

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich - Mathematischen

Gesamtfakultät

der Ruprecht - Karls - Universität

Heidelberg

vorgelegt von

Dipl.-Phys. Peter Siegler
aus Frankenthal (Pfalz)

Tag der mündl. Prüfung: 23. Juni 2004

Entwicklung von Methoden
zur Messung der Elastizität von Geweben
mittels statischer und dynamischer
Magnetresonanz-Elastographie

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Christoph Cremer
Prof. Dr. Lothar Rudi Schad

Entwicklung von Methoden zur Messung der Elastizität von Geweben mittels statischer und dynamischer Magnetresonanz-Elastographie

Aufgrund ihres großen Schwankungsbereichs stellt die Gewebeelastizität einen interessanten Parameter für die Medizin da. In der Magnetresonanz-Tomographie (MRT) kann man durch phasensensitive Verschiebungsmessungen die mechanische Antwort eines Objekts auf eine externe Anregung messen und daraus die Elastizität bestimmen. In dieser Arbeit wurden die statische und die dynamische Methode der MR-Elastographie (MRE) in Experimenten mit Agarose-Gel-Phantomen entwickelt und erprobt. Für Verhärtungen in elastischer Umgebung konnte mit der statischen MRE das Verhältnis zwischen den entsprechenden Elastizitätsmodulen gemessen werden. Die in Agarose-Gelen bei einer Untersuchung mit der dynamischen MRE gemessenen Elastizitätsmodule lagen im Bereich von $E = (9,6 \pm 0,1) \cdot 10^3 \text{Nm}^{-2}$ bis $E = (133,9 \pm 3,5) \cdot 10^3 \text{Nm}^{-2}$. Erstmals konnte dabei die Abhängigkeit der Phasenamplitude von der An-/Abstiegszeit der bipolaren Gradienten nachgewiesen werden. Dieser Effekt beeinflusst zwar nicht die Elastizitätsbestimmung, dafür kommt es aber zu einer zusätzlichen Reduzierung der Bewegungssensitivität bei großen Anregungsfrequenzen. So wird z.B. die Phasenamplitude auf dem verwendeten Tomographen bei der schnellst möglichen Gradientenschaltung und $f = 400 \text{Hz}$ bereits um 19,2% reduziert. Anhand von Experimenten an Ex-vivo-Schweine-Muskelgewebe konnte gezeigt werden, dass eine Darstellung von mittels hochfokussierten Ultraschall erzeugten Läsionen mit beiden Methoden der MRE möglich ist. Bei der Aufnahme der radialen Scherwellen, die bei gepulster Beschallung um den Fokus auftreten, wurde ein in der Literatur bisher noch nicht beschriebener Temperatureffekt in den aufgenommenen Bildern beobachtet.

Development of methods for the measurement of tissue elasticity using static and dynamic magnetic resonance elastography

Elasticity is an interesting tissue parameter in medicine because of its large range of values. In magnetic resonance imaging (MRI) it is possible to measure the mechanical response of an object after external excitation by phase sensitive measurement of the displacement. This allows the determination of elasticity. In this work the static and dynamic method of MR elastography (MRE) were developed and proved in experiments with agarose gel phantoms. For hard inclusions inside soft environment the static MRE allows the measurement of the corresponding elastic moduli ratio. Inside agarose gels the elastic modulus measured with dynamic MRE were in the range between $E = (9.6 \pm 0.1) \cdot 10^3 \text{Nm}^{-2}$ and $E = (133.9 \pm 3.5) \cdot 10^3 \text{Nm}^{-2}$. The dependency of the phase amplitude on the ramp up/down time of the bipolar gradients could be demonstrated for the first time. This effect has no influence on the determination of elasticity but causes an additional reduction of motion sensitivity at high frequencies. For example, for the used MR system and $f = 400 \text{Hz}$, the phase amplitude is already reduced by 19.2%. Experiments with ex vivo porcine muscles show that focused ultrasound lesions can be displayed using both methods of MRE. Radial shear waves generated by pulsed focused ultrasound near the focal spot were imaged. In this experiment a temperature effect, which is not described in the literature, was observed in the acquired images.

Für meine Eltern



Monochrom bleu (I.K.B. 75) (1960)
Yves Klein

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
2	Grundlagen	15
2.1	Elastizität	15
2.1.1	Statischer Fall - gedehnter Festkörper	15
2.1.2	Dynamischer Fall - Schallwellen im Festkörper	16
2.2	Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie	18
2.2.1	Makroskopische Magnetisierung und Resonanzanregung	18
2.2.2	Resonanzanregung und Datenakquisition	20
2.2.3	Relaxationszeiten und Bloch-Gleichungen	21
2.2.4	Ortskodierung	22
3	Material und Methoden	25
3.1	Statische MR-Elastographie	25
3.1.1	Grundprinzip	25
3.1.2	Erzeugung der Kompression	26
3.1.3	Bewegungskodierung mittels bipolarer Gradienten	27
3.1.4	STEAM-Sequenz	28
3.2	Dynamische MR-Elastographie	30
3.2.1	Aufnahme der Wellenbilder	30
3.2.2	Elektromagnetische Anregungseinheit	31
3.2.3	FLASH-Sequenz	33
3.2.4	Spinecho-Sequenz	35
3.3	Messfehler in den Verschiebungs- bzw. Wellenbildern	36

3.4	Agarose-Gel-Phantome	38
3.5	Hochfokussierter Ultraschall - HIFU	39
4	Ergebnisse	41
4.1	Statische MRE-Untersuchung von HIFU-Läsionen	41
4.2	Ergebnisse der dynamischen Methode der MRE	44
4.2.1	Implementierung der FLASH- und der Spinecho-Sequenz	44
4.2.2	Dreidimensionale Wellendarstellung mit der FLASH-Sequenz	46
4.2.3	Verwendung von trapezförmigen bipolaren Gradienten	48
4.2.4	Untersuchung homogener Agarose-Gel-Phantome	51
4.3	Vergleich zwischen statischer und dynamischer MRE	54
4.4	Lokale Bestimmung des Elastizitätsmoduls	56
4.5	Untersuchung einer HIFU-Läsion	61
4.6	Darstellung von HIFU-Scherwellen	63
5	Diskussion	69
5.1	Implementierung der beiden Methoden für die MRE	69
5.2	Validierung der dynamischen Methode der MRE	71
5.3	Auswirkungen der reziproken Anstiegsrate auf die dynamische MRE	74
5.4	Vergleich der beiden Methoden für die MRE	75
5.5	Fehlerbetrachtung und Messgenauigkeit	77
5.6	Potenzial der MRE innerhalb der HIFU-Therapie	78
6	Zusammenfassung und Ausblick	83
A	Wellendetektion mittels trapezförmiger Gradienten	87
B	Sequenzeinstellungen	91
	Literaturverzeichnis	93

Kapitel 1

Einleitung

Viele Krankheiten führen zu einer Veränderung der elastischen Eigenschaften des betroffenen Gewebes. Das Abtasten gefährdeter Körperregionen (Palpation) ermöglicht daher oft eine frühzeitige Diagnose von pathologischen Gewebeeränderungen. Diese Methode wird daher in der Onkologie zur Früherkennung von Mamma- oder Prostatatumoren schon lange eingesetzt. Durch Abtasten können jedoch nur qualitative Aussagen über die Elastizität gewonnen werden, deren Beurteilung subjektiv vom behandelten Arzt abhängt. Außerdem ist diese Untersuchungsmethode auf oberflächennahe Gewebe beschränkt.

Im Vergleich zu anderen Parametern, wie z.B. die T_1 -Relaxationszeit, die in der Magnetresonanz-Tomographie (MRT) für den Aufbau eines Gewebekontrasts sorgt, variiert das Elastizitätsmodul zwischen einzelnen Gewebearten jedoch über mehrere Größenordnungen (siehe Abbildung 1.1). In den letzten Jahren wurden daher Erweiterungen bestehender Bildgebungsverfahren entwickelt, die eine orts aufgelöste Messung der Elastizität erlauben. Diese basieren alle auf einer Messung der mechanischen Antwort des Gewebes auf eine äußere Anregung.

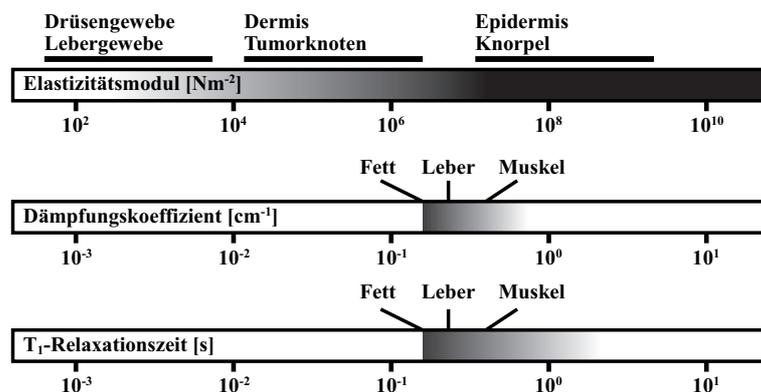


Abbildung 1.1: Vergleich verschiedener gewebespezifischer Größen (aus [Fun93, Sarv95]). Der Elastizitätsmodul ändert sich im Vergleich zur T_1 -Relaxationszeit um mehrere Größenordnungen. Daher sind in einer elastizitätssensitiven MR-Aufnahme erheblich größere Kontrastdifferenzen zu erwarten als in Standard-MRT-Aufnahmen.

So können z.B. mit Ultraschall-Dopplertechniken die internen Verschiebungen nach einer äußeren Kompression gemessen und daraus die Elastizität rekonstruiert werden [Oph91]. Ultraschall besitzt jedoch eine schlechte axiale Auflösung und ist meistens auf zweidimensionale Bildebenen beschränkt, was eine genaue Quantifizierung der Elastizität verhindert.

Dagegen erlaubt MRT eine dreidimensionale Bildgebung, die aufgrund des großen Weichteilkontrasts bereits eine wichtige Rolle für die medizinische Diagnostik spielt. In den meisten Fällen werden dabei aber nur die Amplitudenbilder der eigentlich komplexen Aufnahmedaten verwertet. Durch eine spezielle Schaltung der normalerweise für die Ortskodierung verwendeten Magnetfeldgradienten ist es jedoch möglich, Verschiebungen während der Aufnahme in der Phase der MR-Daten zu kodieren. Neben den üblichen Amplitudenbildern können so zusätzliche phasenkodierte Bilder der internen Verschiebung gewonnen und danach für eine Rekonstruktion der Elastizität verwendet werden.

Dieses Verfahren wird in der sogenannten Magnetresonanz-Elastographie (MRE) angewendet. Ausgehend von der Art der mechanischen Anregung, die die Verschiebungen im Objekt erzeugt, unterscheidet man zwei Methoden:

Bei der statischen MRE [Chen98, Stee00] werden direkt die internen Verschiebungen beim Übergang zwischen zwei statischen Kompressionszuständen gemessen. Die Elastizitätsinformation ergibt sich aus der räumliche Variation dieser Verschiebungen. Der Nachteil dieser Methode ist, dass sie nur relative Aussagen über die Elastizitätsverhältnisse in einem Untersuchungsobjekt erlaubt.

Dagegen werden bei der dynamischen MRE [Muth95, Muth96] mechanische Wellen in das Versuchsobjekt eingekoppelt und die auftretenden Schwingungsbewegungen mit synchron zur Wellenanregung oszillierenden Gradienten kodiert. In diesem Fall ist die lokale Wellengeschwindigkeit der eingekoppelten mechanischen Wellen direkt mit dem Elastizitätsmodul verknüpft. Aus den Bildern der eingekoppelten Welle wird daher die lokale Wellenlänge bestimmt. Dabei stellen vor allem nicht vermeidbare Wellenreflexionen und Beugungsmuster in den Wellenbildern große Probleme da.

Neben einer Vielzahl von Phantomexperimenten wurden bereits Elastizitätsmessungen an der Mamma [Sink00] und der Skelettmuskulatur [Dres01, Sack02] durchgeführt. Bei der dynamischen Untersuchung der Skelettmuskulatur konnten z.B. v-förmige Wellenmuster beobachtet werden, die mit dem Faseraufbau der Muskeln erklärt werden konnten. Anhand von Modellrechnungen könnte außerdem gezeigt werden, dass auch eine Einkopplung von mechanischen Wellen durch die Schädelkalotte für eine Elastizitätsmessung im Gehirn prinzipiell möglich ist [Braun01].

Für eine breite klinische Anwendung der MRE müssen jedoch sowohl die Aufbauten für die mechanische Anregung der Untersuchungsobjekte als auch die Rekonstruktionsalgorithmen für die Elastizitätsbestimmung aus den aufgenommenen Bewegungsbildern verbessert werden. Eine Verbesserung der Bildqualität könnte durch eine weitere Optimierung der verwendeten Bildgebungssequenzen erreicht werden und sollte damit die Güte der Elastizitätsbilder nach der Rekonstruktion steigern.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher versucht werden die beiden Methoden der MRE auf einem klinischen MR-Tomographen zu implementieren und dabei zu optimieren. Dabei sollte auch über die Möglichkeit einer Integration der MRE in die Therapie mit hochfo-

kussierten Ultraschall nachgedacht werden.

Im zweiten Kapitel werden die Grundlagen der Mechanik deformierbarer Körper dargestellt und insbesondere die Entstehung von mechanischen Wellen in Festkörpern erläutert. Außerdem werden die Grundlagen der MRT erklärt. Im dritten Kapitel folgt die Beschreibung der beiden Methoden der MRE. Es werden jeweils die Theorie, der entwickelte Aufbau zur Erzeugung der mechanischen Anregung sowie der verwendeten MR-Bildgebungssequenzen dargestellt. Zusätzlich wird das Grundprinzip der hochfokussierten Ultraschall-Therapie und die Entstehung der Scherwellen bei Pulsen der Beschallung erklärt. Im vierten Kapitel werden zuerst die Ergebnisse einer statischen MRE-Untersuchung von durch hochfokussierten Ultraschall hervorgerufenen Elastizitätsänderungen in Ex-vivo-Schweinemuskelgeweben vorgestellt. Es folgt die Beschreibung der Besonderheiten der implementierten Sequenzen sowie die dreidimensionale Messung einer mechanischen Welle in einem homogenen Phantom. Daran anschließend werden die Konsequenzen von nicht verschwindenden An-/Abstiegszeiten der bipolaren Gradienten für die dynamische MRE analysiert. Nach einer dynamischen MRE-Untersuchung von homogenen Phantomen mit unterschiedlicher Agarose-Gel-Konzentration folgt ein Vergleich von beiden Methoden der MRE sowie eine Beschreibung der Probleme bei der Entwicklung eines Rekonstruktionsalgorithmus für die dynamische MRE. Am Ende des Ergebnis-Kapitels wird mit beiden Methoden der MRE eine HIFU-Läsion in Ex-vivo-Schweinemuskelgewebe untersucht und die Scherwellen, die von gepulsten hochfokussierten Ultraschall erzeugt werden können, mit der dynamischen MRE aufgenommen. Nach der Diskussion der Ergebnisse im fünften Kapitel folgen am Ende die Zusammenfassung und ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen.

Kapitel 2

Grundlagen

Ziel der MRE ist eine Messung der Elastizität mit Methoden der MRT. In diesem Kapitel sollen daher kurz die grundlegenden Begriffe zur Beschreibung deformierbarer Körper und der MRT erörtert werden.

2.1 Elastizität

2.1.1 Statischer Fall - gedehnter Festkörper

Für die Definition der notwendigen Größen soll von einem isotropen Kreiszyylinder [Hän93] mit der Länge l und der Querschnittsfläche A ausgegangen werden, der an der einen Stirnseite festgehalten wird. An der anderen Stirnseite greife die Kraft \vec{F} an. Die Kraftkomponente F_n in Richtung der Flächennormalen von A bewirkt eine Vergrößerung der Zylinderlänge um Δl und eine Verkleinerung des Durchmessers um Δd . Dagegen wird durch die tangentielle Kraftkomponente F_t die Zylinderachse um den Scherungswinkel α geneigt.

Für die Beschreibung von deformierbaren, isotropen Körpern werden daraus die Normalspannung σ_n , die Tangential- bzw. Schubspannung σ_t , die Normaldehnung ε und die materialabhängige Poissonsche Zahl μ (siehe Tabelle 2.1) definiert:

$$\sigma_n = \frac{F_n}{A} \quad , \quad \varepsilon = \frac{\Delta l}{l} \quad , \quad \sigma_t = \frac{F_t}{A} \quad \text{und} \quad \frac{\Delta d}{d} = -\mu \frac{\Delta l}{l}. \quad (2.1)$$

Die Abhängigkeit der Dehnung von der Spannung durchläuft verschiedene Bereiche:

- Im unteren Spannungsbereich zeigt sich eine lineare Zunahme der Dehnung mit der Spannung (Proportionalitätsbereich).
- Nach dem Überschreiten der Proportionalitätsgrenze nimmt die Dehnung immer schneller zu. Der Körper ist bis in diesen Bereich elastisch, d.h. nach Abnahme der Spannung auf Null bleibt keine Dehnung erhalten.

Material	μ	E [10^{10}Nm^{-2}]	Φ [10^{10}Nm^{-2}]
Iridium	0,26	52,00	20,60
Stahl	0,28	19,13	7,85
Kupfer	0,35	11,77	3,92
Quarzglas	0,17	7,46	3,24
Eis bei -4°C	0,33	0,97	0,36
Epidermis/Knorpel	-	$\approx 10^{-1}$	-
Karzinome	-	$\approx 10^{-5}$	-
Drüsen-/Lebergewebe	-	$\approx 10^{-7}$	-

Tabelle 2.1: Poissonsche Zahl μ , Elastizitätsmodul E und Torsionsmodul Φ für einige Materialien [Hän93, Bran96] und biologische Gewebe [Fun93, Sarv95].

- Oberhalb der Elastizitätsgrenze geht diese elastische Eigenschaft verloren (mechanische Hysterese). Nach dem Einstellen der Spannung stellt sich die entsprechende Dehnung jedoch immer noch schlagartig ein (Plastizitätsbereich).
- Nach dem Plastizitätsbereich setzt das Fließen ein, d.h. der Körper benötigt nun eine gewisse Zeit bis die Dehnung ihren Endzustand erreicht.
- Bei zu großen Spannungen zerreißt der Körper schließlich.

Im Proportionalitätsbereich gilt das Hookesche Gesetz:

$$\sigma_n = E \cdot \varepsilon \quad \text{und} \quad \sigma_t = \Phi \cdot \alpha. \quad (2.2)$$

Die auftretende Proportionalitätskonstante E ist der Elastizitätsmodul und Φ der Torsions- oder Schubmodul ($[E] = [\Phi] = \text{Nm}^{-2}$). Beide Größen sind materialabhängig (siehe Tabelle 2.1).

Betrachtet man einen Punkt an der ursprünglichen Stelle x innerhalb des zylinderförmigen, isotropen Körpers, so wird dieser durch die Dehnung an die Stelle $x' = x + u(x)$ verschoben. Für die auftretende lokale Verschiebung gilt nach Gleichung 2.2:

$$u(x) = x \cdot \frac{\Delta l}{l} = x \cdot \varepsilon = \frac{x}{E} \cdot \sigma_n. \quad (2.3)$$

2.1.2 Dynamischer Fall - Schallwellen im Festkörper

Zur Erklärung der Entstehung von Schallwellen, soll von einem unendlich langer, isotroper Kreiszyylinder mit der Querschnittsfläche A , dem Elastizitätsmodul E und der Dichte ρ ausgegangen werden, der durch eine kurz einwirkende äußere Kraft F in Schwingung versetzt wird. Dies bedeutet, dass die Spannung innerhalb des Zylinders ortsabhängig ist. Ein Volumenelement ΔV , das im spannungsfreien Zustand die Position x_0 und die Länge Δx besitzt (siehe Abbildung 2.1a)), wird durch diese ortsabhängige Spannung an die Position $x_0 + \xi$ verschoben und um $\Delta \xi$ gestreckt (siehe Abbildung 2.1b)).

