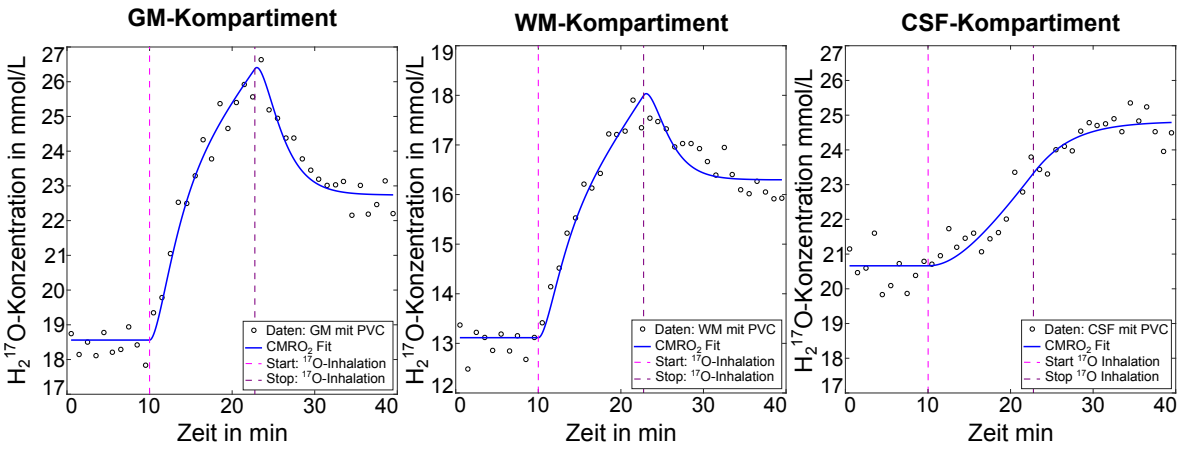

Abb. 4.21: *Beispielhafter quantitativer Signalverlauf nach der Anwendung des volumenbasierten PVC-Algorithmus für einen Datensatz eines In-vivo-Inhalationsexperiments (Prob.#1, Experiment 2), entnommen und übersetzt aus [Niesporek et al., 2017b]. Die zugehörigen Fits (blaue Kurve) sind für alle drei berücksichtigten Kompartimente (GM, WM, CSF) gezeigt. Die ermittelten funktionellen Parameter sind in Tabelle 4.8 aufgelistet. Beginn und Ende der ^{17}O-Inhalationsphase sind über die gestrichelte Linien angedeutet (Start: $t_1 = 10{:}00\,\text{min}$, Stop $t_2 = 22{:}30\,\text{min}$). Die $CMRO_2$-Abschätzung des CSF-Kompartiments war $CMRO_{2,CSF} = 0{,}05\text{–}0{,}15\,\frac{\mu mol}{g \cdot min}$.*

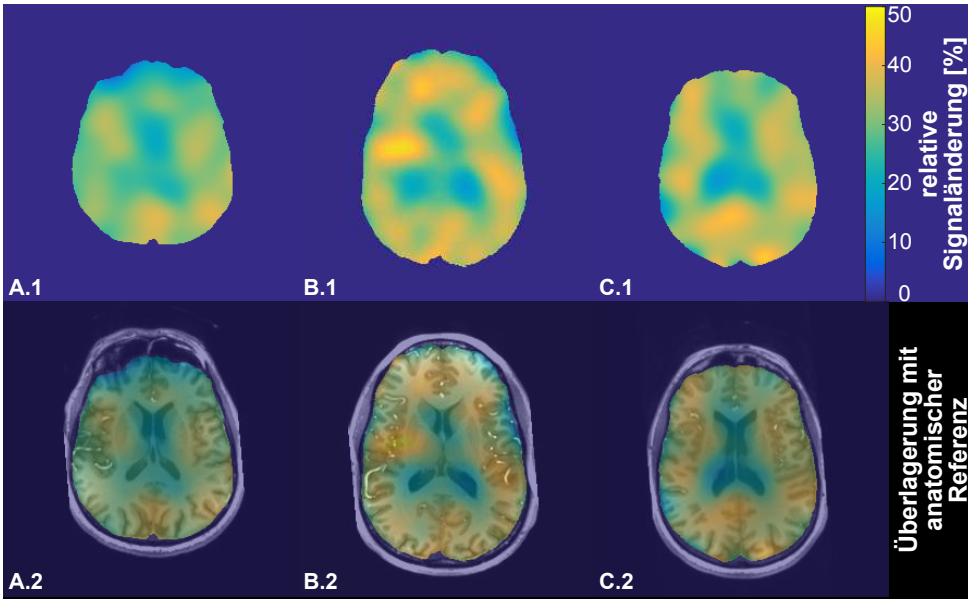

Abb. 4.22: *Lokale relative Signaländerung des ^{17}O-Signals während eines Inhalationsexperiments für alle drei gemessenen Probanden (Prob.#1 (**A**), Prob.#2 (**B**), Prob.#3 (**C**)) der Reproduzierbarkeitsstudie. Dargestellt ist eine beispielhafte transversale Schicht der dreidimensionalen Karte der relativen Änderung des ^{17}O-Signals (**A.1**–**C.1**). Um die Bereiche anatomischen Strukturen zuzuordnen, ist zusätzlich eine Überlagerung mit der zugehörigen anatomischen Referenz dargestellt (**A.2**–**C.2**). Im Bereich des Hirngewebes ist ein Signalanstieg um 35–50 % erkennbar, wohingegen im Bereich des CSF die Änderung geringer ausfällt (ca. 20 %). Abbildung entnommen und übersetzt aus [Niesporek et al., 2017b].*

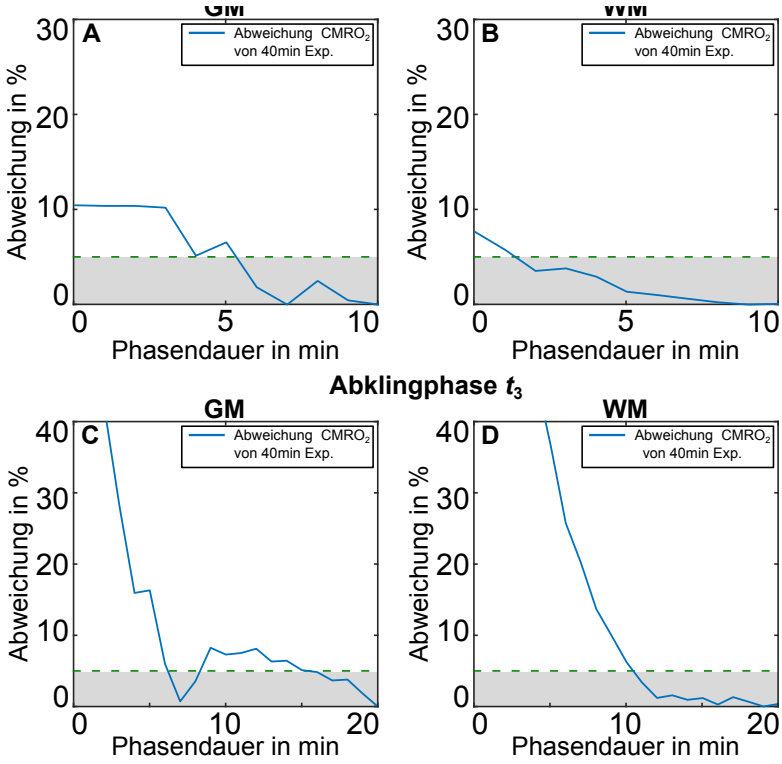

Abb. 4.23: *Untersuchung des Einflusses der berücksichtigten Atemphasenlänge bei In-vivo-Messungen auf das Ergebnis der Bestimmung des $CMRO_2$-Wertes. Das Ergebnis bei jeweiliger Phasenlänge (verkürzte Baseline-Phase t_1 (**A**, **B**) bzw. verkürzte Abklingphase t_3 (**C**, **D**)) wurde mit dem Ergebnis des vollständigen Datensatzes (40-minütiges Experiment) verglichen. Die Abweichung des ermittelten $CMRO_2$-Wertes ist in Abhängigkeit der berücksichtigten Phasenlänge für das GM- (**A**, **C**) bzw. WM-Kompartiment (**B**, **D**) aufgetragen.*

4.6.3 Untersuchung des Langzeitverhaltens nach ^{17}O-Inhalation

Das metabolische Modell des Inhalationsexperiments beschreibt das Signalverhalten während und direkt nach der Inhalation des $^{17}O_2$-Gasbolus. Innerhalb kurzer Zeit nach Beendigung der Inhalation (15–20 min) wird ein stabiler Signalwert erreicht. Um Informationen über das Langzeitabklingverhalten zu erlangen wurde einer der Probanden (#3) in regelmäßigen Abständen nach dem Inhalationsexperiment (1, 2, 3, 4, 7, 10, 14 Tage) mit einem verkürzten Protokoll (DA-3D-RAD, TR/TE = 20/ 0,56 ms, 15,000 Projektionen) untersucht.

Die c_W-Werte des GM- und WM-Kompartiments wurden, wie zuvor bei dynamischen Daten gehandhabt, ermittelt und sind als Funktion der Zeit nach Ende der Inhalationsphase aufgetragen (vgl. Abbildung A.4). Es ist ein kontinuierlicher exponentieller Abfall der Konzentration erkennbar, wobei die Halbwertszeit $T_{1/2}$ über eine mono-exponentielle Zerfallsfunktion mit $T_{1/2} = 104 \pm 27$ h (GM) bzw. $T_{1/2} = 131 \pm 29$ h (WM) bestimmt wurde. Die Startkonzentration (natürliche Häufigkeit) wird nach ca. 10-13 Tagen erreicht.

4.6.4 Untersuchungen mit verkürzten Atemphasen bei *In-vivo*-Daten

Die Erkenntnisse zur Reduktion der verfügbaren Informationen aus Abschnitt 4.5.3 sollen mit *In-vivo*-Daten verifiziert werden. Datensätze mit $\Delta t = 1{:}00$ min des vollständigen Inhalationsexperiments ($T_{Acq} = 40{:}00$ min) werden systematisch in der *Baseline*- und Abklingphase reduziert.

In Abbildung 4.23 sind die Abweichungen für das GM- und WM-Kompartiment vom $CMRO_2$-Wert des vollständigen Datensatzes als Funktion der jeweiligen Atemphasenlänge für Daten

Tab. 4.8: *Ergebnisse der dynamischen ^{17}O-MRT-Probandenstudie. Die Bestimmung des $CMRO_2$-Wertes wurde bei einer zeitlichen Auflösung von $\Delta t = 1{:}00$ min durchgeführt. Neben dem $CMRO_2$-Wert des GM- und WM-Kompartiments sind die Parameter K_L bzw. K_G und deren Verhältnis (Wert in Klammern) aufgeführt. Ergebnisse vorangegangener Studien sind ebenfalls gelistet [Atkinson et al., 2010; Hoffmann et al., 2011a, 2014; Kurzhunov et al., 2016].*

	Experiment#	^{17}O-Inhalation in min	GM mit PVC in $\frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$	K_L/ K_G in $\frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$	WM mit PVC in $\frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$	K_L/ K_G in $\frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$	GM ohne PVC in $\frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$	WM ohne PVC in $\frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$
Prob. #1	1	13:30	2,18–2,40 ± 0,10	1,25/ 0,29 (4,3)	0,67–0,74 ± 0,08	0,73/ 0,12 (6,1)	0,96 ± 0,04	1,03 ± 0,11
	2	12:30	2,03–2,24 ± 0,09	1,32/ 0,33 (4,0)	0,69–0,75 ± 0,04	0,56/ 0,07 (8)	1,09 ± 0,13	1,15 ± 0,10
Prob. #2	1	11:45	2,26–2,50 ± 0,11	1,22/ 0,28 (4,4)	0,66–0,71 ± 0,03	0,43/ 0,06 (7,2)	1,41 ± 0,16	1,34 ± 0,15
	2	11:20	2,13–2,36 ± 0,17	1,46/ 0,33 (4,4)	0,66–0,71 ± 0,04	0,52/ 0,08 (6,5)	1,16 ± 0,16	1,15 ± 0,16
Prob. #3	1	10:15	2,28–2,46 ± 0,14	1,57/ 0,40 (3,9)	0,63–0,67 ± 0,04	0,74/ 0,11 (6,7)	1,86 ± 0,14	1,48 ± 0,14
	2	10:20	2,28–2,52 ± 0,12	1,50/ 0,36 (4,2)	0,62–0,69 ± 0,04	0,84/0,15 (5,6)	1,32 ± 0,23	1,30 ± 0,19
Atkinson et al., @ 9,4 T (8,0mm)^3			-	0,39/ 0,11 (3,6)	-	0,11/ 0,02 (5,5)	1,44 ± 0,38	0,67 ± 0,07
Hoffmann et al., @ 7 T (9,4mm)^3			-	-	-	-	0,80-1,61	0,50–0,89
Hoffmann et al., @ 7 T (Patient), (8,5mm)^3			3,57 ± 0,67	-	0,67 ± 0,08	-	1,58 ± 0,14	1,04 ± 0,09
Kurzhunov et a.l, @ 3 T (8mm)^3, (10mm)^3			-	-	-	-	1,21–1,78/ 1,02-1,27	0,72–0,95/ 0,80-0,99

eines Probanden (Prob. #1) aufgetragen. Es ist ein ähnliches Verhalten wie zuvor in Simulation zu beobachten: das Ergebnis für die Reduktion der Abklingphase zeigt bis zu einem Schwellwert eine geringe Sensitivität gegenüber der Phasenlänge. Im Gegensatz zu den Untersuchungen der Simulationen ist eine stärkere Abhängigkeit der Länge der berücksichtigten *Baseline*-Phase erkennbar. Eine Verkürzung der beiden Phasen um jeweils $t = 5{:}00\,\mathrm{min}$ führt zu einer Abweichung von 3–6 % des ermittelten Wertes.

4.7 Anwendung an einem Patienten

Das Inhalationsexperiment wurde an einem Gliom-Patienten (männlich, 26 Jahre; Astrozytom, WHO Grad II) mit den Sequenzparametern der Probandenstudie (vgl. Abschnitt 4.6) vorgenommen. Der Ablauf wurde wie in Abschnitt 3.7.3.1 beschrieben auf eine Gesamtlänge von $T_{Acq} = 30{:}00\,\text{min}$ verkürzt und $3{,}8 \pm 0.1\,\text{L}$ 70 %-angereichertes $^{17}O_2$-Gas appliziert. Es ergaben sich folgende Atemphasenlängen: $t_1 = 05{:}00\,\text{min}$ (*Baseline*-Phase), $t_2 = 08{:}30\,\text{min}$ (Inhalationsphase) und $t_3 = 16{:}30\,\text{min}$ (Abklingphase). Zusätzlich wurde eine B_1-Kartierung für die ^{17}O-MRT durchgeführt.

Die sonstige Durchführung und Auswertung war identisch zu den Experimenten an gesunden Probanden. Der *Least-Square*-Fit des metabolischen 3-Phasenmodells wurde mit $\alpha = 0{,}60 \pm 0{,}03$ an Daten mit einer zeitlichen Auflösungen von $\Delta t = 1{:}00\,\text{min}$ durchgeführt. Im PVC-Algorithmus wurden neben den automatisch segmentierten Volumina des gesunden Hirnbereichs (CSF_i, CSF_o, GM, WM) auch ein manuell segmentiertes Kompartiment des Tumor-Volumens (TV) berücksichtigt (vgl. Abschnitt 3.4.2.3). Die Segmentierung erfolgte manuell und mit ärztlicher Unterstützung auf Grundlage eines T_2-gewichteten TSE-Sequenzdatensatzes (TR/ TE = 12,340 ms/ 54 ms, $\Theta = 120\,°$, $(\Delta x)^3 = (0{,}2 \times 0{,}2 \times 2{,}0\,\text{mm})^3$). Die Ergebnisse der $CMRO_2$-Bestimmung sind in Tabelle 4.9 aufgeführt und werden dort mit einem vorherigen Inhalationsexperiment verglichen [Hoffmann et al., 2014].

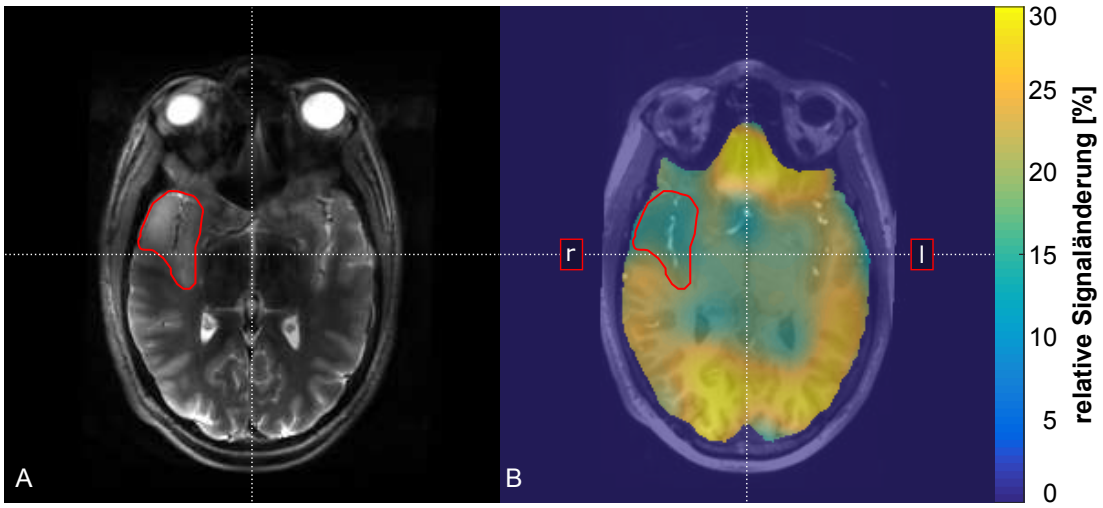

Abb. 4.24: *Darstellung einer transversalen Schicht der T_2-gewichteten TSE-Daten (**A**) und relative ^{17}O-Signaländerung während eines Inhalationsexperiments bei einem Gliom-Patienten (**B**). Die anatomische Referenz (MPRAGE-Datensatz) ist der Karte der relativen Signaländerung unterlegt. Das manuell segmentierte Tumor-Volumen (TV) in der rechten Hirnhemisphäre ist bei beiden gezeigten Datensätzen angedeutet (rote Markierung).*

Die funktionellen Parameter des gesunden Hirngewebes (GM, WM) sind vergleichbar mit Messungen gesunder Probanden (vgl. Tabelle 4.8): die Korrektur des angewendeten PVC-Algorithmus führt zu einer erhöhten Abschätzung des GM- sowie zu einer Herabsetzung des WM-Wertes. Im berücksichtigten Tumor-Kompartiment ist ein erniedrigter $CMRO_2$-Wert im Vergleich zum GM-Volumen erkennbar, der durch die Anwendung der PVC zusätzlich verringert wird. In einer Karte der relativen Signaländerung (vgl. Abbildung 4.24) ist eine geringere

Anreicherung und ein damit verbundener verminderter Signalanstieg ($\sim 20\,\%$) im Bereich der TV-Segmentierung erkennbar. Der contralaterale Bereich der linken Hirnhemisphäre zeigt eine höhere Signalsteigerung. Eine Evaluation des Signalverhaltens in einem zum TV-Kompartiment vergleichbaren Volumen in diesem Bereich ergab $\mathrm{CMRO_2} = 1{,}10\text{–}1{,}22 \pm 0{,}08\ \frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g \cdot min}}$.

In der Studie von Hoffmann et al. [Hoffmann et al., 2014] wurde der Bereich des Tumors in drei Kompartimente unterteilt: Tumornekrose (NE), perifokales Ödem (PE) und Kontrastmittel aufnehmender Bereich (CE). Alle Areale wiesen ebenfalls eine Verringerung des $\mathrm{CMRO_2}$-Wertes (vgl. Tabelle 4.9) auf. Bisherige PET-Studien quantifizierten $0{,}26 \pm 0{,}17\ \frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g \cdot min}}$ (NE) und $0{,}52 \pm 0{,}22\ \frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g \cdot min}}$ (PE) [Ito et al., 1982].

Tab. 4.9: *Ergebnisse der $CMRO_2$-Bestimmung der durchgeführten Patientenmessung für alle berücksichtigten Kompartimente vor und nach der Anwendung des PVC-Algorithmus. In dieser Arbeit wurde das Volumen des Tumors (TV) als einzelnes Kompartiment berücksichtigt. Der $CMRO_2$-Wert in einem zum TV-Kompartiment spiegelsymmetrischen Areal der linken Hemisphäre (l. HS) ist als Vergleichswert angegeben. Ebenfalls aufgelistet sind Werte einer vorherigen Patientenmessung (Glioblastom) mit Hilfe der ^{17}O-MRT (Studie Hoffmann et al., bei $B_0 = 7\,T$ und $\Delta x = (8{,}5\mathrm{mm})^3$ [Hoffmann et al., 2014]) mit drei Tumor-Kompartimenten: Tumornekrose (NE), perifokales Ödem (PE), Kontrastmittel aufnehmender Bereich (CE). Die funktionellen Werte der gesunden Hirnregionen (GM, WM, CSF) können zudem mit den Ergebnissen aus Tabelle 4.8 verglichen werden.*

Kompartiment		$\mathrm{CMRO_2}$-Werte in $\frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g \cdot min}}$			
		aktuelle Messung		Studie Hoffmann et al.	
		ohne PVC	mit PVC	ohne PVC	mit PVC
GM		$1{,}21 \pm 0{,}21$	$2{,}34\text{–}2{,}58 \pm 0{,}20$	$1{,}58 \pm 0{,}14$	$3{,}57 \pm 0{,}67$
WM		$0{,}98 \pm 0{,}15$	$0{,}56\text{–}0{,}62 \pm 0{,}06$	$1{,}04 \pm 0{,}09$	$0{,}67 \pm 0{,}08$
CSF		$0{,}34 \pm 0{,}08$	$0{,}06\text{–}0{,}07 \pm 0{,}08$	$0{,}53 \pm 0{,}03$	0
l. HS	sym. zu TV	$1{,}02 \pm 0{,}08$	$1{,}10\text{–}1{,}22 \pm 0{,}08$	–	–
	TV[1]/ PE[2]	$0{,}85 \pm 0{,}07$	$0{,}59\text{–}0{,}66 \pm 0{,}16$	$0{,}90 \pm 0{,}27$	$0{,}42 \pm 0{,}05$
Tumor	CE	–	–	$0{,}35 \pm 0{,}07$	$0{,}35 \pm 0{,}07$
	NE	–	–	$0{,}09 \pm 0{,}06$	0

Der nach der Anwendung des PVC-Algorithmus bestimmte Wasserwert im TV-Kompartiments lag mit $c_\mathrm{W} = 18{,}1 \pm 0{,}7\ \frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$ im Bereich zuvor berichteter Ergebnisse ($18{,}5 \pm 0{,}8\ \frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$, [Neeb et al., 2006]) und somit über dem erwarteten Niveau des GM-Kompartiments. Eine Abschätzung ohne zusätzliche Korrektur ergab $c_\mathrm{W} = 14{,}2 \pm 0{,}3\ \frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$.

[1] Einziges berücksichtigtes Tumorkompartiment in der Messung dieser Arbeit.

[2] Der Tumorbereich in der Arbeit von Hoffmann et al. [Hoffmann et al., 2014] wurde in drei Kompartimente aufgeteilt; der Bereich des perifokales Ödems (PE) bildet dabei das am besten vergleichbare Volumen ab.

Kapitel 5

Diskussion

Das Hauptziel dieser Arbeit war es, die Quantifizierungsgenauigkeit und Robustheit der dynamischen ^{17}O-MRT zur Bestimmung des lokalen zerebralen Sauerstoffumsatzes ($CMRO_2$) zu verbessern und die erreichbare Genauigkeit zu bewerten. Dafür wurde ein experimenteller Aufbau konzipiert und Methoden zur Datenverarbeitung entwickelt, die in den folgenden Kapitel diskutiert und bewertet werden.

Die bauliche Veränderung der ^{17}O-*Birdcage*-Spule durch die Erweiterung mit einem ^{1}H-Kanal brachte Verbesserungen der Messapparatur durch die Möglichkeit des B_0-*shimmens* und der Aufnahme einer direkten anatomischen Referenz. Die Weiterverarbeitung der Daten durch einen volumenbasierten PVC-Algorithmus wurde durch Messungen der ^{23}Na-, ^{35}Cl- und ^{17}O-MRT etabliert sowie durch Simulationsstudien der statischen und dynamischen ^{17}O-MRT validiert und in seiner Korrekturfähigkeit evaluiert.

Eine verbesserte Bestimmung der lokalen T_2^*-Relaxationszeiten durch einen iterativen PVC-Algorithmus half, die Quantifizierungsgenauigkeit der ^{17}O-MRT weiter zu erhöhen. In einer *In-vivo*-Studie zur $CMRO_2$-Bestimmung an gesunden Probanden wurden die aus Simulationsuntersuchungen gewonnenen Erkenntnisse über die erreichbare Genauigkeit bestätigt sowie die Reproduzierbarkeit der gesamten Methode gezeigt. Dies bereitete weitergehende Untersuchungen an einem Gliom-Patienten vor.

5.1 Eingebauter ^{1}H-Kanal

Die vorhandene ^{17}O-*Birdcage* Spule wurde baulich verändert, um eine Verbesserung der B_0-Homogenität sowie eine direkte anatomische Referenz des experimentellen Aufbaus einer ^{17}O-Messung zu ermöglichen. Beide Zielsetzungen wurden durch die Vermessung der Off-Resonanz pro Voxel und Vergleich der Registrierungsgenauigkeit eines anatomischen Datensatzes überprüft.

Es wurde gezeigt, dass die Wahl der ^{1}H-Spulengeometrie ausreichend war, um einen 3D-GRE-Datensatz mit einer nominellen räumlichen Auflösung von $(\Delta x)^3 = (1\,\mathrm{mm})^3$ in $t = 3{:}30\,\mathrm{min}$ aufzunehmen. Das Sende- und Empfangsprofil zeigt sowohl in der Phantom- als auch in der *In-vivo*-Messung Inhomogenitäten, die allerdings im Hinblick auf die Zielsetzung keinen negativen Einfluss haben. Die Registrierung der hochaufgelösten MPRAGE-Datensätze über einen Zwischenschritt (indirekte Registrierung) ließ eine verbesserte räumliche Übereinstimmung mit dem Referenzdatensatz erkennen. Der verwendete Algorithmus nutzt Kanteninformationen zur Registrierung zweier Datensätze und kann die Strukturen der Referenzröhrchen im 3D-GRE-Datensatzes als zusätzliche Informationen nutzen, um die Registrierungsgenauigkeit zu verbessern. Der identische Datensatz nach direkter Registrierung ohne zusätzliche Informa-

tionen zeigt horizontale Verschiebungen, die vor allem im Bereich der Glaskörper und *sulci* auffällig waren.