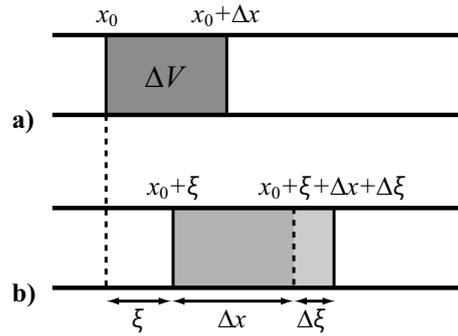


Abbildung 2.1: Veränderung der Lage und der Größe eines Volumenelements ΔV im spannungsfreien Zustand a) und bei Vorliegen einer Spannung b)

Für die Normaldehnung $\varepsilon(x)$ und die Normalspannung $\sigma_n(x)$ gilt nach den Gleichungen 2.1 und 2.2:

$$\varepsilon(x) = \frac{\partial \xi}{\partial x} \quad \text{und} \quad \sigma_n(x) = E \frac{\partial \xi}{\partial x}. \quad (2.4)$$

Damit ergibt sich für die Änderung der Normalspannung entlang eines Volumenelements $dV = Adx$:

$$d\sigma_n = d\left(E \frac{\partial \xi}{\partial x}\right) = E \frac{\partial^2 \xi}{\partial x^2} dx. \quad (2.5)$$

Die resultierende Kraftveränderung lässt sich auf zwei Arten schreiben:

$$dF = E d\sigma_n \quad \text{und} \quad dF = dm \frac{\partial^2 \xi}{\partial t^2} = \rho Adx \frac{\partial^2 \xi}{\partial t^2}. \quad (2.6)$$

Damit ergibt sich für die Auslenkung ξ des Volumenelements dV aus der Ruhelage x_0 die Wellengleichung:

$$0 = \frac{\partial^2 \xi}{\partial x^2} - \frac{\rho}{E} \frac{\partial^2 \xi}{\partial t^2} = \frac{\partial^2 \xi}{\partial x^2} - \frac{1}{v_{\text{ph},l}^2} \frac{\partial^2 \xi}{\partial t^2}. \quad (2.7)$$

Dabei bezeichnet

$$v_{\text{ph},l} = \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad (2.8)$$

die Phasen- bzw. Schallgeschwindigkeit der sich ausbreitenden longitudinalen Schallwelle.

Als Lösung der Gleichung 2.7 erhält man

$$\xi = \xi_0 \cdot \cos(kx_0 - \omega t + \varphi), \quad (2.9)$$

mit der Beziehung zwischen der Wellenzahl k und der Kreisfrequenz ω bzw. der Wellenlänge λ und der Frequenz f :

$$v_{\text{ph},l} = \frac{\omega}{k} = f \cdot \lambda. \quad (2.10)$$

Analog zu der oben beschriebenen Ausbreitung einer longitudinalen Schallwelle, können sich auch Verdrillungen in Form einer Torsionswelle (transversale Schallwelle) mit der transversalen Phasengeschwindigkeit $v_{\text{ph,t}} = \sqrt{\Phi/\rho}$ fortsetzen.

Gleichung 2.8 gilt eigentlich nur für stabförmige Körper mit gegenüber der Länge vernachlässigbarem Durchmesser. Für einen räumlich unendlich ausgedehnten Körper lautet der korrekte Ausdruck für die longitudinale Phasengeschwindigkeit:

$$v_{\text{ph,l}} = \sqrt{\frac{E(1-\mu)}{\rho(1+\mu)(1-2\mu)}}. \quad (2.11)$$

2.2 Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie

2.2.1 Makroskopische Magnetisierung und Resonanzanregung

Der Effekt der Kernspinresonanz (engl. Nuclear Magnetic Resonance, NMR) wurde 1946 unabhängig von Bloch und Purcell entdeckt, die dafür beide 1952 den Nobelpreis erhielten.

Alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Nukleonen weisen im Grundzustand einen Kernspin \vec{I} auf (Kerndrehimpuls) auf. Dieser Kernspin ist über das kernspezifische gyromagnetische Verhältnis γ und das Plancksche Wirkungsquantum $\hbar = 1,05 \cdot 10^{-34} \text{ Js}$ mit einem magnetischen Dipolmoment $\vec{\mu}$ verknüpft:

$$\vec{\mu} = \gamma \hbar \vec{I}. \quad (2.12)$$

Die Wechselwirkung zwischen einem solchen Kern mit einem äußeren Magnetfeld \vec{B}_0 kann durch den folgenden Hamiltonoperator beschrieben werden:

$$\mathcal{H} = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0. \quad (2.13)$$

Führt man nun ein Koordinatensystem ein, in dem das Magnetfeld in z -Richtung verläuft, d.h. $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)^t$, so vereinfacht sich der Hamiltonoperator zu:

$$\mathcal{H} = -\gamma \hbar I_z B_0. \quad (2.14)$$

Analog zu anderen Drehimpulsoperatoren ergeben sich als Lösung der Schrödingergleichung diskrete Energieniveaus (Zeemann-Aufspaltung):

$$E_m = -\gamma \hbar m B_0 \quad , \text{ mit } m = -I, \dots, I. \quad (2.15)$$

Die Spinquantenzahl I stammt aus der Betragsquantifizierung ($|\vec{I}| = \hbar \sqrt{I(I+1)}$) und die magnetische Quantenzahl m aus der Richtungsquantifizierung ($I_z = m\hbar$) [Reis97].

Bei einem Übergang zwischen zwei benachbarten Energieniveaus müssen folglich Photonen mit einer festen Frequenz ω_L absorbiert bzw. emittiert werden:

$$\omega_L = \gamma B_0. \quad (2.16)$$

Diese Frequenz wird Lamorfrequenz genannt.

Die Besetzung der Energieniveaus E_m erfolgt im thermischen Gleichgewicht nach der Boltzmann-Statistik, d.h. für die Anzahl der Spins N_m im Energieniveau E_m gilt (Boltzmann-Konstante: $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{J/K}$) [Morn95]:

$$\frac{N_{m-1}}{N_m} = \exp\left(-\frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T}\right). \quad (2.17)$$

Wegen ihrer Häufigkeit in biologischen Geweben werden für medizinische MR-Untersuchungen fast ausschließlich Protonen eingesetzt. Für diese beträgt das gyromagnetische Verhältnis $\gamma = 2\pi \cdot 42,577 \text{MHz/T}$.

Alle Experimente in dieser Arbeit wurden an einem MR-Tomographen mit einem statischen Magnetfeld von $B_0 = 1,5 \text{T}$ durchgeführt. Folglich betrug die dazugehörige Larmorfrequenz der Protonen $\omega_L = 2\pi \cdot 63,9 \text{MHz}$, was im Frequenzbereich von Radiowellen liegt.

Die Spinquantenzahl für Protonen beträgt $I = 1/2$. Die beiden dazugehörigen Energiezustände mit $m = -1/2$ und $m = +1/2$ entsprechen einer parallelen bzw. antiparallelen Ausrichtung der Spins zum Magnetfeld. Nach der Boltzmann-Statistik ist der energetisch günstigere Zustand mit der parallelen Ausrichtung der Spins stärker besetzt als der antiparallele Zustand. Obwohl bei Raumtemperatur der Unterschied in den Besetzungswahrscheinlichkeiten p_m nur etwa 10^{-6} ist, entsteht aufgrund der sehr großen Anzahl N der betrachteten Spins (ca. 10^{19} Protonen pro mm^3) eine makroskopisch beobachtbare Magnetisierung:

$$M_0 = N \cdot \sum_m p_m \gamma \hbar m. \quad (2.18)$$

Die große Anzahl der Spins erlaubt außerdem eine klassische Beschreibung der MR-Bildgebung: Statt den einzelnen Spins wird nur die makroskopische Magnetisierung

$$\vec{M} = \sum_{i=1}^n \frac{\vec{\mu}_i}{V}, \quad (2.19)$$

d.h. der gemittelte Erwartungswert der magnetischen Momente der Spins, betrachtet. Diese folgt der klassischen Elektrodynamik.

Kommt zu dem statischen \vec{B}_0 -Feld ein zeitabhängiges Feld hinzu, so lässt sich das zeitliche Verhalten der Magnetisierung $\vec{M}(t)$ in Abhängigkeit vom gesamten äußeren Magnetfeld $B(t)$ analog zu einem Kreisel im Schwerfeld mit folgender Bewegungsgleichung beschreiben [Abra61]:

$$\frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}(t) \times \vec{B}(t). \quad (2.20)$$

Falls $\vec{M}(t)$ und $\vec{B}(t)$ nicht parallel ausgerichtet sind, führt dies zu einer Präzession der makroskopischen Magnetisierung um das Magnetfeld mit der Larmorfrequenz ω_L (siehe Gleichung 2.16).

2.2.2 Resonanzanregung und Datenakquisition

Für eine Auslenkung der makroskopischen Magnetisierung aus der Gleichgewichtslage wird ein senkrecht zum statischen \vec{B}_0 -Feld zirkularpolarisiertes Hochfrequenzfeld \vec{B}_1 (HF-Feld) mit der Frequenz ω_{HF} verwendet:

$$\vec{B}_1(t) = \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_{\text{HF}}t) \\ B_1 \sin(\omega_{\text{HF}}t) \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (2.21)$$

Im resultierenden Gesamtfeld $\vec{B}(t) = \vec{B}_0 + \vec{B}_1(t)$ ergibt sich aus der Gleichung 2.20 die folgende Bewegungsgleichung [Slic89]:

$$\frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}(t) \times \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_{\text{HF}}t) \\ B_1 \sin(\omega_{\text{HF}}t) \\ B_0 \end{pmatrix}. \quad (2.22)$$

Durch eine Koordinatentransformation vom ortsfesten Laborsystem in das mit der Frequenz ω_{HF} rotierende Koordinatensystem $(x', y', z' = z)$, in dem die x' -Achse mit der Richtung des Hochfrequenzfelds übereinstimmt, vereinfacht sich diese Gleichung zu [Haac99]:

$$\frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}(t) \times \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 - \frac{\omega_{\text{HF}}}{\gamma} \end{pmatrix}. \quad (2.23)$$

Die makroskopische Magnetisierung $\vec{M}(t)$ präzediert im rotierenden Koordinatensystem also um ein effektives Magnetfeld, dessen z' -Komponente zeitlich konstant ist. Ist nun die Resonanzbedingung

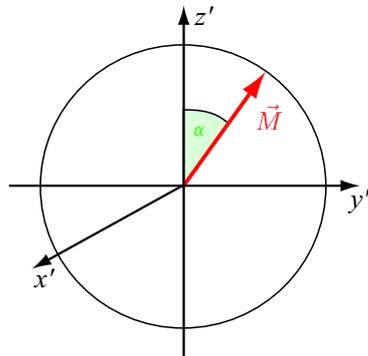
$$\omega_{\text{HF}} = \gamma \cdot B_0 = \omega_{\text{L}} \quad (2.24)$$

erfüllt, so erfolgt diese Präzessionsbewegung der makroskopischen Magnetisierung $\vec{M}(t)$ nur noch um die x' -Achse des rotierenden Koordinatensystems, d.h. um die Richtung des eingestrahlten Hochfrequenzfelds (siehe Abbildung 2.2a)). Im ortsfesten Laborsystem ergibt sich daraus eine Spiralbahn der makroskopischen Magnetisierung $\vec{M}(t)$ auf einer Kugeloberfläche (siehe Abbildung 2.2b)). Der Winkel α zwischen der makroskopischen Magnetisierung \vec{M} und der $z' = z$ -Achse ändert sich also mit der Einstrahldauer t des Hochfrequenzfelds:

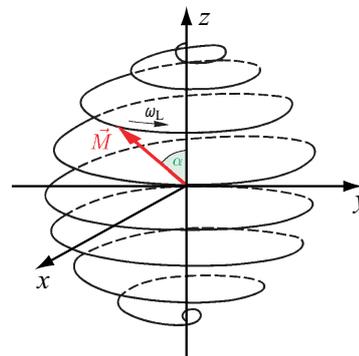
$$\alpha(t) = \gamma \int_0^t B_1(t') dt'. \quad (2.25)$$

Auf diese Weise lassen sich durch Hochfrequenzfelder definierter Amplitude B_1 und Dauer t beliebige Auslenkungen der Magnetisierung um beliebige sogenannte Flipwinkel α erzeugen. Ein 90° - bzw. $\pi/2$ -Puls klappt z.B. die Magnetisierung vollständig in die xy -Ebene. Bei kleineren Flipwinkeln bleibt dagegen ein Teil der Magnetisierung in der z -Richtung erhalten.

Nach einem solchen HF-Puls lässt sich die makroskopische Magnetisierung \vec{M} in eine Komponente M_z in Richtung des \vec{B}_0 -Feldes (Longitudinal-Magnetisierung) und eine Komponente M_{xy} senkrecht zum \vec{B}_0 -Feld (Quer- bzw. Transversal-Magnetisierung) aufteilen.

Rotierendes Koordinatensystem


a)

Laborsystem


b)

Abbildung 2.2: Prinzip der HF-Anregung: a) Im rotierenden Koordinatensystem (x', y', z') entspricht dem HF-Puls ein konstantes Magnetfeld in x' -Richtung, um das die Magnetisierung während der Einstrahlung des Pulses rotiert und damit den Winkel α zur der $z' = z$ -Achse erhöht. b) Im Laborsystem entspricht dies einer Bewegung der Magnetisierung auf einer Schraubenlinie auf einer Kugeloberfläche.

Da \vec{M} außerdem wieder mit der Larmorfrequenz ω_L um das statische \vec{B}_0 -Feld präzediert, erzeugt die Transversal-Magnetisierung M_{xy} in zwei senkrecht zum \vec{B}_0 -Feld platzierten Empfangsspulen zwei Induktionssignale $S_i(t)$ [Morn95]. Zusammen ergeben diese beiden Signale das komplexe MR-Signal, von dem in den meisten Fällen die Amplitude $\sqrt{S_1^2 + S_2^2}$ und die Phase $\tan(S_1/S_2)$ angegeben wird.

2.2.3 Relaxationszeiten und Bloch-Gleichungen

Nach der Bewegungsgleichung 2.20 müsste die makroskopische Magnetisierung \vec{M} nach einem HF-Puls unendlich lange mit dem Flipwinkel α um das statische \vec{B}_0 -Feld rotieren. Die ständige Wechselwirkung der Protonenspins untereinander und mit ihrer Umgebung führt jedoch zu zwei unterschiedlichen Effekten:

1. Die Longitudinal-Magnetisierung bewegt sich nach einiger Zeit wieder in den ursprünglichen longitudinalen Gleichgewichtszustand M_0 (siehe Gleichung 2.18) zurück. Die Ursache hierfür liegt in einem Energieaustausch zwischen den Kernspins und der Umgebung, der zu einem Angleichen der Besetzung der Energieniveaus an die Umgebungstemperatur führt. Den Energieaustausch ermöglichen durch die Umgebung (Gitter) erzeugte fluktuierende Magnetfelder am Ort eines jeden Kernspins, die Frequenzkomponenten im Bereich der Larmorfrequenz ω_L besitzen.
2. Die z -Komponente der fluktuierenden Felder führt außerdem nach der Gleichung 2.16 zu einer räumlichen Variation der Präzessionsfrequenzen der einzelnen Kernspins. Dadurch geht die anfängliche Phasenkohärenz der Kernspins mit der Zeit verloren (Dephasierung). Die Spinpakete fächern sich in der transversalen Ebene immer weiter auf, was ein Verschwinden der Transversalmagnetisierung zur Folge hat.

Beide Effekte verkleinern die Transversalmagnetisierung und damit das MR-Signal, was als Relaxation bezeichnet wird. Sie wurden erstmals von F. Bloch phänomenologisch durch die folgende Erweiterung der Bewegungsgleichung 2.20 berücksichtigt [Blo46]:

$$\begin{aligned}\frac{dM_x(t)}{dt} &= \gamma \cdot (\vec{M}(t) \times \vec{B}(t))_x - \frac{M_x(t)}{T_2} \\ \frac{dM_y(t)}{dt} &= \gamma \cdot (\vec{M}(t) \times \vec{B}(t))_y - \frac{M_y(t)}{T_2} \\ \frac{dM_z(t)}{dt} &= \gamma \cdot (\vec{M}(t) \times \vec{B}(t))_z - \frac{M_0 - M_z(t)}{T_1}\end{aligned}\tag{2.26}$$

Bei einer Grundfeldstärke von $B_0 = 1,5\text{T}$ liegen die Relaxationszeiten im menschlichem Gewebe im Bereich von $250\text{ms} \leq T_1 \leq 1000\text{ms}$ und $40\text{ms} \leq T_2 \leq 100\text{ms}$. Die Erweiterungen der Bewegungsgleichung führt dazu, dass sich die Longitudinalmagnetisierung M_z exponentiell der Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 nähert:

$$M_z(t) = M_0 - (M_0 - M_z^0) \cdot e^{-t/T_1}\tag{2.27}$$

und der Betrag der Transversalmagnetisierung exponentiell zerfällt:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}^0 \cdot e^{-t/T_2}.\tag{2.28}$$

Die Gleichung 2.28 gilt streng genommen nur für ein perfekt homogenes B_0 -Feld. Technisch bedingte räumliche Feldinhomogenitäten ΔB_0 des statischen B_0 -Felds bewirkt einen schnelleren Zerfall der transversalen Magnetisierung mit der sogenannten T_2^* -Zeit, für die näherungsweise gilt:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \cdot \Delta B_0.\tag{2.29}$$

Die gewebespezifischen Relaxationszeiten führen zu einem unterschiedlich starken Abfall der transversalen Magnetisierung und damit des aufgenommenen MR-Signals nach einer HF-Anregung. Abhängig von der Relaxationszeit, die den Gewebekontrast hervorruft, spricht man von einer T_1 - oder T_2 -Wichtung der MR-Bilder.

2.2.4 Ortskodierung

Für die Aufnahme eines Schnittbildes müssen die MR-Signale noch räumlich zugeordnet werden. Die Methoden, um das Signal örtlich zu kodieren und so ein Bild punktweise aufzubauen, wurde 1973 von Paul Lauterburg an der State University of New York at Stony Brook beschrieben, der dafür 2003 zusammen mit Peter Mansfield den Nobelpreis erhielt. Die Frequenz- bzw. Phasenkodierung für die Bildgebung wurde bereits 1975 von Ernst vorgestellt.

Für die Ortskodierung verwendet man in der MRT drei zusätzliche Gradientenfelder, die eine örtliche Variation des statischen B_0 -Feldes in z -Richtung hervorrufen, d.h. das resultierende Magnetfeld $\vec{B}(\vec{r})$ lautet:

$$\vec{B}(\vec{r}) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r} \end{pmatrix}.\tag{2.30}$$

Für die Erzeugung der Gradientenfelder dienen drei Gradientenspulen, die sich unabhängig voneinander ansteuern lassen. Die Gradienten liegen typischerweise bei einer Größenordnung zwischen 20mT/m und 40mT/m.

Durch das ortsabhängige Magnetfeld $\vec{B}(\vec{r})$ wird die auch Lamorfrequenz nach der Gleichung 2.16 ortsabhängig. Diese Tatsache nutzt man in der MR-Tomographie folgendermaßen aus:

- **Schichtselektion:**

Durch die Schaltung eines Gradienten, z.B. in z -Richtung, während eines HF-Pulses wird erreicht, dass die Resonanzbedingung (Gleichung 2.24) nur innerhalb einer ausgewählten Schicht senkrecht zur Richtung des Gradientenfelds erfüllt ist:

$$\omega_{\text{HF}} = \omega_{\text{L}}(z) = \gamma \cdot (B_0 + G_z \cdot z). \quad (2.31)$$

Es erfolgt also eine schichtselektive Anregung, wobei die Lage der Schicht über die Frequenz ω_{HF} des HF-Pulses bestimmt werden kann. Durch die Wahl der Frequenzbandbreite $\Delta\omega_{\text{HF}}$ kann zusätzlich die Schichtdicke Δz in Abhängigkeit von der Stärke des Schichtselektionsgradienten G_z eingestellt werden:

$$\Delta z = \frac{\Delta\omega_{\text{HF}}}{\gamma \cdot G_z}. \quad (2.32)$$

Um eine möglichst rechteckiges Schichtprofil zu erreichen, werden HF-Pulse mit einem rechteckförmigen Frequenzspektrum verwendet, was zeitlich gesehen einer Sinc-Funktion entspricht.

- **Frequenzkodierung:**

Nach der schichtselektiven Anregung muss das MR-Signal nun innerhalb der Schicht orts aufgelöst werden. Für eine der beiden verbleibenden Dimensionen verwendet man dazu die sogenannte Frequenzkodierung.

Dabei wird während der Signalaufnahme ein Gradient parallel zur angeregten Schicht geschaltet, der als Frequenzkodier- oder Auslese-Gradient bezeichnet wird. Erfolgte die Schichtselektion wie oben in z -Richtung, kann dies z.B. der Gradient G_x sein. Während der Auslese rotiert nun die transversale Magnetisierung mit einer ortsabhängigen Lamorfrequenz $\omega_{\text{L}}(x) = \gamma(B_0 + G_x x)$ und das gemessene Signal kann folgendermaßen beschrieben werden:

$$S(t) \propto \iint M_{xy}(x, y) \cdot e^{ik_x(t)x} dx dy \quad \text{mit} \quad k_x(t) := \gamma G_x t. \quad (2.33)$$

D.h. das Frequenzspektrum des Signals entspricht der räumlichen Verteilung der Spins entlang der x -Achse. Damit kann durch eine inverse Fouriertransformation aus diesem Signal die auf die x -Achse projizierte Verteilung der transversalen Magnetisierung berechnet werden.

Da aus technischen Gründen das Signal in N Abtastschritten der Dauer Δt aufgenommen wird, gilt für die erreichbare Ortsauflösung in Frequenzkodierichtung:

$$\Delta x = \frac{2\pi}{\gamma G_x N \Delta t}. \quad (2.34)$$

- **Phasenkodierung**

Um nun das Signal noch in der letzten verbliebenen Raumrichtung-im Beispiel y - zu kodieren, verwendet man die sogenannte Phasenkodierung. Dabei wird vor dem Auslese-Gradient der sogenannter Phasenkodiergradient G_y für die Dauer τ_p geschaltet. Da die Lamorfrequenz dadurch wieder ortsabhängig wird, weist die transversale Magnetisierung nach dem Gradienten eine zusätzliche ortsabhängige Phase $\Delta\Phi(y)$ auf:

$$\Delta\Phi(y) = \gamma G_y \tau_p y =: k_y(G_y) y. \quad (2.35)$$

Die Phasen- und die Frequenzkodierung zusammen ergeben nun folgendes Signal:

$$S(k_x, k_y) \propto \iint M_{xy}(x, y) \cdot e^{ik_x(t)x} \cdot e^{ik_y(G_y)y} dx dy. \quad (2.36)$$

Das Signal ist also die zweidimensionale Fouriertransformation der transversalen Magnetisierung M_{xy} in der angeregten Schicht. Während der Auslese werden die unterschiedlichen k_x -Werte automatisch durchlaufen. Der k_y -Werte ist dabei aber immer konstant. Für die Aufnahme der unterschiedlichen k_y -Werte wird die HF-Anregung und die Auslese N -mal wiederholt und dabei k_y über die Stärke des Phasenkodiergradienten G_y in ΔG_y -Schritten variiert. Das Ergebnis ist eine $N \times N$ -große Signalmatrix im \vec{k} -Raum, aus der durch Fouriertransformation das gewünschte $N \times N$ -große Bild der transversalen Magnetisierung in der Anregungsschicht bestimmt wird.

Die Ortsauflösung der Phasenkodierung ergibt sich analog zur Gleichung 2.37:

$$\Delta y = \frac{2\pi}{\gamma \Delta G_y N \tau_p}. \quad (2.37)$$

Bei der beschriebenen Signalauslese mit Frequenz- und Phasenkodierung der \vec{k} -Raum zeilenweise durchlaufen, d.h. pro Anregung werden jeweils die Signale entlang einer $k_y = \text{const.}$ -Line aufgenommen. Obwohl auch andere Abtastungsmuster des \vec{k} -Raums (z.B. Spiralen, Radialen oder Propeller) bekannt sind, wird die sogenannte kartesische Abtastung in der MRT am häufigsten benutzt.

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Statische MR-Elastographie

3.1.1 Grundprinzip

Nach der Gleichung 2.3 ist die Verschiebung innerhalb eines komprimierten Objekts über die Schubspannung mit dem Elastizitätsmodul korreliert. Dieser Zusammenhang wird bei der statischen Methode der MRE ausgenutzt [Chen98, Stee00].

Dem späteren Versuchsaufbau folgend, soll die Vorgehensweise anhand eines Blocks erklärt werden, der von oben komprimiert wird und unten fest aufliegt (siehe Abbildung 3.1). Der Block bestehe aus zwei verbundenen Keilen mit unterschiedlicher Elastizität. Der Elastizitätsmodul des dunkelgrauen Keils E_2 sei doppelt so groß wie der Elastizitätsmodul E_1 im hellgrauen Keil, d.h. $E_2 = 2E_1$. Wird dieser Block nun von oben komprimiert, so

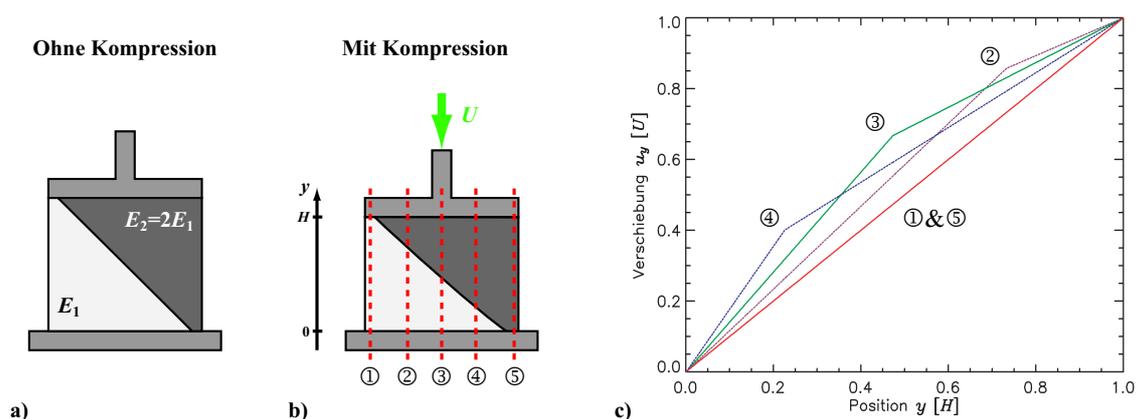


Abbildung 3.1: Prinzip der statischen MRE: Ein Block bestehend aus zwei Keilen mit unterschiedlicher Elastizität a) wird von oben komprimiert b). Unter der Annahme, dass der Elastizitätsmodul im dunkelgrauen Keil E_2 doppelt so groß ist wie im hellgrauen Keil E_1 kommt es zu einer unterschiedlich starken Zunahme der hervorgerufenen internen Verschiebung entlang vertikaler Linien von unten nach oben (y -Richtung) c).

folgt nach der Gleichung 2.3 für die ersten Ableitungen der internen Verschiebung bzw. für die sogenannte Deformation ε_{yy} :

$$\varepsilon_{yy,2} := \frac{\partial u_{y,2}}{\partial y} = \frac{\sigma}{E_2} = \frac{\sigma}{2E_1} = \frac{1}{2} \frac{\partial u_{y,1}}{\partial y} =: \frac{1}{2} \varepsilon_{yy,1}. \quad (3.1)$$

Das Verhältnis zwischen den beiden Deformationen ist also reziprok zum Verhältnis der entsprechenden Elastizitätsmodulen. Die Bestimmung der ersten Ableitung der Verschiebung liefert somit einen einfachen Elastizitätskontrast [Bish00, Scia02], der jedoch keine Quantifizierung der Elastizität erlaubt.

Im späteren Aufbau wird das gesamte Versuchsobjekt immer um eine feste Verschiebung U komprimiert. Eine direkte Bestimmung des Elastizitätsverhältnisses über die Deformation ist daher nur zwischen Gebieten möglich, die übereinander liegen. Vergleicht man dagegen die Änderungen der internen Verschiebung entlang unterschiedlicher vertikaler Schnitte (siehe Abbildung 3.1c), so ist zu erkennen, dass diese trotz gleichen Elastizitätswertes unterschiedlich sein kann. Außerdem besitzt die Deformation in Abbildung 3.1 z.B. im vertikalen Schnitt ① den gleichen Wert wie im Schnitt ⑤, obwohl sich die Elastizitätsmodule um den Faktor 2 unterscheiden. Eine Aussage über das Verhältnis zwischen den Elastizitäten aus nebeneinander liegenden Gebieten ist also nicht möglich.

Um aus gemessenen Deformationswerten eine Aussage über die Elastizität in einzelnen Bildbereichen treffen zu können, ist das oben diskutierte eindimensionale Modell wohl eher unzureichend. Eine dreidimensionale Betrachtung liefert für eine runde Verhärtung mit dem Elastizitätsmodul E_1 in einer Umgebung mit E_2 den folgenden Zusammenhang zwischen den Deformationswerten $\varepsilon_{yy,1}$ bzw. $\varepsilon_{yy,2}$ [Plew00]:

$$\frac{\varepsilon_{yy,1}}{\varepsilon_{yy,2}} = \frac{1 - 2\mu}{\frac{E_1}{E_2} + (1 - 2\mu)} + \frac{2}{1 + \frac{E_1}{E_2}(3 - 4\mu)}. \quad (3.2)$$

Dabei ist μ die Poissonsche Zahl im Objekt. Unter der Annahme einer homogenen Struktur, d.h. $\mu = 0,5$ folgt daraus:

$$\frac{E_1}{E_2} = \frac{2\varepsilon_{yy,2}}{\varepsilon_{yy,1}} - 1 = \frac{2}{1 + \frac{\varepsilon_{yy,1} - \varepsilon_{yy,2}}{\varepsilon_{yy,2}}} - 1. \quad (3.3)$$

3.1.2 Erzeugung der Kompression

Die beiden Kompressionszustände für die statische Methode der MRE werden mit einem Druckluftkolben erzeugt (siehe Abbildung 3.2). Der Kolben ist doppelt beaufschlagt, d.h. auf beiden Seiten des Stempels liegt Druckluft an. Der Stempel ist so konstruiert, dass die Wirkfläche für beide Drücke im Verhältnis 2:1 stehen. Es reicht daher ein Ventil, das die Druckluft auf einer Seite des Stempels reguliert, um den Stempel aktiv in beide Richtungen zu verfahren. In diesem Aufbau wird ein Magnetventil verwendet, das sich innerhalb der HF-Kabine in ausreichender Entfernung zum MR-Tomographen befindet, um eine gegenseitige Beeinflussung zu vermeiden. Die Steuerung des Magnetventils und damit der Kolbenbewegung übernimmt ein Computer, der außerhalb der HF-Kabine im Bedienungsraum steht und mit Hilfe des Osc0-Signals von der auf dem Tomographen ablaufenden Sequenz getriggert wird.

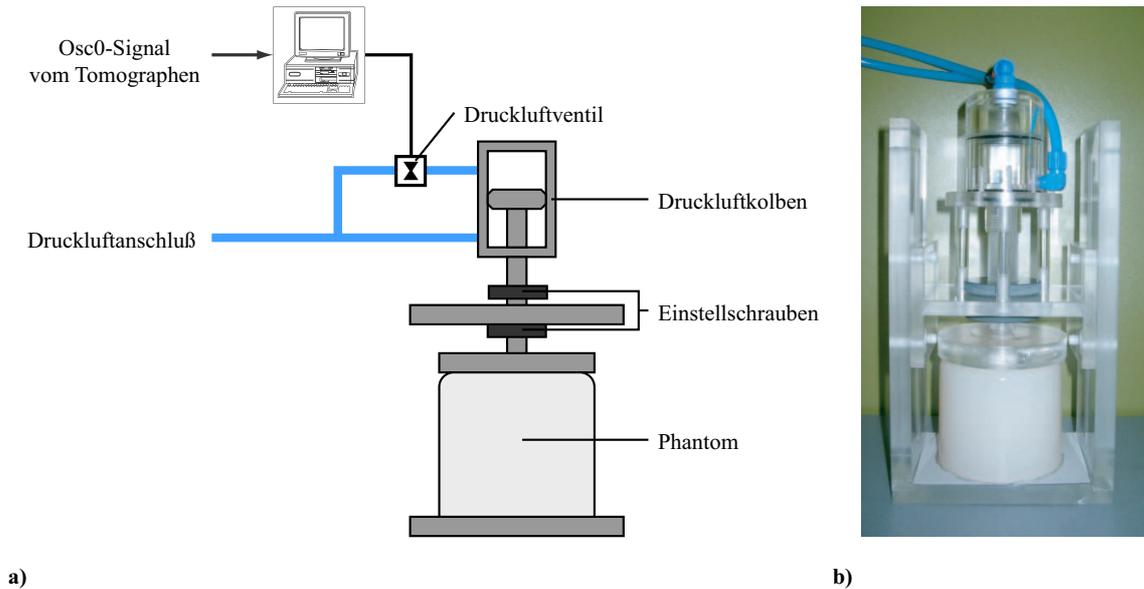


Abbildung 3.2: Aufbau zur Erzeugung der Kompression für die statische Methode der MRE: a) Schematische Darstellung und b) Photographie des Druckluftkolbens mit Phantomhalterung.

Die Kolbenbewegung wird direkt auf die Oberseite des Untersuchungsobjekts übertragen. Eine spezielle Halterung erlaubt dabei zum einen die Fixierung des Objekts und zum anderen die Einstellung der Größe der Kolbenbewegung bzw. der angelegten Kompression. Der gesamte Aufbau besteht aus MR-tauglichem Plexiglas und kann direkt in der Standard-Kopfspule des MR-Tomographen platziert werden.

3.1.3 Bewegungskodierung mittels bipolarer Gradienten

Eine einfache Methode für die Messung von Bewegungen in der MRT bieten die Gradienten \vec{G} , die standardmäßig für die Ortskodierung verwendet werden. Abhängig von ihrem Aufenthaltsort \vec{r} erfahren die Spins ein unterschiedliches Gesamtmagnetfeld $B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r}$ und besitzen somit eine ortsabhängige Rotationsfrequenz $\omega(\vec{r}) = \gamma (B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r}) = \omega_0 + \gamma \vec{G} \cdot \vec{r}$. Für eine Bewegungsmessung wird nun ein bipolarer Gradient \vec{G}_b geschaltet (siehe Abbildung 3.3), d.h. zwei aufeinanderfolgende Gradienten mit gleicher Dauer δ aber invertierter Amplitude G_b . Spins, die ihre Position über die gesamte Dauer des bipolaren Gradienten nicht verändern (①), werden von diesem nicht beeinflusst, da die Phasenänderung aufgrund des ersten Gradienten durch den zweiten genau rephasiert wird. Dagegen weisen Spins, die zwischen den beiden Gradienten ihre Position von \vec{r}_1 nach \vec{r}_2 ändern (②), am Ende eine Phasenverschiebung auf:

$$\Phi_b(\vec{u}) = \gamma \delta \vec{G}_b \cdot (\vec{r}_2 - \vec{r}_1) = \gamma \delta \vec{G}_b \cdot \vec{u}. \quad (3.4)$$

Somit wird durch Schaltung eines bipolaren Gradienten die Bewegung der Spins in einer zusätzlichen Phase akkumuliert, die direkt proportional zur Größe der Verschiebung zwischen den beiden Gradientenhälften ist. Beide Methoden der MRE arbeiten nach diesem Prinzip.

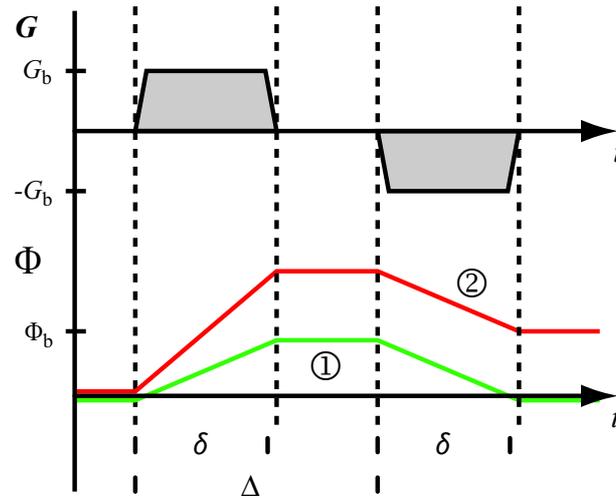


Abbildung 3.3: Zeitliche Abfolge eines bipolaren Gradienten G_b und dessen Einfluss auf die Phase Φ_b eines ruhenden (①) und eines bewegten Spins (②).

Neben der MRE wird die Bewegungssensitivität von bipolaren Gradienten auch für andere Verfahren eingesetzt, wie z.B. die Messung der Flussgeschwindigkeit in Blutgefäßen oder der Diffusion innerhalb von Geweben. Bei der Diffusionsmessung nutzt man aus, dass die Phasenverteilung der Spins nach einem bipolaren Gradienten mit Zunahme der chaotischen Bewegung sich immer mehr verbreitert. Die aufsummierte Magnetisierungsamplitude wird also immer kleiner und damit auch die Signalintensität im Amplitudenbild. Die genaue Analyse des Problems [Lebi95] ergibt für die Magnetisierungsamplitude A nach einem bipolaren Gradienten (siehe Abbildung 3.3) die folgende Abhängigkeit von der Diffusionskonstanten D :

$$\ln(A) = -\gamma^2 G_b^2 \delta^2 \left[\Delta - \frac{1}{3} \delta \right] \cdot D =: -b \cdot D. \quad (3.5)$$

Bei einer MR-Diffusionsmessung werden daher mehrere Amplitudenbilder mit unterschiedlichen Werten des sogenannten b -Faktors aufgenommen und dann punktweise die Diffusionskonstante nach der Gleichung 3.5 bestimmt.

Für die MRE ist wichtig, dass die Verwendung von bipolaren Gradienten immer auch eine Diffusionsgewichtung bedeutet, die zu einer Abnahme des Signals in den Amplitudenbildern und damit des SNR führt.

3.1.4 STEAM-Sequenz

Für die Messung der Bewegung zwischen den beiden Kompressionszuständen muss der bipolare Gradient nun folgendermaßen in eine bildgebende Sequenz eingebaut werden: Nach einer globalen Anregung wird im ersten statischen Kompressionszustand A die erste Hälfte des bipolaren Gradienten geschaltet. Daraufhin erfolgt das Umschalten zwischen den beiden Kompressionszuständen, d.h. die Kolbenbewegung. Nach Erreichen des statischen Kompressionszustand B wird dann die Schaltung der zweiten Hälfte des bipolaren Gradienten und die Auslese mit Ortskodierung vorgenommen.

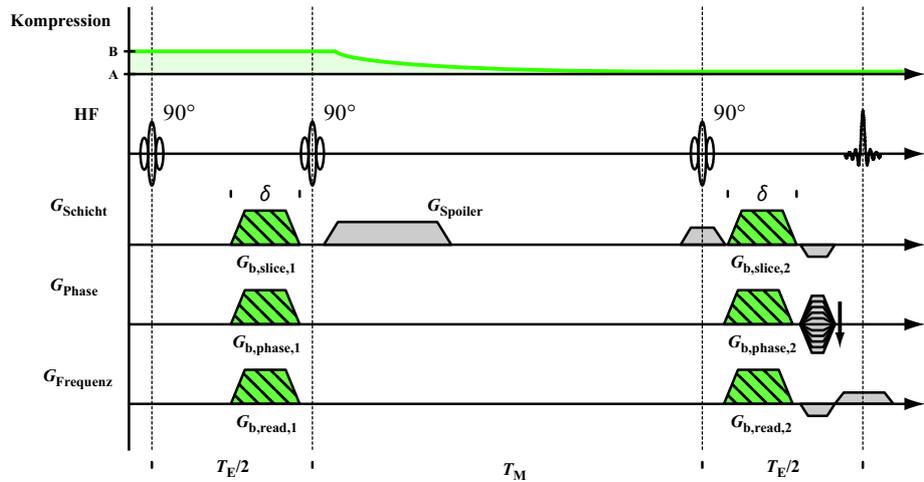


Abbildung 3.4: Schema einer STEAM-Sequenz für die statische MRE: Der Übergang zwischen den statischen Kompressionszuständen erfolgt während der Mixing-Time T_M , wenn nur longitudinale Magnetisierung vorliegt. Die beiden Hälften des bipolaren Gradienten werden direkt vor dem zweiten bzw. nach dem dritten 90° -Puls geschaltet. Die gesamte Ortskodierung erfolgt ab dem dritten 90° -Puls.

Das Hauptproblem bei der Wahl eines geeigneten Sequenztyps ist die notwendige Zeit für den Übergang zwischen den beiden statischen Kompressionszuständen. Die Kompression bzw. Dekomprimierung von außen induziert im Versuchsobjekt eine Dichtewelle, die zusammen mit an den Rändern reflektierten Wellen ein komplexes Bewegungsverhalten der Probe ergeben. In weichen Geweben liegt die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Dichtewellen typischerweise zwischen 1 und 20m/s [Chen98]. Bei Objektgrößen von ungefähr 10cm ergibt sich daraus eine Zeit von mehreren 10ms, die eine Welle zum einmaligen Durchqueren der Probe benötigt. Der Zeitraum zwischen Kolbenbewegung und dem Erreichen eines Kompressionszustands, der tatsächlich statisch ist, beträgt daher sicherlich mehr als 100ms. Da in Standard-MR-Sequenzen das Signal meist mit T_2 zerfällt, würde bei typischen T_2 -Zeiten von 40 bis 100ms in biologischen Geweben ein merklicher Anteil des Signals in dieser Zeit verloren gehen.