Ein weiterer Vorteil ist, dass mit Hilfe der Phaseninformationen des ^{1}H-Kanals die *Shim*-Routine des Tomographen vor ^{17}O-Experimenten angewendet werden kann. Sowohl in Phantom- als auch in *In-vivo*-Messungen wurde die Homogenität des Grundmagnetfeldes B_0 und somit die Off-Resonanz pro Voxel verringert, was zu einer globalen SNR-Erhöhung führte und so das in diesem Bereich gesetzte Ziel erreichte. Verstärkte Off-Resonanzen zeigen sich vor allem bei Materialübergängen, wie z. B. der Übergang von Flüssigkeit zum Phantombehälter oder im Bereich der Nasennebenhöhlen (Übergang Gewebe, Luft). Hier konnte die Verbesserung durch das *Shimmen* demonstriert und die Vorteile des ^{1}H-Kanals für ein ^{17}O-Experiment gezeigt werden.

Durch die baulichen Veränderungen musste der Sicherheitswert (k-Faktor) des ^{17}O-Kanals erneut evaluiert werden. Die zusätzlichen Leitungsstrukturen der eingebauten Oberflächenspulen haben eine Änderung der Referenzspannung und eine veränderte Leistungsaufnahme zur Folge. Um die Sicherheit des Probanden zu gewährleisten, wurde die absorbierte HF-Leistung über eine kalorimetrische Messung abgeschätzt. Dabei war die gemessene Leistungsaufnahme geringer als die durch die Sicherheitsroutine des Tomographen über den voreingestellten k-Faktor (vgl. Abschnitt 2.2.6) berechnete. Das Messverfahren der kalorimetrischen SAR-Messung ist eine starke Vereinfachung der tatsächlichen Begebenheiten und dient einer konservativen Abschätzung des tatsächlichen SAR des ^{17}O-Kanals. Bei höheren Frequenzen (bspw. ^{1}H, $\nu_0 = 297{,}16\,\mathrm{MHz}$) können durch Interferenzeffekte aufgrund der Wellenlänge im Material lokale SAR-Maxima (lokale *Hotspots*) zu einem weitaus höheren lokalen Energieeintrag führen. Hier müsste die Temperatur an mehreren Stellen im Phantom überwacht werden und der SAR-Eintrag zusätzlich über HF-Simulationen überprüft werden. Durch die Perfusion im Gewebe wird andererseits Wärme abgeführt. Für die Resonanzfrequenz des ^{17}O-Kerns bei $B_0 = 7\,\mathrm{T}$ ($\nu_0 = 40{,}39\,\mathrm{MHz}$) sind *Hotspot*-Effekte aufgrund der Wellenlänge nicht zu erwarten und eine Messung wie in Abschnitt 4.1.4 für eine SAR-Abschätzung zulässig.

Die Ergebnisse der Sicherheitsmessung ($\mathrm{SAR_{tat}} < \mathrm{SAR_{nom}}$) validieren den gewählten k-Faktor des ^{17}O-Kanals und bestätigen somit die Sicherheit der Spule für weitere Anwendungen. Durch eine sehr konservative Wahl des Sicherheitswertes des ^{1}H-Kanals (Vervierfachung des k-Wertes) wird die gesamte HF-Leistung bei diesem auf einen geringen Wert begrenzt und so ein höherer Energieeintrag verhindert.

5.2 Volumenbasierte Partialvolumenkorrektur

Für eine spätere Anwendung für die ^{17}O-MRT wurde die Korrekturfähigkeit der volumenbasierten PVC (s. Abschnitt 3.4) in *In-vivo*-Anwendungen der ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT zur Quantifizierung der Natrium- bzw. Chlorkonzentrationen (TSC bzw. CTC) verifiziert und evaluiert.

5.2.1 Anwendung an *In-vivo*-^{23}Na-MRT

Mit den Messungen dieser Arbeit wurde die Notwendigkeit und Machbarkeit der volumenbasierten PVC für die ^{23}Na-MRT demonstriert. Absolute TSC-Werte wurden für vier gesunde

Probanden bei einer räumlichen Auflösung von $(\Delta x)^3 = (3\,\mathrm{mm})^3$ und $B_0 = 7\,\mathrm{T}$ gewonnen. Es konnte gezeigt werden, dass der PVC-Algorithmus die Genauigkeit von quantitativen Messungen der Natriumkonzentration erhöht und es ermöglicht die tatsächlichen, mit den Konzentrationswerten verknüpften, Signalniveaus teilweise wiederherzustellen. Die Sequenzparameter der DA-3D-RAD-Sequenz wurden gewählt, um eine Spindichtewichtung bei gleichzeitiger Minimierung der totalen Messzeit (SAR-Maximum) zu realisieren. Zudem war es über die Korrektur des B_1^+-Feldes mit Hilfe einer phasensensitiven Methode möglich die bei Hochfeldsystemen stärker ausgeprägten B_1-Inhomogenitäten auszugleichen und so die Genauigkeit der Quantifizierung zu verbessern.

Die quantifizierten CSF-Werte dieser Arbeit (vgl. Tabelle 4.1) sind in guter Übereinstimmung mit den erwarteten Natriumkonzentrationen im CSF von 138–160 $\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$, die aus der Literatur bekannt sind [Harrington et al., 2010]. Die Korrekturmethode konnte die Diskrepanz ΔCSF zwischen dem inneren und äußeren CSF-Kompartiment ($\mathrm{CSF_i}$/ $\mathrm{CSF_o}$) erheblich vermindern. Das Korrekturverhalten dieser Kompartimente kann als intrinsische Korrekturkontrolle verwendet werden, da beide Volumina bei gleichem TSC durch ihre Geometrie unterschiedlich starke Signalverluste durch PVE erfahren. Aufgrund der feinen Strukturen in Grenzbereichen von Gewebekompartimenten, vor allem zwischen CSF-, GM- und WM-Volumen, ist ein starker Einfluss von PVE zu erwarten. Dies führte zu einer deutlichen niedrigeren ersten Abschätzung des TSC-Wertes vor Anwendung des PVC-Algorithmus. Gleichzeitig wurde ein erhöhter TSC-Wert im GM- und WM-Kompartiment beobachtet. Die Variation und die gleichzeitig niedrigeren Konzentrationswerte des $\mathrm{CSF_o}$-Kompartiments nach Anwendung der Korrektur zeigen auch, dass der vorgeschlagene Algorithmus nur eine partielle Lösung des PVE-Problems darstellt und keine vollständige Korrektur erlaubt.

Die Diskrepanz ΔCSF konnte von 32–38 % auf 2–11 % nach der Korrektur verringert werden. Dies rechtfertigt den gewählten Segmentierungsansatz und bestätigt die Korrekturfähigkeit des vorgeschlagenen volumenbasierten PVC-Algorithmus. Verschiedene Substrukturen des Gehirns (Basalganglien/ Kleinhirn) wurden nicht separat betrachtet, da die erwarteten Eigenschaften (Relaxation, Konzentration) ähnlich zu den der gewählten Hauptkompartimenten (GM, WM, CSF) sind. Diese Überlegung ergibt sich aus ^{1}H-NMR Messungen, für die in den genannten Strukturen nur eine geringe Abweichung der Relaxation beobachtet wurde [Marjanska et al., 2012]. Dadurch wird für den Fall der ^{23}Na-MRT keine starke, verfälschende Heterogenität erwartet.

Die *In-vivo*-Studie bei $(\Delta x)^3 = (3\,\mathrm{mm})^3$ sollte eine erste Validierung des volumenbasierten PVC-Algorithmus bei im Vergleich zu erreichbaren Auflösungen in der ^{17}O-MRT höheren nominellen räumlichen Auflösungen ermöglichen. In einigen vorangegangen Studien wurden TSC-Werte ohne spezifische PVC in einer auf eine Bildregion (engl. *region of interest*, ROI) beschränkten Auswertung bestimmt [Inglese et al., 2010; Lu et al., 2010; Mirkes et al., 2014; Ouwerkerk et al., 2003; Qian et al., 2012]. Durch bekannte Literaturwerte des TSC und über Ergebnisse dieser vorheriger Studien kann die Korrekturfähigkeit des Algorithmus in dieser Arbeit eingeordnet werden: insgesamt zeigten sich höhere TSC-Werte für das GM- und WM-Kompartiment als in vorherigen Arbeiten, bei denen auch ein 2–10 % niedrigerer TSC-Wert für CSF berichtet wurde. Dies lässt sich vor allem über eine fehlende dedizierte Korrektur von PVE-Fehlern in diesen Studien erklären. Anders als die vorherigen Ansätze, bei denen eine ROI-basierte Auswertung zum Einsatz kam, verwendet die in dieser Arbeit

vorgestellte Herangehensweise vollständige anatomische Masken, die die PVE im gesamten Volumen des Gehirns berücksichtigen und korrigieren können.

5.2.2 Anwendung an ^{35}Cl-MRT-Daten

Die Verwendung von ^{35}Cl-Daten stellte eine Verschärfung des PVE-Problems in zweierlei Hinsicht dar. Zum einen lag die räumliche Auflösung mit $(\Delta x)^3 = (6\,\mathrm{mm})^3$ deutlich über der gewählten Auflösung der ^{23}Na-Anwendung, zum anderen sind die Relaxationszeiten der ^{35}Cl-Kerne deutlich kürzer ($T_{2l}^* \sim 5$–$30\,\mathrm{ms}$, $T_{2s}^* \sim 0.5$–$1\,\mathrm{ms}$).

In einem ersten Schritt wurde die Korrekturfähigkeit des Algorithmus an Daten des Phantoms zur Evaluierung des PVC-Algorithmus (vgl. Abschnitt 3.1.4.3) mit bekannten Konzentrationswerten bestätigt. Die Quantifizierung vor Anwendung der Korrektur zeigte einen starken PVE-Einfluss und eine mittlere Abweichung Δc der gemessenen Werte zu den bekannten Konzentrationen des Phantoms von $\Delta c = 27\,\%$. Die Ergebnisse nach Anwendung des PVC-Algorithmus wurden deutlich an die erwarteten Konzentrationswerte angenähert und bestätigten so die Korrekturfähigkeit für Daten mit niedriger Auflösung im X-Kernbereich ($(\Delta x)^3 > (3\,\mathrm{mm})^3$).

In *In-vivo*-Messungen wurde über die intrinsische Korrekturkontrolle ein vergleichbares Korrekturverhalten wie zuvor für die *In-vivo*-^{23}Na-MRT beobachtet: CSF-CTC-Werte der beiden CSF-Kompartimente wurden angenähert und der theoretisch erwartbare Wert erreicht (99-110 $\frac{\mathrm{mmol}}{\mathrm{L}}$). Der CTC-Wert ist über die TSC-Werte [Harrington et al., 2010] und die natürliche Häufigkeit von ^{35}Cl (75,78 %) abschätzbar. In der Auswertung der ^{35}Cl-Daten wurde aufgrund der niedrigen räumlichen Auflösung und vergleichbaren Eigenschaften (Relaxation, Konzentration) auf eine Trennung des GM- bzw. WM-Kompartiments verzichtet und ein gemeinsames BM-Kompartiment betrachtet. Der BM-CTC-Wert wurde wie erwartet herabkorrigiert und war niedriger als zuvor berichtete Werte [Nagel et al., 2014], bei deren Quantifizierung keine PVC berücksichtigt wurde. Dieses Korrekturverhalten ist aufgrund der Geometrie und Konzentrationsverhältnisses der Kompartimente zu erwarten und ähnlich wie zuvor bei der ^{23}Na-MRT beobachtet. Dennoch ist aufgrund der extrem schnellen bi-exponetiellen Relaxation der ^{35}Cl-Kerne im Gewebe eine Unterschätzung des CTC-Wertes zu erwarten.

5.2.3 Bewertung des Korrekturansatzes

Die Ergebnisse beider Anwendungen zeigen die Notwendigkeit der Verwendung, sowie eine gute Korrekturfähigkeit des vorgeschlagenen volumenbasierten PVC-Algorithmus.

Trotzdem sind bei der vorgeschlagenen Methode verschiedene Limitierungen erkennbar, die eine vollständige Lösung des PVE-Problems verhindern. Die stärkste Einschränkung lässt sich in der erhaltenen Differenz der Konzentrationswerte des $\mathrm{CSF_o}$- und $\mathrm{CSF_i}$- Kompartiments sowohl für die ^{23}Na- als auch für die ^{35}Cl-MRT erkennen. Zusätzlich zeigten sich vom wahren Wert abweichende Konzentrationen in der ^{35}Cl-PVC-Phantomstudie. Beide Beobachtungen können durch verschiedene Faktoren erklärt werden: die Quantifizierung ist durch Registrierungs- und Segmentierungsungenauigkeit beeinflusst. Beide Modalitäten sind in ihrer erreichbaren Genauigkeit durch die limitierte räumliche Auflösung der ^{1}H-Daten ($(\Delta x)^3 = (0{,}59\,\mathrm{mm})^3$ bis $(1{,}00\,\mathrm{mm})^3$) begrenzt. Zusätzlich setzt der GTM-Algorithmus homogene Eigenschaften für jedes berücksichtigte Kompartiment voraus, welche bei der *In-vivo*-Anwendung nicht vollständig gegeben sind. Dadurch wird beispielsweise die PSF mit über das Kompartiment gemittelten

Relaxationseigenschaften simuliert. Insgesamt führt dies zu einer Unter- oder Überschätzung der FWHM der PSF, da die Relaxationseigenschaften pro Voxel nicht genau bekannt sind. Diese Mittelung ergibt summarisch einen systematischen Fehler, der Auswirkungen auf die Quantifizierung hat. Aufgrund der geringen Heterogenität ist bei beiden Anwendungen die dadurch zu erwartende Abweichung als gering einzuschätzen.

Eine Verbesserung der allgemeinen Quantifizierung könnte dennoch über eine Segmentierung in mehrere Unterkompartimente erreicht werden. Dieser Ansatz kann bei einer klinischen Fragestellung verwendet werden, um heterogene Bereiche getrennt zu berücksichtigen. So kann beispielsweise im Falle eines Glioms oder Glioblastoms der kontrastmittelaufnehmende Bereich des Tumors als eigenes Kompartiment angesehen werden [Hoffmann et al., 2014]. Die verfälschenden Effekte der Mittelung der Intensitäten in Voxeln in Grenzbereichen von zwei oder mehr Kompartimenten (*voxel-sharing*) kann über den Vorgang des *zero-fillings* während der Rekonstruktion minimiert, aber nicht vollständig vermieden werden.

Die Simulation der PSF ist ebenfalls eine Approximierung der tatsächlichen PSF des bildgebenden Systems und stellt eine weitere mögliche Fehlerquelle des vorgeschlagenen Algorithmus dar. Wie von Rahmer et al. [Rahmer et al., 2006] gezeigt wurde, ist die Abschätzung der PSF über das k-Raumvolumen eine sehr gute Näherung. Beim Vorliegen einer starken Unterabtastung kann allerdings eine erhebliche Diskrepanz der realen zur simulierten PSF, vor allem in Bereichen außerhalb des artefaktfreien FOV, vorliegen [Scheffler et al., 1998]. Eine solche Abweichung führt somit zu einem systematischen Fehler in der Berechnung der PVE-Anteile. In dieser Studie wurden die Daten ohne starke Unterabtastung aufgenommen ($R \leq 5$, vgl. Abschnitt 2.3.2.1), so dass die simulierte PSF insgesamt als gute Abschätzung der realen PSF angesehen werden kann.

Die Abschätzung des Fehlers für Ergebnisse vor der Korrektur erfolgt über die Standardabweichung der Werte eines Kompartiments, da diese, wie in Abbildung 4.5 gezeigt, einer Gaußverteilung gehorchen. Diese Annahme ist für Werte nach der Korrektur nicht mehr gültig, da nur noch ein Konzentrationswert pro Kompartiment durch die Korrekturmethode erhalten bleibt. Zusätzlich ist eine Aussage der Fortpflanzung des Fehlers im vorgeschlagenen Algorithmus nicht trivial, weswegen auf die Angabe eines Fehlers eines einzelnen PVE-korrigierten Konzentrationswertes verzichtet wurde. Allerdings können die Fehlergrenzen der Werte vor der Korrektur als Abschätzung des Fehlers für Ergebnisse nach der Korrektur herangezogen werden (vgl. Abschnitt 4.2.1).

Der gewählte Kalibrationsansatz über das externe Referenzkissen mit sechs einzelnen Kompartimenten zeigte sowohl für die ^{23}Na- als auch für die ^{35}Cl-MRT gute Ergebnisse und empfielt diese Methode für weitere Anwendungen.

5.3 Einordnung der Studie zur Bestimmung von *In-vivo*-T_2^*-Zeiten

Die Anwendung des in Abschnitt 3.5 vorgestellten iterativen, volumenbasierten PVC-Algorithmus an *In-vivo*-Daten der zeigte für alle gemessenen Kerne sowie alle berücksichtigten Kompartimente eine Änderung der T_2^*-Zeit. Dieses Verhalten war nach den Erkenntnissen vorheriger Anwendungen (vgl. Abschnitt 4.2), bei denen ein starker PVE-Fehler bei der Quan-

tifizierung beobachtet wurde, zu erwarten. Für den iterativen Algorithmus wurde nach 3–4 Iterationen das Konvergenzkriterium erreicht, was mit den Beobachtungen der Phantomstudie übereinstimmt. Die erhaltenen einzelnen Relaxationscharakteristiken in den Strukturen des Hirngewebes (GM-, WM-Kompartimente) und der CSF_i-Kompartimente zeigten für die jeweiligen ^{23}Na-, ^{17}O- und ^{35}Cl-Daten vergleichbare Ergebnisse: bei der Bestimmung von T_2^*-Zeiten des gleichen Kompartiments wurde der Variationskoeffizient CoV nach der Korrektur zum Teil deutlich gegenüber den Werten vor der Korrektur verkleinert (z. B. GM-Kompartimente für ^{23}Na- und ^{35}Cl-Daten). Hier konnte der verfälschende PVE-Fehler, der zu den beobachteten Variationen führte, eliminiert werden, wodurch eine bessere Vergleichbarkeit erzielt werden konnte. Ergebnisse der CSF_o-Kompartimente wurden in der Betrachtung ausgeschlossen, da das T_2^*-Verhalten durch unterschiedliche Faktoren (z. B. Suszeptibilitätseffekte, vgl. Abschnitt 4.3.4) beeinflusst ist. Dies wird im folgenden Abschnitt (vgl. Kapitel 5.4.1) erneut aufgegriffen und ausführlicher diskutiert.

Insgesamt zeigte sich, im Vergleich zu vorangegangenen Studien [Fiat et al., 1993; Fleysher et al., 2009; Hoffmann et al., 2011b; Nagel et al., 2014, 2011b; Stobbe et al., 2014; Winkler et al., 1989; Zhu et al., 2001] nach der Anwendung des iterativen PVC-Algorithmus eine Änderung im Verhältnis der Relaxationscharakteristiken der GM- und WM-Kompartimente. Insbesondere die T_2^*-Zeiten des WM-Kompartiments aller untersuchten Probanden wichen dabei von den Werten anderer Arbeiten ab. Diese Beobachtung wurde vor der PVC nicht gemacht. In der ^{23}Na-Studie vergrößerte sich die Trennung der GM- bzw. WM-T_2^*-Zeiten, wohingegen die Differenz zwischen den Relaxationscharakteristiken bei ^{35}Cl-Daten verkleinert wurde. Bei ^{35}Cl-Daten ist der verfälschende Einfluss des im Vergleich dazu langsam relaxierenden CSF-Kompartiments vor der Korrektur aufgrund der gewählten Auflösung deutlich verstärkt und die T_2^*-Werte dadurch überschätzt. Die geringste Differenz zwischen den T_2^*-Werten des GM- und WM-Kompartiment wurde für den ^{17}O-Kern registriert, was sich ebenfalls über die physikalischen Eigenschaften (c_W-Wert, T_2^*-Verhalten der Umgebung) erklären lässt. In der Evaluierung des Korrekturverhaltens (vgl. Abschnitt 5.4) wird darauf detailliert eingegangen.
Insgesamt zeigte sich, im Vergleich zu vorangegangenen Studien [Fiat et al., 1993; Fleysher et al., 2009; Hoffmann et al., 2011b; Nagel et al., 2014, 2011b; Stobbe et al., 2014; Winkler et al., 1989; Zhu et al., 2001] nach der Anwendung des iterativen PVC-Algorithmus eine Änderung im Verhältnis der Relaxationscharakteristiken der GM- und WM-Kompartimente. Insbesondere die T_2^*-Zeiten des WM-Kompartiments aller untersuchten Probanden wichen dabei von den Werten anderer Arbeiten ab. Diese Beobachtung wurde vor der PVC nicht gemacht. In der ^{23}Na-Studie vergrößerte sich die Trennung der GM- bzw. WM-T_2^*-Zeiten, wohingegen die Differenz zwischen den Relaxationscharakteristiken bei ^{35}Cl-Daten verkleinert wurde. Bei ^{35}Cl-Daten ist der verfälschende Einfluss des im Vergleich dazu langsam relaxierenden CSF-Kompartiments vor der Korrektur aufgrund der gewählten Auflösung deutlich verstärkt und die T_2^*-Werte dadurch überschätzt. Die geringste Differenz zwischen den T_2^*-Werten des GM- und WM-Kompartiment wurde für den ^{17}O-Kern registriert, was sich ebenfalls über die physikalischen Eigenschaften (c_W-Wert, T_2^*-Verhalten der Umgebung) erklären lässt. In der Evaluierung des Korrekturverhaltens (vgl. Abschnitt 5.4) wird darauf detailliert eingegangen.

5.3.1 Einschätzung des Relaxationsverhaltens

Wie bereits in Kapitel 2.3.1 eingeführt, sind durch die Quadrupolwechselwirkung und den damit verbundenen elektrischen Wechselwirkungen von Kernen mit $I > \frac{1}{2}$ erheblich verkürzte

Relaxationszeiten (T_1, T_2) gegenüber Kernen mit $I = \frac{1}{2}$ (z. B. ^{1}H) zu erwarten. Die Umgebung der Kerne beeinflusst deren Beweglichkeit und dadurch auch die Stärke der vorliegenden Wechselwirkung (ausgedrückt durch die Korrelationszeit τ_c, vgl. Abschnitt 2.3.1.1). Dies führt zu verminderten T_2^*-Zeiten wie beim ^{23}Na-Atomkern ($I = \frac{3}{2}$) in wässriger Lösung beobachtet oder zu einem schnellen bi-exponentiellen Zerfall in Modelllösungen die Agar beinhalten und in biologischen Geweben [Nagel et al., 2014]. Für den ^{17}O-Kern ($I = \frac{5}{2}$) kann theoretisch je nach vorliegendem τ_c eine tri-exponentiellen Charakteristik angenommen werden [Bull et al., 1979]. In der Studie dieser Arbeit, sowie in allen bis zum jetzigen Zeitpunkt durchgeführten Untersuchungen wurde in allen Gewebearten ein mono-exponentielles Verhalten beobachtet [Schepkin et al., 2017; Zhu et al., 2011], was ein Indiz dafür ist, dass der ^{17}O-Kern in der Umgebung biologischer Materie noch wenig in seiner Mobilität eingeschränkt ist. So kann dort die Abschätzung, wie in Abschnitt 2.3.1.1 durch Gleichung (2.62) geschehen, durchgeführt werden, was T_2^*-Zeiten im Bereich um 5 ms erwarten lässt. Darüber hinaus können B_0-Variationen (ΔB_0) Auswirkungen auf das Verhalten von T_2^* haben (vgl. Abschnitt 5.4.1).

5.4 Evaluation des Korrekturverhaltens

In der Phantomstudie wurde der Einfluss von PVE auf die Genauigkeit der T_2^*-Bestimmung demonstriert. Die Phantomsimulationen erlauben einen Vergleich der gemessenen Relaxationszeit zum implementierten Wahrheitswert nach jedem einzelnen Iterationsschritt des volumenbasierten Algorithmus. Eine Verringerung der Abweichung sowie eine schnelle Konvergenz nach 2–4 Korrekturschritten zeigt die Eignung der Anpassung der berücksichtigten T_2^*-Zeit in der PSF-Simulation und unterstreicht das Korrekturvermögen des vorgeschlagenen Ansatzes. Für alle Experimente wurde die konservativste T_2^*-Annahme (langes T_2^*) zu Beginn des Algorithmus initialisiert, um diesen in einem *Worst-Case*-Verhalten zu testen. In separaten Simulationen wurde zudem gezeigt, dass der anzunehmende PVE-Fehler mit der nominellen räumlichen Auflösung zunimmt (vgl. Tabelle A.3). Dementsprechend ist der erzeugte PVE-Fehler durch das Signal eines benachbarten, im Vergleich dazu langsamer relaxierenden Kompartiments mit zunehmenden $(\Delta x)^3$ erhöht.

Erwartungsgemäß zeigte sich der größte PVE-Einfluss im schnell-relaxierenden 5 %-Agar-Kompartiment, aufgrund der räumlichen Ausdehnung in der Größenordnung der gewählten nominellen räumlichen Auflösung ($d \sim 30$ mm bei $(\Delta x)^3 = (4{,}0\,\text{mm})^3$) bis $(7{,}0\,\text{mm})^3$): Kompartimente in näherer Umgebung des 0 %-Agar-Kompartiments (Reservoir, lange T_2^*-Werte) erfahren einen starken PVE-Fehler bei der Bestimmung der Relaxationscharakteristik, was sich ebenfalls in großen ΔT_2^*-Werten widerspiegelt. Die erhaltenen T_2^*-Zeiten der Kompartimente mit langsam relaxierenden Signaleigenschaften (0 %-Agar) zeigen eine deutlich geringere Beeinflussung durch PVE (vgl. Tabelle 4.2). Im Allgemeinen beobachtet man, dass nach der Korrektur bestimmte T_2^*-Werte in guter Übereinstimmung mit dem wahren Wert der Simulation sind, wobei eine kleine Unterschätzung für ^{23}Na- und ^{17}O- (0,0–5,0%) und Variation bei ^{35}Cl-Daten ($\pm$ 2,5%) erhalten wurden. Bei letzteren liegt ein extrem schneller Signalzerfall vor ($T_{2s}^* \sim 1$ ms), was für Datensätze mit langem TE (TE > 15 ms) zu niedrigen SNR führt. Wie bereits gezeigt, führen niedrige SNR-Niveaus (SNR $\leq 8{,}0$) zu Ungenauigkeiten in der PVC [Niesporek, 2014]. Weitergehende Untersuchungen, die zusätzliche Einflüsse wie z. B. räumliche Auflösung oder Einfluss des Nachbarkompartimente untersuchten, zeigten, dass eine solche Begebenheit, wie sie bei ^{35}Cl-Daten vorlag als untere Limitierung der vorgeschlagenen Metho-

de angesehen werden kann. Für die Anwendung an ^{17}O-Daten motiviert die zu erwartende kurze Relaxationszeit in allen Kompartimenten [Zhu et al., 2011] zu der Verwendung einer Auslese mit einem einzelnen Echo pro Akquisition, da Datensätze mit TE > 8–10 ms keine nennenswerten zusätzlichen Informationen liefern (vgl. Abbildung 4.9 und A.2).

In Phantommessungen zur Relaxationsbestimmung wurde ein vergleichbares Korrekturverhalten bei Kompartimenten mit ähnlichem T_2^* wie zuvor bei Simulationsdaten beobachtet. Die Ergebnisse der Vermessung von Modelllösungen, bei deren Bestimmung die äußeren Einflüsse, insbesondere PVE, minimiert wurden (vgl Abschnitt 3.1.4.2), dienten hierbei als Validierungswert der Phantommessungen. Durch die räumliche Ausdehnung dieser Kompartimente mit identischen Modelllösungen kann der innere Signalbereich frei von PVE angesehen werden. Die Wahl identischer Voxelgrößen und Sequenzparameter erlaubt, das dortige Signalverhalten als idealisierter Vergleich mit dem des Relaxationsphantoms anzusehen. Nach der iterativen Korrektur bestimmten T_2^*-Zeiten sind näher an diesem separat vermessenen Validierungswert (Abweichung von 1,3–14,3 % im Vergleich zu 0,0–194,9 % vor der Korrektur). Ergebnisse der Bestimmung mit erodierten Masken führten zu einer allgemein geringeren Genauigkeit (0,3–44,0 %) und unterstreichen dadurch, dass diese Technik der Verkleinerung von Segmentierungsmasken nicht ausreichend ist, um die PVE-Einflüsse vollständig zu eliminieren.

In diesem Zusammenhang zeigte die Anwendung des vorgeschlagenen iterativen Ansatzes eine bessere Korrekturfähigkeit. Zusätzlich wurde bei Ergebnissen nach der Korrektur eine gute Reproduzierbarkeit der T_2^*-Werte gleicher Modelllösungen beobachtet, was zeigt, dass die variierenden Einflüsse von PVE, je nach Lage und Geometrie des Kompartiments, verlässlich bestimmt und berichtigt werden können. Insgesamt konnte durch die Phantomstudie die Notwendigkeit einer Korrektur zur Bestimmung der Relaxationscharakteristik gezeigt und zudem der iterative volumenbasierte PVC-Algorithmus in seiner Korrekturfähigkeit bestätigt werden.

In *In-vivo*-Messungen wurde ebenfalls ein variierender PVE Fehler beobachtet, hauptsächlich verursacht durch *spilling*-Effekte des CSF-Kompartiments. Dies zeigte sich in der gemessenen Streuung der T_2^*-Werte vor der Korrektur und in der Reduktion der Abweichung $\Delta T_{2\mathrm{iv}}$ nach der Anwendung des PVC-Algorithmus und stimmt mit den gewonnenen und zuvor diskutierten Erkenntnissen aus der Simulationsstudie überein. Im Falle der ^{17}O-MRT werden in allen Kompartimenten vergleichsweise ähnliche Relaxations- und Konzentrationseigenschaften erwartet; der erwartete c_{W}-Wert der Hirnsubstanz hat ein Signalniveau, das etwa 75% des CSF-Signals entspricht, so dass die Änderungen der quantifizierten T_2^*-Zeiten des ^{17}O-Kerns am geringsten ausfallen (4 % WM, 20 % GM). Ergebnisse der ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT lassen eine weitaus stärkere Überschätzung der GM- bzw. WM-T_2^*-Werte sowie eine gleichzeitige Unterschätzung des Ergebnisses der CSF-Kompartimente erkennen. Im diesem Fall sind die Unterschiede der physikalischen Eigenschaften stärker ausgeprägt als beim ^{17}O-Kern. Wie schon in Kapitel 4.2 beobachtet, liegen die TSC- bzw. CTC-Werte der Hirnsubstanz bei nur $\sim$35 % des Konzentrationswertes der CSF-Volumina. Zusätzlich ist eine ebenfalls deutlich veränderte Zerfallscharakteristik (bi-exponentiell gegenüber mono-exponentiell) zu erwarten.

Die stärkere Variation der T_2^*-Zeiten der $\mathrm{CSF_o}$-Kompartimente vor bzw. nach der Korrektur kann durch mehrere Ursachen beschrieben werden. Zum einen besteht auch bei CSF-Kompartimenten ein verfälschender PVE-Einfluss der benachbarten Volumina (GM und WM), zum anderen führen veränderte Geometrien des $\mathrm{CSF_o}$- gegenüber des $\mathrm{CSF_i}$-Kom-

partiments zu einer erheblichen Diskrepanz (ΔCSF) von bis zu 40 % bei ^{23}Na-Daten vor der Korrektur ([Niesporek, 2014] und Kapitel 4.2). Dieser Umstand beeinflusst ebenso die Messung der Relaxationseigenschaften, da die PSF-Eigenschaften ebenfalls abhängig von den gewählten Sequenzparametern sind und dadurch der PVE-Fehler bei jedem TE-Datensatz leicht variiert. Ferner führen Gewebeübergänge (CSF, GM) zu Suszeptibilitätsunterschieden und B_0-Inhomogenitäten. Hierbei ist vor allem die Struktur der *sulci* (CSF_o) betroffen. Abhängig vom gewählten Atomkern, Voxelgröße, intrinsischen Startwert der T_2^*-Relaxation und angenommenen B_0-Gradienten können die Veränderungen stark ausfallen [Yang et al., 2010]. Eine genauere Betrachtung dieser Effekte erfolgt in Abschnitt 5.4.1.

Eine erneute Evaluierung der quantitativen Konzentrationsdaten aus Abschnitt 4.2 (TSC, CTC) mit dem volumenbasierten PVC-Algorithmus und verbessert bestimmten T_2^*-Werten der jeweiligen Kompartimente aus Abschnitt 4.3 führte insgesamt zu kleinen Veränderungen. Bei der ^{23}Na-MRT ist die zusätzliche Verbreiterung der PSF gering, was keinen messbaren Einfluss auf die Korrektur bzw. Quantifizierung hat. Hier ist die Differenz zu der in der ersten Evaluierung angenommenen T_2^*-Zeiten klein und somit die Modifikation der PSF vernachlässigbar. Bei ^{35}Cl-Daten zeigte sich eine leicht veränderte Abschätzung der PVE-Fehler durch Verwendung von insgesamt geringen T_2^*-Zeiten (WM- und GM-Kompartiment kombiniert) und vergrößerter FWHM der PSF. Dadurch ergeben sich größere *spilling*-Anteile vom WM- bzw. GM- in das CSF-Kompartiment. Der insgesamt stärkste Einfluss wird für die ^{17}O-Anwendung beobachtet und in einem separaten Abschnitt vorgestellt bzw. diskutiert (vgl. Kapitel 4.4.1 und Abschnitt 5.6.1).

5.4.1 Simulation und Einfluss der Suszeptibilitätseffekte

Mit Hilfe eines vereinfachten Simulationsmodells konnte der Einfluss von B_0-Inhomogenitäten auf die T_2^*-Zeiten untersucht und so das beobachtete Relaxationsverhalten, insbesondere des CSF_o-Kompartiments, bewertet werden. Die Berücksichtigung einer moderaten B_0-Inhomogenitäten zeigte, dass die aufgrund von großen Voxeldimensionen und abrupten Gewebeübergängen (GM/ CSF) induzierten Suszeptibilitätseffekte starke Änderungen der T_2^*-Werte hervorrufen können. So verkürzte sich bei einem moderaten B_0-Gradienten die gemessene Relaxationszeit des ^{23}Na-Kerns um 56 % (30 % ^{35}Cl; 5 % bei ^{17}O).

Ein niedrigeres ΔB_0, welches den Übergang zwischen WM- und GM-Kompartiment widerspiegelt, führt zu einer kleineren Disparität ($< 10\,\%$). Dadurch kann dort für die T_2^*-Zeiten eine bessere Reproduzierbarkeit erwartet werden. Gleiches gilt auch für das CSF_i-Kompartiment, da durch dessen räumliche Ausdehnung (kleine Grenzfläche) die Anzahl an Übergangsvoxeln klein ist und die vermuteten B_0-Störungen gering ausfallen.

Dieses Verhalten wurde zum Großteil durch die Ergebnisse von vier der fünf gemessenen Probanden bestätigt, bei denen das beobachtete $\Delta CSF_{T_2^*}$ der Vorhersage entsprach (s. Tabelle 4.3 und 4.5). Die Daten eines einzelnen Probanden (Prob.# 2) zeigten für alle drei Substudien (^{23}Na-, ^{17}O- und ^{35}Cl-Messungen) einen höheren $\Delta CSF_{T_2^*}$-Wert als erwartet. Der starke Versatz der beobachteten Werte kann über eine stärkere B_0-Variation in diesem Individuum erklärt werden, was dort zu größeren Diskrepanzen führt. Um zu einer ganzheitliche Erklärung der beobachteten Abweichung zu gelangen, müssten, beispielsweise für ^{17}O-Daten, unrealistische B_0-Änderungen angenommen werden ($G_{x,y,z} = 1{,}5$–$2{,}0\,\frac{\mathrm{mT}}{\mathrm{m}}$), die etwa um eine Größenordnung über der Grundannahme liegen ($G_{x,y,z} = 0{,}24\,\frac{\mathrm{mT}}{\mathrm{m}}$). Deswegen müssen im Falle dieser Messung weitere Einflüsse betrachtet werden.

Zusätzliche Fehlerquellen können Bewegungen des Probanden, Ungenauigkeiten in der Segmentierung und ein nicht vollständig korrigierter PVE-Fehler durch stark vergrößerte Voxelvolumen, sowie eine unvollständige PSF sein. Alle Faktoren beeinflussen ebenso die Bestimmung der T_2^*-Zeiten, da ein zusätzlicher Signalanteil vorhanden ist und in der Abschätzung des Zerfalls Berücksichtigung findet. Die äußeren, feinen Strukturen der *sulci* (CSF_o) sind zudem besonders anfällig für Bewegungseffekte. Mehrfache Registrierung und Segmentierung zu verschiedenen Zeitpunkten der Akquisition (unterschiedliche TE-Datensätze) konnten mögliche Bewegungseffekte nicht vollständig kompensieren.

Die T_2^*-Werte des CSF_i-Kompartiments zeigten nach Anwendung des PVC-Algorithmus eine geringere Variation zwischen einzelnen Probanden und näherten sich, wie zu erwarten, der Relaxationscharakteristik des 0 %-Agar-Kompartiments der Phantomstudie an.

Der Einsatz einer Multi-Echo-Sequenz (vgl. Abschnitt 3.2.1.1) führte nur zu einer geringen Abweichung (0,5 %–1,5 %) gegenüber den Ergebnissen der T_2^*-Bestimmung mit einer Einzel-Echo-Akquisition. Imperfektionen in den geschalteten Refokussierungradienten können dazu führen, dass die Magnetisierung nicht vollständig rephasiert wird und somit bei jeder Auslese eine Abweichung aufgeprägt und detektiert wird. Bei einer Echozuglänge von acht Echos kann es somit vorkommen, dass ein nicht vernachlässigbarer Fehler aufaddiert wird. Dies wurde in einer Vergleichsmessung überprüft, in der beide Modalitäten zum Einsatz kamen. Der geringe beobachtete Unterschied rechtfertigt den Einsatz der Multi-Echo-Sequenz gegenüber der Einzel-Echo-Akquisition aufgrund der erheblichen Verkürzung der Messzeit.

5.5 Abschließende Bewertung des iterativen PVC-Algorithmus

Die Studie zur Bestimmung der Relaxationszeiten zeigte im Allgemeinen auf, dass sogar für schnell-relaxierende X-Kerne mit einem kleinen gyromagnetischen Verhältnis die T_2^*-Parameter stark durch Suszeptibilitätseffekte beeinflusst werden können ($\Delta\omega \propto \gamma \Delta B_0$, vgl. Gleichung (3.22)). Die allgemeine Reproduzierbarkeit von T_2^*-Studien sowie die Verwendung von T_2^* als quantitativen Parameter werden durch diesen Umstand eingeschränkt. Trotzdem ist eine präzise, lokalisierte Kenntnis der vorliegenden Relaxationscharakteristik eine wichtige Größe im vorgeschlagenen Korrekturansatz für die quantitative Auswertung des Signals. In einigen Bereichen ist die Variation der Ergebnisse, hervorgerufen durch B_0-Gradienten, stark (CSF_o). Andere Regionen wiederum zeigen eine geringere Inhomogenität und somit eine bessere Reproduzierbarkeit (GM-/ WM-Kompartiment).

Die generellen Einschränkungen des PVC-Algorithmus, diskutiert im vorangegangenen Abschnitt (vgl. Abschnitt 5.2.3), treffen bei dieser iterativen Verwendung ebenso zu (z. B. Heterogenität, PSF Approximierung, Registrierung, Segmentierung). Die Datensätze der Relaxationsstudie hatten einen geringeren Unterabtastungsfaktor ($R \leq 2{,}5$, vgl. Abschnitt 2.3.2.1), als die Aufnahmen der Konzentrationswertbestimmung, so dass Fehler durch eine falsch abgeschätzte PSF ebenfalls vernachlässigbar sind.

Die Phantomstudie wurde verwendet, um die Korrekturfähigkeit mit dem bekannten Wahrheitswert zu evaluieren. Allerdings kann aufgrund der z-Achsen-Symmetrie des verwendeten Phantoms die Korrekturfähigkeit in der z-Dimension nicht ausreichend gut bewertet werden. Zusätzlich ergibt sich daraus ebenso die Situation, dass Effekte der B_0-Inhomogenitäten, wie

sie im *In-vivo*-Fall auftreten, durch gewählte Lösungen und Grenzflächen schwerlich mit Phantommessungen analysiert werden können. Es wurde gezeigt, dass die Korrekturfähigkeit für die ^{23}Na-MRT am höchsten war, dagegen im Falle von ^{17}O- und ^{35}Cl-Daten die schnelle Relaxation und niedrige räumliche Auflösung eine noch bessere Korrektur der PVE behindern.

Der Signalzerfall wurde für einige Kompartimente (GM, WM, 5 %-Agar bei ^{23}Na, ^{35}Cl) durch ein bi-exponentielles Verhalten mit einem 60/ 40-Verhältnis der kurzen zur langen Komponente (T_{2s}^*, T_{2l}^*) modelliert. Dieses Modell ergibt sich aus theoretischen Überlegungen [Hubbard, 1970; Rooney et al., 1991], spiegelt aber nicht immer die tatsächlichen Begebenheiten in biologischer Materie wieder. Hier kann die Zusammensetzung und Umgebung innerhalb eines Kompartiments variieren und so zu multiplen Relaxationscharakteristiken führen, welche durch die vorgeschlagenen Signalmodellierung nicht erfasst werden. Dies ist eine zusätzliche Beschränkung der Methode. Dennoch wurde das Verhältnis aus kurzer und langer Komponente konstant gehalten, um eine bessere Vergleichbarkeit zu anderen Studien zu gewährleisten. Ein ähnliches Verhalten verschiedener Verhältnisse von T_{2s}^* zu T_{2l}^* ist ebenso ohne der Anwendung der PVC zu erwarten, da verschiedene Signalanteile unterschiedlicher Zerfallscharakteristiken überlappen und es zu einer Fehleinschätzung kommt. Ergebnisse mit erodierten Masken, bei denen kein zusätzliche Anwendung des PVC-Algorithmus möglich ist, zeigten ebenfalls einen größeren (^{17}O, ^{35}Cl) oder gleichen Versatz (^{23}Na) zum wahren Wert, was verdeutlicht, dass eine dedizierte PVE-Korrektur notwendig ist. Bei Verwendung einer vollständigen Segmentierung vor der Korrektur kann der dort beobachtete PVE-Fehler als obere erwartbaren Fehlergrenze angesehen werden und durch die vorgeschlagene Korrektur teilweise erheblich vermindert werden. So kann mit einer vollständigen Segmentierung und Anwendung der PVC ein besseres Ergebnis als mit erodierten Masken erzielt werden.

In der Gesamtheit kann durch die Kombination der iterativen T_2^*-Anpassung und der Verwendung eines volumenbasierten PVC-Algorithmus die Genauigkeit der Abschätzung von T_2^*-Werten bei *In-vivo*-Anwendungen verbessert und kürzere T_2^*-Zeiten in Hirnregionen bestimmt werden, als zuvor berichtet [Fiat et al., 1993; Fleysher et al., 2009; Hoffmann et al., 2011b; Nagel et al., 2014, 2011b; Stobbe et al., 2014; Winkler et al., 1989; Zhu et al., 2001]. Eine im Folgenden diskutierte Anwendung demonstriert die Bedeutung möglichst exakter Relaxationsparameter für die *In-vivo*-^{17}O-MRT (vgl. Abschnitt 4.4.1 bzw. 5.6.1).

5.6 Statische ^{17}O-MRT

Die Untersuchungen der ^{17}O-MRT bei natürlicher Häufigkeit (statische ^{17}O-MRT) diente zur Beurteilung der neu bestimmten T_2^*-Zeiten. Ferner konnte diese Modalität zur Feststellung der erreichbaren Genauigkeit im Hinblick auf die räumliche und zeitliche Auflösung zur Vorbereitung einer dynamischen ^{17}O-MRT-Messungen verwendet werden.

5.6.1 Einfluss der gewählten T_2^*-Zeit

Die Quantifizierung des c_W-Wertes über die ^{17}O-MRT mit $(\Delta x)^3 = (6{,}5\,\mathrm{mm})^3$ bei natürlicher Häufigkeit wurde als Validierungsexperiment zur Untersuchung der Auswirkung der T_2^*-Annahme auf die Quantifizierungsgenauigkeit der volumenbasierte PVC gewählt. Der Wassergehalt in den Hirnarealen ist bereits über ^{1}H-Methoden [Neeb et al., 2008] bekannt und wurde

dort zuverlässig quantifiziert. Somit können diese Ergebnisse als Vergleichswert eingesetzt werden. Zusätzlich verfügt der ^{17}O-Kern über sehr kurze Relaxationszeiten, so dass kleine T_2^*-Variationen im Korrekturalgorithmus (PSF) bereits einen gut messbaren Einfluss auf die quantifizierten Werte haben.

Um realistische Aussagen treffen zu können, wurden die T_2^*-Werte vergleichbar zu den in der Relaxationsstudie beobachteten Variationen (vgl. Abschnitt 4.3) gewählt. Mit vollständig angepassten T_2^*-Annahmen für die PVC konnte die höchste Quantifizierungsgenauigkeit beobachtet werden. Dies zeigte sich zum einen in einer minimalen Überschätzung der c_W-Werte der CSF-Kompartimente zum Literaturwert (0,6–1,6 %) und zum anderen in einem minimierten ΔCSF-Wert ($\Delta\mathrm{CSF} = 1\,\%$). Das Korrekturverhalten der CSF-Kompartimente konnte auch hier als intrinsische Korrekturkontrolle angewendet werden und so die PVC bei der ^{17}O-MRT validieren. Andere angenommene Relaxationskonstanten führen zu weitaus höheren Abweichungen vom Literaturwert und einer größeren Diskrepanz der CSF-Werte, was durch eine verringerte Korrekturfähigkeit aufgrund falscher Ergebnisse der PSF-Simulation erklärbar ist. Dies demonstriert die Notwendigkeit der Verwendung exakter Relaxationszeiten für die berücksichtigten Kompartimente, vor allem bei Kernen mit extrem kurzen Relaxationscharakteristiken. Es zeigte sich dennoch eine Unterschätzung der GM- und WM-c_W-Werte, was sich über zuvor beschriebene Fehler der Registrierung, Segmentierung und weiterhin vorhandenen Fehlannahmen der Relaxationszeit, beispielsweise durch Heterogenität des Gewebes, erklären lässt.

Als Kalibrationswert wurde der gemittelte Signalwert aus dem Inneren der externen Referenzröhrchen ($d = 60\,\mathrm{mm}$) gewählt. Durch die räumliche Ausdehnung können PVE im Inneren vernachlässigt werden und eine Verwendung des Signalwertes ohne zusätzliche PVC ist zulässig.

5.6.2 PVC bei ^{17}O-MRT-Daten und variabler Zeitauflösung

Die Quantifizierungsgenauigkeit des Signals und beobachtete PVE zeigten eine starke Abhängigkeit von der gewählten räumlichen Auflösung. Auch ^{17}O-Daten bei einer räumlichen Auflösung von $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\mathrm{mm})^3$ zeigen eine erhebliche Verringerung der gemessenen Konzentrationswerte. Es ließ sich zudem beim Vergleich der Ergebnisse der Quantifizierung mit Hilfe des PVC-Algorithmus von Daten mit $(\Delta x)^3 = (6{,}5\,\mathrm{mm})^3$ bzw. $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\mathrm{mm})^3$ erkennen, dass eine verbesserte räumliche Auflösung auch zu einer Erhöhung der Quantifizierungsgenauigkeit nach Anwendung der PVC führt. Die Fehler durch Registrierung, Segmentierung und *voxel-sharing* können bei höherer nomineller Auflösung minimiert werden.

Durch das gewählte GA-Projektionsschema konnten ebenfalls verschiedene zeitliche Auflösungen realisiert werden. Der volumenbasierte PVC-Algorithmus ermöglicht die Quantifizierung bei niedrigem SNR ($\Delta t = 1{:}00\,\mathrm{min}$) und zeigt dabei eine geringe Abweichung von den Literaturwerten sowie eine gute Korrekturstabilität über das gesamte Experiment. Zudem konnte gezeigt werden, dass die verwendete Methode zur Kartierung des B_1^+-Feldes auch für ^{17}O-Daten angewendet werden kann. Durch die Korrektur wurden B_1-Inhomogenitäten beispielsweise in den Referenzröhrchen ausgeglichen und Signalwerte angepasst.

Die allgemeine Signalstabilität während eines *In-vivo*-Experiments wurde über den relativen Signalverlauf innerhalb der Referenzröhrchen demonstriert. Hier zeigte sich eine maxima-

le Fluktuation des Wertes von 3–4 % um den Mittelwert. Die beobachtete Variationen im CSF-Kompartiment lässt sich über Bewegungseffekte erklären, die in der Korrektur nicht berücksichtigt wurden. Um diese besser ausgleichen zu können, wäre ein separater Segementierungsvorgang für jeden einzelnen Datensatz notwendig, der die Bewegung des Probanden einbeziehen würde. Der in dieser Arbeit verwendete Ansatz verwendete fünf separate Registrierungs- und Segmentierungspunkte.

Die Ergebnisse der Studie der statischen ^{17}O-MRT beziehen Aspekte der räumlichen und zeitlichen Auflösung ein, was für später diskutierte dynamische Untersuchungen relevant wird. Der verwendete volumenbasierte PVC-Algorithmus erlaubte verbesserte und stabile Quantifizierung in den berücksichtigten Hauptkompartimenten des menschlichen Gehirns bei hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung mit zusätzlicher Korrektur des Sendefeldes.

5.7 Untersuchung der dynamischen ^{17}O-MRT mit Hilfe von Simulationen

Mit der vorgestellten Modalität der dynamischen Simulation anatomischer Strukturen konnten die vorgeschlagenen Nachbearbeitungstechniken sowie der Einfluss der Rekonstruktion unterschiedlicher zeitlicher Auflösungen evaluiert und verifiziert werden. Ein vergleichbarer Ansatz wurde auch in der Abschätzung des Leistungsvermögens von Rekonstruktionsalgorithmen für die ^{17}O-MRT bei $B_0 = 3\,\mathrm{T}$ [Kurzhunov et al., 2017a,b] angewendet. In dieser Arbeit wurde zusätzlich das GA-Projektionsschema sowie die Anwendung der volumenbasierten PVC an dynamischen Daten betrachtet und beide in die Simulation eingebunden. Die Simulationen wurden verwendet, um die Einflüsse der gewählten Parameter und des verwendeten Aufbaus so gut wie möglich nachzuahmen. Dieser Schritt war für die Optimierung und Abschätzung der erwartbaren Präzision wichtig und diente zur Beurteilung der Limitierungen des gewählten Ansatzes. Es konnte gezeigt werden, dass der PVC-Algorithmus es ermöglicht, die statischen (c_W) und funktionellen Parameter ($\mathrm{CMRO_2}$, K_L, K_G) unter optimalen Bedingungen (kein berücksichtigtes Signalrauschen, optimale Registrierung und Segmentierung) innerhalb von $\pm 5\,\%$ des simulierten Wahrheitswertes zu quantifizieren. Außerdem wurde durch die Simulation verifiziert, dass die gewählte zeitliche Auflösung ausreichend ist, um den zeitlichen Verlauf des Signals genügend dicht abzutasten. Vorangegangene spektroskopische Ansätze in Kleintieranwendungen [Zhu et al., 2002] wählten aufgrund der erhöhten Austauschraten und kleiner vorhandener Volumina deutlich geringere zeitliche Auflösungen ($\Delta t \sim 11\,\mathrm{s}$).

Die durchgeführte Simulationsstudie dieser Arbeit zeigte zudem, vergleichbar mit der zuvor diskutierten Anwendung bei der ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT, dass WM-Kompartimente die kleinste und CSF-Kompartimente die stärkste Beeinträchtigung durch PVE erfahren. Das kann wie zuvor (s. Abschnitt 4.2) durch die Größe und Geometrie der GM- bzw. äußeren CSF-Volumina erklärt werden. Die Berücksichtigung eines realistischen *In-vivo*-SNR zeigte eine geringfügig stärkere Abweichung und Variation der quantifizierten Werte, konnte aber dennoch die Korrektur- und Quantifizierungsfähigkeit des vorgeschlagenen PVC-Algorithmus bestätigen. Die systematische Überschätzung, wie beispielsweise für GM-c_W-Werte unter optimalen Korrekturbedingungen beobachtet, kann über eine nicht exakte PVE-Abschätzung durch eine idealisierte PSF erklärt werden und zeigt nochmals, dass der PVC-Algorithmus keine vollständige Lösung des PVE-Problems darstellt.