Eine Möglichkeit zum Vermeiden dieses Problems bietet die Verwendung einer stimulierten Echosequenz (stimulated echo acquisition mode - STEAM) [Hahn50]. Diese besteht im Wesentlichen aus drei 90° -Pulsen (siehe Abbildung 3.4): Der erste 90° -Puls dient der Anregung, d.h. die longitudinale Magnetisierung wird in die transversale Ebene gebracht. Nach der ersten Hälfte der Spinechozeit T_E klappt der zweite 90° -Puls die Magnetisierung in die longitudinale Richtung zurück und ein Spoilergradient G_{Spoiler} dephasiert die danach noch vorhandenen Quermagnetisierungsanteile. Bis zum dritten 90° -Puls, d.h. während der sogenannten Mixing-Time T_M , verbleibt die ursprünglich angeregte Magnetisierung in der longitudinalen Ausrichtung. Die Information zur Phase der einzelnen Spinanteile vor dem zweiten 90° -Puls ist dabei in der Amplitude gespeichert. Der dritte 90° -Puls klappt nun die Magnetisierung wieder in die Transversalebene. Nach der zweiten Hälfte der Spinechozeit T_E entsteht nun ein sogenanntes stimuliertes Echo, das ausgelesen wird. Eine wesentliche Besonderheit eines stimulierten Echos ist, dass im Gegensatz zu Spin- oder Gradientenechos, die einzelnen Magnetisierungsanteile nicht zum Zeitpunkt des Echos zusammenfallen, sondern einen Kreis bilden [Vlaa96], der durch den Ursprung

des Koordinatensystems geht und um 180° gegenüber der Anregung phasenverschoben ist. Die Gesamtmagnetisierung eines stimulierten Echos beträgt daher nur die Hälfte der Magnetisierung direkt nach dem Anregungspuls und die Phase ist invertiert.

Für die statische MRE ist wichtig, dass die Magnetisierung während der Mixing-Time T_M longitudinal ist und daher mit der longitudinalen T_1 -Zeit relaxiert. Typische T_1 -Zeiten in biologischen Geweben betragen etwa 200 bis 800ms. Es ist daher möglich, den zeitaufwendigen Übergang zwischen den statischen Kompressionszuständen während T_M durchzuführen, ohne gleichzeitig einen merklichen Signalverlust in Kauf nehmen zu müssen.

Die bipolaren Gradienten für die Bewegungskodierung G_b werden vor und nach der Mixing-Time T_M in die STEAM-Sequenz eingebaut (siehe Abbildung 3.4). Die Schaltung des Druckluftventils für die Kolbensteuerung erfolgt direkt nach dem zweiten 90° -Puls, sodass bei ausreichendem T_M vor dem dritten 90° -Puls der Übergang zwischen den beiden statischen Kompressionszuständen B und A abgeschlossen ist. Die gesamte Ortskodierung, d.h. die Schichtselektion, Phasen- und Frequenzkodierung, findet im Kompressionszustand A statt, d.h. die beiden ersten 90° -Pulse sind global. Im Prinzip könnte nach der Auslese wieder zwischen den beiden Kompressionszuständen gewechselt werden. Um jedoch Gradienteneffekte, die nicht von der Kolbenbewegung herrühren, korrigieren zu können, wird im Kompressionszustand A die gesamte Sequenz ohne Kolbenbewegung wiederholt und erst danach der Kolben verfahren. Das so gewonnene Phasenreferenzbild wird von dem Phasenbild mit Kolbenbewegung subtrahiert. Das Ergebnis ist das gewünschte Phasenbild, in dem die lokale Verschiebung aufgrund des Übergangs zwischen den Kompressionszuständen nach der Gleichung 3.4 kodiert ist.

3.2 Dynamische MR-Elastographie

3.2.1 Aufnahme der Wellenbilder

Im Gegensatz zur statischen Methode der MR-Elastographie, wird bei der dynamischen Methode eine Schwingung mit vorgegebener Frequenz erzeugt, deren Wellenlänge nach den Gleichungen 2.8 und 2.10 direkt mit der lokalen Elastizität korreliert [Muth95, Muth96, Kru00]:

$$E = \rho \cdot \frac{\omega^2}{k^2} = \rho \cdot f^2 \cdot \lambda^2. \quad (3.6)$$

Wird von Außen eine harmonische Schwingung in einem Versuchsobjekt erzeugt, so vollziehen die Kernspins nach der Gleichung 2.9 eine einfache harmonische Schwingung um die Position \vec{r}_0 :

$$\vec{r}(t) = \vec{r}_0 + \vec{\xi}_0 \cdot \cos(\vec{k} \cdot \vec{r}_0 - \omega t + \varphi). \quad (3.7)$$

Dabei bezeichnen $\vec{\xi}_0$ den Amplitudenvektor an der Stelle \vec{r}_0 , ω die Kreisfrequenz und φ einen möglichen Phasenoffset dieser Schwingung.

Durch Anlegen eines bipolaren Gradienten mit der gleichen Kreisfrequenz ω für einen Zeitraum von N Schwingungsdauern $T = 2\pi/\omega$

$$\vec{G}(t) = \begin{cases} +\vec{G}_b & : & 0 \leq t \bmod T < T/2 \\ -\vec{G}_b & : & T/2 \leq t \bmod T < T \end{cases} \quad (3.8)$$

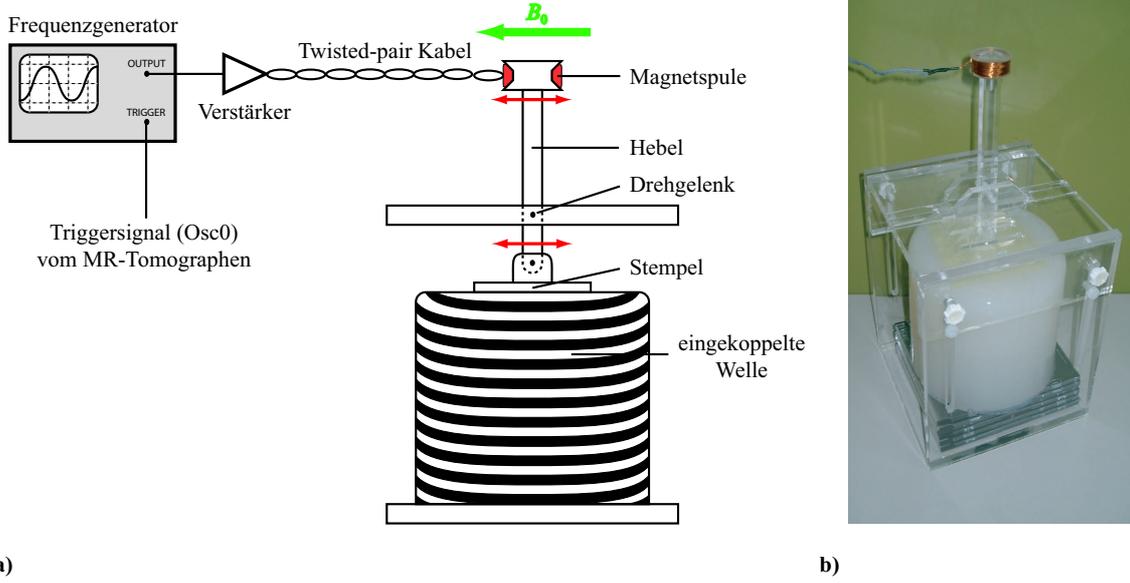


Abbildung 3.5: a) Schema des elektromagnetischen Aufbaus zur Erzeugung mechanischer Wellen in einem zylinderförmigen Phantom und b) Photographie der Magnetspule mit Phantomhalterung.

wird im beobachteten Signal eine zusätzliche Phase erzeugt:

$$\begin{aligned}
 \Phi &= \gamma \int_0^{NT} \vec{G}(t) \cdot \vec{r}(t) dt \\
 &= \gamma N \vec{G}_b \cdot \vec{\xi}_0 \left[\int_0^{T/2} \cos(\vec{k} \cdot \vec{r}_0 - \omega t + \varphi) dt - \int_{T/2}^T \cos(\vec{k} \cdot \vec{r}_0 - \omega t + \varphi) dt \right] \\
 &= \frac{\gamma 2N \vec{G}_b \cdot \vec{\xi}_0}{\omega} \left[\sin(\vec{k} \cdot \vec{r}_0 + \varphi) - \sin(\vec{k} \cdot \vec{r}_0 - \pi + \varphi) \right] \\
 &= \frac{\gamma 4N \vec{G}_b \cdot \vec{\xi}_0}{\omega} \sin(\vec{k} \cdot \vec{r}_0 + \varphi).
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

Werden nun mehrere Phasenbilder mit unterschiedlichen Phasenoffsets φ aufgenommen, so ist eine Bestimmung der Wellenzahl \vec{k} an jedem Ort \vec{r}_0 durch Anfitzen an die Gleichung 3.9 möglich.

3.2.2 Elektromagnetische Anregungseinheit

Für die Erzeugung der für die dynamische Methode notwendigen mechanischen Welle wurde eine elektromagnetische Lösung gewählt (siehe Abbildung 3.5): Im Prinzip wird eine kleine Spule in das statische B_0 -Feld des MR-Tomographen gebracht und ein Wechselstrom angelegt. Je nach Stromrichtung wird diese Spule immer versuchen, den energetisch tiefsten Zustand, d.h. eine antiparallele Ausrichtung des induzierten Magnetfelds zum B_0 -Feld, zu erreichen. Die Spule würde also anfangen, zu vibrieren oder gar, ähnlich einem

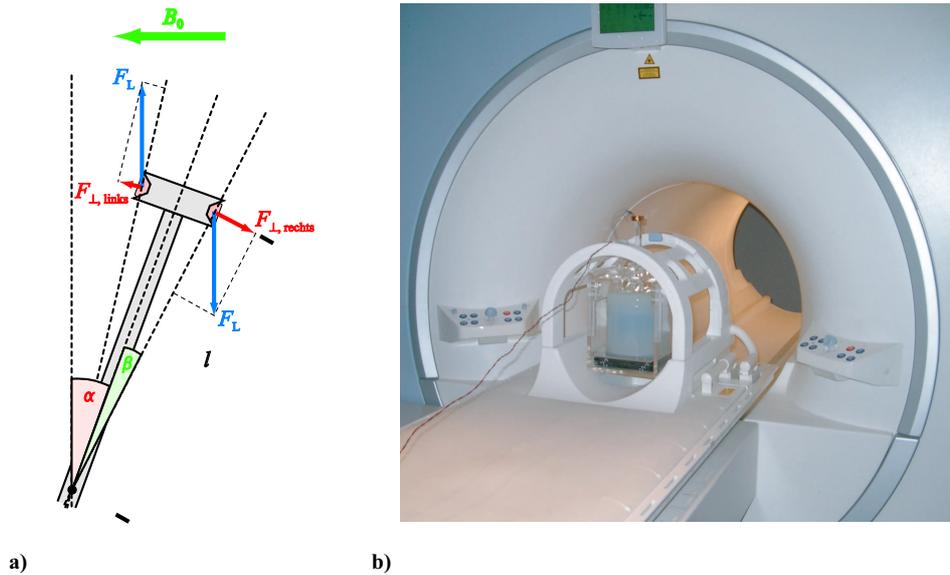


Abbildung 3.6: a) Grafik für die Erklärung der Hebelkonstruktion. Obwohl die Lorentzkraft auf beiden Seiten der Spule gleich groß ist, ergibt sich ein von Null verschiedenes Gesamtdrehmoment. b) Photographie der elektromagnetischen Anregungseinheit in der Standard-Kopfspule des MR-Tomographen. Die Magnetspule befindet sich außerhalb des Füllbereichs der Kopfspule.

Wechselstrommotor, zu rotieren. Es wäre daher denkbar, für die Erzeugung der mechanischen Wellen die Spule direkt auf dem Versuchsobjekt zu positionieren. Leider stört aber die Spule das Magnetfeld im Tomographen und somit auch die Bildgebung.

Um dieses Problem zu umgehen, verwendet man eine Hebelkonstruktion und die Standard-Kopfspule des MR-Tomographen. Bei der Kopfspule handelt es sich um eine Sende- und Empfangsspule, d.h. nur Objekte im Spulenvolumen liegen in deren Sensitivitätsbereich. Die Spule zur Erzeugung der Vibration wird nun außerhalb der Kopfspule platziert und über die Hebelkonstruktion in das Versuchsobjekt im Innern der Kopfspule eingebracht (siehe Abbildung 3.6b)). Dabei ist wichtig, dass die Drehachse des Hebels immer senkrecht zum B_0 -Feld steht.

Die entstehende Bewegung kann nun nicht mehr als Rotation der Spule im statischen B_0 -Feld des Tomographen angesehen werden. Zur Erklärung muss man nun die Drehmomente für den Hebel betrachten, die von den beiden senkrecht zum B_0 -Feld verlaufenden Stromanteilen in der Spule erzeugt werden (siehe Abbildung 3.6a)): Der Strom I in der Spule bewirkt zwei Lorentzkräfte $\vec{F}_L \sim \vec{I} \times \vec{B}_0$, die zwar beide den gleichen Betrag aber eine unterschiedliche Richtung und Orientierung bezüglich der Drehachse des Hebels haben. Bei einer Auslenkung α des Hebels aus der senkrechten Lage zum Magnetfeld wie in der Abbildung 3.6a) ergeben sich daraus zwei Beiträge zum erzeugten Drehmoment $\vec{M} = \vec{s} \times \vec{F}_L$:

$$\vec{M}_{\text{links}} = l \cdot F_L \cdot \sin(\alpha - \beta) \quad \text{und} \quad \vec{M}_{\text{rechts}} = l \cdot F_L \cdot \sin(\alpha + \beta), \quad (3.10)$$

wobei $l = d \cdot \sin(\beta)$ und $\tan(\beta) = r/d$, wenn r den Radius der Spule und d die Länge des Hebels (Abstand zwischen Spulenmitte und Drehachse) bezeichnet.

Solange $\alpha + \beta < 90^\circ$ gilt, ist der Beitrag zum Gesamtdrehmoment der Spule auf der rechten Seite immer größer als auf der linken Seite und bestimmt somit die Bewegung

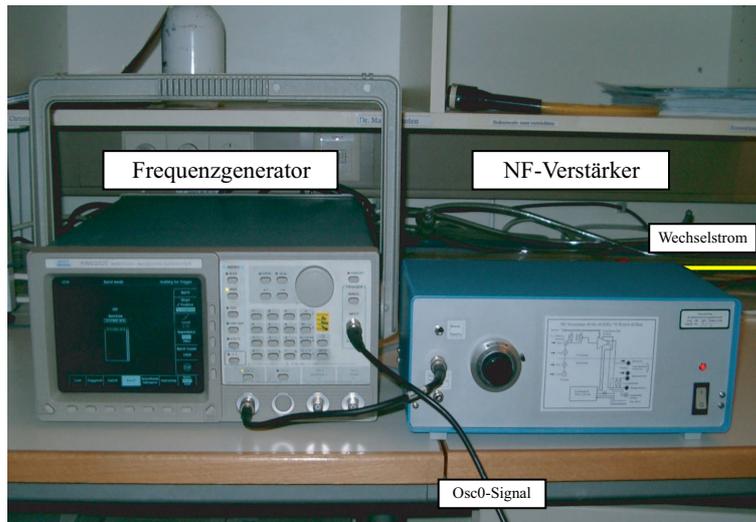


Abbildung 3.7: Aufbau zur Erzeugung des Wechselstroms: Frequenzgenerator und NF-Verstärker.

des Kolbens. D.h. je nach Stromrichtung in der Spule wird der Hebel nach rechts oder links gedrückt. Wechselt währenddessen der Hebel die Seite, so wird nun der Beitrag der anderen Spulenseite größer und der Hebel wird bei gleicher Stromrichtung weiter in Bewegungsrichtung gedrückt. Bei Anliegen eines Wechselstroms, kommt es daher zu einer synchronen Schwingung des Hebels. Diese wird auf der anderen Seite der Drehachse über einen Stempel direkt in das darunter platzierte Versuchsobjekt eingekoppelt (siehe Abbildung 3.5a).

Für eine Bestimmung der lokalen Wellenlänge ist eine genaue Einstellung der Phase φ zwischen der eingekoppelten Welle und den bipolaren Gradienten notwendig (siehe Ende von Abschnitt 3.2.1). Aus diesem Grund muss bei der Erzeugung des Wechselstroms auf eine genaue Triggerung und Phasenstabilität geachtet werden. In dem hier vorgestellten Aufbau wurde ein Sony Tektronix AWG 2021 ARBITRARY WAVEFORM GENERATOR (Wilsonville) verwendet, der mit dem sogenannten Osc0-Signal des MR-Tomographen getriggert wird und nach jedem Triggersignal eine Schwingung mit einer wohldefinierten Phase erzeugt. Das Ausgangssignal hat einen Peak-to-Peak-Wert von 1V und wird mit Hilfe eines NF-Verstärkers auf einen Peak-to-Peak-Wert von 5V verstärkt (siehe Abbildung 3.7). Der Frequenzgenerator und der Verstärker befinden sich außerhalb der HF-Kabine des MR-Tomographen. Um die Störung durch das Signal zu minimieren und mögliche Einkopplungen zu vermeiden, wird der Wechselstrom nach dem NF-Verstärker über ein verdrilltes Kabel (Twisted-pair-Kabel) in die HF-Kabine und dort direkt zur Magnetspule geleitet.

3.2.3 FLASH-Sequenz

Die bipolaren Gradienten für die Wellendetektion können im Prinzip in jede beliebige Bildgebungssequenz eingebaut werden. Die entsprechende Sequenz sollte jedoch selbst keine Effekte in der Bildphase hervorrufen, eine gute Signalausbeute liefern und eine möglichst kurze Messzeit benötigen.

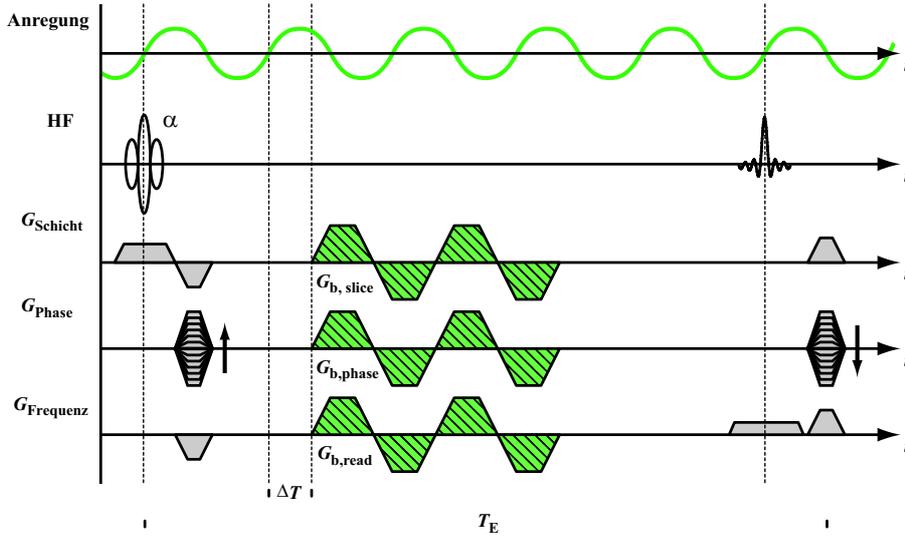


Abbildung 3.8: Schema einer FLASH-Sequenz für die dynamische MRE: Der Verlauf der Wechselspannung zur Erzeugung der Schwingung im Versuchsobjekt ist oberhalb des Schemas dargestellt. Die Gradienten der eigentlichen FLASH-Sequenz (grau) dienen der Schichtselektion, Phasen- und Frequenzkodierung. Während der Echozeit T_E werden die einzelnen Komponenten (slice, phase und read) der bipolaren Gradienten G_b (schraffiert) geschaltet. Die Zeitverschiebung ΔT bestimmt den Phasenoffset φ zwischen eingekoppelter Welle und den bipolaren Gradienten.