Die verwendete Simulation besitzt ebenso einige Limitierungen, die die Aspekte eines realen *In-vivo*-Experiments nicht vollständig wiedergeben: die Signalniveaus der Simulation wurden global für jedes simulierte Volumen gewählt und nur drei Hauptkompartimente berücksichtigt (GM, WM, CSF, vgl. Abschnitt 3.3.2). So wurden keine Gewebeheterogenitäten modelliert und diese verfälschenden Einflüsse ignoriert. Zusätzlich verfügte die anatomische Grundstruktur über eine limitierte räumliche Auflösung ($(\Delta x)^3 = (1{,}0\,\mathrm{mm})^3$), die auch mit Protonendaten zu PVE führt.

Die Quantifizierung der metabolischen Parameter zeigte einen stärkeren systematischen Einfluss der PVE bei der dynamischen Bestimmung als im statischen Fall (maximale dynamische Abweichung: 55 %). Eine minimale zeitliche Auflösung ($\Delta t \leq 2{:}00\,\mathrm{min}$) musste gewählt werden, um eine ausreichende Abtastung des dynamischen Verlaufs zu gewährleisten. Die temporären Rekonstruktionsfenster mitteln über die metabolischen Prozesse und dynamische Informationen werden dadurch nicht vollständig berücksichtigt. Die weiteren über den Fit bestimmten funktionellen Größen (K_L, K_G) wurden ebenfalls nahe am dynamischen Wahrheitswert quantifiziert (Abweichung: 4–13 %).

Insgesamt zeigt sich, dass mit der vorgeschlagenen Methode die funktionellen Prozesse gut charakterisiert werden können. Die sich unterschiedlich ändernden Signalwerte in den Kompartimenten führen zu variierenden Signalüberlappungen in den einzelnen Zeitfenstern der Rekonstruktion und so zu verschiedenen relativen Abweichungen (z. B. Abbildung 4.16). Der PVC-Algorithmus führt zur Korrektur nahe am implementierten dynamischen Wahrheitswert der Simulation und erlaubt so eine verbesserte Abschätzung der metabolischen Parameter. In den Untersuchungen mit realistischem *In-vivo*-SNR konnten die zuvor gewonnenen und diskutierten Erkenntnisse ebenfalls bestätigt werden. Eine stärker ausgeprägte Signalvariation führt hier zu größeren Unsicherheiten des Fits und somit zu einem größeren Fehler der quantifizierten Werte. In beiden berücksichtigten Fällen (mit/ ohne Signalrauschen) ist aufgrund der zeitlichen Mittelung eine geringe Unterschätzung des Signalverlaufs erkennbar (vgl. Abbildung 4.16 A).

Insgesamt konnte die Simulation anatomischer Strukturen die Korrekturfähigkeit des PVC-Algorithmus im Zusammenhang mit dynamischen ^{17}O-Daten bestätigen. Zusätzlich wurde die Notwendigkeit der Verwendung der PVC in der Bestimmung von metabolischen bzw. dynamischen Prozessen demonstriert. Der Einfluss der PVE wurde zusätzlich über die Kartierung der relativen Signaländerung visualisiert (Abbildung 4.16 C, F), bei denen Daten ohne PVE-Korrektur verwendet wurden. Der größte Signalanstieg lässt sich in Bereichen entfernt von Gewebeübergängen erkennen. Hier zeigen Areale des GM- und WM-Kompartiments einen Signalanstieg von 35–45 %, wohingegen in CSF-Strukturen eine 20–25 %-ige Signaländerung beobachtbar ist. Die Rekonstruktion mit unterschiedlichem Δt unterhalb des etablierten Schwellwerts und die Anwendung der SWR hatten nur einen geringen Einfluss auf die erhaltenen funktionellen Werte.

Eine zusätzliche Verlängerung der simulierten Abklingphase um $t = 10{:}00\,\mathrm{min}$ zeigte keine Verbesserung gegenüber dem 40:00-minütigen simulierten Inhalationsexperiment. Eine Reduzierung der berücksichtigten Daten in der *Baseline*- und Abklingphase zeigte hingegen einen zunehmenden negativen Einfluss auf die Genauigkeit. Beide Untersuchungen verdeutlichen, dass die gewählte Länge des Inhalationsexperiments einen guten Kompromiss zwischen Messdauer und erreichbarer Genauigkeit darstellt, was vor allem im Hinblick auf Patientenmessungen wichtig ist.

5.8 Einordnung der Reproduzierbarkeitsstudie

Die in dieser Arbeit vorgestellte Studie repräsentiert die erste Untersuchung der Reproduzierbarkeit der direkten dynamischen ^{17}O-MRT zur Bestimmung von $CMRO_2$-Werten am Menschen in einer kleinen Kohorte. Insgesamt lassen die Ergebnisse aus sechs Experimenten ($n = 3$ Probanden) eine gute Reproduzierbarkeit erkennen, die sich in vergleichbarem Maß, wie zuvor in Kleintierstudien berichtet [Zhu et al., 2007], bewegt. Studien mit Hilfe der ^{15}O-PET-Methode [Coles et al., 2006; Leenders et al., 1990] oder die Bestimmung mit ^{1}H-MRT-Techniken [Leontiev et al., 2007] zeigten einen höheren Variationskoeffizienten ($CoV = 3{,}7$–$12.8\,\%$) oder Variation (Variation des $CMRO_2$-Wertes $\sim 15\,\%$) als die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie. Die $CMRO_2$-Werte für die WM-Kompartimente aus der in dieser Arbeit vorgestellten Studie (vgl. Tabelle 4.8 und A.4) sind zusätzlich in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen vorangegangener ^{17}O-MRT-Studien am Menschen [Atkinson et al., 2010; Hoffmann et al., 2011a, 2014; Kurzhunov et al., 2016] sowie mit ^{15}O-PET-Untersuchungen [Leenders et al., 1990]. Die $CMRO_2$-Werte des GM-Kompartiments zeigen eine größere Abweichung: vorangegangene Studien gesunder Probanden, ohne Anwendung einer PVC, berichten von einem 29–60 % niedrigeren GM-$CMRO_2$-Wert für $^{17}O_2$-Gas-Messungen und von um 28–33 % geringeren Werten aus ^{15}O-PET-Experimenten. Aufgrund der kleinen räumlichen Ausdehnung des WM-Kompartiments können PVE-Fehler minimiert werden, indem Bereiche entfernt von Gewebeübergängen gewählt werden. In diesem Fall sind Ergebnisse ohne dedizierter PVE-Korrektur und Werte nach Anwendung des PVC-Algorithmus vergleichbar. In GM-Kompartimenten kann diese Technik aufgrund der kleinen räumlichen Ausdehnung nicht anwendet werden, weswegen in anderen Studien, bedingt durch PVE-Einflüsse, geringe GM-Werte gemessen wurden. Die beobachteten Unterschiede im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit stimmen mit den erwarteten PVE-Fehlern, die bereits in den Simulationsuntersuchungen (vgl. Abschnitt 4.5) und den zuvor diskutierten statischen *In-vivo*-Messungen bei $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\mathrm{mm})^3$ bis $(6{,}5\,\mathrm{mm})^3$ (vgl. Abschnitt 4.4) abgeschätzt wurden, überein.

Eine grundlegende Abweichung lässt sich in den deutlich höher abgeschätzten K_L- und K_G-Parametern feststellen, die zuvor von nur einer Gruppe vorgestellt wurden [Atkinson et al., 2010]. Das Verhältnis $\frac{K_\mathrm{L}}{K_\mathrm{G}}$ hingegen ist für beide Studien vergleichbar. Nach den Überlegungen von Atkinson und Thulborn [Atkinson et al., 2010] und wie in Abschnitt 2.4.4 erläutert, isoliert das metabolische 3-Phasenmodell die Beiträge des lokal produzierten $H_2{}^{17}O$ ($CMRO_2$) und des rezirkulierenden $H_2{}^{17}O$ (K_L, K_G). Eine absolute Variation der Werte kann auf veränderte physiologische Begebenheiten hindeuten (z. B. erhöhter Blutfluss, Puls, Atemrate), die das Ein- und Austromverhalten gleichermaßen beeinflussen. Die Betrachtung des Verhältnisses dagegen erlaubt einen besseren Vergleich mit vorangegangenen Ergebnissen, da dieses das relative Verhalten der funktionellen Parameter widerspiegelt und physiologische Variationen ausgleicht. Die einzigen Messungen, bei denen ebenfalls eine PVE-Korrektur eingesetzt wurde [Hoffmann et al., 2014], quantifizierten weitaus höhere $CMRO_2$-Werte des GM-Kompartiments und vergleichbare Werte des WM-Kompartiments in einem Glioblastom-Patienten.

5.9 Bewertung der dynamischen *In-vivo*-^{17}O-MRT-Messungen

Die Ergebnisse der *In-vivo*-Inhalationsexperimente zeigten ein analoges Korrekturverhalten wie zuvor in der dynamischen Simulationsstudie beobachtet: die Anwendung des PVC-Algorithmus

führte einerseits zu einer Erhöhung des quantifizierten GM-$CMRO_2$-Wertes und andererseits zu einer Verringerung der WM-$CMRO_2$-Abschätzung. Für individuelle Probanden wurde ein variierender PVE-Fehler, aufgrund der unterschiedlichen Geometrie der Kompartimente bei jedem Individuum, beobachtet: die $CMRO_2$-Werte zeigten eine größere Variation und stärkere Differenzen im relativen Signalverhalten (s. Abbildung 4.20) vor Anwendung des PVC-Algorithmus. Der c_W-Wert in der *Baseline*-Phase nach der Korrektur zeigte eine geringere Abweichung vom erwarteten Wasserwert als vor der Anwendung der PVC; ähnlich wie bereits zuvor im statischen Fall beobachtet.

Eine weitere Bestätigung des Korrekturverhaltens ist die veränderte Abschätzung des funktionellen CSF-Parameters. Der CSF-$CMRO_2$-Wert wurde nach Anwendung der Korrektur näher an $CMRO_2 = 0{,}00\,\frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$ quantifiziert, was physiologisch erwartet wird. Der tatsächliche Sauerstoffumsatz im CSF-Kompartiment ist aufgrund des aeroben Gewebes des *Plexus choroideus* nicht vollständig vernachlässigbar, aber weitaus geringer als in den anderen Geweben. Die Quantifizierung mit Daten unterschiedlicher zeitlicher Auflösung ($\Delta t = 0{:}30$–$2{:}00\,\text{min}$, Tabelle 4.7) zeigte konsistente Werte für alle individuellen Experimente. Wie bereits in der vorangegangenen Simulationsstudie untersucht, ist nur ein geringer Einfluss der zeitlichen Auflösung ($\Delta t < 2{:}00\,\text{min}$) auf die Genauigkeit der Quantifizierung bzw. Genauigkeit des *Least-Square*-Fits zu erwarten.

5.9.1 Beurteilung der Reproduzierbarkeit

Der experimentelle Aufbau und die Datenweiterverarbeitung wurden konzipiert, um verfälschende Einflüsse bei jedem Experiment zu minimieren und die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Die wichtigsten Komponenten wurden hierfür in einzelnen, dafür ausgearbeiteten Experimenten betrachtet und untersucht. So wurde die volumenbasierte PVC in Vorstudien mit Hilfe der ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT validiert und für die X-Kernbildgebung etabliert [Niesporek, 2014] (vgl. Abschnitt 4.2). Zusätzlich erfolgte mit der Messung der Relaxationszeiten die Bestimmung eines wichtigen Korrekturfaktors [Niesporek et al., 2017a] (vgl. Abschnitt 4.3). Die Inhalationsprozedur appliziert bei jeder Messung das gleiche $^{17}O_2$-Gasvolumen, was über den vorgestellten Luftmassesensor überprüft wurde. Außerdem wurde immer dasselbe Inhalationssystem verwendet, was bei allen Messungen zu einem konsistenten Totraumanteil führt. Die Synchronisation der Atemphase des Probanden vor dem Umschalten von der *Baseline*- auf die Inhalationsphase garantierte einen vergleichbaren physiologischen Zustand und minimierte die mögliche Variation des anatomischen Totvolumens.

Sowohl das anatomische als auch das Totvolumen des Atemsystems beeinflussen die ursprüngliche Anreicherung des inhalierten $^{17}O_2$-Gases (α) und dadurch direkt die absolute Quantifizierung der funktionellen Parameter. Über die Dimensionen des Atemsystems konnte der α-Wert bestimmt werden. Die Abschätzung der anatomischen Variation und der Fehler der Füllmessung führten zum aufgeführten Fehler der Anreicherung. Das Signalverhalten in den Referenzröhrchen ist ein Indikator für die globale Signalstabilität des Messaufbaus: wie in einer beispielhaften Darstellung zu sehen (Abbildung 4.19), ist die Signalfluktuation innerhalb $\pm 3\,\%$ des Mittelwerts während eines Inhalationsexperiments und der Einfluss auf die Signaldynamik als gering einzuschätzen.

Die Ergebnisse der vorgestellten Studie zeigen eine gute Reproduzierbarkeit von Werten eines einzelnen Probanden (Intrareproduzierbarkeit) und eine stärkere Variation von Ergebnissen

verschiedener Probanden (Interreproduzierbarkeit). Für letztere ist eine geringe Variation aufgrund der Altersschwankung von 28–65 Jahren erwartbar [Leenders et al., 1990]. Vor allem die Ein- und Ausstromparameter (K_{L}, K_{G}), welche die Effekte des zerebralen Blutflusses und Blutvolumens kombinieren, lassen einen größere Streuung als die $CMRO_2$-Werte erkennen.

Einen Erklärungsansatz liefern die physiologischen Unterschiede zwischen den Probanden, wie z. B. anatomische Variation, Ruhepuls und Atemfrequenz. Obwohl die Probanden in Ruhe und unter vergleichbaren Konditionen gemessen wurden (Wiederholungsmessung zur gleichen Tageszeit, keine Aktivität und Ruhephase vor der Messung) ist eine gewisse Variation der Hirnaktivität zu erwarten, die ebenso das Resultat der Quantifizierung beeinflusst. Trotz einer Variation der K_{L} und K_{G} Parameter von bis zu 20 % bei einem einzelnen Probanden, ist bei den erhaltenen $CMRO_2$-Werten des GM- und WM-Kompartiments eine geringere Veränderung sowie eine Übereinstimmung innerhalb der Fehlergrenzen zu beobachten. Unterschiede im relativen Signalverlauf sind für verschiedene Probanden in Abbildung 4.20 dargestellt. Eine längere Inhalationszeit des ersten Probanden führte zu einem höheren maximalen Signal. Die unterschiedliche Atemdauer der $^{17}O_2$-Inhalation ist ebenfalls ein Indikator für die variierende Physiologie der Probanden, da die gleiche Menge an Sauerstoff in einer anderen Zeitspanne verstoffwechselt wird.

Eine zusammenfassende Betrachtung aller Beobachtungen lässt darauf schließen, dass der vorgestellte experimentelle Aufbau und Ablauf sowie die vorgeschlagene Verarbeitung der Daten eine direkte dynamische *In-Vivo*-^{17}O-MRT-Untersuchungen ermöglichen, die zu reproduzierbaren quantitativen Ergebnissen führen. Eine Einschränkung ergibt sich aus den hohen Kosten, die mit $^{17}O_2$-Gasmessungen verbunden sind. Dies verhinderte eine größere Probandenzahl, die erstrebenswert wäre, um die Statistik zu verbessern. Trotzdem lässt sich aus den sechs durchgeführten Messungen mit $n = 3$ Probanden eine erste Abschätzung der Reproduzierbarkeit ableiten und bereitet die Methode für kleine klinische Studien vor.

5.9.2 Limitierungen der Methode

Trotzdem müssen einige Beschränkungen der vorgestellten Methode benannt werden: der PVC-Algorithmus verwendet, wie bereits diskutiert, einige vereinfachende Annahmen (z. B. Gewebeheterogenität), die auch in der Anwendung der dynamischen ^{17}O-MRT zu einer systematischen Verfälschung führen. Aus Ergebnissen der Wasserwertbestimmung mit ^{1}H-Methoden [Neeb et al., 2008] lässt sich für gesunde Probanden eine geringe Heterogenität in gewählten Kompartimenten annehmen. Hier ist der zu erwartende Fehler bei der Anwendung an ^{17}O-Daten ebenfalls, wie bereits für ^{23}Na- und ^{35}Cl-Daten diskutiert, als gering einzuschätzen.

Zusätzlich werden funktionelle Parameter für jedes Kompartiment global bestimmt, was es nicht ermöglicht, lokale Differenzen zu detektieren, wie es beispielsweise für eine diagnostische Anwendung interessant wäre. Hierfür wäre eine dreidimensionale $CMRO_2$-Karte die optimale Modalität, die allerdings eine vollständig etablierte voxelweise PVC zur Voraussetzung hat, um die starken beobachteten PVE-Fehler zu kompensieren. Trotzdem gewährleistet der in dieser Arbeit vorgestellte PVC-Ansatz die volle Flexibilität, da die Wahl der Segmentierung der klinischen Fragestellung angepasst werden kann (z. B. Bereich des Tumors bei Anwendung an einem Glioblastom-Patienten [Hoffmann et al., 2014]).

Eine weitere Einschränkung bildet das metabolische Modell und die Prozedur des *Least-Square*-Fits. Das Modell macht vereinfachende Annahmen, wie die Abschätzung von $A^{^{17}\mathrm{O}}(t)$ und

$B^{\mathrm{H}_2^{17}\mathrm{O}}(t)$, deren Eigenschaften aus Laborversuchen oder Tierexperimenten abgeleitet wurden [Atkinson et al., 2010]. Zudem werden physiologische (ρ) und experimentelle Größen (α) als zeitlich konstant modelliert und drei Freiheitsgrade zur mathematischen Beschreibung genutzt. Der abgeschätzte Fehler des Anreicherungsgrades führt zu einem größeren Wertebereich von möglichen $CMRO_2$-Parametern. Kombiniert man beide Fehlerquellen (Fit und Aufbau) ergibt sich ein zu erwartender Fehler der quantifizierten $CMRO_2$-Werte von 10-15 % des aufgeführten Wertes.

5.10 Bewertung der Patientenmessung

Die Durchführung und Auswertung eines Inhalationsexperiments an einem Gliom-Patienten erweiterte die Machbarkeit der vorgestellten Methode auf eine klinische Anwendung. Das konzipierte Inhalationssystem und der experimentelle Ablauf ermöglichten die kontrollierte Gasapplikation am Patienten.

Aufgrund der veränderten physikalischen und physiologischen Eigenschaften im Tumor-Volumen (TV) wurde dieses in der Anwendung des PVC-Algorithmus als eigenständiges Kompartiment betrachtet. Die Bestimmung des c_{W}-Wertes in diesem Areal nach der Anwendung der PVC erzielte vergleichbare Ergebnisse mit vorherigen Studien der Wasserwertbestimmung [Neeb et al., 2006] und zeigte leicht höhere Konzentrationswerte im Tumor als im gesunden Hirngewebe. Die dort quantifizierten funktionellen Werte stimmen mit den Ergebnissen der zuvor diskutierten Probandenstudie überein, was die Robustheit der Methode der $CMRO_2$-Bestimmung erneut unterstreicht. Der relative ^{17}O-Signalanstieg war im erkrankten gegenüber dem umliegenden gesunden Gewebe und dem spiegelsymmetrischen Bereich der linken Hirnhemisphäre deutlich verringert, wie über den Warburg-Effekt [Miles et al., 2008; Warburg et al., 1923] erwartet. Dieser spiegelsymmetrische Bereich stellt dabei eine Mischung aus GM- und WM-Volumen dar und der dort erhaltene funktionelle Parameter kann als direkter Vergleichswert zu den Ergebnissen des TV-Kompartiments herangezogen werden. Es ist somit möglich mit dem in dieser Arbeit vorgestellten Ansatz der dynamischen ^{17}O-MRT veränderte physiologische Prozesse zu detektieren.

In der bis dahin einzigen durchgeführten ^{17}O-MRT-Messung eines Glioblastom-Patienten (WHO Grad IV) [Hoffmann et al., 2014] konnte ein ähnliches Verhalten beobachtet werden. Hier war das vorhandene Tumor-Volumen aufgrund des weiter vorangeschrittenen Stadiums größer und in drei Unterbereiche unterteilt worden. Die dort verwendeten, schlechter aufgelösten anatomischen Referenzdaten und die Gasapplikation über eine Nasenbrille vergrößerten den Unsicherheitsbereich der Quantifizierung und erschweren einen direkten Vergleich mit der Messung dieser Arbeit. In vorangegangen ^{15}O-PET Studien [Ito et al., 1982] deuten die quantifizierten funktionellen Parameter ebenfalls auf eine Verringerung des $CMRO_2$-Wertes im erkrankten Hirngewebe hin.

Weitere Messungen von Patienten mit vergleichbaren Krankheitsbildern sind notwendig um gefestigte Aussagen über das metabolische Verhalten von Tumoren dieser Art zu erhalten und quantitative, funktionelle Werte abzuleiten. Insgesamt kann durch die Messung eines Gliom-Patienten der Anwendungsbereich der in dieser Arbeit entwickelten Methode der direkten dynamischen ^{17}O-MRT vergrößert und erste Erkenntnisse im Bereich der Patientenanwendung gesammelt werden.

Kapitel 6

Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war, die dynamische *In-vivo*-^{17}O-MRT zur Bestimmung des lokalen zerebralen Sauerstoffumsatzes ($CMRO_2$) weiterzuentwickeln und in ihrer Robustheit und Genauigkeit zu evaluieren. Die erreichbare Präzision der Quantifizierung in der ^{17}O-MRT ist aufgrund der geringen NMR-Sensitivität und der extrem schnellen Relaxationseigenschaften durch die vorliegende Quadrupolwechselwirkung limitiert. Trotz Verwendung von optimierten dreidimensionalen radialen Auslesetechniken kann erst bei einer niedrigen räumlichen Auflösung von $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\mathrm{mm})^3$ bis $(7{,}5\,\mathrm{mm})^3$ und ausreichend langen Messzeiten ($\sim$ 5-10 min) ein akzeptables Signal-zu-Rauschverhältnis (SNR) erreicht werden.

In dynamischen Inhalationsexperimenten der ^{17}O-MRT wird nicht-invasiv der funktionelle $CMRO_2$-Parameter ausgelesen; ein für die Diagnostik interessanter Biomarker, welcher Rückschlüsse auf die Vitalität des Gewebes erlaubt. Die Gültigkeit und Anwendbarkeit eines entsprechenden metabolischen Modells wurde für $B_0 = 9{,}4\,\mathrm{T}$, 7 T und 3 T demonstriert [Atkinson et al., 2010; Hoffmann et al., 2011a; Hoffmann, 2011; Kurzhunov et al., 2016]. Der aufgenommene, zeitlich veränderliche Signalverlauf, der das metabolisch verarbeitete $^{17}O_2$-Gas widerspiegelt, muss dabei physiologische Prozesse abbilden die sich in relativ kurzen Zeitskalen abspielen ($t = 10^1$–10^2 s). Die sich daraus ergebenden zeitlichen Auflösungen stellen eine zusätzliche Herausforderung in der dynamischen *In-vivo*-^{17}O-MRT dar.

In dieser Arbeit wurde zunächst der experimentelle Aufbau, bestehend aus Inhalationssystem sowie Sende-/ Empfangsantenne (HF-Spule) zur Signaldetektion optimiert. Um eine verbesserte Signalaufnahme zu gewährleisten, wurde die vorhandene ^{17}O-Kopfspule um einen zusätzlichen ^{1}H-Kanal ergänzt (1Tx/ 1Rx-($^{17}\mathrm{O} + {}^1\mathrm{H}$)) und durch eine erneute Sicherheitsbewertung für *In-vivo*-Anwendungen vorbereitet. Die Akquisition von ^{1}H-Signalen ermöglicht eine verbesserte Registrierungsgenauigkeit sowie eine Erhöhung der Signalausbeute durch die Homogenisierung des B_0-Feldes (*shimming*). Beides konnte in Phantom- und *In-vivo*-Messungen nachgewiesen werden.

Das Inhalationssystem wurde für eine effiziente, reproduzierbare Verabreichung des $^{17}O_2$-Gases und im Hinblick auf weitere Anwendungen mit klinischer Fragestellung konzipiert. Durch das neu entwickelte pneumatische Ventil kann der experimentelle Ablauf extern gesteuert werden und erlaubt auf diese Weise den Einsatz an Patienten. Das minimierte Totvolumen im geschlossenen Atemkreislauf garantiert neben einem geringeren Atemwiderstand auch eine zuverlässige Abschätzung des ^{17}O-Anreicherungsparameters, der in die Modellierung des Signalverlaufs einfließt.

Mit der Etablierung des Algorithmus zur volumenbasierten Partialvolumenkorrektur (PVC), der zunächst bei der ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT und später auch bei der statischen sowie dynamischen ^{17}O-MRT zum Einsatz kam, wurde ein zentraler Aspekt der Datenweiterverarbeitung berücksichtigt. In einer *In-vivo*-Studie zur Bestimmung der Natrium- bzw. Chloridkonzentrati-

on wurde die Korrekturfähigkeit bestätigt. Insbesondere die Konzentrationswertbestimmung in feinen Strukturen ist stark von Partialvolumeneffekten betroffen, die die absolute Quantifizierung behindern. Durch die Ergebnisse der Phantom- und *In-vivo*-Studien bei der ^{35}Cl-MRT konnte bestätigt werden, dass der vorgeschlagene Algorithmus sich auch zur Korrektur von Daten schnell relaxierender Kerne bei niedrigen Auflösungen eignet. In den CSF-Strukturen wurde der erwartete Konzentrationswert 138–160 $\frac{\text{mmol}}{\text{L}}$ bzw. 99–115 $\frac{\text{mmol}}{\text{L}}$ erreicht.

Ein wichtiger Korrekturparameter ist die lokalisierte T_2^*-Charakteristik, deren verbesserte Bestimmung über eine iterative Abwandlung des volumenbasierten PVC-Algorithmus gelang. So wurde für die ^{17}O-MRT in der grauen bzw. weißen Hirnsubstanz (GM/ WM) $T_2^* = 2{,}5 \pm 0{,}1$ ms bzw. $2{,}8 \pm 0{,}1$ ms gemessen. Auch für die ^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT wurden die Zerfallscharakteristiken neu bestimmt und anschließend die Bedeutung einer optimalen T_2^*-Annahme in der Korrektur mit Hilfe der statischen ^{17}O-MRT erfolgreich überprüft. Über die Wasserwertbestimmung konnten in der PVC verschiedene T_2^*-Grundannahmen und die Einflüsse unterschiedlich, vorausgesetzter Relaxationscharakteristiken mit Hilfe des Literaturwertes verglichen und überprüft werden. Mit den neu bestimmten T_2^*-Zeiten dieser Arbeit war die höchste Genauigkeit möglich.