Die 1986 von Haase und Frahm vorgestellte FLASH-Sequenz (Fast Low Angle SHot) [Haas86] erfüllt diese Bedingungen. Es handelt sich dabei um eine Gradientenechosequenz. Nach einer schichtselektiven Kleinwinkel Anregung wird die transversale Magnetisierung direkt ausgelesen (siehe Abbildung 3.8), d.h. es folgen direkt die Gradienten für die Phasenkodierung sowie die Auslese mit den dazugehörigen Frequenzkodierungsgradienten. Die Besonderheit der FLASH-Sequenz ist die Kleinwinkel Anregung. Diese bewirkt, dass die longitudinale Magnetisierung nur leicht beeinflusst wird, während in transversaler Richtung eine merkliche Magnetisierungskomponente erzeugt wird. Es kann folglich eine sehr kleine Repetitionszeit T_R gewählt werden, da zwischen den einzelnen Anregungen eine vollständige Rückrelaxation der Quermagnetisierung in die longitudinale Richtung mit der T_1 -Zeit nicht mehr notwendig ist. Stattdessen kommt es nach einigen Anregungen zu einem dynamischen Gleichgewichtszustand, dem sogenannten Steady-State.

Das Signal der FLASH-Sequenz ist von der Wahl des Anregungswinkels abhängig. Die Theorie liefert eine maximal erreichbare Quermagnetisierung für den sogenannten Ernst-Winkel [Ern66]:

$$\cos(\alpha_{\text{optimal}}) = e^{-T_R/T_1}. \quad (3.11)$$

Für die dynamische MRE wird nun die Echozeit T_E verlängert, um den notwendigen bipolaren Gradienten \vec{G}_b zu schalten. Die Richtung und die Amplitude der bipolaren Gradienten (slice, phase und read) sind frei wählbar. Über die zeitliche Differenz ΔT zwischen Nulldurchgang der Wechselspannung und den bipolaren Gradienten wird der Phasenoffset φ im aufzunehmenden Wellenbild eingestellt. Die minimale Echozeit T_E wird daher immer um eine Schwingungsdauer mehr erweitert, als für die bipolaren Gradienten notwendig ist.

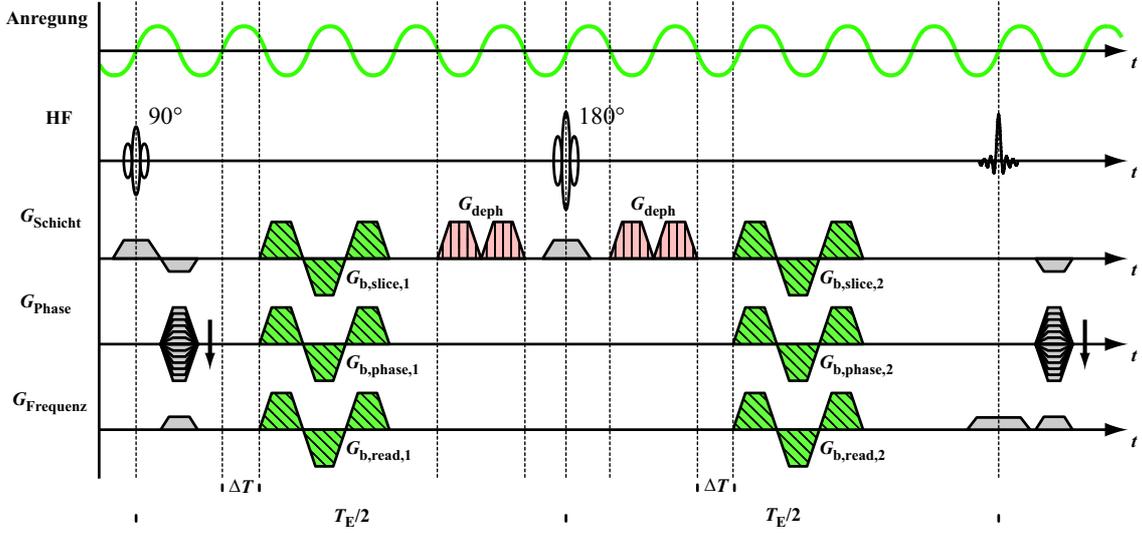


Abbildung 3.9: Schema einer Spinecho-Sequenz für die dynamische MRE: Oberhalb der Verlauf der Wechsellspannung zur Erzeugung der Schwingung im Versuchsobjekt. Die grauen Gradienten dienen der Ortskodierung des Signals und gehören zur eigentlichen Spinecho-Sequenz. Vor und nach dem 180° -Puls werden die bipolaren Gradienten G_b (schraffiert) für die Elastographie geschaltet. Das Phasenoffset φ wird wieder über die Zeitdifferenz ΔT eingestellt.

Aufgrund der Gradientenechotechnik zeigt die FLASH-Sequenz eine hohe Empfindlichkeit gegenüber lokalen Magnetfeldinhomogenitäten, die meistens im Bereich von Suszeptibilitätssprüngen auftreten. In den aufgenommenen Bildern führt dies zu starken Variationen in der Phase. Da die Magnetfeldinhomogenitäten meistens stationär sind, können diese Phasendrifts durch die Subtraktion zweier Wellenbilder mit jeweils gleichen Parametereinstellungen jedoch invertierten Amplituden der bipolaren Gradienten beseitigt werden. Dies bedeutet, dass die FLASH-Sequenz immer wiederholt werden muss, was die notwendige Messzeit verdoppelt. Dafür wird aber auch die Phasenänderung aufgrund der Wellenbewegung im Versuchsobjekt ebenfalls verdoppelt (vergleiche Gleichung 3.9):

$$\Phi = \frac{\gamma 8N \vec{G}_b \cdot \vec{\xi}_0}{\omega} \sin(\vec{k} \cdot \vec{r}_0 + \varphi). \quad (3.12)$$

3.2.4 Spinecho-Sequenz

Eine weitere Möglichkeit für den Einbau der bipolaren Gradienten für die Messung der Wellenbewegung bieten Spinecho-Sequenzen (siehe Abbildung 3.9). Bei diesem Sequenztyp wird mit einem 90° -Anregungspuls die gesamte longitudinale Magnetisierung in die transversale Ebene geklappt. Nach der ersten Hälfte der sogenannten Echozeit T_E wird diese dann mit einem 180° -Puls umgeklappt. Dies führt dazu, dass nun die vorher dephasierte Quermagnetisierung wieder zusammenläuft und zum Zeitpunkt T_E nach der Anregung ein Hahnsches Spinecho entsteht. Der große Vorteil dieses Sequenztyps liegt in dessen Unempfindlichkeit gegenüber zeitlich unabhängigen Magnetfeldinhomogenitäten. Die Quermagnetisierung zum Zeitpunkt T_E zeigt daher eine reine T_2 -Wichtung im Gegensatz zu der

FLASH-Sequenz, bei der die Quermagnetisierung mit der viel kürzeren T_2^* -Zeit zerfällt. Spinecho-Sequenzen sind auch unempfindlicher gegenüber Suszeptibilitätssprüngen im Untersuchungsobjekt.

Um die Echozeit T_E möglichst kurz zu halten, werden die beiden Hälften der bipolaren Gradienten für die MRE getrennt und jeweils vor und hinter den 180° -Puls in die Sequenz eingefügt. Da der 180° -Puls das Vorzeichen der Phase ändert, müssen die zusammengehörigen Gradientenhälften mit dem gleichen Vorzeichen in der Amplitude geschaltet werden. Das Phasenoffset φ wird wieder über die Zeitdifferenz ΔT zwischen dem Nulldurchgang der Wechselspannung für die Erzeugung der Schwingung im Versuchsobjekt und den bipolaren Gradienten realisiert.

Bei der Spinecho-Sequenz tauchen keine Phasendrifts aufgrund von stationären Magnetfeldinhomogenitäten auf. Daher sind eine Aufnahme von zwei Phasenbildern mit invertierten bipolaren Gradienten und die anschließende Subtraktion wie bei der FLASH-Sequenz eigentlich nicht notwendig. Dieses Subtraktionsverfahren erlaubt aber eine Verdoppelung der Phasenänderung in den Wellenbildern bei gleicher Anzahl N an bipolaren Gradienten (vergleiche Gleichungen 3.9 und 3.12). Damit kann die Empfindlichkeit der Wellendetektion mit Hilfe des Subtraktionsverfahrens erhöht werden, ohne die Spinechozeit T_E vergrößern zu müssen, was einen stärkeren Signalverlust aufgrund der transversalen Relaxation bedeuten würde.

3.3 Messfehler in den Verschiebungs- bzw. Wellenbildern

Sowohl die statische als auch die dynamische Methode der MRE basieren auf der Auswertung von Phasenbildern. Ein Maß für die Güte von MR-Bildern ist die Größe des Rauschens [Gudb95].

Es gibt mehrere Ursachen für das Rauschen in der MR-Bildgebung. Die Hauptquellen sind der Widerstand der Empfangsspule und der induktive Verlust in der Probe, wobei das statische B_0 -Feld und das Volumen der Probe eine entscheidende Rolle spielen. Hinzukommt die Abhängigkeit des Rauschens von der Größe eines Bildpunktes, der Empfängerbandbreite und der Anzahl der Mittelungen bzw. Akquisitionen pro Bild.

Das Ergebnis einer MR-Messung ist ein komplexes Bild im k -Raum, das sich aus den Signalen der beiden senkrechten Empfangsspulen zusammensetzt (siehe auch Abschnitt 2.2.2). Die Annahme einer Gauß-Verteilung des Rauschens ist zuerst nur in diesem komplexen Bild zulässig. Die Fouriertransformation ist linear und orthogonal, d.h. im komplexen Bild im Ortsraum, das aus dem gemessenen k -Raumbild bestimmt wird, ist das Rauschen ebenfalls Gauß-verteilt. Dies gilt aber nicht für die darauffolgende Bestimmung der Amplitude und der Phase:

- Für die Berechnung der Amplitude wird der Betrag des komplexen Bildes im Ortsraum bestimmt. Diese Operation ist jedoch nicht linear. Die exakte mathematische Betrachtung des Problems zeigt, dass das Rauschen nur noch für große Bildwerte Gauß-verteilt ist. Für kleine Bildwerte, d.h. in Bereichen, in denen nur Rauschen zu erwarten ist, folgt das Rauschen der Rayleigh-Verteilung.
Diesen Zusammenhang muss man beachten, wenn man das oft verwendete Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal to noise ratio - SNR) aus Amplitudenbildern bestimmt.

Dafür gibt es zwei Methoden [Nema94]:

1. In einem homogenen Bildbereich innerhalb des Messobjekts wird der Quotient aus dem Mittelwert A und der Standardabweichung σ_1 des Signals über alle Bildpunkte ermittelt.
2. Es wird der Quotient aus dem Signalmittelwert A innerhalb eines homogenen Bereichs des Messobjekts und der Standardabweichung außerhalb in der Luft σ_2 , d.h. im reinen Rauschen, gebildet.

Für die bestimmte Standardabweichung muss im ersten Fall von einer Gauß- und im zweiten Fall von einer Rayleigh-Verteilung ausgegangen werden. Es ergibt sich der folgende Zusammenhang:

$$\sigma_1 = \frac{1}{\sqrt{2 - \pi/2}} \sigma_2 \quad \text{bzw.} \quad \text{SNR} = \frac{A}{\sigma_1} = \sqrt{2 - \pi/2} \frac{A}{\sigma_2} \approx 0,66 \cdot \text{SNR}_2. \quad (3.13)$$

- Die Phase wird über den Arcustangens von dem Quotienten des imaginären und realen Teils des komplexen Bildes im Ortsraum bestimmt. Auch diese Operation ist nicht linear. Die theoretische Betrachtung des Problems liefert zwei Grenzfälle für die Standardabweichung der Phase σ_φ um den eigentlichen Wert:

$$\sigma_\varphi = \begin{cases} \frac{\sigma}{A} & : \quad A \gg \sigma \quad (\text{d.h. im Bildobjekt}) \\ \sqrt{\frac{2\pi^2}{3}} & : \quad A = 0 \quad (\text{d.h. im reinen Rauschen}) \end{cases} \quad (3.14)$$

Zusammenfassend besteht innerhalb des Messobjekts der folgende Zusammenhang zwischen dem SNR in den Amplitudenbildern und dem Fehler in den Phasenbildern:

$$\sigma_\varphi = \frac{1}{\text{SNR}}. \quad (3.15)$$

Besonders für die dynamische Methode ist dies wichtig, da immer Wellenbilder aufgenommen werden und somit keine homogenen Bereiche zur Bestimmung des Rauschens vorhanden sind. Statische MRE-Experimente an Phantomen mit eingebetteten festen Strukturen, die bei Kompression eine konstante Verschiebung aufweisen, bestätigen die Gleichung 3.15 [Sieg01].

Der Messfehler in den Phasenbildern kann für beide Methoden der MRE direkt mit Hilfe der Gleichung 3.15 angegeben werden, sofern man berücksichtigt, dass in beiden Methoden zwei Phasenbilder voneinander abgezogen werden, um das eigentliche Bild zu erhalten:

$$\Delta u = \frac{\sqrt{2}}{\gamma \delta G_b} \cdot \frac{1}{\text{SNR}} \quad \text{bzw.} \quad \Delta \Phi = \frac{\sqrt{2}}{\text{SNR}}. \quad (3.16)$$

Für die statische Methode ergibt dieser Phasenfehler direkt den Fehler im Deformationsbild. Dagegen sind bei der dynamischen Methode noch Effekte aufgrund der Rekonstruktion zu berücksichtigen.

3.4 Agarose-Gel-Phantome

Alle in dieser Arbeit untersuchten Phantome bestanden aus Agarose-Gelen. Diese sind aus folgenden Gründen besonders gut als MRE-Phantome geeignet:

- Agarose kann bei der Herstellung in jede gewünschte Form gegossen werden: Agarose wird als Pulver geliefert (Bacto Agar, Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA). Dieses Pulver wird in Wasser gegeben, das danach unter ständigem Rühren zum Kochen gebracht wird. Wenn das Wasser zu sieden beginnt, wird die gesamte Masse in ein Gefäß mit der gewünschten Form gegossen. Nach dem Abkühlen erhält man ein festes weißliches Agarose-Gel, das sich leicht aus der Gussform entfernen lässt.
Bei Einbettungen, die empfindlich gegenüber Wärme sind, kann die erhitzte Agarose-Gel-Lösung vor dem Einbetten unter ständigem Rühren bis auf etwa Körpertemperatur abgekühlt werden. Nach dem Einbetten muss das Gel danach solange stehen gelassen werden, bis eine vollständige weiße Einfärbung das Ende des Aushärtungsvorgangs anzeigt (der ggf. durch ein Eisbad beschleunigt werden kann). Diese Methode eignet sich z.B. zum Einbetten von Muskelgeweben in Agarose-Gelen, um die unvermeidliche Koagulation an der Gewebeoberfläche soweit wie möglich zu minimieren.
- Der Hauptbestandteil eines Agarose-Gels ist Wasser, d.h. die für die Bildgebung notwendigen Protonen sind ausreichend vorhanden.
- Die Festigkeit eines Agarose-Gels steigt mit der Agarose-Gel-Konzentration. Außerdem hat die Art des Aushärtungsprozesses einen großen Einfluss auf die Festigkeit: Je schneller ein Gel nach dem Kochen abgekühlt wurde, desto weniger fest ist es [Bel88].
- Agarose-Gele sind inkompressibel und ermöglichen damit das Einbetten von komplexen Strukturen für MRE-Untersuchungen. So kann z.B. loses Muskelgewebe in Agarose-Gel platziert werden, um so die fehlende Haut zu ersetzen.
- Die Relaxationszeiten T_1 und T_2 von Agarose-Gelen haben die gleiche Größenordnung wie biologische Gewebe [Bel88]. Durch die Zugabe von Kontrastmittel bei der Herstellung können diese Relaxationszeiten noch variiert werden.
- Der Umgang mit Agarose-Gelen ist unbedenklich, da es sich um ein reines Naturprodukt ohne toxische Wirkung handelt. Falls ein Phantom für längere Zeit aufbewahrt werden soll, empfiehlt sich jedoch die Beimischung eines Pestizids während der Herstellung, da sich sonst nach einigen Tagen Bakterienstämme auf dem Agarose-Gel ansiedeln können.

Nachteile von Agarose-Gelen sind, dass sie leicht eintrocknen und sich dadurch ihre physikalischen Eigenschaften ändern können. Außerdem werden sie bei Erwärmung wieder flüssig und eignen sich daher nicht als Phantome für thermische Experimente.

3.5 Hochfokussierter Ultraschall - HIFU

Physikalisch gesehen ist Ultraschall eine mechanische Störung des Gleichgewichtszustands der Materie, die sich wellenförmig ausbreitet. Die zugrundeliegende Teilchenschwingung kann sowohl längs als auch quer zur Ausbreitungsrichtung des Schalls erfolgen, d.h. es gibt Longitudinal- und Transversalwellen. In Flüssigkeiten und Gasen fehlen die zur Weiterleitung von Querbewegungen notwendigen Scherkräfte und es kommen nur Longitudinalwellen vor. Biologische Gewebe können dagegen als zähe Flüssigkeit aufgefasst werden: Die Dämpfung für die transversalen Wellenanteile ist viel größer als für die Longitudinalen, d.h. ab einer gewissen Eindringtiefe besteht Ultraschall in biologischen Geweben aus reinen Longitudinalwellen.

Durch die Fokussierung von Ultraschall können im Fokus sehr hohe Schallintensitäten (typischerweise einige kW/cm^2) appliziert werden. In einem Gewebe kann dadurch in der Fokuszone innerhalb weniger Sekunden eine Erhitzung auf Temperaturen von über 60°C erreicht werden, was zu einer irreversiblen Schädigung des Gewebes durch Koagulation führt. Während dieser kurzen Behandlungszeit spielt der Wärmetransport durch Diffusion, Perfusion oder Wärmeabstrahlung nur eine untergeordnete Rolle. Fokussierter Ultraschall erlaubt daher eine gezielte Gewebeerstörung im Fokus, ohne das umliegende Gewebe zu beeinträchtigen.

Nach diesem Prinzip werden in der HIFU-Therapie (High-Intensity-Focused-Ultrasound) auch größere Zielvolumen, wie z.B. Tumore, nach folgendem Schema behandelt [Jen03a]: Die Fokussierung des Ultraschalls wird durch einen sphärischen Aufbau des Wandlers erreicht (siehe Abbildung 3.10). Der auf diese Weise erzeugte Fokus nimmt in der Regel nur ein kleines Volumen ein. Daher wird vor dem Wandler eine Linse eingebaut, die eine Vergrößerung des Fokus bewirkt. Die in dieser Arbeit eingesetzte HIFU-Apparatur erzeugt einen zigarrenförmigen Fokus mit einer Länge von etwa $l = 1\text{cm}$ und einem maximalen Durchmesser von $\varnothing = 2,2\text{mm}$. Der gesamte Aufbau befindet sich in einem Wasserbad, um eine optimale Einkopplung des Ultraschalls in das Gewebe zu erreichen. Für die Behandlung eines größeren Zielvolumens, muss das Gewebe mehrmals beschallt werden. Dabei wird durch Verschieben des Ultraschallwandlers die Lage des Fokus nach jeder Beschallung verändert und so das Zielvolumen durch mehrere Beschallungen abgedeckt.

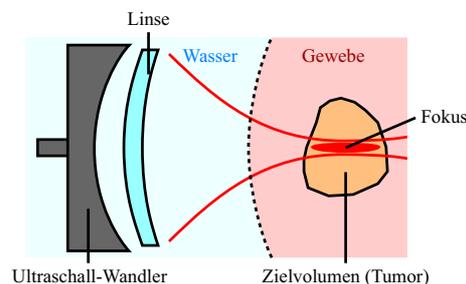


Abbildung 3.10: Grundaufbau der HIFU-Therapie: Mit einem sphärischen Wandler wird fokussierter Ultraschall in einem Gewebe erzeugt. Bei der Beschallung wird der Fokus auf über 60°C erwärmt und dadurch eine gezielte Koagulation erzeugt. Durch Verschieben des Wandlers relativ zum Gewebe kann die Position des Fokus verändert und damit ein beliebiges Zielvolumen, wie z.B. ein Tumor, behandelt werden. Eine zusätzliche Linse vor dem Wandler vergrößert das Fokusvolumen und reduziert somit die Dauer der Behandlung.

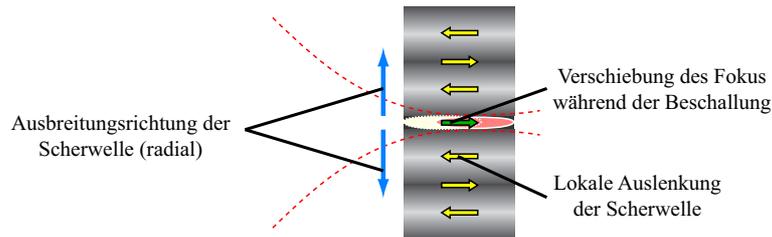


Abbildung 3.11: Durch gepulsten Ultraschall erzeugte radiale Scherwelle um den HIFU-Fokus: Die eigentliche Wellenbewegung erfolgt in Einstrahlrichtung. Das Wellenmuster soll das erwartete Wellenbild einer dynamischen MRE-Untersuchung mit bipolaren Gradienten in Einstrahlrichtung andeuten.

Der Vorteil der HIFU-Behandlung ist, dass das umliegende Gewebe nicht beeinträchtigt wird. Man spricht daher von einer minimal-invasiven Therapie. Eine Beschränkung der Therapie ist allerdings, dass sich möglichst keine ultraschallabsorbierenden Strukturen, wie etwa Knochen, im Schallweg bis zum Zielvolumen befinden dürfen. Das Verfahren eignet sich daher besonders gut für die Behandlung von Mammakarzinomen [Hub01].

Die Lage des HIFU-Fokus während der Beschallung kann anhand der auftretenden Temperaturerhöhung mittels MR-Temperatur-Monitoring überprüft werden [Boh01, Rad02]. Aus diesem Grund wurden bereits MR-taugliche Apparaturen für die HIFU-Therapie entwickelt [Jen03b].

Da durch die erzeugte Koagulation auch die Gewebeelastizität geändert wird, können HIFU-Läsionen mittels MR-Elastographie detektiert werden [Wu01]. In ersten Experimenten konnte außerdem gezeigt werden, dass sogar eine Charakterisierung der Läsion möglich ist [Righ99].

Bei der Untersuchung von HIFU-Läsionen mit der dynamischen MRE wäre denkbar, die Ultraschallwellen selbst für eine Elastizitätsrekonstruktion zu verwenden. Der Aufbau, für die Erzeugung der mechanischen Welle wäre somit nicht mehr notwendig. Diese Idee ist aber in der Realität weniger praktikabel:

Aufgrund des größeren transversalen Dämpfungskoeffizienten ist die Welle im Fokus auf jeden Fall longitudinal. Die Schwingung erfolgt mit der Ultraschallfrequenz ($f = 1,7\text{MHz}$) und die auftretenden Schwingungsamplituden sind sehr gering. Eine Darstellung dieser Welle ist daher nur unter Zuhilfenahme spezieller Aufbauten, die große Gradientenstärken für die bipolaren Gradienten erlauben, in einem kleinen Volumen um den HIFU-Fokus möglich [Wal98]. Für medizinische Fragestellungen scheidet diese Methode folglich aus.

Für die dynamische MRE ist dagegen ein Effekt, der durch das Pulsieren von hochfokussierten Ultraschall hervorgerufen wird, interessant:

Der Schalldruck während einer Beschallung führt zu einer leichten Verschiebung des HIFU-Fokus in Einstrahlrichtung (siehe Abbildung 3.11). Nach der Beschallung kehrt der Fokus wieder auf seine ursprüngliche Position zurück. Wird die Beschallung gepulst, führt dies zu einer Schwingung des Fokus entlang der Einstrahlrichtung, die sich in Form einer Scherwelle in das umliegende Gebiet fortpflanzt. Diese Scherwelle breitet sich radial vom HIFU-Fokus und senkrecht zur Einstrahlrichtung aus.

Die erzeugte Scherwelle schwingt mit der Modulationsfrequenz, mit der die Beschallung gepulst wird. Dass diese Wellenbewegung für eine Wellendarstellung mit der dynamischen Methode der MRE tatsächlich ausreicht, wurde von Wu et al. bereits gezeigt [Wu00].

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Statische MRE-Untersuchung von HIFU-Läsionen

Ein denkbares Anwendungsgebiet für die MRE ist die HIFU-Therapie, da durch die gezielte Koagulation von Gewebe eine lokale Verhärtung entsteht. Es ist bereits bekannt, dass eine Darstellung von HIFU-Läsionen mittels statischer MRE möglich ist [Wu01, Righ99]. Die Frage lautet daher, ob durch die Messung der Elastizität eine Charakterisierung der gesetzten Gewebeerstörungen möglich ist. Zur Beantwortung dieser Frage wurde die Abhängigkeit der Elastizitätsänderung von der applizierten HIFU-Energie in Ex-vivo-Schweinemuskelgeweben mit der statischen Methode der MRE untersucht.

In die Muskelgewebe wurde jeweils eine HIFU-Läsion mit einer bestimmten HIFU-Energie eingebracht (siehe Abschnitt 3.5). Jede Läsion bestand aus 3×3 Einzelbeschallungen im Abstand von je 2mm. Da die Beschallungszeit immer 9s betrug, bestimmte die gewählte akustische Leistung P_{HIFU} die Höhe der applizierten Energie. Um eine unkontrollierte Erwärmung des Gewebes zu verhindern, wurde zwischen den einzelnen Beschallungen immer 30s gewartet.

Für das vorgestellte Experiment wurden insgesamt neun Gewebeproben hergestellt, wobei die applizierten HIFU-Leistung P_{HIFU} zweimal je 30W, 40W und 70W sowie einmal 50W, 55W und 60W betrug.

Vor der Untersuchung der Gewebeproben mit der statischen Methode der MRE mussten noch die folgenden beiden Punkte berücksichtigt werden:

- Mit der statischen Methode sind nur relative Aussagen bezüglich der Elastizität möglich. Aus diesem Grund ist es notwendig, dass in allen Phantomen die gleichen Verhältnisse bestanden. Alle Muskelgewebe wurden daher nach dem Setzen der Läsion zu $5 \times 4 \times 4 \text{cm}^3$ Quadern geschnitten.
- Außerdem ist eine eigenständige Rückkehr des Untersuchungsobjekts in den anfänglichen Kompressionszustand nach einer Deformation notwendig. Loses Muskelgewebe ohne feste Hülle, wie z.B. Haut, besitzt hierzu nur eine schwache Tendenz. Daher wurden die Muskelgewebe nach dem Zuschneiden in ein zylinderförmiges Agarose-Gel (Höhe: 8,5cm, Durchmesser: 10cm, Agarose-Gel-Konzentration: 3%) eingebettet. Um dabei eine unerwünschte Koagulation des Muskelgewebes an der Oberfläche zu

verhindern, wurde zuerst in einem geeigneten Gefäß eine 2cm dicke Agarose-Gel-Schicht vollständig aushärten gelassen, dann das Muskelgewebe darauf platziert und das Gefäß mit im Wasserbad abgekühlten Agarose-Gel aufgefüllt.

Vor der Elastizitätsuntersuchung wurden für jedes Phantom die relativen Änderungen in den Relaxationszeiten und der Spindichte aufgrund der HIFU-Behandlung gemessen. Hierbei wurden die Aufnahmen einer standardmäßigen Inversion-Recovery-Sequenz für die T_1 -Bestimmung sowie einer Multi-Spinecho-Sequenz für die T_2 - bzw. Spindichte-Bestimmung verwendet:

Bei einer sogenannten Inversion-Recovery-Sequenz wird zuerst die gesamte longitudinale Magnetisierung mit einem 180° -HF-Puls invertiert. Die Magnetisierung kehrt danach wieder mit der T_1 -Relaxationszeit in den ursprünglichen Gleichgewichtszustand zurück (inversion recovery). Folgt nun ein 90° -Puls mit einer schnellen Gradientenecho-Auslese, so führt dies zu einer T_1 -Wichtung im aufgenommenen Bild, die von der sogenannten Inversionszeit T_1 zwischen dem 180° - und dem 90° -Puls abhängt. Für die Bestimmung der T_1 -Zeit in der Läsion bzw. im unbehandelten Gewebe wurden jeweils mehrere Bilder mit unterschiedlichen T_1 -Zeiten aufgenommen und die Mittelwerte aus den entsprechenden Bildbereichen exponentiell an die theoretische Signalgleichung (siehe Gleichung 2.29) angefitet.

Die Multi-Spinecho-Sequenz ist eine Erweiterung einer einfachen Spinecho-Sequenz, d.h. nach dem 90° -Anregungspuls folgt zuerst nach der halben Echozeit $T_E/2$ ein 180° -Puls, der nach der zweiten Hälfte der Echozeit ein Spinecho erzeugt. Die Erweiterung besteht aus einer Reihe von weiteren 180° -Pulsen im Abstand der Echozeit T_E mit jeweils einer Auslese dazwischen. Pro Anregung kann somit eine k -Raumzeile mit unterschiedlichen effektiven Echozeiten aufgenommen werden. Die resultierenden Bilder zeigen folglich eine unterschiedliche T_2 -Wichtung. Es wurde wiederum der Mittelwert in den interessierenden Bildbereichen bestimmt und exponentiell in Abhängigkeit von der effektiven Echozeit angefitet (siehe Gleichung 2.28). Daraus ergibt sich die Spindichte ρ aus der Fitamplitude bzw. die T_2 -Zeit aus der Konstanten in der Exponentialfunktion.

Für eine Bestimmung des Messfehlers wurden die einzelnen Messungen jeweils dreimal durchgeführt und der Mittelwert sowie die Standardabweichung der einzelnen Ergebnisse bestimmt.

Die Parametereinstellungen für die statische MRE-Untersuchung lauteten wie folgt (vergleiche mit Abbildung 3.4): Feste Verschiebung bei Kompression: $U = 1\text{mm}$, Moment der bipolaren Verschiebungsgradienten: $G_b \cdot \delta = 140\text{mT/m}\cdot\text{ms}$, $T_E = 30\text{ms}$, Mixing-time:

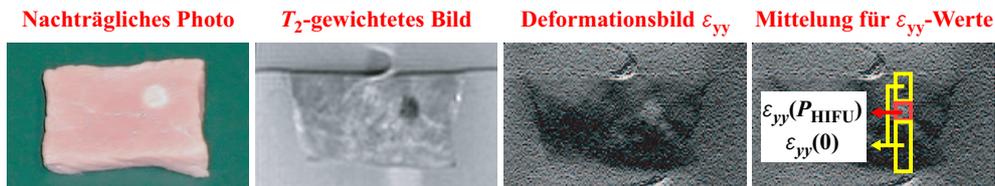


Abbildung 4.1: Bilder der HIFU-Läsion mit $P_{\text{HIFU}} = 50\text{W}$. Gezeigt sind ein Photo der Messschicht aufgenommen nach der Untersuchung, ein T_2 -gewichtete Bild und das Deformationsbild. Zusätzlich ist das Deformationsbild mit den beiden Bildbereichen, über die für die Bestimmung der relativen Änderung die Mittlung durchgeführt wurde, gezeigt.

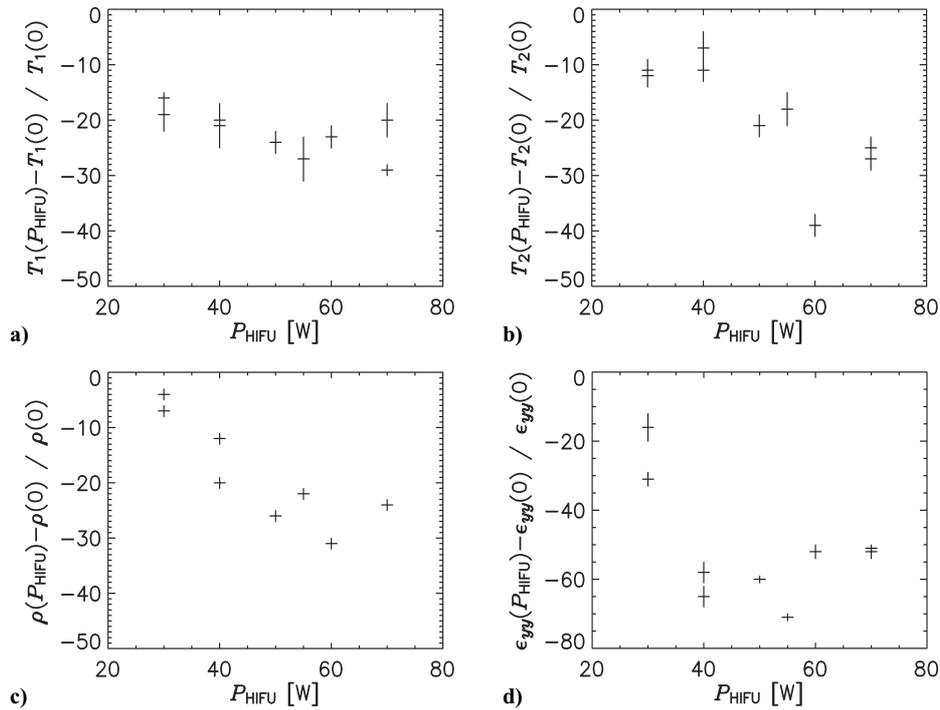


Abbildung 4.2: Relative Änderung zwischen HIFU-Läsion und unbehandeltem Gewebe in Abhängigkeit der akustischen Leistung des applizierten Ultraschalls in a) der T_1 - bzw. b) der T_2 -Relaxationszeit, c) der Spindichte ρ sowie d) der Deformation ϵ_{yy} .

$T_M = 150\text{ms}$, $T_R = 1270\text{ms}$, $\text{FOV} = 140\text{mm}$, 256×256 Matrixgröße und 2 Akquisitionen pro Bild. Nach der Aufnahme der Verschiebungsbilder wurde die Deformation ϵ_{yy} durch die Ableitung in Richtung der Kompression mittels Subtraktionsverfahren [Chen98] bestimmt. Da in den Deformationsbildern nur Bereiche entlang einer Line in Kompressionsrichtung verglichen werden können (siehe Abschnitt 3.1.1), wurde für den Deformationswert im unbehandelten Gewebe der Mittelwert im gesamten Gewebereich ober- und unterhalb der Läsion bestimmt (siehe Abbildung 4.1). Dieser kann dann direkt mit dem Mittelwert innerhalb der Läsion in Beziehung gesetzt werden.

Auch bei der Messung der Deformation wurde für eine Bestimmung des Messfehlers die Messung dreimal durchgeführt und der Mittelwert sowie die Standardabweichung der einzelnen Ergebnisse bestimmt.

Für alle Parameter war der gemessene Wert in den Läsionen immer kleiner als im unbehandelten Gewebe. In der Abbildung 4.2 sind die dazugehörigen relativen Änderungen gegenüber der applizierten HIFU-Leistung P_{HIFU} aufgetragen. Die relativen Änderungen der beiden Relaxationszeiten und der Spindichte nimmt mit steigendem P_{HIFU} im Rahmen der Fehlergenauigkeit nahezu linear ab. Für die Deformation zeigt sich dagegen eine starke Abnahme im Bereich zwischen 30W und 40W. Dies bedeutet, dass die erzeugte HIFU-Läsion immer härter wird. Danach scheint die relative Änderung in der Deformation mit einem Wert um -60% konstant zu bleiben. Dieser Grenzwert entspricht nach der Gleichung 3.3 einem Faktor von ungefähr 4 zwischen den Elastizitätsmodulen in den HIFU-Läsionen und dem unbehandelten Geweben.

4.2 Ergebnisse der dynamischen Methode der MRE

4.2.1 Implementierung der FLASH- und der Spinecho-Sequenz

Für die dynamische Methode der MRE wurde sowohl eine FLASH- (siehe Abbildung 3.8) als auch eine Spinecho-Sequenz (siehe Abbildung 3.9) mit bipolaren Gradienten auf einem Siemens Symphony 1,5T Ganzkörpertomographen implementiert. Die Standard-Benutzeroberfläche (User Interface - UI) auf dem Tomographen wurde um eine Karte mit den speziellen MRE-Parametern erweitert (siehe Abb. 4.3).

Mit deren Hilfe kann der Anwender die Frequenz, mit der die Welle im Versuchsobjekt angeregt wird, direkt einstellen. Die Stärke G und die Anzahl N der bipolaren Gradienten können frei gewählt werden. Die Richtung der bipolaren Gradienten wird in Koordinaten des Gradientensystems, d.h. read, phase und slice, angegeben und der Phasenoffset φ zwischen der eingekoppelten Schwingung und den bipolaren Gradienten in Bruchteilen von 2π bzw. der Schwingungsdauer. Zusätzlich können mehrere Sequenzdurchläufe zu Beginn einer Messung ohne die Akquisition einer k -Raumzeile durchgeführt werden (Runs without ADC). Da das Osc0-Signal für die Triggerung des Frequenzgenerators immer am Anfang des ersten Durchlaufs gesendet wird, kann hiermit die zur Verfügung stehende Zeit für den Einschwingvorgang des Versuchsaufbaus festgelegt werden. Im Falle der FLASH-Sequenz wird durch die ersten Durchläufe außerdem das Erreichen des Steady-States (siehe Abschnitt 3.2.3) vor der eigentlichen Bildakquisition garantiert.

Ein Parameter, der speziell für die Spinecho-Sequenz eingeführt wurde, ist die Anzahl der Free Induction Decay Dephaser Gradienten (FID-Dephasers): Ein Problem bei Spinecho-Sequenzen ist der 180° -Puls, der eigentlich nur die vorhandene Quermagnetisierung innerhalb der transversalen Ebene umklappen soll. Dieser besitzt immer auch einen 90° -Anteil, d.h. er erzeugt einen völlig neuen Quermagnetisierungsanteil, der zum Zeitpunkt der Datenakquisition ein sogenanntes Free Induction Decay-Signal (FID) ergibt, das sich dem eigentlichen Bild überlagert. Normalerweise werden daher zwei identische Gradienten di-

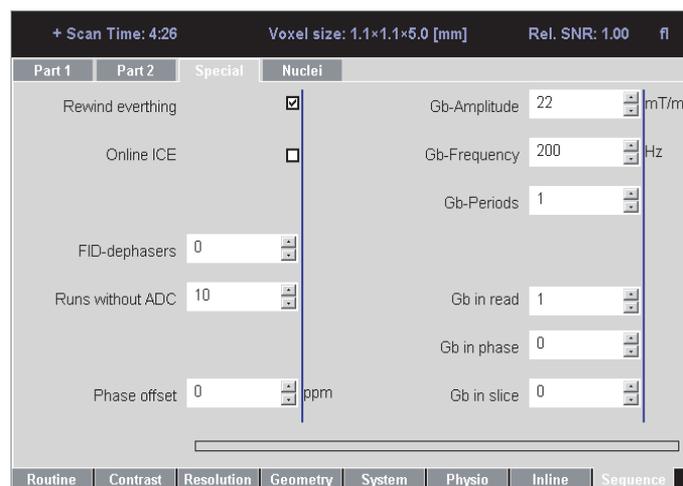


Abbildung 4.3: Erweiterung der Benutzeroberfläche auf der Bedienungskonsole des Tomographen: Die spezielle Karte erlaubt eine leichte Einstellung aller MRE-Parameter und ist für die beide verwendeten MRE-Sequenzen identisch (bis auf den Parameter 'FID-Dephaser').