Des Weiteren wurde die erreichbare zeitliche Auflösung für ^{17}O-Messungen in Experimenten der statischen ^{17}O-MRT evaluiert. Mit Hilfe eines speziellen Akquisitionsschemas kann ein aufgenommener Datensatz retrospektiv mit beliebiger zeitlicher Auflösung rekonstruiert und ausgewertet werden. Mit *In-vivo*-Daten, bei einer nominellen räumlichen Auflösung von $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\text{mm})^3$ sowie rekonstruierten zeitlichen Auflösungen von $\Delta t = 1{:}00\,\text{min}$, $2{:}00\,\text{min}$, wurde durch ein 30-minütiges Experiment die Korrekturstabilität sowie eine Methode zur Sendefeldkorrektur erfolgreich validiert. Diese Voruntersuchungen brachten wichtige Erkenntnisse zur erreichbaren Präzision und möglichen Limitierungen für folgende dynamische Experimente. Über die Wasserwertbestimmung konnte ebenso die Anwendbarkeit der PVC bei der ^{17}O-MRT bei hohen räumlichen und zeitlichen Auflösungen verifiziert werden.

Der Schritt zur Analyse eines dynamischen Signalverlaufs wurde zu Beginn an simulierten Daten anatomischer Strukturen durchgeführt. Hier konnten die einzelnen Einflüsse, wie Signalrauschen, zeitliche Auflösung und Abhängigkeit von den einzelnen Phasen des Inhalationsexperiments, separat betrachtet werden. Diese vorgeschalteten Untersuchungen sind notwendig, da ein messbarer dynamischer Signalverlauf ansonsten nur über eine $^{17}O_2$-Gas-Applikation realisierbar wäre, was mit einem hohen finanziellen Aufwand einhergehen würde. Eine zeitliche Auflösung von $\Delta t \leq 2{:}00\,\text{min}$ bei $(\Delta x)^3 = (7{,}5\,\text{mm})^3$ ist ausreichend, um funktionelle Parameter nach vollständiger Korrektur innerhalb $\pm\,5\,\%$ des Wahrheitswertes zu quantifizieren. Ein 40-minütiges Experiment, bestehend aus 10-minütiger Messbasislinie, 10-minütiger $^{17}O_2$-Inhalation sowie 20-minütiger Detektion des Signalabfalls, bildet einen guten Kompromiss aus Experimentdauer und erreichbarer Genauigkeit.

In einer ersten Reproduzierbarkeitsstudie der dynamischen *In-vivo*-^{17}O-MRT, bestehend aus sechs individuellen Messungen bei drei gesunden Probanden, konnte gezeigt werden, dass sowohl die Variation des $CMRO_2$-Wertes für Messungen desselben Probanden minimiert, als auch wiederholbare Ergebnisse bei verschiedenen Individuen erreicht werden konnten. Dabei zeigte sich für das WM-Kompartiment ein geringer Einfluss von Partialvolumeneffekten (PVE) sowie $CMRO_{2,\text{WM}} = (0{,}61\text{–}0{,}74) \pm 0{,}08\,\frac{\mu\text{mol}}{\text{g}\cdot\text{min}}$ und somit vergleichbare Werte zu Ergebnissen vorangegangener Studien [Atkinson et al., 2010; Hoffmann et al., 2011a, 2014; Kurzhunov et al., 2016]. Die $CMRO_2$-Werte des GM-Kompartiments wurden in dieser Arbeit, bedingt durch den

verwendeten Korrekturansatz der PVC und dadurch verbesserter PVE-Abschätzung, teilweise deutlich höher quantifiziert als zuvor berichtet ($\mathrm{CMRO_{2,GM}} = (2{,}03\text{–}2{,}52) \pm 0{,}14\ \frac{\mu\mathrm{mol}}{\mathrm{g}\cdot\mathrm{min}}$). Die Bestätigung der Reproduzierbarkeit und Robustheit der vorgeschlagenen Methode ist insbesondere relevant für direkte dynamische ^{17}O-MRT-Messungen, in denen $\mathrm{CMRO_2}$-Informationen als Biomarker mit Hintergrund einer klinischen Fragestellung verwendet werden. Die erfolgreiche Durchführung eines Inhalationsexperiments an einem Gliom-Patienten (Astrozytom, WHO Grad II) erweiterte das Anwendungsgebiet der direkten $\mathrm{CMRO_2}$-Bestimmung in Richtung eines klinischen Umfeldes und demonstrierte die Machbarkeit für weitergehende Untersuchungen an Patienten.

Insgesamt konnte das in dieser Arbeit gesetzte Ziel erreicht werden. Hierfür wurden die nötigen Messapparaturen entwickelt, optimiert und in Vorexperimenten evaluiert. Ein für die quantitative ^{17}O-MRT wichtiger Korrekturalgorithmus konnte etabliert und in statischen und dynamischen Messungen angewendet werden. Insgesamt wird durch die in dieser Arbeit vorgestellte Herangehensweise der dynamischen ^{17}O-MRT eine Methode bereitgestellt, die es ermöglicht den grundlegenden Prozess des Sauerstoffmetabolismus zuverlässig und nichtinvasiv zu quantifizieren. Dadurch kann dieser in zukünftigen Anwendungen eingehender untersucht und mit klinischen Fragestellungen verknüpft werden. So könnten beispielsweise bei neurologischen Krankheitsbildern zusätzliche $\mathrm{CMRO_2}$-Informationen dafür verwendet werden Diagnoseverfahren weiter zu verbessern.

Höhere räumliche Auflösungen und ein gesteigertes SNR wären für eine verbesserte Quantifizierung wünschenswert. Eine weitere Möglichkeit, die genannten Nachteile der geringen Sensitivität bei der ^{17}O-MRT teilweise zu umgehen, besteht darin, iterative Rekonstruktionsalgorithmen [Madelin et al., 2012] zu verwenden. Vielversprechende Ansätze wurden bereits für die ^{23}Na- und ^{31}P-MRT vorgestellt, die anatomische Kanteninformationen nutzen, um das erreichbare SNR zu verbessern. Diese strukturellen Informationen werden entweder aus überlagerten ^{1}H-Informationen [Gnahm et al., 2014b, 2015; Rink et al., 2017], oder gänzlich aus den X-Kerndaten [Behl et al., 2016] gewonnen. Zusätzlich könnte man bei dynamischen Signalverläufen, wie bei der ^{17}O-MRT, die temporäre Kompressibilität des Problems ausnutzen, um die Messungen zeit- und ressourcenoptimierter anwenden zu können. Dies wäre ein weiterer wichtiger Meilenstein, um die vorgeschlagene Methode in einem erweiterten klinischen Umfang einsetzen zu können. Für eine umfangreichere Diagnose wären errechnete dreidimensionale $\mathrm{CMRO_2}$-Karten eine optimale Modalität, die bei momentan erreichbaren Auflösungen eine verbesserte, voxelbasierte PVC verlangen würde.

Eine zusätzliche, interessante Erweiterung wäre die Verbindung der Untersuchung des Sauerstoff- und des Glucosestoffwechsels. Hierbei wurden im Bereich der glucose-sensitiven CEST-MRT (glucoCESL) bereits Ansätze präsentiert, die es ermöglichten, indirekt den Glucoseumsatz zu messen [Schuenke et al., 2017a,b]. Auch in der Verwendung von ^{17}O-markierter Glucose (^{17}O-Glucose) als Tracer konnten *in vitro* [Hu et al., 2016] und in Tiermodellen [Borowiak et al., 2017; Schepkin et al., 2017] bereits erste Erfolge verzeichnet werden. Eine Kombination bzw. Erweiterung dieser Methoden in einem humanen *In-vivo*-Experiment wäre für die metabolische Bildgebung ein wichtiger Fortschritt. Die rapide Weiterentwicklung von Ultra-Hochfeld Systemen würde diese Methoden zusätzlich begünstigen.

Anhang A

Anhang

Anhang des Abschnittes 4.1

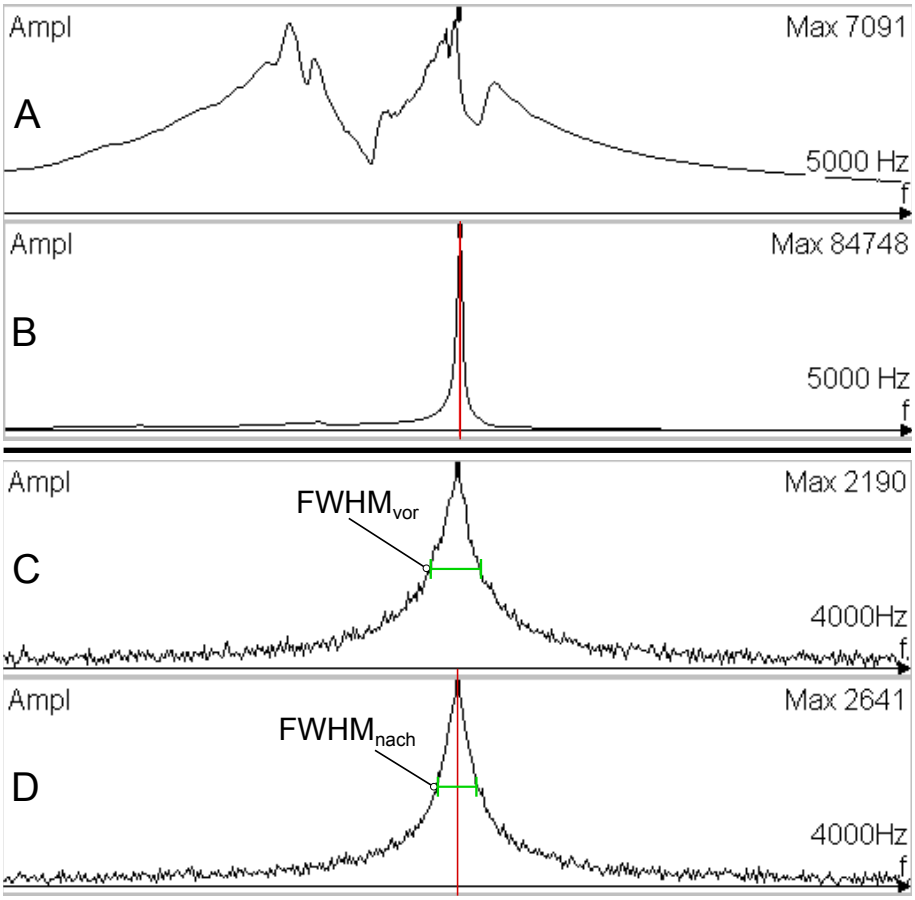

Abb. A.1: *Beispielhafte Verringerung der vorhandenen Off-Resonanzen in einer In-vivo-Messung anhand des gemessenen Spektrums für ^{1}H- (**A**, **B**) und ^{17}O-Signale (**C**, **D**). Die Verringerung der FWHM des gemessenen Spektrums wird deutlich beim Vergleich der Spektren vor (**A**, **C**) und nach (**B**, **D**) der Shim-Routine. Im Fall der ^{17}O-Messung ist das Verhältnis der gemessenen FWHM nach bzw. vor der Shim-Routine $\frac{FWHM_{nach}}{FWHM_{vor}} \sim 0{,}77$.*

Anhang des Abschnittes 4.3

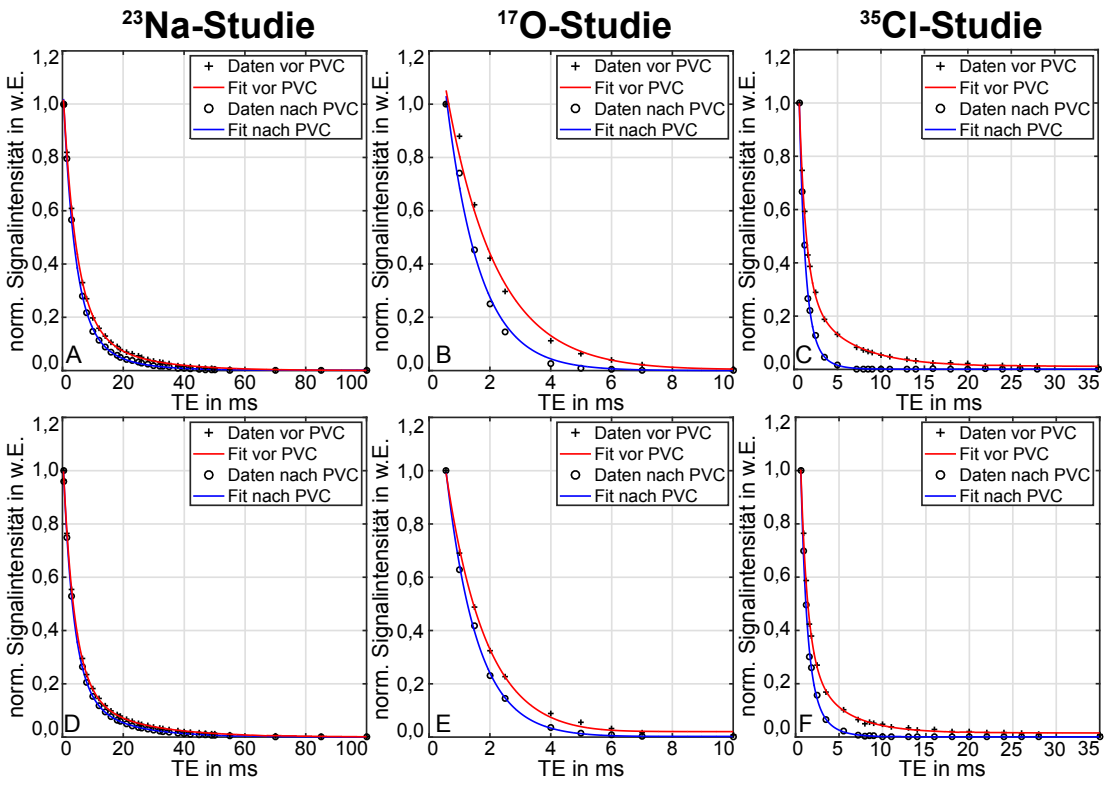

Abb. A.2: *Relative Signalverläufe bei der T_2^*-Relaxationszeitsbestimmung für ein 5 %-Agar-Kompartiment der ^{23}Na- (**A**, **D**), ^{17}O- (**B**, **E**) und ^{35}Cl-MRT (**C**, **F**). Dargestellt sind Daten von simulierten (**A**-**C**) bzw. gemessenen Daten (**D**-**F**) der jeweiligen Kerne.*

Tab. A.1: *Vollständige Ergebnisse der Phantomstudie zur T_2^*-Bestimmung aller Kompartimente des Phantoms für Relaxationsmessungen (vgl. Abschnitt 3.1.4.1), sowie die vollständige Auflistung aller Ergebnisse der einzelnen Iterationsschritte für die ^{23}Na-, ^{35}Cl- bzw. ^{17}O-MRT. Der Wahrheitswert der Simulation bzw. der aus Messungen von Modelllösungen bestimmte Validierungswert sind für jeden Kern und alle Kompartimente als Vergleichswert aufgelistet.*

	Art der Bestimmung	0 %-Agar-0,4 %-NaCl T_2^* in ms		0 %-Agar-0,9 %-NaCl T_2^* in ms		5 %-Agar-0,6 %-NaCl T_2^* in ms		5 %-Agar-0,6 %-NaCl T_2^* in ms	
		Simulation	Messung	Simulation	Messung	Simulation	Messung	Simulation	Messung
^{23}Na-Studie	Wahrheits-/ Validierungswert	60,0	45,2	60,0	45,2	30,0/ 5,0	26,1/ 6,0	30,0/ 5,0	26,1/ 6,0
	keine Korrektur	57,7	41,3	60,0	44,4	37,9/ 5,4	36,8/ 6,6	37,9/ 5,4	36,4/ 6,5
	erste Iteration	60,0	42,3	60,1	44,6	30,1/ 5,9	25,6/ 5,8	30,2/ 5,0	24,9/ 5,9
	zweite Iteration	60,0	42,3	60,1	44,6	29,8/ 5,0	25,4/ 5,8	29,9/ 5,0	24,8/ 5,9
	dritte Iteration	60,0	42,3	60,1	44,6	29,8/ 5,0	25,4/ 5,8	29,9/ 5,0	24,8/ 5,9
^{17}O-Studie	Wahrheits-/ Validierungswert	6,0	6,4	6,0	6,4	2,0	2,1	2,0	2,1
	keine Korrektur	5,9	6,3	5,9	6,4	3,0	2,3	3,0	2,5
	erste Iteration	6,1	6,2	6,0	6,5	2,2	2,3	2,2	2,1
	zweite Iteration	6,1	6,2	6,0	6,5	2,0	2,0	2,0	1,9
	dritte Iteration	6,1	6,2	6,0	6,5	2,0	2,0	1,9	1,8
	vierte Iteration	6,1	6,2	6,0	6,5	2,0	2,0	1,9	1,8
^{35}Cl-Studie	Wahrheits-/ Validierungswert	35,0	31,9	35,0	31,9	4,0/ 1,0	3,4/ 0,9	4,0/ 1,0	3,4/ 0,9
	keine Korrektur	31,7	26,6	34,8	32,4	8,4/ 0,9	10,0/ 1,0	8,7/ 0,9	10,2/ 1,0
	erste Iteration	34,3	28,4	35,4	33,4	4,7/ 0,9	3,2/ 0,8	4,7/ 0,9	3,1/ 0,9
	zweite Iteration	34,5	28,9	35,5	33,2	4,1/ 1,0	3,1/ 0,8	3,9/ 1,0	3,0/ 0,9
	dritte Iteration	34,5	28,9	35,5	33,2	4,1/ 1,0	3,1/ 0,8	3,9/ 1,0	3,0/ 0,9

Tab. A.2: *Vollständige Ergebnisse der In-vivo-Studie zur T_2^*-Bestimmung mit dem iterativen volumenbasierten PVC Algorithmus. Die Ergebnisse der einzelnen Iterationsschritt sind für alle berücksichtigten Kompartimente und alle durchgeführten Messungen (M.1-M.3) für ^{23}Na-, ^{35}Cl- bzw. ^{17}O-Daten aufgelistet. Die Messungen M.1 bzw. M.2 einer Studie wurden mit dem selben Probanden durchgeführt (M.1: Prob.#1, weiblich, 26 Jahre; M.2: Prob.#2, männlich, 23 Jahre). Für M.3 einer jeden Studie wurden verschiedene Probanden vermessen (†: Prob.#4, weiblich, 31 Jahre ; ‡: Prob.# 3, weiblich, 26 Jahre ; ∗: Prob.#5, männlich, 28 Jahre). Zusätzlich ist für jedes Kompartiment der Mittelwert mit Standardabweichung angegeben sowie für jeden Kern Ergebnisse aus vorhergehenden Studien aufgeführt (^{23}Na: [Fleysher et al., 2009; Nagel et al., 2011a; Stobbe et al., 2008; Winkler et al., 1989]; ^{17}O:[Fiat et al., 1993; Hoffmann et al., 2011b; Zhu et al., 2001]; ^{35}Cl: [Nagel et al., 2014].*

	Methode	CSF Strukturen: T_2^* in ms						Strukturen des Hirngewebes: T_2^* in ms					
		CSF_i			CSF_o			GM			WM		
		M.1	M.2	M.3	M.1	M.2	M.3	M.1	M.2	M.3	M.1	M.2	M.3
^{23}Na-Studie	Literaturwerte		46–56			–			21-32/ 1,7–5			24–37/ 1,7–5	
	keine Korrektur	28,4	36,6	35,1†	24,7	16,9	17,9†	55,4/8,7	42,5/ 5,6	41,6/ 5,8†	40,2/5,0	38,7/ 4,6	35,2/ 4,5†
	erste Iteration	46,5	47,2	44,0†	36,5	18,5	22,3†	34,8/5,0	40,1/ 5,6	35,4/ 5,5†	25,6/3,4	25,5/ 3,7	20,9/ 3,4†
	zweite Iteration	48,4	47,7	44,5†	36,7	18,5	22,5†	34,2/5,0	40,0/ 5,6	35,1/ 5,5†	25,1/3,4	24,6/ 3,6	20,3/ 3,4†
	dritte Iteration	48,4	47,7	44,5†	36,7	18,5	22,5†	34,2/5,0	40,0/ 5,6	35,1/ 5,5†	25,1/3,4	24,6/ 3,6	20,3/ 3,4†
^{17}O-Studie	Literaturwerte		3,1			–			1,8 (*in vivo* Ratte); 2,0			1,8 (*in vivo* Ratte); 2,0	
	keine Korrektur	3,8	3,4	3,8‡	3,4	2,8	3,4‡	3,0	2,8	3,1‡	3,0	2,8	3,0‡
	erste Iteration	4,9	4,5	4,9‡	4,5	3,2	4,6‡	2,5	2,6	2,6‡	2,9	2,8	2,9‡
	zweite Iteration	5,1	4,7	5,2‡	4,7	3,3	4,7‡	2,4	2,6	2,6‡	2,9	2,8	2,8‡
	dritte Iteration	5,1	4,7	5,2‡	4,8	3,3	4,7‡	2,4	2,6	2,6‡	2,9	2,8	2,8‡
	vierte Iteration	5,1	4,7	5,2‡	4,8	3,3	4,7‡	2,4	2,6	2,6‡	2,9	2,8	2,8‡
^{35}Cl-Studie	Literaturwerte		37,0			–			7,0/ 1,2			7,0/ 1,2	
	keine Korrektur	12,4	18,6	24,6∗	13,0	11,1	13,8∗	16,1/ 0,7	9,9/ 0,8	19,3/ 1,7∗	6,9/ 0,3	6,6/ 0,5	6,4/ 0,3∗
	erste Iteration	24,6	27,6	29,0∗	26,2	19,6	22,9∗	10,4/ 0,7	8,5/ 1,0	8,1/ 1,4∗	5,6/ 0,4	5,6/ 0,5	5,8/ 0,3∗
	zweite Iteration	28,0	29,3	29,9∗	27,9	20,0	23,5∗	10,5/ 0,7	8,5/ 1,0	7,7/ 1,4∗	6,1/ 0,4	5,6/ 0,5	6,0/ 0,4∗
	dritte Iteration	28,1	29,3	29,9∗	28,6	20,0	23,5∗	10,5/ 0,7	8,5/ 1,0	7,7/ 1,4∗	6,1/ 0,4	5,6/ 0,5	6,0/ 0,4∗

Tab. A.3: *Ergebnisse der T_2^*-Bestimmung in Abhängigkeit von $(\Delta x)^3$ für die ^{23}Na-MRT-Simulation des Phantoms zur Bestimmung von Relaxationszeiten. Untersucht wurde das 0 %-Agar- und 5 %-Agar-Kompartiment.*

$(\Delta x)^3$ in $(\mathrm{mm})^3$	T_2^* in ms (0%-Agar) (T_2^*=100 ms)	T_2^* in ms (5%-Agar) (T_{2l}^*/ T_{2s}^*=20/ 5 ms)	Max. PVE-Fehler in %
3,0×3,0×3,0	93,4–98,6	27,1/ 5,2	35,5
4,0×4,0×4,0	91,9–99,4	28,2/ 5,2	41,0
5,0×5,0×5,0	89,8–99,6	31,0/ 5,3	55,5
6,0×6,0×6,0	86,8–99,8	35,7/ 5,5	79,0
7,0×7,0×7,0	84,9–99,8	39,8/ 5,6	100,5
8,0×8,0×8,0	82,8–99,9	46,2/ 5,8	133,5
9,0×9,0×9,0	80,2–99,9	54,8/ 6,1	178,0

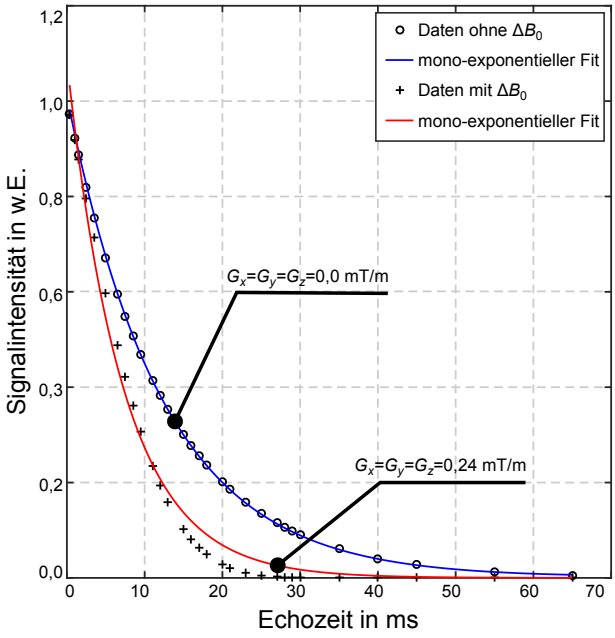

Abb. A.3: *Beispiel der Simulation von Suszeptibilitätseffekten für die ^{23}Na-MRT bei unterschiedlichen B_0-Inhomogenitäten. Gezeigt sind simulierte Daten für $G_{x,y,z} = 0{,}0\ \frac{\mathrm{mT}}{\mathrm{m}}$ und $G_{x,y,z} = 0{,}24\ \frac{\mathrm{mT}}{\mathrm{m}}$ was vergleichbar mit den angenommenen B_0-Gradienten bei der Untersuchungen zur Berechnung von $\Delta CSF_{T_2^*}$ ist.*