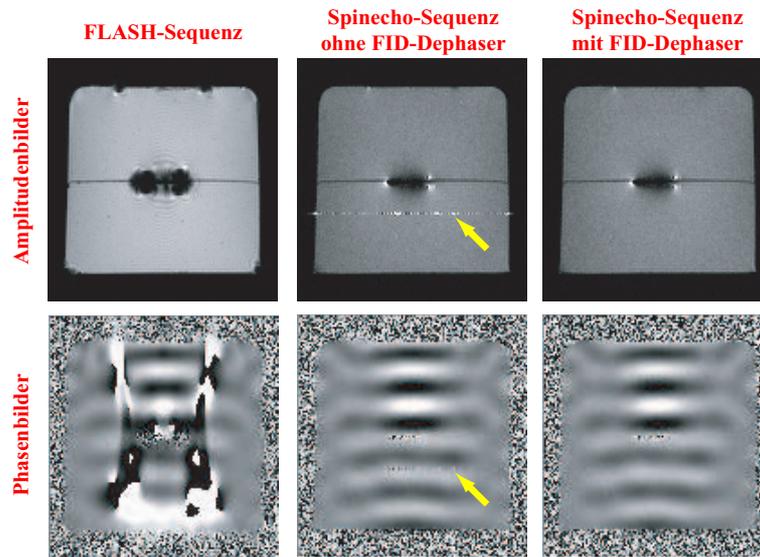


Abbildung 4.4: Amplituden- und Wellenbilder eines 2%-igen Agarose-Gel-Phantoms mit einer Münze in der Mitte aufgenommen mit beiden MRE-Sequenzen ($\text{FOV} = 160\text{mm}$, 128×128 Matrixgröße, $T_E = 40\text{ms}$, $T_{R,\text{FLASH}} = 50\text{ms}$ / $T_{R,\text{Spinecho}} = 500\text{ms}$, $G_b = 22\text{mT/m}$, $N = 3$, $f = 300\text{Hz}$). Die Gradiententechnologie der FLASH-Sequenz führt zu offensichtlichen Artefakten. Bei der Spinecho-Sequenz ohne FID-Dephaser ist ein Streifenartefakt (Pfeile) zu erkennen, obwohl eine ungerade Anzahl N an bipolaren Gradienten gewählt wurde. Durch die Verwendung des modifizierten FID-Dephasers verschwindet dieser Artefakt.

rekt vor und nach dem 180° -Puls geschaltet. Die eigentliche Quermagnetisierung wird von dieser Gradientenschaltung nicht beeinflusst, da diese auf sie wie ein bipolarer Gradient wirkt. Für das FID-Signal ist dagegen nur der Gradient nach dem 180° -Puls ausschlaggebend, der daher wie ein Spoiler wirkt, d.h. das FID-Signal wird vollständig dephasiert. Die Verwendung eines solchen FID-Dephasers ist in einer Spinecho-Sequenz für die MRE nicht so einfach möglich: Aufgrund der Wellenbewegung würde der zusätzliche Gradient Phasenänderungen hervorrufen. Selbst wenn solche Phaseneffekte durch die Subtraktion von zwei Wellenbildern mit unterschiedlicher Richtung der bipolaren Gradienten nachträglich herausgerechnet werden können, müssen sie wegen drohender Phasenumbrüche möglichst klein gehalten werden.

Eine einfache Lösung ist die Wahl einer ungeraden Anzahl N der bipolaren Gradienten: Die gleichmäßige Verteilung der entsprechenden Schwingungen auf die Zeiträume vor und nach dem 180° -Puls führt dann zu einem nicht verschwindenden Gradientenmoment in den entsprechenden Hälften. Das FID-Signal wird folglich automatisch dephasiert. Mit steigender Anregungsfrequenz wird dieses Gradientenmoment jedoch immer kleiner. Es stellte sich heraus, dass bereits ab einer Frequenz oberhalb von 300Hz das FID-Signal in den aufgenommenen Phasenbildern wieder zu Artefakten führt. In der Abbildung 4.4 wird dieser Effekt anhand einer Münze, die in ein Agarose-Gel eingebettet wurde, demonstriert. Ein erweitertes Konzept für den FID-Dephaser-Gradienten konnte hier Abhilfe schaffen (siehe $G_{\text{FID-deph}}$ in Abbildung 3.9): Es werden jeweils zwei Gradienten mit der halben Schwingungsdauer der eingekoppelten Welle und gleicher Amplitude als FID-Dephaser geschaltet. Diese ergeben wieder eine Dephasierung des FID-Signals nach dem 180° -Puls, während die tatsächlich invertierte Quermagnetisierung keine Phasenänderung erfährt.

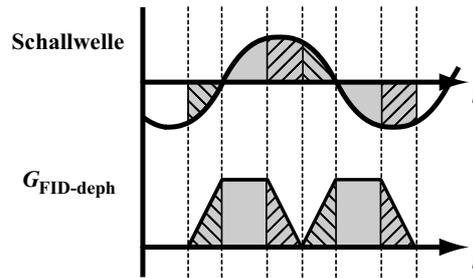


Abbildung 4.5: Grundidee des erweiterten Konzepts für einen FID-Dephaser-Gradienten: Durch das Aufteilen des FID-Dephasers in zwei Hälften mit halber Schwingungsdauer im Vergleich zu der eingekoppelten Welle, erhält man selbst unter der Berücksichtigung von trapezförmigen Gradienten eine verschwindende Phase aufgrund der Wellenbewegung. Das gewünschte Gradientenmoment für die Dephasierung des FID-Signals wird jedoch aufgebaut.

Der Vorteil dieser Gradientenschaltung liegt nun aber darin, dass diese unempfindlich gegenüber der Wellenbewegung im Untersuchungsobjekt ist (siehe Abbildung 4.5): Die Phasenänderung aufgrund der Wellenbewegung und des ersten Gradienten wird während des zweiten Gradienten genau kompensiert, da dann die Welle die gleiche Bewegung mit geänderter Richtung durchführt. Die Aufteilung in zwei Hälften berücksichtigt dabei die Trapezform der Gradienten, da dadurch die Anstiegs- und Abstiegszeiten mit den richtigen Abschnitten der Wellenbewegung zusammenfallen (siehe markierte Bereiche in Abbildung 4.5). Diese modifizierten FID-Dephaser wurden in die verwendete Spinecho-Sequenz eingebaut. Über die erweiterte Benutzer-Oberfläche kann der Anwender deren Anzahl je nach Bedarf festlegen.

Alle anderen Sequenzparameter werden über die Standard-Oberfläche eingestellt. Bei der Wahl der Echozeit T_E und der Repetitionszeit T_R ist zu beachten, dass nur Zeiten, die ein Vielfaches der Schwingungsdauer der eingekoppelten Welle betragen, verwendet werden.

4.2.2 Dreidimensionale Wellendarstellung mit der FLASH-Sequenz

Der verwendete elektromagnetische Aufbau erlaubt nur eine Einkopplung der mechanischen Wellen von oben in die Versuchsobjekte. Die Hauptbewegung findet folglich in Richtung des statischen Magnetfelds \vec{B}_0 statt (siehe Abschnitt 3.2.2). Die Bewegung nach unten dürfte dagegen vernachlässigbar sein, da nur kleine Auslenkungswinkel des Hebels auftreten. Durch den Aufbau ist also bereits eine Vorzugsrichtung vorgegeben. Es stellt sich nun die Frage, inwieweit die Wahl der Schichtposition und auch der Richtung der bipolaren Gradienten \vec{G}_b die Darstellung der eingekoppelten mechanischen Wellen beeinflussen.

Aus diesem Grund wurde ein homogenes Agarose-Gel-Phantom (Zylinder mit $\varnothing = 14\text{cm}$ und $h = 13\text{cm}$, $c_{\text{Agarose}} = 2\%$) mit der FLASH-Sequenz untersucht. Dabei wurde jeweils eine Aufnahme in allen drei MR-üblichen Schichtpositionen (sagittal, transversal und coronal) sowie allen drei Raumrichtungen für die bipolaren Gradienten aufgenommen. Alle sonstigen Parametereinstellungen blieben unverändert: Anregungsfrequenz $f = 300\text{Hz}$, Phasenoffset: $\varphi = 0$, Stärke und Anzahl der bipolaren Gradienten: $G_b = 22\text{mT/mm}$ bzw. $N = 4$, FOV = 160mm, $T_E = 30\text{ms}$, $T_R = 60\text{ms}$, 128×128 Matrixgröße und 8 Akquisitionen pro Bild.

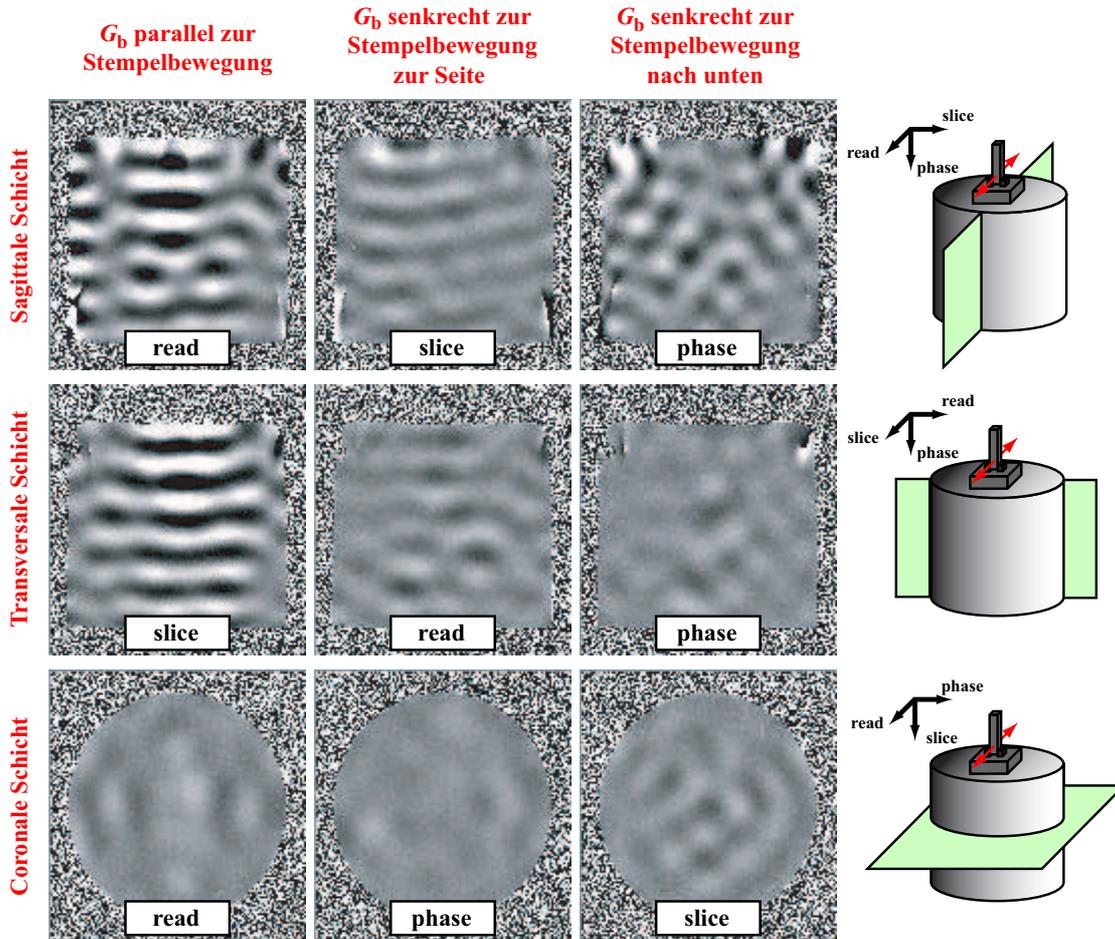


Abbildung 4.6: Mechanische Welle in einem homogenen Agarose-Gel-Phantom ($c_{\text{Agarose}} = 2\%$). Gezeigt sind die Wellenbilder in den drei üblichen Schichtführungen (sagittal, transversal und coronal) und Schaltung der bipolaren Gradienten in jeweils allen drei Raumrichtungen. Alle Wellenbilder wurden gleich gefenstert. Zur besseren Orientierung ist rechts jeweils die Schichtposition schematisch dargestellt.

In der Abbildung 4.6 sind die gewonnenen Wellenbilder zusammengefasst. Für die Bezeichnung der Richtung der bipolaren Gradienten wurde auf die in der MRT üblichen Bezeichnungen zurückgegriffen: Die read- und phase-Richtung liegen beide innerhalb der gewählten Messschicht und die slice-Richtung steht senkrecht dazu. Auf der rechten Seite der Abbildung 4.6 sind die Lage der Schicht sowie die dazugehörigen drei Gradientenrichtungen schematisch gezeigt. Erwartungsgemäß erfolgt die Hauptbewegung der eingekoppelten Welle in Richtung der Stempelbewegung, d.h. des statischen B_0 -Felds: Die beste Wellendarstellung ist in den Bildern mit bipolaren Gradienten in dieser Richtung zu beobachten. Die detektierten Bewegungen in den beiden anderen Raumrichtungen sind dagegen ungeordnet und vermutlich durch die Symmetrie des Aufbaus bedingte Scher- und Spreizwellen.

Folglich sollten für eine optimale Darstellung der eingekoppelten Welle die bipolaren Gradienten immer in Richtung der Stempelbewegung des elektromagnetischen Aufbaus geschaltet werden und die Schichtpositionierung senkrecht zum Stempel sein.

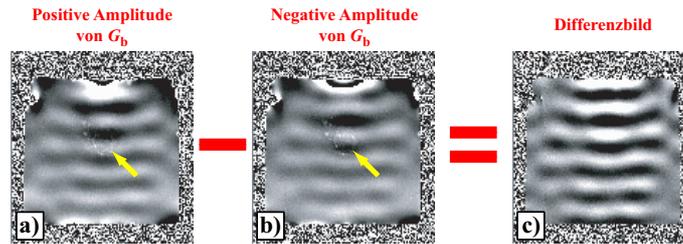


Abbildung 4.7: Subtraktionsverfahren (bei der FLASH-Technik) zur Behebung von Phaseneffekten, die nicht von der mechanischen Welle im Versuchsobjekt herrühren. Alle Bilder wurden gleich gefenstert.

Wie bereits im Abschnitt 3.2.3 erwähnt, werden bei der FLASH-Technik für jedes Wellenbild zwei Bilder mit zueinander invertierter Amplitude der bipolaren Gradienten aufgenommen und voneinander subtrahiert. Dieses Grundprinzip soll hier kurz in der Abbildung 4.7 exemplarisch anhand der transversalen Schicht mit bipolaren Gradienten parallel zur Stempelbewegung erklärt werden: Durch die Invertierung der Amplitude der bipolaren Gradienten wird auch die Amplitude der Welle im aufgenommenen Bild invertiert (vergleiche Abbildung 4.7a) und b)). Dagegen sind interne Strukturen, die nicht von der mechanischen Welle herrühren, in beiden Bildern identisch (siehe die in der Phantommitte mit Pfeilen markierten Bereiche oder die Phasenverzerrung an der Oberkante des Phantoms, wo der Stempel aufliegt). Diese Strukturen können daher durch die Subtraktion der beiden Bilder eliminiert werden, während die Darstellung der Welle hierdurch verstärkt wird. Das Ergebnis ist ein reines Wellenbild, in dem andere Phaseneffekte soweit wie möglich unterdrückt sind.

4.2.3 Verwendung von trapezförmigen bipolaren Gradienten

In Wirklichkeit lassen sich rechteckförmige bipolare Gradienten, wie in Gleichung 3.8 angenommen, nicht realisieren. Vor dem Erreichen der gewünschten Gradientenstärke ΔG ist eine Anstiegs- bzw. Abstiegszeit Δt notwendig, in der der Gradient linear mit der Zeit verändert wird. Das Inverse der dazugehörigen Steigung wird als reziproke Anstiegsrate $R := \Delta t / \Delta G$ bezeichnet und ist vom Gradientensystem des verwendeten Tomographen abhängig.

Die Trapezform der bipolaren Gradienten beeinflusst die Phasenkodierung der Wellenbewegung für die dynamische MRE. Die mathematische Lösung (siehe Anhang A) für die zusätzliche Phase nach N solchen bipolaren Gradienten lautet:

$$\Phi = \underbrace{\frac{\gamma 4N G_b \cdot \xi_0}{\omega} \sin(\vec{k} \cdot \vec{r}_0 + \varphi)}_{\Phi \text{ bei rechteckigen Gradienten}} \cdot \underbrace{\frac{\sin(\omega R G_b)}{\omega R G_b}}_{\text{Korrekturfaktor}}. \quad (4.1)$$

Die Abweichung der bipolaren Gradienten von der Rechteckform ergibt also einen zusätzlichen Korrekturterm für die Gleichung 3.9, der nur die Phasenamplitude im Wellenbild verändert.

Diese theoretische Betrachtung wird durch das folgende Experiment an einem homogenen Agarose-Gel-Phantom (Zylinder mit $\varnothing = 14\text{cm}$ und $h = 13\text{cm}$, $c_{\text{Agarose}} = 1,5\%$) bestätigt.

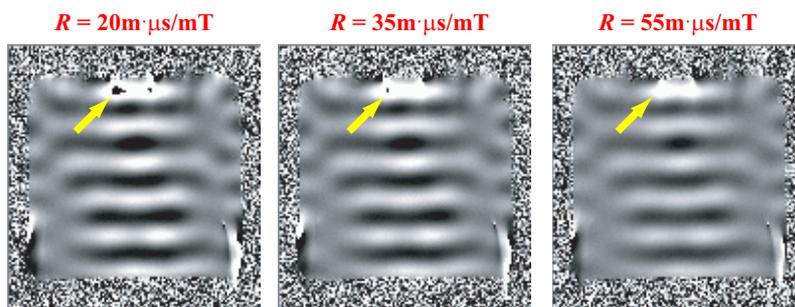


Abbildung 4.8: Wellenbilder eines homogenen Agarose-Gel-Phantoms aufgenommen mit der FLASH-Sequenz. Bei ansonsten gleichen Einstellungen (Fensterung der Bilder) und Sequenzparametern wurde die reziproke Anstiegsrate R für die bipolaren Gradienten variiert. Die Darstellung der eingekoppelten Welle ändert sich erwartungsgemäß nicht. Die Abnahme der Phasenamplitude ist bereits gut zu erkennen: So ist z.B. für $R = 20\text{m}\cdot\mu\text{s}/\text{mT}$ ein Phasenumbruch (Pfeil) im oberen Bereich sichtbar, der in den beiden anderen Wellenbildern immer mehr verschwindet.

Dabei wurde die reziproke Anstiegsrate R der bipolaren Gradienten bei der Aufnahme eines Wellenbildes mit der FLASH-Sequenz variiert, während alle übrigen Sequenzparameter und Einstellungen unverändert blieben (Anregungsfrequenz: $f = 200\text{Hz}$, Phasenoffset: $\varphi = 1/4\pi$, Anzahl und Stärke der bipolaren Gradienten: $N = 3$ bzw. $G_b = 22\text{mT}/\text{m}$, $T_E = 30\text{ms}$, $T_R = 60\text{ms}$, FOV = 160mm, 8 Akquisitionen pro Bild und 128×128 Matrixgröße). Die minimale reziproke Anstiegsrate beträgt für den verwendeten Siemens Symphony 1,5T-Ganzkörpertomographen $R_{\min} = 20\text{m}\cdot\mu\text{s}/\text{mT}$. Soll die Gradientenstärke der bipolaren Gradienten immer konstant sein, so beträgt die maximal realisierbare reziproke Anstiegszeit $R_{\max} = (4fG)^{-1} = 56,82\text{m}\cdot\mu\text{s}/\text{mT}$, da sonst während einer Viertel-Periodendauer die Gradientenstärke nicht erreicht werden kann. Die reziproke Anstiegsrate R wurde daher in $5\text{m}\cdot\mu\text{s}/\text{mT}$ -Schritten zwischen $20\text{m}\cdot\mu\text{s}/\text{mT}$ und $55\text{m}\cdot\mu\text{s}/\text{mT}$ variiert.

In der Abbildung 4.8 sind drei der aufgenommenen Wellenbilder exemplarisch gezeigt. Es zeigt sich, dass die Gestalt des Wellenbilds nicht von der gewählten reziproken Anstiegsrate R abhängt. Die nach Gleichung 4.1 erwartete Veränderung der Wellenamplitude ist ebenfalls zu erkennen. In Abbildung 4.9a) sind außerdem die vertikalen Schnitte durch die Mitte der aufgenommen Wellenbildern gezeigt. In dieser Darstellung ist eine deutliche Abnahme der Phase mit steigender reziproker Anstiegsrate zu erkennen. Berechnet man nach der Gleichung 4.1 die zu erwartenden Korrekturfaktoren in Abhängigkeit von der reziproken Anstiegsrate R bei der gewählten Anregungsfrequenz $f = 200\text{Hz}$ und der bipolaren Gradientenstärke $G_b = 22\text{mT}/\text{m}$, so erhält man:

R [$\text{m}\cdot\mu\text{s}/\text{mT}$]	20	25	30	35	40	45	50	55
$\sin(\omega R G_b)/(\omega R G_b)$ [%]	95	92	89	85	81	76	71	66

Durch die Division der Wellenbilder mit dem entsprechenden Faktor muss sich nach der Gleichung 4.1 jeweils das Wellenbild bei Verwendung eines rechteckförmigen bipolaren Gradienten ergeben. Wie in Abbildung 4.9b) zu sehen ist, überdecken sich dann tatsächlich die vertikalen Schnitte dieser korrigierten Wellenbilder.