Anhang des Abschnittes 4.6

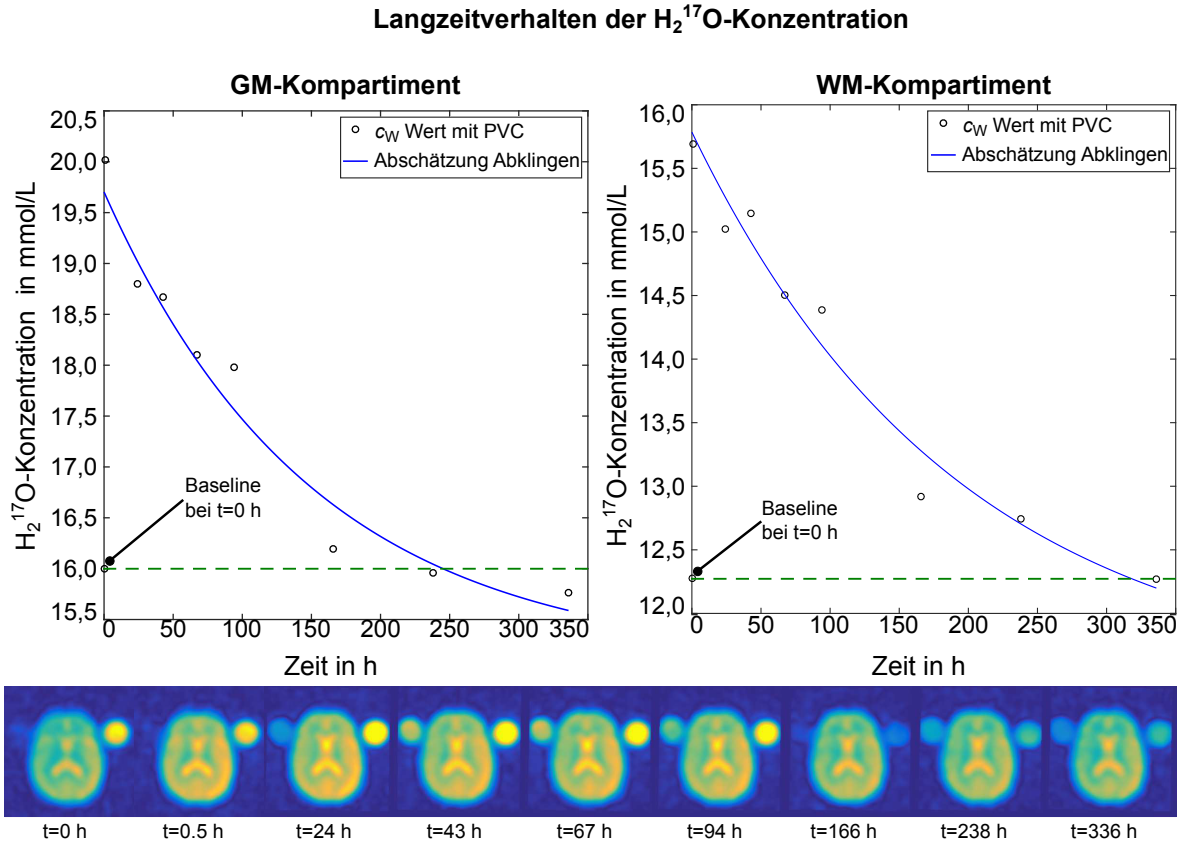

Abb. A.4: *Untersuchung des Langzeitverhaltens der $H_2^{17}O$-Konzentration bei einem ^{17}O-Inhalationsexperiment für einen einzelnen Probanden. Der c_W-Wert wurde in Abständen von 1, 2, 3, 4, 7, 10 sowie 14 Tagen bestimmt. Zusätzliche Datenpunkte berücksichtigen Zeitpunkte vor der Inhalation ($t = 0\,h$) und direkt danach ($t = 0{,}5\,h$). Die ermittelte Konzentration ist für das GM- und WM-Kompartiment in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand aufgetragen und zeigt eine Rückkehr zur Baseline-Konzentration nach ca. 10-11 Tagen. Eine genauere Auswertung mit einer exponentiellen Zerfallsfunktion ergab die Halbwertszeit $T_{1/2} = 104 \pm 27\,h$ (GM-Kompartiment) und $T_{1/2} = 131 \pm 29\,h$ (WM -Kompartiment). Beispielhafte transversale Schichten sind ebenfalls gezeigt. Durch unterschiedliche Positionierung bei jedem einzelnen Experiment werden die Referenzröhrchen in wechselnden sagittalen Schichten dargestellt und variieren dadurch in ihrer Intensität.*

Tab. A.4: *Vollständige Ergebnisse der Bestimmung der funktionellen Parameter des zerebralen Sauerstoffumsatzes mit Hilfe der dynamischen ^{17}O-MRT. Die zeitlichen Auflösungen waren dabei Δt=2:00 min, 1:00 min und 0:30 min. Ergebnisse vorangegangener Studien sind ebenfalls aufgeführt [Atkinson et al., 2010; Hoffmann et al., 2011a, 2014; Kurzhunov et al., 2016].*

	Exp. #	^{17}O-Inhalation in min	Δt in min	GM mit PVC in $\frac{\mu mol}{g \cdot min}$	K_L/ K_G in $\frac{\mu mol}{g \cdot min}$	WM mit PVC in $\frac{\mu mol}{g \cdot min}$	K_L/ K_G in $\frac{\mu mol}{g \cdot min}$	GM ohne PVC in $\frac{\mu mol}{g \cdot min}$	WM ohne PVC in $\frac{\mu mol}{g \cdot min}$
Proband #1	1	13:30	02:00	$2{,}27 \pm 0{,}10$	1,25/0,30	$0{,}72 \pm 0{,}08$	0,74/ 0,12	$0{,}96 \pm 0{,}04$	$1{,}06 \pm 0{,}12$
			01:00	$2{,}28 \pm 0{,}10$	1,25/0,29	$0{,}70 \pm 0{,}08$	0,73/ 0,12	$0{,}96 \pm 0{,}04$	$1{,}03 \pm 0{,}11$
			00:30	$2{,}26 \pm 0{,}10$	1,25/0,29	$0{,}71 \pm 0{,}08$	0,73/ 0,12	$0{,}96 \pm 0{,}04$	$1{,}10 \pm 0{,}10$
	2	12:30	02:00	$2{,}29 \pm 0{,}11$	1,44/ 0,35	$0{,}75 \pm 0{,}05$	0,59/ 0,08	$1{,}08 \pm 0{,}18$	$1{,}12 \pm 0{,}10$
			01:00	$2{,}18 \pm 0{,}09$	1,32/ 0,33	$0{,}74 \pm 0{,}04$	0,59/ 0,08	$1{,}09 \pm 0{,}13$	$1{,}15 \pm 0{,}10$
			00:30	$2{,}14 \pm 0{,}09$	1,32/ 0,33	$0{,}74 \pm 0{,}04$	0,57/ 0,08	$1{,}08 \pm 0{,}08$	$1{,}08 \pm 0{,}10$
Proband #2	1	11:45	02:00	$2{,}46 \pm 0{,}13$	1,25/0,30	$0{,}69 \pm 0{,}04$	0,47/ 0,06	$1{,}38 \pm 0{,}19$	$1{,}31 \pm 0{,}17$
			01:00	$2{,}41 \pm 0{,}11$	1,22/0,28	$0{,}68 \pm 0{,}03$	0,43/ 0,06	$1{,}41 \pm 0{,}16$	$1{,}34 \pm 0{,}15$
			00:30	$2{,}37 \pm 0{,}10$	1,20/0,28	$0{,}68 \pm 0{,}03$	0,44/ 0,06	$1{,}42 \pm 0{,}16$	$1{,}35 \pm 0{,}15$
	2	11:20	02:00	$2{,}16 \pm 0{,}17$	1,40/0,31	$0{,}70 \pm 0{,}04$	0,52/ 0,08	$1{,}10 \pm 0{,}18$	$1{,}09 \pm 0{,}17$
			01:00	$2{,}23 \pm 0{,}14$	1,46/0,33	$0{,}70 \pm 0{,}04$	0,52/ 0,08	$1{,}16 \pm 0{,}16$	$1{,}15 \pm 0{,}16$
			00:30	$2{,}28 \pm 0{,}12$	1,49/0,34	$0{,}70 \pm 0{,}04$	0,52/ 0,08	$1{,}17 \pm 0{,}16$	$1{,}15 \pm 0{,}11$
Proband #3	1	10:15	02:00	$2{,}38 \pm 0{,}16$	1,63/0,40	$0{,}65 \pm 0{,}04$	0,74/ 0,11	$1{,}71 \pm 0{,}16$	$1{,}35 \pm 0{,}20$
			01:00	$2{,}40 \pm 0{,}14$	1,62/0,39	$0{,}65 \pm 0{,}04$	0,74/ 0,11	$1{,}86 \pm 0{,}14$	$1{,}48 \pm 0{,}14$
			00:30	$2{,}41 \pm 0{,}10$	1,63/0,40	$0{,}66 \pm 0{,}03$	0,74/ 0,11	$1{,}89 \pm 0{,}16$	$1{,}52 \pm 0{,}22$
	2	10:20	02:00	$2{,}38 \pm 0{,}14$	1,50/0,38	$0{,}65 \pm 0{,}04$	0,84/ 0,16	$1{,}34 \pm 0{,}25$	$1{,}30 \pm 0{,}22$
			01:00	$2{,}39 \pm 0{,}12$	1,50/0,36	$0{,}65 \pm 0{,}04$	0,84/ 0,15	$1{,}32 \pm 0{,}23$	$1{,}29 \pm 0{,}19$
			00:30	$2{,}45 \pm 0{,}10$	1,55/0,39	$0{,}65 \pm 0{,}04$	0,84/ 0,16	$1{,}35 \pm 0{,}16$	$1{,}33 \pm 0{,}22$

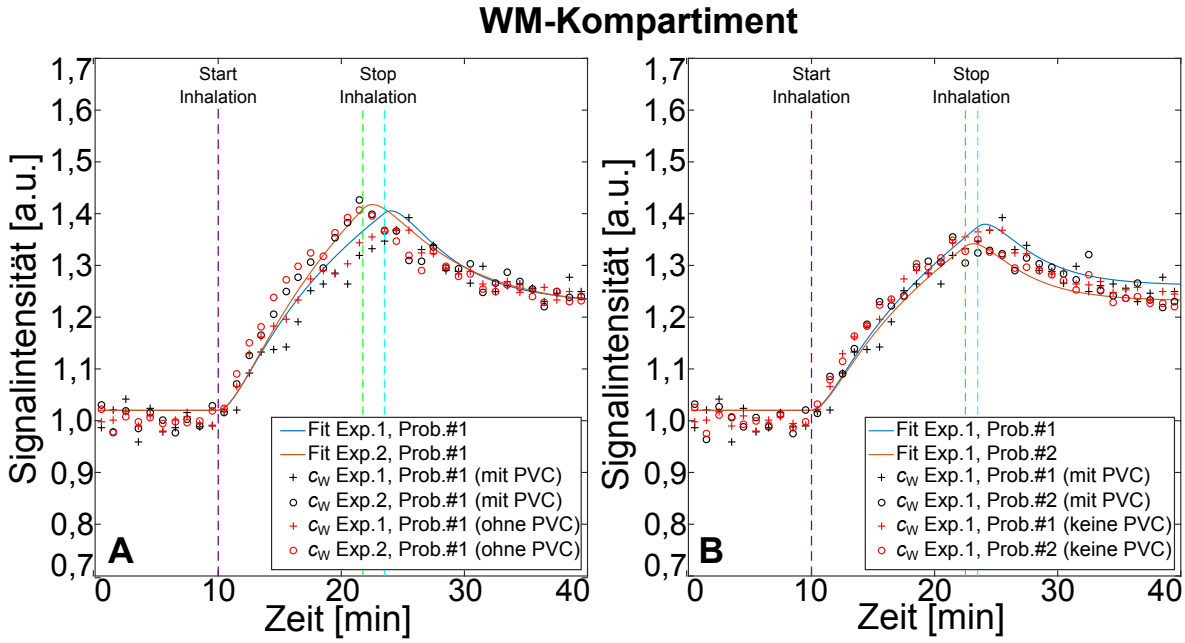

Abb. A.5: *Relative Signaländerung des WM-Kompartiments vor und nach angewendeter PVC während eines In-vivo-Inhalationsexperiments. Die Verläufe zweier Experimente eines Probanden (Prob. #1,* ***A****) sowie Verläufe des ersten Experiments bei zwei unterschiedlichen Probanden (Prob. #1 und Prob. #2,* ***B****) sind gezeigt. Daten des GM-Kompartiments finden sich in Abbildung 4.20 auf Seite 103.*

Abbildungsverzeichnis

2.1 Beispiele der Zeeman-Aufspaltung für verschiedene Kerne 7
2.2 Beispielhafter Signalverlauf unter T_1- und T_2-Relaxation 11
2.3 Schematische Darstellung der Schichtselektion in der x'-y'-Ebene 16
2.4 Illustration der Frequenz- und Phasenkodierung bei einer 2D-FLASH-Sequenz 17
2.5 Zweidimensionale Darstellung der radialen Auslesetechnik 26
2.6 Beispiele einer kartesischen und radialen PSF 27
2.7 Darstellung der Partialvolumeneffekte 28
2.8 Schematische Darstellung der aeroben Atmung 30
2.9 Das Ein-Kompartiment-Modell in der dynamischen ^{17}O-NMR 35
2.10 Signalverlauf des 3- und 4-Phasenmodells 37

3.1 Abbildung des verwendeten MR-Tomographen 39
3.2 Verwendete ^{1}H-HF-Spulen 40
3.3 Verwendete X-Kernspulen 41
3.4 Schema der ^{17}O-Kopfspule mit zusätzlichem ^{1}H-Kanal 42
3.5 Ansicht der geöffneten ^{17}O-Kopfspule mit zusätzlichem ^{1}H-Kanal 42
3.6 Schema des Relaxationsphantoms 43
3.7 Skizze des PVC-Phantoms 44
3.8 Gradientenschema der dichteangepassten Radialsequenz 46
3.9 Schema der dichteangepassten Multi-Echo-Sequenz 47
3.10 Darstellung des *Gridding*-Verfahrens 48
3.11 Schematische Darstellung der Rekonstruktion mit variabler Zeitauflösung . . 49
3.12 Beispiel: Daten aus der *brainweb*-Datenbank 52
3.13 Schema: statischer und dynamischer Wahrheitswert 53
3.14 PSF der Natriumbildgebung 54
3.15 Beispiel für verwendete anatomische Segmentierungsmasken 59
3.16 Arbeitsfluss der iterativen PVC 61
3.17 Beispiel für erodierte Masken 63
3.18 Verwendetes Atemsystem 65
3.19 Schema und Abbildung des pneumatischen Ventils 66
3.20 Schema des verwendeten Abfüllsystems 67
3.21 Gasflusssensor und *LabView*-Bedienung 68
3.22 Aufbau des Inhalationsexperiments 70
3.23 Atemphasen des Inhalationsexperiments 71

4.1 Daten des ^{1}H-Kanals der ^{17}O-Birdcage-Spule 74
4.2 Untersuchung der Registrierungsmodailitäten 75
4.3 Off-Resonanzkarten vor und nach angewendeter *Shim*-Routine 76

4.4 *In-vivo*-^{23}Na- und ^{35}Cl-MRT-Daten zur Quantifizierung des TSC und CTC . 77
4.5 Histogramme der Intensitätsverteilung für ^{23}Na-MRT-Daten 79
4.6 Daten der ^{35}Cl-Messung 80
4.7 Transversale Phantomdaten der Relaxationsstudie 81
4.8 Konvergenzcharakteristik des iterativen volumenbasierten PVC-Algorithmus . 82
4.9 Daten der *In-vivo*-Relaxationsstudie für die ^{23}Na-, ^{17}O- und ^{35}Cl-MRT 84
4.10 Signalverläufe der *In-vivo*-Studie zur T_2^*-Relaxationszeitsbestimmung 87
4.11 Mosaikansicht eines transversalen ^{17}O-Datensatzes mit $(\Delta x)^3 = (4{,}5\,\mathrm{mm})^3$ . . 91
4.12 Ergebnisse der Quantifizierung mit $\Delta t = 1{:}00\,\mathrm{min}$ 93
4.13 B_1^+-Karten der ^{17}O-MRT 93
4.14 Verwendete Daten der dynamischen Simulation 94
4.15 Evaluierung des statischen c_W-Wertes 96
4.16 Evaluierung der simulierten funktionellen Parameter 97
4.17 Einfluss der Atemphasenlänge 99
4.18 Daten der *In-vivo*-Studie der dynamischen ^{17}O-MRT 101
4.19 Signalstabilität des Inhalationsexperiments 102
4.20 Relativer dynamischer Signalverlauf der GM-Kompartimente 103
4.21 Quantitativer Signalverlauf eines *In-vivo*-Inhalationsexperiments 104
4.22 Relative Signaländerung eines Inhalationsexperiments 104
4.23 Einfluss der Atemphasenlänge bei *In-vivo*-Messungen 105
4.24 Relative Signaländerung bei der Anwendung an einem Tumor-Patienten . . . 108

A.1 Verbesserung der globalen Off-Resonanz i
A.2 Ergebnisse der Phantomstudie zur T_2^*-Relaxationszeitsbestimmung ii
A.3 Beispiel der Simulation von Suszeptibilitätseffekten bei der ^{23}Na-MRT v
A.4 Untersuchung des Langzeitverhaltens nach ^{17}O-Inhalation vi
A.5 Relative Signaländerung des WM-Kompartiments viii

Tabellenverzeichnis

2.1 Kernphysikalische Eigenschaften verschiedener Atomkerne 7

3.1 Zuordnung der NaCl-Konzentrationen des PVC-Phantoms 44
3.2 Sequenzen zu Registrierung und Segmentierung 58
3.3 Sequenzparameter der Relaxationsmessungen 62

4.1 TSC- und CTC-Werte der ^{23}Na- und ^{35}Cl-*In-vivo*-Messungen 78
4.2 Ergebnisse der Phantomstudie zur T_2^*-Bestimmung 83
4.3 Ergebnisse der *In-vivo*-Relaxationsstudie 86
4.4 Berechneter Variationskoeffizient der *In-vivo*-Relaxationsstudie 88
4.5 Ergebnisse der Suszeptibilitätssimulationen 89
4.6 Ergebnisse der c_W-Quantifizierung mit unterschiedlichem T_2^* 90
4.7 Ergebnisse der Simulationsstudie der dynamischen ^{17}O-MRT 98
4.8 Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsstudie der dynamischen ^{17}O-MRT 106
4.9 Ergebnisse der Patientenmessung 109

A.1 Vollständige Ergebnisse der Phantomstudie zur T_2^*-Bestimmung iii
A.2 Vollständige Ergebnisse der *In-vivo*-Studie zur T_2^*-Bestimmung iv
A.3 Ergebnisse der T_2^*-Bestimmung in Abhängigkeit von $(\Delta x)^3$ v
A.4 Vollständige Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsstudie vii

Literaturverzeichnis

[Abragam 1961] Abragam, A.: *Principles of Nuclear Magnetism.* New York : Oxford University Press, 1961. – ISBN 9780198520146

[A.Haase et al. 1986] A.Haase ; Frahm, J. ; Matthaei, D. ; Hanicke, W. ; Merboldt, K. D.: FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. In: *Journal of Magnetic Resonance* 67 (1986), S. 258–266

[Alder et al. 1951] Alder, F. ; Yu, F. C.: On the Spin and Magnetic Moment of O^{17}. In: *Phys. Rev.* 81 (1951), Mar, S. 1067–1068. – URL `https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.81.1067`

[Allen et al. 2011] Allen, S. P. ; Morrell, G. R. ; Peterson, B. ; Park, D. ; Gold, G. E. ; Kaggie, J. D. ; Bangerter, N. K.: Phase-sensitive sodium B1 mapping. In: *Magn Reson Med* 65 (2011), Nr. 4, S. 1125–30

[An et al. 2015] An, H. ; Ford, A. L. ; Chen, Y. ; Zhu, H. ; Ponisio, R. ; Kumar, G. ; Shanechi, A. M. ; Khoury, N. ; Vo, K. D. ; Williams, J. ; Derdeyn, C. P. ; Diringer, M. N. ; Panagos, P. ; Powers, W. J. ; Lee, J. M. ; Lin, W.: Defining the ischemic penumbra using magnetic resonance oxygen metabolic index. In: *Stroke* 46 (2015), Nr. 4, S. 982–8

[Arai et al. 1991] Arai, T. ; Mori, K. ; Nakao, S. ; Watanabe, K. ; Kito, K. ; Aoki, M. ; Mori, H. ; Morikawa, S. ; Inubushi, T.: In vivo oxygen-17 nuclear magnetic resonance for the estimation of cerebral blood flow and oxygen consumption. In: *Biochem Biophys Res Commun* 179 (1991), Nr. 2, S. 954–61. – URL `https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1898415`. – ISSN 0006-291X (Print) 0006-291X (Linking)

[Arai et al. 1990] Arai, T. ; Nakao, S. ; Mori, K. ; Ishimori, K. ; Morishima, I. ; Miyazawa, T. ; Fritz-Zieroth, B.: Cerebral oxygen utilization analyzed by the use of oxygen-17 and its nuclear magnetic resonance. In: *Biochem Biophys Res Commun* 169 (1990), Nr. 1, S. 153–8. – URL `https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2350339`. – ISSN 0006-291X (Print) 0006-291X (Linking)

[Arai et al. 1998] Arai, T. ; Nakao, S. ; Morikawa, S. ; Inubushi, T. ; Yokoi, T. ; Shimizu, K. ; Mori, K.: Measurement of local cerebral blood flow by magnetic resonance imaging: in vivo autoradiographic strategy using 17O-labeled water. In: *Brain Res Bull* 45 (1998), Nr. 5, S. 451–6. – URL `https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9570714`. – ISSN 0361-9230 (Print) 0361-9230 (Linking)

[Atkinson et al. 2011] Atkinson, I. C. ; Lu, A. ; Thulborn, K. R.: Clinically constrained optimization of flexTPI acquisition parameters for the tissue sodium concentration bioscale. In: *Magn Reson Med* 66 (2011), Nr. 4, S. 1089–99

[Atkinson et al. 2010] Atkinson, I. C. ; Thulborn, K. R.: Feasibility of mapping the tissue mass corrected bioscale of cerebral metabolic rate of oxygen consumption using 17-oxygen and 23-sodium MR imaging in a human brain at 9.4 T. In: *Neuroimage* 51 (2010), Nr. 2, S. 723–33

[Barger et al. 2002] Barger, A. V. ; Block, W. F. ; Toropov, Y. ; Grist, T. M. ; Mistretta, C. A.: Time-resolved contrast-enhanced imaging with isotropic resolution and broad coverage using an undersampled 3D projection trajectory. In: *Magn Reson Med* 48 (2002), Nr. 2, S. 297–305

[Beal 1992] Beal, M. F.: Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illnesses? In: *Ann Neurol* 31 (1992), Nr. 2, S. 119–30

[Behl et al. 2016] Behl, N. G. ; Gnahm, C. ; Bachert, P. ; Ladd, M. E. ; Nagel, A. M.: Three-dimensional dictionary-learning reconstruction of (23)Na MRI data. In: *Magn Reson Med* 75 (2016), Nr. 4, S. 1605–16

[Berger 2013] Berger, Moritz C.: *Relaxometrische und echopfadgefilterte neurofunktionelle Kernspintomographie*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Dissertation, 2013

[Bloch 1946] Bloch, Felix: Nuclear Induction. In: *Phys. Rev.* 70 (1946), S. 460–476

[Bloembergen et al. 1948] Bloembergen, N. ; Purcell, E.M. ; Pound, R.V.: Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption. In: *Phys Rev* 73 (1948), S. 679

[Boada et al. 1997] Boada, F. E. ; Gillen, J. S. ; Shen, G. X. ; Chang, S. Y. ; Thulborn, K. R.: Fast three dimensional sodium imaging. In: *Magn Reson Med* 37 (1997), Nr. 5, S. 706–15

[Bolar et al. 2011] Bolar, D. S. ; Rosen, B. R. ; Sorensen, A. G. ; Adalsteinsson, E.: QUantitative Imaging of eXtraction of oxygen and TIssue consumption (QUIXOTIC) using venular-targeted velocity-selective spin labeling. In: *Magn Reson Med* 66 (2011), Nr. 6, S. 1550–62

[Borowiak et al. 2017] Borowiak, R. ; Reichardt, W. ; Kurzhunov, D. ; Schuch, C. ; Leupold, J. ; Krafft, A. J. ; Reisert, M. ; Lange, T. ; Fischer, E. ; Bock, M.: Initial investigation of glucose metabolism in mouse brain using enriched 17 O-glucose and dynamic 17 O-MRS. In: *NMR Biomed* (2017)

[Bousse et al. 2012] Bousse, A. ; Pedemonte, S. ; Thomas, B. A. ; Erlandsson, K. ; Ourselin, S. ; Arridge, S. ; Hutton, B. F.: Markov random field and Gaussian mixture for segmented MRI-based partial volume correction in PET. In: *Phys Med Biol* 57 (2012), Nr. 20, S. 6681–705

[Brant-Zawadzki et al. 1992] Brant-Zawadzki, Michael N. ; D.Gillan, Gary ; Nitz, W. R.: MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence–initial experience in the brain. In: *Radiology* 182 (1992), Nr. 3, S. 769–775

[Bronstein et al. 2013] Bronstein, I. N. ; Semendjaew, K. A. ; Grosche, G. ; Ziegler, V. ; Ziegler, D.: *Springer-Taschenbuch der Mathematik*. Wiesbaden : Springer Vieweg, 2013

[Budinger et al. 2016] Budinger, Thomas F. ; Bird, Mark D. ; Frydman, Lucio ; Long, Joanna R. ; Mareci, Thomas H. ; Rooney, William D. ; Rosen, Bruce ; Schenck, John F. ; Schepkin, Victor D. ; Sherry, A. D. ; Sodickson, Daniel K. ; Springer, Charles S. ; Thulborn, Keith R. ; Uğurbil, Kamil ; Wald, Lawrence L.: Toward 20 T magnetic resonance for human brain studies: opportunities for discovery and neuroscience rationale. In: *Magn Reson Mater Phy* 29 (2016), Jun, Nr. 3, S. 617–639. – URL `https://doi.org/10.1007/s10334-016-0561-4`. – ISSN 1352-8661

[Bull et al. 1979] Bull, T. E. ; Forsen, Sture ; Turner, David L.: Nuclear magnetic relaxation of spin 5/2 and spin 7/2 nuclei including the effects of chemical exchange. In: *The Journal of Chemical Physics* 70 (1979), Nr. 6, S. 3106–3111. – URL `http://dx.doi.org/10.1063/1.437799`

[Bulte et al. 2012] Bulte, D. P. ; Kelly, M. ; Germuska, M. ; Xie, J. ; Chappell, M. A. ; Okell, T. W. ; Bright, M. G. ; Jezzard, P.: Quantitative measurement of cerebral physiology using respiratory-calibrated MRI. In: *Neuroimage* 60 (2012), Nr. 1, S. 582–91

[Cao et al. 2014] Cao, Zhipeng ; Oh, Sukhoon ; Sica, Christopher T. ; McGarrity, John M. ; Horan, Timothy ; Luo, Wei ; Collins, Christopher M.: Bloch-based MRI system simulator considering realistic electromagnetic fields for calculation of signal, noise, and specific absorption rate. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 72 (2014), Nr. 1, S. 237–247. – URL `http://dx.doi.org/10.1002/mrm.24907`. – ISSN 1522-2594

[Casselman et al. 1993] Casselman, J W. ; Kuhweide, R ; Deimling, M ; Ampe, W ; Dehaene, I ; Meeus, L: Constructive interference in steady state-3DFT MR imaging of the inner ear and cerebellopontine angle. In: *AJNR* 14 (1993), S. 47–57

[Cassoly 1982] Cassoly, R.: Interaction of hemoglobin with the red blood cell membrane. A saturation transfer electron paramagnetic resonance study. In: *Biochim Biophys Acta* 689 (1982), Nr. 2, S. 203–9. – URL `https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6288095`. – ISSN 0006-3002 (Print) 0006-3002 (Linking)

[Chan et al. 2009] Chan, R. W. ; Ramsay, E. A. ; Cunningham, C. H. ; Plewes, D. B.: Temporal stability of adaptive 3D radial MRI using multidimensional golden means. In: *Magn Reson Med* 61 (2009), Nr. 2, S. 354–63

[Charagundla et al. 1998] Charagundla, S. R. ; Stolpen, A. H. ; Leigh, J. S. ; Reddy, R.: Off-resonance proton T1rho dispersion imaging of 17O-enriched tissue phantoms. In: *Magn Reson Med* 39 (1998), Nr. 4, S. 588–95. – URL `https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9543421`. – ISSN 0740-3194 (Print) 0740-3194 (Linking)

[Coles et al. 2006] Coles, J. P. ; Fryer, T. D. ; Bradley, P. G. ; Nortje, J. ; Smielewski, P. ; Rice, K. ; Clark, J. C. ; Pickard, J. D. ; Menon, D. K.: Intersubject variability and reproducibility of 15O PET studies. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 26 (2006), Nr. 1, S. 48–57

[Collins et al. 1998] Collins, D. L. ; Zijdenbos, A. P. ; Kollokian, V. ; Sled, J. G. ; Kabani, N. J. ; Holmes, C. J. ; Evans, A. C.: Design and construction of a realistic digital brain phantom. In: *Ieee Transactions on Medical Imaging* 17 (1998), Nr. 3, S. 463–468

[Constantinides et al. 2000] Constantinides, C. D. ; Gillen, J. S. ; Boada, F. E. ; Pomper, M. G. ; Bottomley, P. A.: Human skeletal muscle: sodium MR imaging and

quantification-potential applications in exercise and disease. In: *Radiology* 216 (2000), Nr. 2, S. 559–68

[de Crespigny et al. 2000] Crespigny, A. J. de ; D'Arceuil, H. E. ; Engelhorn, T. ; Moseley, M. E.: MRI of focal cerebral ischemia using (17)O-labeled water. In: *Magn Reson Med* 43 (2000), Nr. 6, S. 876–83. – URL `https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861883`. – ISSN 0740-3194 (Print) 0740-3194 (Linking)

[Erlandsson et al. 2012] Erlandsson, K. ; Buvat, I. ; Pretorius, P. H. ; Thomas, B. A. ; Hutton, B. F.: A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. In: *Phys Med Biol* 57 (2012), Nr. 21, S. R119–59

[Erlandsson et al. 2011] Erlandsson, K. ; Thomas, B. ; Dickson, J. ; Hutton, B. F.: Partial volume correction in SPECT reconstruction with OSEM. In: *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment* 648 (2011), S. S85–S88

[Ernst et al. 1966] Ernst, R.R. ; Anderson, W. A.: Thermal Agitation of Electric Charge in Conductors. In: *Rev Sci Instrum* 37 (1966), S. 93–102

[Felgenhauer 1974] Felgenhauer, K.: Protein size and cerebrospinal fluid composition. In: *Klinische Wochenschrift* 52 (1974), Nr. 24, S. 1158–1164

[Fessler et al. 2003] Fessler, J. A. ; Sutton, B. P.: Nonuniform fast Fourier transforms using min-max interpolation. In: *Ieee Transactions on Signal Processing* 51 (2003), Nr. 2, S. 560–574

[Fiat et al. 1993] Fiat, D. ; Dolinsek, J. ; Hankiewicz, J. ; Dujovny, M. ; Ausman, J.: Determination of regional cerebral oxygen consumption in the human: 17O natural abundance cerebral magnetic resonance imaging and spectroscopy in a whole body system. In: *Neurol Res* 15 (1993), Nr. 4, S. 237–48

[Fiat et al. 2004] Fiat, D. ; Hankiewicz, J. ; Liu, S. ; Trbovic, S. ; Brint, S.: 17O magnetic resonance imaging of the human brain. In: *Neurol Res* 26 (2004), Nr. 8, S. 803–8. – URL `https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15727263`. – ISSN 0161-6412 (Print) 0161-6412 (Linking)

[Fiedler et al. 2017] Fiedler, T. M. ; Ladd, M. E. ; Bitz, A. K.: SAR Simulations & Safety. In: *Neuroimage* (2017)

[Fleysher et al. 2013] Fleysher, L. ; Oesingmann, N. ; Brown, R. ; Sodickson, D. K. ; Wiggins, G. C. ; Inglese, M.: Noninvasive quantification of intracellular sodium in human brain using ultrahigh-field MRI. In: *NMR Biomed* 26 (2013), Nr. 1, S. 9–19

[Fleysher et al. 2009] Fleysher, L. ; Oesingmann, N. ; Stoeckel, B. ; Grossman, R. I. ; Inglese, M.: Sodium long-component T(2)(*) mapping in human brain at 7 Tesla. In: *Magn Reson Med* 62 (2009), Nr. 5, S. 1338–41

[Frackowiak et al. 1980] Frackowiak, R. S. ; Lenzi, G. L. ; Jones, T. ; Heather, J. D.: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using 15O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. In:

J Comput Assist Tomogr 4 (1980), Nr. 6, S. 727–36. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6971299. – ISSN 0363-8715 (Print) 0363-8715 (Linking)

[Fu et al. 2005] Fu, R. ; Brey, W. W. ; Shetty, K. ; Gorkov, P. ; Saha, S. ; Long, J. R. ; Grant, S. C. ; Chekmenev, E. Y. ; Hu, J. ; Gan, Z. ; Sharma, M. ; Zhang, F. ; Logan, T. M. ; Bruschweller, R. ; Edison, A. ; Blue, A. ; Dixon, I. R. ; Markiewicz, W. D. ; Cross, T. A.: Ultra-wide bore 900 MHz high-resolution NMR at the National High Magnetic Field Laboratory. In: *J Magn Reson* 177 (2005), Nr. 1, S. 1–8

[Gauthier et al. 2012] Gauthier, C. J. ; Hoge, R. D.: Magnetic resonance imaging of resting OEF and CMRO(2) using a generalized calibration model for hypercapnia and hyperoxia. In: *Neuroimage* 60 (2012), Nr. 2, S. 1212–25

[Glasel 1966] Glasel, J. A.: A study ofwater in biological systems of O-17 magnetic resonance spectroscopy. I. Prliminary studies and enon hydrates. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 55 (1966), Nr. 3, S. 479–85. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5222013. – ISSN 0027-8424 (Print) 0027-8424 (Linking)

[Gnahm et al. 2014a] Gnahm, C. ; Behl, N.G. ; Biller, A ; Bachert, P. ; Nagel, A.M.: Anatomically weighted 2nd order Total Variation reconstruction of 23Na MRI using 1H prior information. In: *Proceeding 22nd Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)* (2014)

[Gnahm et al. 2014b] Gnahm, C. ; Bock, M. ; Bachert, P. ; Semmler, W. ; Behl, N. G. ; Nagel, A. M.: Iterative 3D projection reconstruction of (23) Na data with an (1) H MRI constraint. In: *Magn Reson Med* 71 (2014), Nr. 5, S. 1720–32

[Gnahm et al. 2015] Gnahm, C. ; Nagel, A. M.: Anatomically weighted second-order total variation reconstruction of (23)Na MRI using prior information from (1)H MRI. In: *Neuroimage* 105 (2015), S. 452–61

[Grissom et al. 2006] Grissom, W. ; Yip, C. Y. ; Zhang, Z. ; Stenger, V. A. ; Fessler, J. A. ; Noll, D. C.: Spatial domain method for the design of RF pulses in multicoil parallel excitation. In: *Magn Reson Med* 56 (2006), Nr. 3, S. 620–9

[Haacke et al. 1999] Haacke, E. M. ; Brown, R. W. ; Thompson, M. R. ; Venkatesan, R.: *Magnetic ResonanceImaging: Physical Principles and Sequence Design.* New York : J. Wiley & Sons, 1999

[Hahn 1950] Hahn, E. L.: Spin echoes. In: *Phys Rev* 80 (1950), S. 580–594

[Harrington et al. 2010] Harrington, M. G. ; Salomon, R. M. ; Pogoda, J. M. ; Oborina, E. ; Okey, N. ; Johnson, B. ; Schmidt, D. ; Fonteh, A. N. ; Dalleska, N. F.: Cerebrospinal fluid sodium rhythms. In: *Cerebrospinal Fluid Res* 7 (2010), S. 3

[Harris et al. 2002] Harris, R. K. ; Becker, E. D. ; Menezes, S. M. Cabral de ; Goodfellow, R. ; Granger, P.: NMR Nomenclature: Nuclear Spin Properties and Conventions for Chemical Shifts. IUPAC Recommendations 2001. In: *Solid State Nucl Magn Reson* 22 (2002), Nr. 4, S. 458–483

[He et al. 2007] He, X. ; Yablonskiy, D. A.: Quantitative BOLD: mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction: default state. In: *Magn*

Reson Med 57 (2007), Nr. 1, S. 115–26. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17191227. – ISSN 0740-3194 (Print) 0740-3194 (Linking)

[Hilal et al. 1983] Hilal, S. K. ; Maudsley, A. A. ; Simon, H. E. ; Perman, W. H. ; Bonn, J. ; Mawad, M. E. ; Silver, A. J. ; Ganti, S. R. ; Sane, P. ; Chien, I. C.: In vivo NMR imaging of tissue sodium in the intact cat before and after acute cerebral stroke. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 4 (1983), Nr. 3, S. 245–9

[Hoffmann et al. 2011a] Hoffmann, S. H. ; Begovatz, P. ; Nagel, A. M. ; Umathum, R. ; Schommer, K. ; Bachert, P. ; Bock, M.: A measurement setup for direct 17O MRI at 7 T. In: *Magn Reson Med* 66 (2011), Nr. 4, S. 1109–15

[Hoffmann et al. 2011b] Hoffmann, S. H. ; Nagel, A. M. ; Umathum, R. ; Meise, F.M. ; Bock, M.: In vivo Relaxation Parameters of Oxygen-17 (17O). In: *Proceeding 19th Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)* p.473 (2011)

[Hoffmann et al. 2014] Hoffmann, S. H. ; Radbruch, A. ; Bock, M. ; Semmler, W. ; Nagel, A. M.: Direct (17)O MRI with partial volume correction: first experiences in a glioblastoma patient. In: *Magn Reson Mater Phy* 27 (2014), Nr. 6, S. 579–87

[Hoffmann 2011] Hoffmann, S.H.: *Lokalisierte Quantifizierung des zerebralen Sauerstoffumsatzes (CMRO$_2$) mit der $^{1}7$O-Magnetresonanztomographie*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Dissertation, 2011

[Hopkins et al. 1987] Hopkins, A. L. ; Barr, R. G.: Oxygen-17 compounds as potential NMR T2 contrast agents: enrichment effects of H2(17)O on protein solutions and living tissues. In: *Magn Reson Med* 4 (1987), Nr. 4, S. 399–403

[Hopkins et al. 1988a] Hopkins, A. L. ; Haacke, E. M. ; Barr, R. G. ; Tkach, J.: Oxygen-17 contrast agents. Fast imaging techniques. In: *Invest Radiol* 23 Suppl 1 (1988), S. S240–2

[Hopkins et al. 1988b] Hopkins, A. L. ; Haacke, E. M. ; Barr, R. G. ; Tkach, J.: Oxygen-17 contrast agents. Fast imaging techniques. In: *Invest Radiol* 23 Suppl 1 (1988), S. S240–2. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3198353. – ISSN 0020-9996 (Print) 0020-9996 (Linking)

[Hopkins et al. 1991] Hopkins, A. L. ; Lust, W. D. ; Haacke, E. M. ; Wielopolski, P. ; Barr, R. G. ; Bratton, C. B.: The stability of proton T2 effects of oxygen-17 water in experimental cerebral ischemia. In: *Magn Reson Med* 22 (1991), Nr. 1, S. 167–74

[Horska et al. 2002] Horska, A. ; Calhoun, V. D. ; Bradshaw, D. H. ; Barker, P. B.: Rapid method for correction of CSF partial volume in quantitative proton MR spectroscopic imaging. In: *Magn Reson Med* 48 (2002), Nr. 3, S. 555–8

[Hoult et al. 1979] Hoult, D.I ; Lauterbur, Paul C.: The sensitivity of the zeugmatographic experiment involving human samples. In: *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 34 (1979), Nr. 2, S. 425 – 433. – URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022236479900192. – ISSN 0022-2364

[Hoult et al. 1976] Hoult, D.I ; Richards, R.E: The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment. In: *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 24 (1976), Nr. 1, S. 71

– 85. – URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002223647690233X. – ISSN 0022-2364

[Hu et al. 2016] Hu, Ruomin ; Neubauer, Andreas ; Chacon-Caldera, Jorge ; Uranga Solchaga, Javier ; Schuch, Christian ; GlÃ¤ser, Tilo ; Nies, Cordula ; Gottwald, Eric ; Giselbrecht, Stefan ; Schad, Lothar R.: In Vitro Oxygen-17 NMR Spectroscopy of Cellular Metabolism at Ultra High Field. p.3963 (2016)

[Hubbard 1970] Hubbard, P. S.: Nonexponential Nuclear Magnetic Relaxation by Quadrupole Interactions. In: *J Chem Phys* 53 (1970), Nr. 3, S. 985–&

[Huesman 1984] Huesman, R. H.: A new fast algorithm for the evaluation of regions of interest and statistical uncertainty in computed tomography. In: *Phys Med Biol* 29 (1984), Nr. 5, S. 543–52

[Hussain et al. 2009] Hussain, M. S. ; Stobbe, R. W. ; Bhagat, Y. A. ; Emery, D. ; Butcher, K. S. ; Manawadu, D. ; Rizvi, N. ; Maheshwari, P. ; Scozzafava, J. ; Shuaib, A. ; Beaulieu, C.: Sodium imaging intensity increases with time after human ischemic stroke. In: *Ann Neurol* 66 (2009), Nr. 1, S. 55–62

[IEC 2015] IEC, International Electrotechnical C.: Medical electrical equipment: Particular requirements for the safety of magnetic resonance equipment for medical diagnosis. In: *IEC 60601-2-33:2015, Amendment 2 (Ed. 3.2)* (2015)

[Inglese et al. 2010] Inglese, M. ; Madelin, G. ; Oesingmann, N. ; Babb, J. S. ; Wu, W. ; Stoeckel, B. ; Herbert, J. ; Johnson, G.: Brain tissue sodium concentration in multiple sclerosis: a sodium imaging study at 3 tesla. In: *Brain* 133 (2010), Nr. Pt 3, S. 847–57

[Ito et al. 1982] Ito, M. ; Lammertsma, A. A. ; Wise, R. J. S. ; Bernardi, S. ; Frackowiak, R. S. J. ; Heather, J. D. ; Mckenzie, C. G. ; Thomas, D. G. T. ; Jones, T.: Measurement of Regional Cerebral Blood-Flow and Oxygen Utilization in Patients with Cerebral-Tumors Using O-15 and Positron Emission Tomography - Analytical Techniques and Preliminary-Results. In: *Neuroradiology* 23 (1982), Nr. 2, S. 63–74

[Jaccard et al. 1986] Jaccard, G. ; Wimperis, S. ; Bodenhausen, G.: Multiple-Quantum Nmr-Spectroscopy of S=3/2 Spins in Isotropic-Phase - a New Probe for Multiexponential Relaxation. In: *Journal of Chemical Physics* 85 (1986), Nr. 11, S. 6282–6293

[Jenkinson et al. 2002] Jenkinson, M. ; Bannister, P. ; Brady, M. ; Smith, S.: Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. In: *Neuroimage* 17 (2002), Nr. 2, S. 825–41

[Jenkinson et al. 2001] Jenkinson, M. ; Smith, S.: A global optimisation method for robust affine registration of brain images. In: *Med Image Anal* 5 (2001), Nr. 2, S. 143–56

[Katscher et al. 2003] Katscher, U. ; Bornert, P. ; Leussler, C. ; Brink, J. S. van den: Transmit SENSE. In: *Magn Reson Med* 49 (2003), Nr. 1, S. 144–50

[Kety et al. 1948] Kety, S. S. ; Schmidt, C. F.: The Nitrous Oxide Method for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure and Normal Values. In: *J Clin Invest* 27 (1948), Nr. 4, S. 476–83. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16695568. – ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738 (Linking)

[Kraff et al. 2015] Kraff, O. ; Fischer, A. ; Nagel, A. M. ; Monninghoff, C. ; Ladd, M. E.: MRI at 7 Tesla and above: demonstrated and potential capabilities. In: *J Magn Reson Imaging* 41 (2015), Nr. 1, S. 13–33

[Kurtz et al. 2010] Kurtz, A. ; Silbernagl, S. ; Pape, HC.: *Physiologie*. Georg Thieme Verlag, 2010. – ISBN 9783131936561

[Kurzhunov et al. 2016] Kurzhunov, D. ; Borowiak, R. ; Hass, H. ; Wagner, P. ; Krafft, A. J. ; Timmer, J. ; Bock, M.: Quantification of oxygen metabolic rates in Human brain with dynamic 17 O MRI: Profile likelihood analysis. In: *Magn Reson Med* (2016)

[Kurzhunov et al. 2017a] Kurzhunov, D. ; Borowiak, R. ; Reisert, M. ; Joachim Krafft, A. ; Caglar Ozen, A. ; Bock, M.: 3D CMRO2 mapping in human brain with direct 17O MRI: Comparison of conventional and proton-constrained reconstructions. In: *Neuroimage* 155 (2017), S. 612–624

[Kurzhunov et al. 2017b] Kurzhunov, D. ; Borowiak, R. ; Reisert, M. ; Krafft, A. ; Ozen, A. ; Bock, M.: 3D CMRO2 Mapping in Human Brain with Direct 17O-MRI: Comparison of Methods for Image Reconstruction and Partial Volume Correction. In: *Proceeding 25h Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)* p.3602 (2017)

[Kwan et al. 1996] Kwan, R. K. S. ; Evans, A. C. ; Pike, G. B.: An extensible MRI simulator for post-processing evaluation. In: *Visualization in Biomedical Computing* 1131 (1996), S. 135–140

[Kwan et al. 1999] Kwan, R. K. S. ; Evans, A. C. ; Pike, G. B.: MRI simulation-based evaluation of image-processing and classification methods. In: *Ieee Transactions on Medical Imaging* 18 (1999), Nr. 11, S. 1085–1097

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

[Leenders et al. 1990] Leenders, K. L. ; Perani, D. ; Lammertsma, A. A. ; Heather, J. D. ; Buckingham, P. ; Healy, M. J. ; Gibbs, J. M. ; Wise, R. J. ; Hatazawa, J. ; Herold, S. ; al. et: Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. In: *Brain* 113 (Pt 1) (1990), S. 27–47

[Leontiev et al. 2007] Leontiev, O. ; Buxton, R. B.: Reproducibility of BOLD, perfusion, and CMRO2 measurements with calibrated-BOLD fMRI. In: *Neuroimage* 35 (2007), Nr. 1, S. 175–84

[Liao et al. 1997] Liao, Jan-Ray ; Pauly, John M. ; Brosnan, Thomas J. ; Pelc, Norbert J.: Reduction of Motion Artifacts in Cine MRI Using Variable-Density Spiral Trajectories. In: *MRM* 37 (1997), S. 569–575

[Liow et al. 1997] Liow, J. S. ; Strother, S. C. ; Rehm, K. ; Rottenberg, D. A.: Improved resolution for PET volume imaging through three-dimensional iterative reconstruction. In: *J Nucl Med* 38 (1997), Nr. 10, S. 1623–31

[Lommen et al. 2017] Lommen, J. ; Behl, N. G. ; Bachert, P. ; Ladd, M. E. ; Nagel, A. M.: Realistic simulation of 23Na brain data: Understanding the influence of acquisition

parameters on the accuracy of 23Na concentration measurement. In: *Proceeding 25th Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)* (2017), S. p.5628

[Lu et al. 2010] Lu, A. ; Atkinson, I. C. ; Claiborne, T. C. ; Damen, F. C. ; Thulborn, K. R.: Quantitative sodium imaging with a flexible twisted projection pulse sequence. In: *Magn Reson Med* 63 (2010), Nr. 6, S. 1583–93

[van der Maarel 2003] Maarel, J. R. C. van der: Thermal Relaxation and Coherence Dynamics of Spin 3/2. I. Static and Fluctuating Quadrupolar Interactions in the Multipole Basis. In: *Concepts in Magnetic Resonance* 19A (2003), S. 97–116

[Madelin et al. 2012] Madelin, G. ; Chang, G. ; Otazo, R. ; Jerschow, A. ; Regatte, R. R.: Compressed sensing sodium MRI of cartilage at 7T: preliminary study. In: *J Magn Reson* 214 (2012), Nr. 1, S. 360–5

[Madelin et al. 2013] Madelin, G. ; Regatte, R. R.: Biomedical applications of sodium MRI in vivo. In: *J Magn Reson Imaging* 38 (2013), Nr. 3, S. 511–29

[Man 1993] Man, Pascal P.: Analytical expression for the spin-5/2 line intensities. In: *Molecular Physics* 78 (1993), Nr. 2, S. 307–318

[Mansfield 1977] Mansfield, Peter: Multi-planar image formation using NMR spin echoes. In: *J. Phys. C: Solid State Phys* 10 (1977), S. 55–58

[Marjanska et al. 2012] Marjanska, Malgorzata ; Auerbach, Edward J. ; Valabregue, Romain ; Moortele, Pierre-Francois Van de ; Adriany, Gregor ; Garwood, Michael: Localized 1H NMR spectroscopy in different regions of human brain in vivo at 7?T: T2 relaxation times and concentrations of cerebral metabolites. In: *NMR in Biomedicine* 25 (2012), Nr. 2, S. 332–339. – URL `http://dx.doi.org/10.1002/nbm.1754`. – ISSN 1099-1492

[Mateescu et al. 1997] Mateescu, G. D. ; Cabrera, M. E.: In vivo 17O magnetic resonance spectroscopy. Determination of temperature effects on metabolic rates (Q10 factor). In: *Adv Exp Med Biol* 411 (1997), S. 585–90. – URL `https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269476`. – ISSN 0065-2598 (Print) 0065-2598 (Linking)

[Maurer et al. 2000] Maurer, I. ; Zierz, S. ; Moller, H. J.: A selective defect of cytochrome c oxidase is present in brain of Alzheimer disease patients. In: *Neurobiol Aging* 21 (2000), Nr. 3, S. 455–462

[Meiboom 1961] Meiboom, S.: Nuclear Magnetic Resonance Study of the Proton Transfer in Water. In: *The Journal of Chemical Physics* 34 (1961), Nr. 2, S. 375–388. – URL `http://dx.doi.org/10.1063/1.1700960`

[Mellon et al. 2009a] Mellon, E. A. ; Beesam, R. S. ; Baumgardner, J. E. ; Borthakur, A. ; Witschey, 2nd ; Reddy, R.: Estimation of the regional cerebral metabolic rate of oxygen consumption with proton detected 17O MRI during precision 17O2 inhalation in swine. In: *J Neurosci Methods* 179 (2009), Nr. 1, S. 29–39

[Mellon et al. 2010] Mellon, E. A. ; Beesam, R. S. ; Elliott, M. A. ; Reddy, R.: Mapping of cerebral oxidative metabolism with MRI. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 (2010), Nr. 26, S. 11787–92

[Mellon et al. 2009b] Mellon, E. A. ; Beesam, R. S. ; Kasam, M. ; Baumgardner, J. E. ; Borthakur, A. ; Witschey, Jr. ; Reddy, R.: Single shot T1rho magnetic resonance imaging of metabolically generated water in vivo. In: *Adv Exp Med Biol* 645 (2009), S. 279–86. – URL `https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19227483`. – ISSN 0065-2598 (Print) 0065-2598 (Linking)

[Miles et al. 2008] Miles, K. A. ; Williams, R. E.: Warburg revisited: imaging tumour blood flow and metabolism. In: *Cancer Imaging* 8 (2008), S. 81–6

[Mintun et al. 1984] Mintun, M. A. ; Raichle, M. E. ; Martin, W. R. ; Herscovitch, P.: Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. In: *J Nucl Med* 25 (1984), Nr. 2, S. 177–87

[Mirkes et al. 2014] Mirkes, C. C. ; Hoffmann, J. ; Shajan, G. ; Pohmann, R. ; Scheffler, K.: High-resolution quantitative sodium imaging at 9.4 tesla. In: *Magn Reson Med* , DOI: 10.1002/mrm.25096 (2014)

[Morrell 2008] Morrell, G. R.: A phase-sensitive method of flip angle mapping. In: *Magn Reson Med* 60 (2008), Nr. 4, S. 889–94

[Nagel 2009] Nagel, A. M.: *Natrium-Magnetresonanztomographie: Entwicklung einer 3D radialen Messtechnik mit optimierter k-Raum-Abtastdichte und hoher SNR-Effizienz*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Dissertation, 2009

[Nagel et al. 2011a] Nagel, A. M. ; Amarteifio, E. ; Lehmann-Horn, F. ; Jurkat-Rott, K. ; Semmler, W. ; Schad, L. R. ; Weber, M. A.: 3 Tesla sodium inversion recovery magnetic resonance imaging allows for improved visualization of intracellular sodium content changes in muscular channelopathies. In: *Invest Radiol* 46 (2011), Nr. 12, S. 759–66

[Nagel et al. 2009] Nagel, A. M. ; Laun, F. B. ; Weber, M. A. ; Matthies, C. ; Semmler, W. ; Schad, L. R.: Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique. In: *Magn Reson Med* 62 (2009), Nr. 6, S. 1565–73

[Nagel et al. 2014] Nagel, A. M. ; Lehmann-Horn, F. ; Weber, M. A. ; Jurkat-Rott, K. ; Wolf, M. B. ; Radbruch, A. ; Umathum, R. ; Semmler, W.: In vivo 35Cl MR imaging in humans: a feasibility study. In: *Radiology* 271 (2014), Nr. 2, S. 585–95

[Nagel et al. 2016] Nagel, A. M. ; Umathum, R. ; Rosler, M. B. ; Ladd, M. E. ; Litvak, I. ; Gor'kov, P. L. ; Brey, W. W. ; Schepkin, V. D.: (39) K and (23) Na relaxation times and MRI of rat head at 21.1 T. In: *NMR Biomed* 29 (2016), Nr. 6, S. 759–66

[Nagel et al. 2011b] Nagel, Armin M. ; Bock, Michael ; Hartmann, Christian ; Gerigk, Lars ; Neumann, Jan-Oliver ; Marc-Andre Weber, and Martin B. ; Radbruch, Alexander ; Wick, Wolfgang ; Schlemmer, Heinz-Peter ; Semmler, Wolfhard ; Biller, Armin: The Potential of Relaxation-Weighted Sodium Magnetic Resonance Imaging as Demonstrated on Brain Tumors. In: *Invest Radiol.* 46 (2011), S. 539–547

[Neeb et al. 2008] Neeb, H. ; Ermer, V. ; Stocker, T. ; Shah, N. J.: Fast quantitative mapping of absolute water content with full brain coverage. In: *Neuroimage* 42 (2008), Nr. 3, S. 1094–109

[Neeb et al. 2006] Neeb, H. ; Zilles, K. ; Shah, N.J.: A new method for fast quantitative mapping of absolute water content in vivo. In: *NeuroImage* 31 (2006), Nr. 3, S. 1156 – 1168.

– URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811906000176. – ISSN 1053-8119

[Nier 1950] Nier, Alfred O.: A Redetermination of the Relative Abundances of the Isotopes of Carbon, Nitrogen, Oxygen, Argon, and Potassium. In: *Phys. Rev.* 77 (1950), Mar, S. 789–793. – URL https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.77.789

[Niesporek et al. 2015] Niesporek, S. C. ; Hoffmann, S. H. ; Berger, M. C. ; Benkhedah, N. ; Kujawa, A. ; Bachert, P. ; Nagel, A. M.: Partial volume correction for in vivo (23)Na-MRI data of the human brain. In: *Neuroimage* 112 (2015), S. 353–63

[Niesporek et al. 2017a] Niesporek, S. C. ; Umathum, R. ; Fiedler, T. M. ; Bachert, P. ; Ladd, M. E. ; Nagel, A. M.: Improved T2* determination in 23Na, 35Cl, and 17O MRI using iterative partial volume correction based on 1H MRI segmentation. In: *Magn Reson Mater Phy* (2017)

[Niesporek 2014] Niesporek, Sebastian: *Partialvolumenkorrektur in der Natrium-Magnetresonanztomographie*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Masterarbeit, 2014

[Niesporek et al. 2017b] Niesporek, Sebastian C. ; Umathum, Reiner ; Lommen, Jonathan M. ; Behl, Nicolas G. ; Paech, Daniel ; Bachert, Peter ; Ladd, Mark E. ; Nagel, Armin M.: Reproducibility of CMRO2 determination using dynamic 17O MRI. In: *Magn Reson Med* (2017). – URL http://dx.doi.org/10.1002/mrm.26952. – ISSN 1522-2594

[Nolden et al. 2013] Nolden, M. ; Zelzer, S. ; Seitel, A. ; Wald, D. ; Muller, M. ; Franz, A. M. ; Maleike, D. ; Fangerau, M. ; Baumhauer, M. ; Maier-Hein, L. ; Maier-Hein, K. H. ; Meinzer, H. P. ; Wolf, I.: The Medical Imaging Interaction Toolkit: challenges and advances : 10 years of open-source development. In: *Int J Comput Assist Radiol Surg* 8 (2013), Nr. 4, S. 607–20

[Nyquist 1928] Nyquist, H.: Thermal Agitation of Electric Charge in Conductors. In: *Phys. Rev.* 32 (1928), S. 110

[Ogawa et al. 1990] Ogawa, S. ; Lee, T. M. ; Kay, A. R. ; Tank, D. W.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 87 (1990), Nr. 24, S. 9868–72. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124706. – ISSN 0027-8424 (Print) 0027-8424 (Linking)

[O'Sullivan 1985] O'Sullivan, J. D.: A fast sinc function gridding algorithm for fourier inversion in computer tomography. In: *IEEE Trans Med Imaging* 4 (1985), Nr. 4, S. 200–7

[Ouwerkerk et al. 2003] Ouwerkerk, R. ; Bleich, K. B. ; Gillen, J. S. ; Pomper, M. G. ; Bottomley, P. A.: Tissue sodium concentration in human brain tumors as measured with 23Na MR imaging. In: *Radiology* 227 (2003), Nr. 2, S. 529–37

[Pekar et al. 1991] Pekar, J. ; Ligeti, L. ; Ruttner, Z. ; Lyon, R. C. ; Sinnwell, T. M. ; Gelderen, P. van ; Fiat, D. ; Moonen, C. T. ; McLaughlin, A. C.: In vivo measurement of cerebral oxygen consumption and blood flow using 17O magnetic resonance imaging. In: *Magn Reson Med* 21 (1991), Nr. 2, S. 313–9. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1745131. – ISSN 0740-3194 (Print) 0740-3194 (Linking)

[Pekar et al. 1995] Pekar, J. ; Sinnwell, T. ; Ligeti, L. ; Chesnick, A. S. ; Frank, J. A. ; McLaughlin, A. C.: Simultaneous measurement of cerebral oxygen consumption and

blood flow using 17O and 19F magnetic resonance imaging. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 15 (1995), Nr. 2, S. 312–20. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7860664. – ISSN 0271-678X (Print) 0271-678X (Linking)

[Purcell et al. 1946] Purcell, E. M. ; Torrey, H. C. ; Pound, R. V.: Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. In: *Phys. Rev.* 69 (1946), Jan, S. 37–38

[Qian et al. 2012] Qian, Y. ; Zhao, T. ; Zheng, H. ; Weimer, J. ; Boada, F. E.: High-resolution sodium imaging of human brain at 7 T. In: *Magn Reson Med* 68 (2012), Nr. 1, S. 227–33

[Rahmer et al. 2006] Rahmer, J. ; Bornert, P. ; Groen, J. ; Bos, C.: Three-dimensional radial ultrashort echo-time imaging with T2 adapted sampling. In: *Magn Reson Med* 55 (2006), Nr. 5, S. 1075–82

[Rakhmanov et al. 1994] Rakhmanov, E. A. ; Saff, E. B. ; Zhou, Y. M.: Minimal Discrete Energy on the Sphere. In: *Mathematical Research Letters* 1 (1994), Nr. 6, S. 647–662

[Reddy et al. 1996] Reddy, R. ; Stolpen, A. H. ; Charagundla, S. R. ; Insko, E. K. ; Leigh, J. S.: 17O-decoupled 1H detection using a double-tuned coil. In: *Magn Reson Imaging* 14 (1996), Nr. 9, S. 1073–8. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9070998. – ISSN 0730-725X (Print) 0730-725X (Linking)

[Reiser et al. 2008] Reiser, Maximilian F. ; Semmler, Wolfhard ; Hricak, Hedvig: *Magnetic Resonance Tomography*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2008. – ISBN 978-3-540-29354-5

[Rink et al. 2017] Rink, K. ; Benkhedah, N. ; Berger, M. C. ; Gnahm, C. ; Behl, N. G. ; Lommen, J. M. ; Stahl, V. ; Bachert, P. ; Ladd, M. E. ; Nagel, A. M.: Iterative reconstruction of radially-sampled 31P bSSFP data using prior information from 1H MRI. In: *Magn Reson Imaging* 37 (2017), S. 147–158

[Rizi et al. 1998] Rizi, R. R. ; Charagundla, S. R. ; Song, H. K. ; Reddy, R. ; Stolpen, A. H. ; Schnall, M. D. ; Leigh, J. S.: Proton T1rho-dispersion imaging of rodent brain at 1.9 T. In: *J Magn Reson Imaging* 8 (1998), Nr. 5, S. 1090–6. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9786147. – ISSN 1053-1807 (Print) 1053-1807 (Linking)

[Robson et al. 1997] Robson, M. D. ; Gore, J. C. ; Constable, R. T.: Measurement of the point spread function in MRI using constant time imaging. In: *Magn Reson Med* 38 (1997), Nr. 5, S. 733–40

[Ronen et al. 1997] Ronen, I. ; Lee, J. H. ; Merkle, H. ; Ugurbil, K. ; Navon, G.: Imaging H2(17)O distribution in a phantom and measurement of metabolically produced H2(17)O in live mice by proton NMR. In: *NMR Biomed* 10 (1997), Nr. 7, S. 333–40. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9471124. – ISSN 0952-3480 (Print) 0952-3480 (Linking)

[Ronen et al. 1998] Ronen, I. ; Merkle, H. ; Ugurbil, K. ; Navon, G.: Imaging of H217O distribution in the brain of a live rat by using proton-detected 17O MRI. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (1998), Nr. 22, S. 12934–9

[Ronen et al. 1994] Ronen, I. ; Navon, G.: A new method for proton detection of H2(17)O with potential applications for functional MRI. In: *Magn Reson Med* 32 (1994), Nr. 6,

S. 789–93. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7869903. – ISSN 0740-3194 (Print) 0740-3194 (Linking)

[Rooney et al. 1991] Rooney, W. D. ; Springer, Jr.: A comprehensive approach to the analysis and interpretation of the resonances of spins 3/2 from living systems. In: *NMR Biomed* 4 (1991), Nr. 5, S. 209–26

[Rousset et al. 1998] Rousset, O. G. ; Ma, Y. ; Evans, A. C.: Correction for partial volume effects in PET: principle and validation. In: *J Nucl Med* 39 (1998), Nr. 5, S. 904–11

[Scheffler et al. 1998] Scheffler, K. ; Hennig, J.: Reduced circular field-of-view imaging. In: *Magn Reson Med* 40 (1998), Nr. 3, S. 474–80

[Schepkin et al. 2017] Schepkin, V. D. ; Neubauer, A. ; Schuch, C. ; Glaeser, T. ; Kievel, M. ; Ranner, S. ; Brey, W. ; Helsper, S. ; Schad, L. R.: The First observation of 17O MRI in Normal Rats at 21.1 T. In: *Proceeding 25th Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)* p.4546 (2017)

[Schmidt et al. 2011] Schmidt, Robert F. ; Lang, Florian ; Heckmann, Manfred: *Physiologie des Menschen*. Bd. 31. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2011

[Schuenke et al. 2017a] Schuenke, P. ; Koehler, C. ; Korzowski, A. ; Windschuh, J. ; Bachert, P. ; Ladd, M. E. ; Mundiyanapurath, S. ; Paech, D. ; Bickelhaupt, S. ; Bonekamp, D. ; Schlemmer, H. P. ; Radbruch, A. ; Zaiss, M.: Adiabatically prepared spin-lock approach for T1-based dynamic glucose enhanced MRI at ultrahigh fields. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 78 (2017), Nr. 1, S. 215–225

[Schuenke et al. 2017b] Schuenke, P. ; Paech, D. ; Koehler, C. ; Windschuh, J. ; Bachert, P. ; Ladd, M. E. ; Schlemmer, H. P. ; Radbruch, A. ; Zaiss, M.: Fast and Quantitative T1 rho-weighted Dynamic Glucose Enhanced MRI. In: *Scientific Reports* 7 (2017)

[Slichter 1990] Slichter, C.P.: *Principles of Magnetic Resonance*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1990

[Soret et al. 2007] Soret, M. ; Bacharach, S. L. ; Buvat, I.: Partial-volume effect in PET tumor imaging. In: *J Nucl Med* 48 (2007), Nr. 6, S. 932–45

[Stobbe et al. 2008] Stobbe, R. ; Beaulieu, C.: Advantage of sampling density weighted apodization over postacquisition filtering apodization for sodium MRI of the human brain. In: *Magn Reson Med* 60 (2008), Nr. 4, S. 981–6

[Stobbe et al. 2014] Stobbe, R. W. ; Beaulieu, C.: Exploring and enhancing relaxation-based sodium MRI contrast. In: *Magn Reson Mater Phy* 27 (2014), Nr. 1, S. 21–33

[Stolpen et al. 1997] Stolpen, A. H. ; Reddy, R. ; Leigh, J. S.: 17O-decoupled proton MR spectroscopy and imaging in a tissue model. In: *J Magn Reson* 125 (1997), Nr. 1, S. 1–7

[Subramanyam et al. 1978] Subramanyam, R. ; Alpert, N. M. ; Hoop, Jr. ; Brownell, G. L. ; Taveras, J. M.: A model for regional cerebral oxygen distribution during continuous inhalation of 15O2, C15O, and C15O2. In: *J Nucl Med* 19 (1978), Nr. 1, S. 48–53. – URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/621563. – ISSN 0161-5505 (Print) 0161-5505 (Linking)

[Takagi et al. 1981] Takagi, H. ; Shapiro, K. ; Marmarou, A. ; Wisoff, H.: Microgravimetric analysis of human brain tissue: correlation with computerized tomography scanning. In: *J Neurosurg* 54 (1981), Nr. 6, S. 797–801

[Thulborn et al. 1999] Thulborn, K. R. ; Davis, D. ; Adams, H. ; Gindin, T. ; Zhou, J.: Quantitative tissue sodium concentration mapping of the growth of focal cerebral tumors with sodium magnetic resonance imaging. In: *Magn Reson Med* 41 (1999), Nr. 2, S. 351–9

[Tohka et al. 2008] Tohka, J. ; Reilhac, A.: Deconvolution-based partial volume correction in Raclopride-PET and Monte Carlo comparison to MR-based method. In: *Neuroimage* 39 (2008), Nr. 4, S. 1570–84

[Tsui et al. 1994] Tsui, B. M. ; Frey, E. C. ; Zhao, X. ; Lalush, D. S. ; Johnston, R. E. ; McCartney, W. H.: The importance and implementation of accurate 3D compensation methods for quantitative SPECT. In: *Phys Med Biol* 39 (1994), Nr. 3, S. 509–30

[Ulrich et al. 2016] Ulrich, X. ; Yablonskiy, D. A.: Separation of cellular and BOLD contributions to T2* signal relaxation. In: *Magn Reson Med* 75 (2016), Nr. 2, S. 606–15

[Vembu 1961] Vembu, S.: Fourier Transformation of the n-dimensional radial delta function. In: *The Quarterly Journal of Mathematics* 12 (1961), S. 65–168

[Wang et al. 2012] Wang, H. ; Fei, B.: An MR image-guided, voxel-based partial volume correction method for PET images. In: *Med Phys* 39 (2012), Nr. 1, S. 179–95

[Warburg et al. 1923] Warburg, O ; Minami, S: Tests on surviving carcinoma cultures. In: *Biochem Z* 142 (1923), S. 317–33

[Werbelow 1996] Werbelow, Lawrence G.: *Relaxation theory for quadrupolar nuclei. In: Grant, David M. und Harris, Robin (Hg.) Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance.* New York : John Wiley & Sons, 1996. – ISBN 978-0-471-49082-1

[Whittall et al. 1997] Whittall, K. P. ; MacKay, A. L. ; Graeb, D. A. ; Nugent, R. A. ; Li, D. K. ; Paty, D. W.: In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. In: *Magn Reson Med* 37 (1997), Nr. 1, S. 34–43

[Winkler et al. 1989] Winkler, S. S. ; Thomasson, D. M. ; Sherwood, K. ; Perman, W. H.: Regional T2 and sodium concentration estimates in the normal human brain by sodium-23 MR imaging at 1.5 T. In: *J Comput Assist Tomogr* 13 (1989), Nr. 4, S. 561–6

[Wise et al. 2013] Wise, R. G. ; Harris, A. D. ; Stone, A. J. ; Murphy, K.: Measurement of OEF and absolute CMRO2: MRI-based methods using interleaved and combined hypercapnia and hyperoxia. In: *Neuroimage* 83 (2013), S. 135–47

[Wolf et al. 2005] Wolf, I. ; Vetter, M. ; Wegner, I. ; Bottger, T. ; Nolden, M. ; Schobinger, M. ; Hastenteufel, M. ; Kunert, T. ; Meinzer, H. P.: The medical imaging interaction toolkit. In: *Med Image Anal* 9 (2005), Nr. 6, S. 594–604

[Wong-Riley et al. 1997] Wong-Riley, M. ; Antuono, P. ; Ho, K. C. ; Egan, R. ; Hevner, R. ; Liebl, W. ; Huang, Z. ; Rachel, R. ; Jones, J.: Cytochrome oxidase in Alzheimer's disease: biochemical, histochemical, and immunohistochemical analyses of the visual and other systems. In: *Vision Res* 37 (1997), Nr. 24, S. 3593–608

[Yang et al. 2010] Yang, X. Y. ; Sammet, S. ; Schmalbrock, P. ; Knopp, M. V.: Postprocessing Correction for Distortions in T-2* Decay Caused by Quadratic Cross-Slice B-0 Inhomogeneity. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 63 (2010), Nr. 5, S. 1258–1268

[Zaaraoui et al. 2012] Zaaraoui, W. ; Konstandin, S. ; Audoin, B. ; Nagel, A. M. ; Rico, A. ; Malikova, I. ; Soulier, E. ; Viout, P. ; Confort-Gouny, S. ; Cozzone, P. J. ; Pelletier, J. ; Schad, L. R. ; Ranjeva, J. P.: Distribution of brain sodium accumulation correlates with disability in multiple sclerosis: a cross-sectional 23Na MR imaging study. In: *Radiology* 264 (2012), Nr. 3, S. 859–67

[Zhang et al. 2016] Zhang, J. ; Zhou, D. ; Nguyen, T. D. ; Spincemaille, P. ; Gupta, A. ; Wang, Y.: Cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO2) mapping with hyperventilation challenge using quantitative susceptibility mapping (QSM). In: *Magn Reson Med* (2016)

[Zhang et al. 2001] Zhang, Y. ; Brady, M. ; Smith, S.: Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. In: *IEEE Trans Med Imaging* 20 (2001), Nr. 1, S. 45–57

[Zhu et al. 2011] Zhu, X. H. ; Chen, W.: In vivo oxygen-17 NMR for imaging brain oxygen metabolism at high field. In: *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 59 (2011), Nr. 4, S. 319–35

[Zhu et al. 2001] Zhu, X. H. ; Merkle, H. ; Kwag, J. H. ; Ugurbil, K. ; Chen, W.: 17O relaxation time and NMR sensitivity of cerebral water and their field dependence. In: *Magn Reson Med* 45 (2001), Nr. 4, S. 543–9

[Zhu et al. 2005] Zhu, X. H. ; Zhang, N. ; Zhang, Y. ; Zhang, X. ; Ugurbil, K. ; Chen, W.: In vivo 17O NMR approaches for brain study at high field. In: *NMR Biomed* 18 (2005), Nr. 2, S. 83–103

[Zhu et al. 2006] Zhu, X. H. ; Zhang, X. ; Zhang, N. ; Zhang, Y. ; Strupp, J. ; Ugurbil, K. ; Chen, W.: High-field 17O Study of 3D CMRO2 Imaging in Human Visual Cortex. In: *Proceeding 14th Annual Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)* p.409 (2006)

[Zhu et al. 2002] Zhu, X. H. ; Zhang, Y. ; Tian, R. X. ; Lei, H. ; Zhang, N. ; Zhang, X. ; Merkle, H. ; Ugurbil, K. ; Chen, W.: Development of (17)O NMR approach for fast imaging of cerebral metabolic rate of oxygen in rat brain at high field. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (2002), Nr. 20, S. 13194–9

[Zhu et al. 2007] Zhu, X. H. ; Zhang, Y. ; Zhang, N. ; Ugurbil, K. ; Chen, W.: Noninvasive and three-dimensional imaging of CMRO(2) in rats at 9.4 T: reproducibility test and normothermia/hypothermia comparison study. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 27 (2007), Nr. 6, S. 1225–34

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Fachzeitschriften oder als Konferenzbeiträge veröffentlicht:

Fachzeitschriften

- **Niesporek SC**, Hoffmann SH, Berger MC, Benkhedah N, Kujawa A, Bachert P, Nagel AM. Partial volume correction for in vivo (23)Na-MRI data of the human brain. Neuroimage 2015; 112:353-363; [Niesporek et al. 2015]
- **Niesporek SC**, Umathum R, Fiedler T, Bachert P, Ladd ME, Nagel AM. Improved T2* Determination in 23Na, 35Cl and 17O MRI Using 1H MRI Based Segmentation in an Iterative Partial Volume Correction Approach. Magn Reson Mater Phy (2017); doi:10.1007/s10334-017-0623-2; [Niesporek et al. 2017a]
- **Niesporek SC**, Umathum R, Lommen J, Behl NGR, Paech D, Bachert P, Ladd ME, Nagel AM. Reproducibility of CMRO2 Determination using Dynamic 17O MRI. Magn Reson Med 2017; doi: 10.1002/mrm.26952; [Niesporek et al. 2017b]

Konferenzbeiträge

- Posterpräsentation: **Sebastian C. Niesporek**, Stefan H. Hoffmann, Moritz C. Berger and Armin M. Nagel. Partial Volume Correction for ^{23}Na MRI of human brain. ISMRM 22nd Annual Meeting & Exhibition Mailand (2014); (Niesporek et al., Proc. ISMRM 22 (2014, #1523))
- Posterpräsentation: **Sebastian C. Niesporek**, Aaron S. Kujawa, Nadia Benkhedah and Armin M. Nagel. In vivo Chloride Quantification with Partial Volume Corrected ^{35}Cl-MRI. ISMRM 23rd Annual Meeting & Exhibition Toronto (2015) (Niesporek et al., Proc. ISMRM 23 (2015, #200))
- E-Posterpräsentation: **Sebastian C. Niesporek**, Reiner Umathum, Thomas M. Fiedler, and Armin M. Nagel. Iterative Approach for Partial Volume Corrected T_2^* Determination in ^{17}O-MRI. ISMRM 24th Annual Meeting & Exhibition Singapur (2016) (Niesporek et al., Proc. ISMRM 24 (2016, #3965))
- E-Posterpräsentation: , **Sebastian C. Niesporek**, Reiner Umathum, Thomas M. Fiedler, and Armin M. Nagel. Evaluation of High Temporal and Spatial Resolution 17O-MRI. ISMRM 24th Annual Meeting & Exhibition Singapur (2016) (Niesporek et al., Proc. ISMRM 24 (2016, #3964))

- Posterpräsentation: , **Sebastian C. Niesporek**, Reiner Umathum, Johnathan Lommen, and Armin M. Nagel. Direct Partial Volume Corrected $CMRO_2$ Determination: Simulation Assisted Dynamic ^{17}O-MRI. ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition Honolulu (2017) (Niesporek et al., Proc. ISMRM 25 (2017, #2955))
- Posterpräsentation: **Sebastian C. Niesporek**, Reiner Umathum, Thomas M. Fiedler, and Armin M. Nagel. Iterative Approach for Partial Volume Corrected T_2^*-Determina-tion in Non-proton MRI. ISMRM UHF Workshop Heidelberg (2016)
- Vortrag: **Sebastian C. Niesporek**, *In vivo* Oxygen-17 MRI at Ultra High Fields. X-Nuclei Meeting Bern 2016

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlichst bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders hervorheben möchte ich dabei...

... Prof. Dr. Peter Bachert zum einen für die Vertretung meiner Arbeit gegenüber der Fakultät für Physik und Astronomie und zum anderen für seine herzliche, unterstützende und fördernde Betreuung während meines Studiums sowie in den drei Jahren meiner Promotion. Vielen Dank!

... Prof. Dr. Lothar R. Schad für die Übernahme des Zweitgutachtens.

... Prof. Dr. Mark Ladd für die Möglichkeit in der Abteilung *Medizinische Physik in der Radiologie* zu promovieren und für seine Unterstützung während meiner Arbeit am DKFZ.

... Prof. Dr. Armin Nagel für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die überaus produktive, hilfreiche und fördernde Betreuung in der Zeit meiner Dissertation. Danke Armin für drei Jahre in denen ich Dich immer um Rat fragen konnte und in der wir gemeinsam sowie produktiv an interessanten Projekten arbeiten konnten. Danke auch für Dein großes Engagement, das Du trotz deines Wechsels nach Erlangen unvermindert aufgebracht hast, ohne dem die Arbeit in dieser Form nicht zustande gekommen wäre. Tausend Dank!

... Dr. Reiner Umathum für seine stets anregenden Diskussionen und Hilfe bei der technischen Umsetzung der Spule sowie des Inhalationssystems. Die Rennradausfahrten durch den Odenwald waren immer ein willkommener Ausgleich. Ich wünsche Dir einen wundervollen Ruhestand und vielen Dank für deine Unterstützung!

... die Kolleginnen und Kollegen Nicolas Behl, Jonathan Lommen, Thomas Fiedler, Moritz Berger, Nadia Benkhedah, Aaron Kujawa und Stefan Hoffmann für die angenehme und entspannte Zusammenarbeit sowie fruchtbaren Diskussionen bei unterschiedlichen gemeinsamen Projekten.

... zwei besondere Mitarbeiter: Barbara Dillenberger und Christian Kindtner. Vielen Dank für die Unterstützung jeglicher Art; beim Agar-Kochen, bei technischen Fragen, bei Bestellungen und alltäglichen Problemchen. Ihr leistet einen unverzichtbaren Beitrag und ich war froh, dass ich immer auf eure Unterstützung zählen konnte.

... alle aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Abteilung und insbesondere die der *7-Tesla-MR-Arbeitsgruppe* für die wundervolle Arbeitsatmosphäre und das höchst intakte soziale Umfeld. Die tatkräftige Unterstützungen bei zahlreichen Fragen hat einiges zum positiven Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Bestimmte Kollegen hervorzuheben würden

den anderen Unrecht tun, denn ich habe mit allen liebend gern zusammengearbeitet, vielen Dank; ihr wart alle hervorragend!

... Dr. Daniel Paech aus der Abteilung *Radiologie* für die außerordentlich gute Zusammenarbeit bei Patientenmessungen.

... Gernot Echner und seinen Mitarbeitern sowie der mechanischen Werkstatt der Abteilung für die Umsetzung und Anfertigung des pneumatischen Ventils und diverser Phantome.

... die *Helmholtz International Graduate School for Cancer Research* für die finanzielle Unterstützung.

... NUKEM Isotopes Imaging GmbH aus Alzenau für die großzügige Bereitstellung von $^{17}O_2$-Gas, ohne die die Vielzahl an Inhalationsexperimenten nicht möglich gewesen wäre. Ein besonderer Dank geht an die Mitarbeiter Christian Schuch, Tilo Gläser und Michael Kievel für die stets kooperative Zusammenarbeit.

Zum Schluss möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern und Großeltern bedanken, die mich bei allen Entscheidungen immer voll unterstützt haben und ohne die ich mein Studium und Promotion nicht hätte meistern können. Auch möchte ich mich bei Katrin Hufnagel bedanken für die liebevolle Unterstützung und den angenehmen Ausgleich in der Zeit der Promotion und vor allem in der Zeit des Schreibens. Meinen allerliebsten Dank an euch!

Erklärung

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Heidelberg, den 23.10.2017,
Sebastian C. Niesporek