Die Auswirkungen einer nicht verschwindenden reziproken Anstiegsrate R sollen anhand der Grenzwerte des verwendeten MR-Tomographen aufgezeigt werden: Um eine möglichst

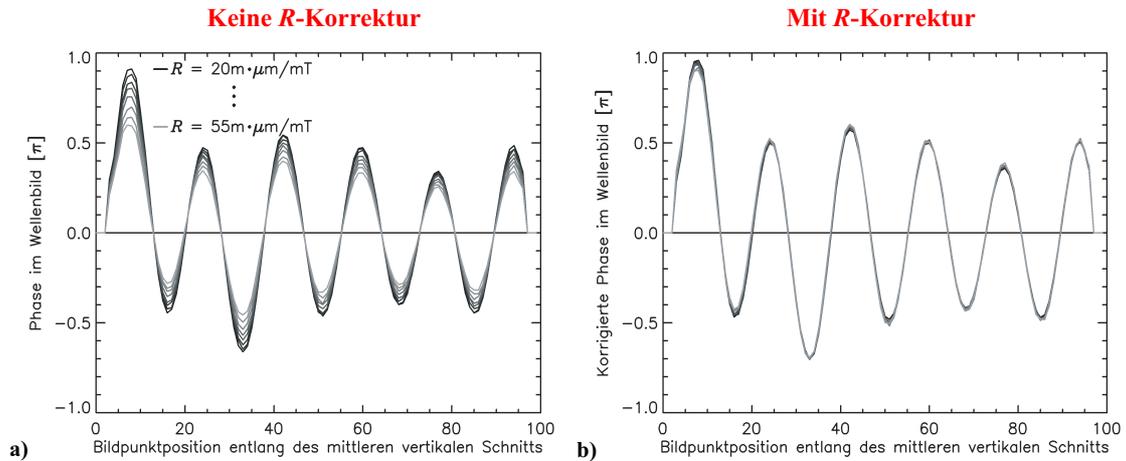


Abbildung 4.9: Vertikale Schnitte durch die Mitte der Wellenbilder aufgenommen mit unterschiedlicher reziproker Anstiegsrate R der bipolaren Gradienten. a) Die Phase nimmt insgesamt mit R ab. b) Die Division der Wellenbilder mit den entsprechenden Korrekturfaktoren ergibt im Rahmen der Messgenauigkeit die theoretischen Wellenbilder bei Verwendung eines rechteckförmigen bipolaren Gradienten, d.h. eine Übereinstimmung der vertikalen Schnitte.

gute Phasenkodierung der Wellenbewegung zu erhalten, wird man immer versuchen, die bipolaren Gradienten mit der minimalen reziproken Anstiegsrate und der maximalen Gradientenamplitude zu schalten. Die entsprechenden Werte betragen für den Siemens Symphony 1,5T-Ganzkörpertomographen: $R_{\min} = 20 \text{ m}\cdot\mu\text{s}/\text{mT}$ und $G_{\max} = 22 \text{ mT}/\text{m}$. Bei hohen Frequenzen reicht die Zeit während einer Periode jedoch nicht aus, um den maximalen Gradientenwert mit einem linearen Anstieg zu erreichen. Die Gradientenamplitude muss folglich reduziert werden. Auch dies ist ein Effekt, der nicht verschwindenden reziproken Anstiegsrate und soll daher hier berücksichtigt werden. In der Abbildung 4.10 ist daher

$$\underbrace{\frac{G_b}{G_{\max}}}_{\text{Amplitudenfaktor}} \cdot \underbrace{\frac{\sin(\omega R G_b)}{\omega R G_b}}_{\text{Korrekturfaktor}} \quad (4.2)$$

gegen die Frequenz f aufgetragen (vergleiche mit Gleichung 4.1).

Man muss zwei Bereiche unterscheiden:

1. Unterhalb der Frequenz $f_{\text{Grenz}} = (4R_{\min}G_{\max})^{-1} = 568,2 \text{ Hz}$ reicht die Zeit während einer Periodendauer aus, um die bipolaren Gradienten mit der maximalen Amplitude G_{\max} zu schalten. In diesem Bereich sorgt der Korrekturfaktor für eine Abnahme der Phasenamplitude im Wellenbild. Bis zu der Grenzfrequenz f_{Grenz} fällt die Phasenamplitude auf den $2/\pi$ -ten Teil ab.
2. Oberhalb von f_{Grenz} bleibt der Korrekturfaktor dagegen mit $2/\pi$ konstant. Da nun aber die maximale Amplitude G_{\max} nicht mehr erreicht werden kann, nimmt die Phasenamplitude im realen Wellenbild nun mit $1/f$ gegenüber dem idealisierten Fall mit rechteckförmigen Gradienten ab.

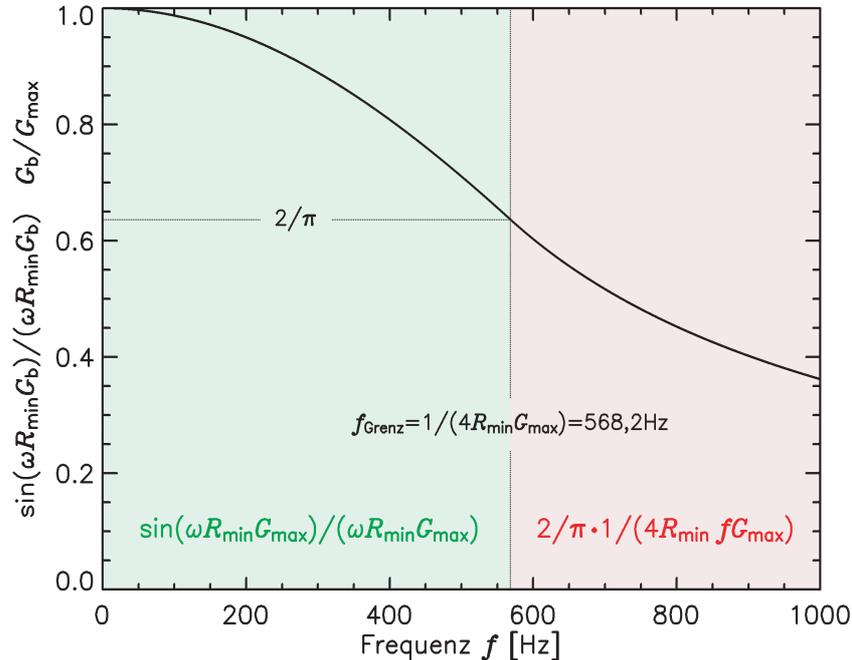


Abbildung 4.10: Zu erwartende Reduktion der Phasenamplituden in den Wellenbildern aufgrund der Trapezform der bipolaren Gradienten als Funktion der Anregungsfrequenz f . Angenommen wurde eine möglichst schnelle Schaltung der bipolaren Gradienten unter Berücksichtigung der Grenzwerte des verwendeten MR-Tomographens ($R_{\min} = 20\text{m}\cdot\mu\text{s}/\text{mT}$ und $G_{\max} = 22\text{mT}/\text{m}$).

4.2.4 Untersuchung homogener Agarose-Gel-Phantome

Zur Validierung der dynamischen Methode wurden zunächst zylinderförmige Agarose-Gel-Phantome ($\varnothing = 14\text{cm}$ und $h = 13\text{cm}$) mit homogenen Konzentrationen c_{Agarose} von 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, 3,0% und 3,5% untersucht. Die Aufnahme der entsprechenden Wellenbilder erfolgte mit der FLASH-Sequenz mit neun äquidistanten Phasenoffsets φ zwischen 0 und 2π und Anregungsfrequenzen f von 75Hz bis 700Hz (Parametereinstellungen siehe Anhang B).

In der Abbildung 4.11 ist beispielhaft für jede Agarose-Gel-Konzentration und die vier Anregungsfrequenzen $f = 200\text{Hz}$, 300Hz , 400Hz und 500Hz das Wellenbild bei einem Phasenoffset φ gezeigt. Die Abhängigkeit der Wellenlänge der eingekoppelten Welle von der Anregungsfrequenz f und der Agarose-Gel-Konzentration ist deutlich zu erkennen. Wie nach der Gleichung 3.6 zu erwarten, wird die Wellenlänge mit steigender Anregungsfrequenz in jedem Phantom kleiner. Außerdem nimmt die Wellenlänge mit fallender Agarose-Gel-Konzentration ab, d.h. die Phantome werden elastischer bzw. der Elastizitätsmodul wird kleiner.

Zur Quantifizierung dieser Beobachtungen wurden die Wellenlängen durch Anpassen einer Sinuskurve durch die Mitte der Wellenbilder bestimmt. Der Messfehler ergab sich aus der Mittelung der Ergebnisse aus den Wellenbildern mit den fünf Phasenoffsets φ von 0° , 90° , 180° , 270° und 360° . Mit Hilfe der Gleichung 3.6 wurde danach der Elastizitätsmodul E aus der bestimmten Wellenlänge und der gegebenen Anregungsfrequenz berechnet. Dabei wurde

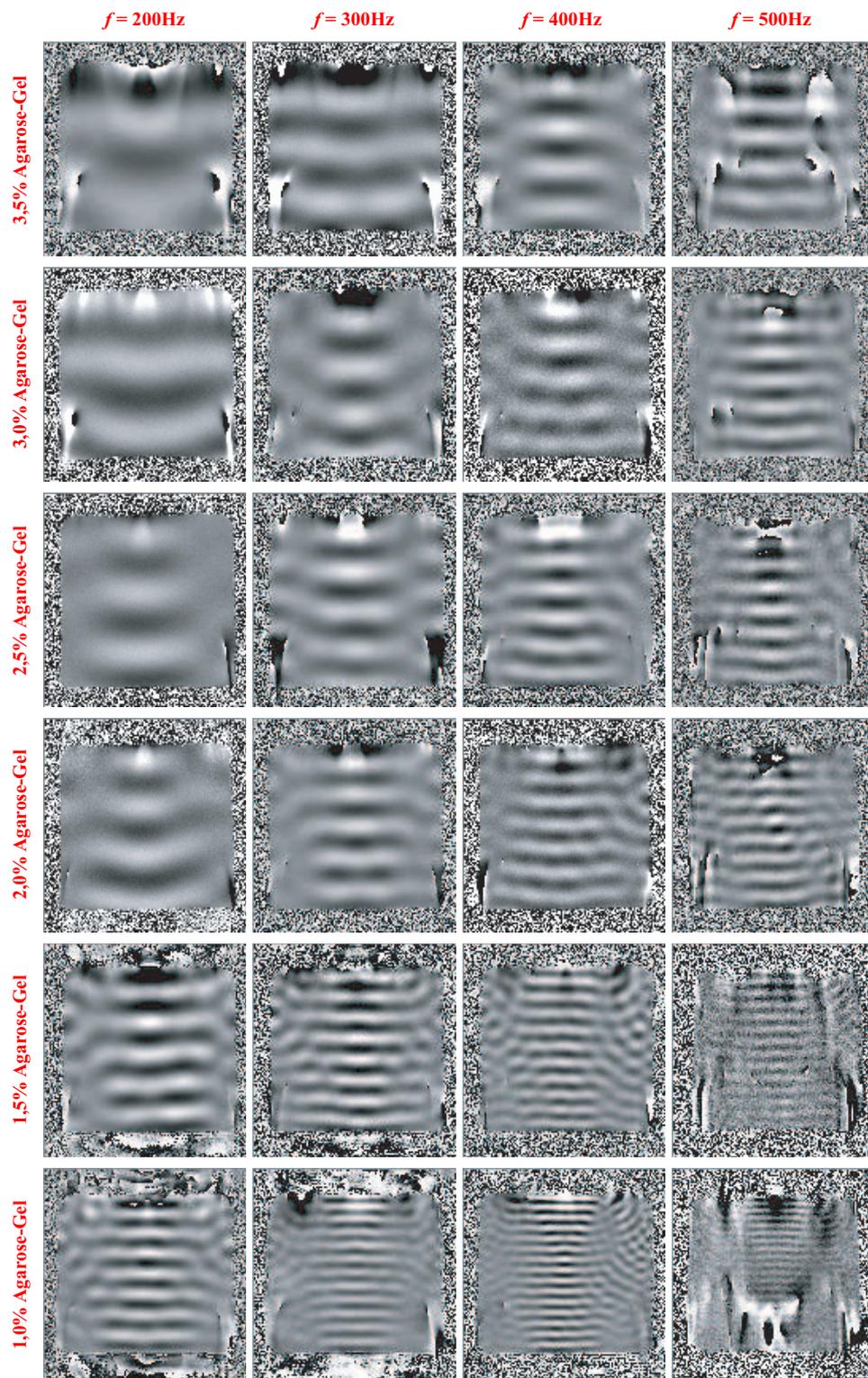


Abbildung 4.11: Wellenbilder von homogenen Phantomen mit unterschiedlichen Agarose-Gel-Konzentrationen bei vier verschiedenen Anregungsfrequenzen f .

$c_{\text{Agarose}} [\%]$	$f = 300\text{Hz}$		$f = 400\text{Hz}$	
	$\lambda [\text{mm}]$	$E [10^3 \text{Nm}^{-2}]$	$\lambda [\text{mm}]$	$E [10^3 \text{Nm}^{-2}]$
1,0	$10,5 \pm 0,2$	$9,9 \pm 0,4$	$8,0 \pm 0,1$	$10,2 \pm 0,3$
1,5	$15,5 \pm 0,1$	$21,6 \pm 0,3$	$12,0 \pm 0,1$	$23,0 \pm 0,4$
2,0	$23,9 \pm 0,2$	$51,4 \pm 0,9$	$17,9 \pm 0,4$	$51,3 \pm 2,3$
2,5	$28,9 \pm 0,7$	$75,2 \pm 3,6$	$21,0 \pm 0,1$	$70,6 \pm 0,7$
3,0	$34,0 \pm 0,1$	$104,0 \pm 0,6$	$25,7 \pm 0,4$	$105,7 \pm 3,3$
3,5	$38,6 \pm 3,0$	$134,1 \pm 20,8$	$29,4 \pm 0,8$	$138,3 \pm 7,5$

Tabelle 4.1: Gemessene Wellenlängen λ und Elastizitätsmodule E in Abhängigkeit von der Agarose-Gel-Konzentration bei den beiden Anregungsfrequenzen $f = 300\text{Hz}$ und $f = 400\text{Hz}$.

angenommen, dass Agarose-Gele die gleiche Dichte wie Wasser ($\rho = 1,0\text{g/cm}^3$) besitzen. Exemplarisch sind in der Tabelle 4.1 die Ergebnisse für alle Agarose-Gel-Konzentrationen und die zwei Anregungsfrequenzen $f = 300\text{Hz}$ bzw. $f = 400\text{Hz}$ aufgelistet. Im Untersuchungsbereich zeigt sich eine Zunahme des Elastizitätsmoduls mit der Agarose-Gel-Konzentration. Für die beiden angegebenen Anregungsfrequenzen stimmen die Elastizitätsmodule für die jeweilige Agarose-Gel-Konzentration innerhalb der Fehlergrenzen gut überein. Alle Ergebnisse der Wellenlängenbestimmung sind in der Abbildung 4.12 zusammengefasst. Neben den Messwerten sind auch für jede Agarose-Gel-Konzentration der

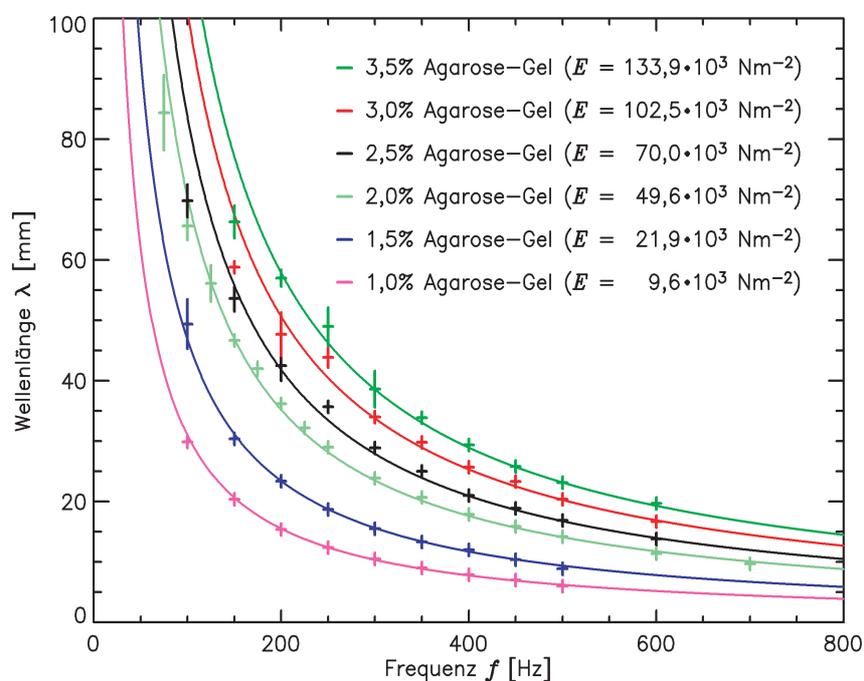


Abbildung 4.12: Wellenlänge λ als Funktion der Frequenz f bei verschiedenen Agarose-Gel-Konzentrationen: Die angegebenen Punkte sind die Messwerte und die Kurven ergeben sich durch das Einsetzen der gemittelten Werte für den Elastizitätsmodul E in Gleichung 3.6.

theoretische Verlauf der Wellenlänge λ als Funktion der Anregungsfrequenz f nach der Gleichung 3.6 eingetragen. Dabei wurde für den Elastizitätsmodul E vom Mittelwert der bestimmten Werte über alle Anregungsfrequenzen ausgegangen.

Sofern eine Bestimmung für Anregungsfrequenzen unterhalb von $f = 150\text{Hz}$ überhaupt möglich war, liegen die Messergebnisse unterhalb der idealisierten Kurvenverläufe nach der Gleichung 3.6. Dies ist aber verständlich, da im unteren Frequenzbereich die Wellenlängen in der Größenordnung der Phantomausmaße kommen. Die Bestimmung der Wellenlänge mit Hilfe eines Fits an eine Sinusfunktion wird daher immer schlechter. Im restlichen untersuchten Frequenzbereich folgen die gemessenen Wellenlängen sehr gut dem theoretischen Kurvenverlauf.

Die Untersuchung der homogenen Agarose-Gel-Phantome zeigte, dass eine optimale Darstellung der mechanischen Wellen eine genaue Wahl der Parametereinstellungen erfordert:

1. Die Anregungsfrequenz f sollte so groß gewählt werden, dass die resultierende Wellenlänge klein genug ist, um die Strukturen innerhalb des Objekts darstellen zu können. Die Richtgrößen dürften hierbei die Ausmaße der abzubildenden Objekte sein.
2. Die Amplitude der Wellen in den Wellenbildern steigt mit der Anzahl N der verwendeten bipolaren Gradienten (siehe Gleichung 3.9). Die Empfindlichkeit der Wellendetektion kann also durch eine Erhöhung von N gesteigert werden. Dabei ist jedoch darauf zu achten, dass keine oder möglichst wenig Phasenumbrüche im Wellenbild auftauchen.
3. Auch die Echozeit T_E sollte möglichst kurz sein, um den Signalverlust aufgrund des T_2 - bzw. T_2^* -Zerfalls zu minimieren. Dies ergibt eine weitere obere Grenze für die mögliche Anzahl N der bipolaren Gradienten.
4. Die Dämpfung von mechanischen Wellen nimmt im Allgemeinen mit steigender Frequenz f zu, d.h. die Amplituden der eingekoppelten Wellen werden bei hohen f kleiner. Dies führt dazu, dass nach der Gleichung 3.12 auch die Phasenänderung pro verwendeten bipolaren Gradienten abnimmt. Um eine messbare Phasenänderung für die Wellendetektion erreichen zu können, muss daher die Anzahl N der bipolaren Gradienten mit der Anregungsfrequenz f gesteigert werden, was im Widerspruch zu dem vorhergehenden Punkt steht.

4.3 Vergleich zwischen statischer und dynamischer MRE

Die statische Methode der MRE erlaubt nur relative Aussagen über die Elastizitätsverhältnisse in einer Probe. Eine Untersuchung von homogenen Strukturen wie im Abschnitt 4.2.4 ist daher mit der statischen MRE nicht möglich.

Um einen Vergleich zwischen den beiden Methoden durchführen zu können, wurden zwei zylinderförmige Phantome ($\varnothing = 10,0\text{cm}$ und $h = 8,5\text{cm}$) aus zwei aufeinanderliegenden Schichten mit unterschiedlicher Agarose-Gel-Konzentration hergestellt. Die beiden Agarose-Gel-Konzentrationen c_{Agarose} betragen für des erste Phantom 1,0% und 2,0% bzw. 1,0% und 3,0% für das zweite Phantom.

4.3. VERGLEICH ZWISCHEN STATISCHER UND DYNAMISCHER MRE

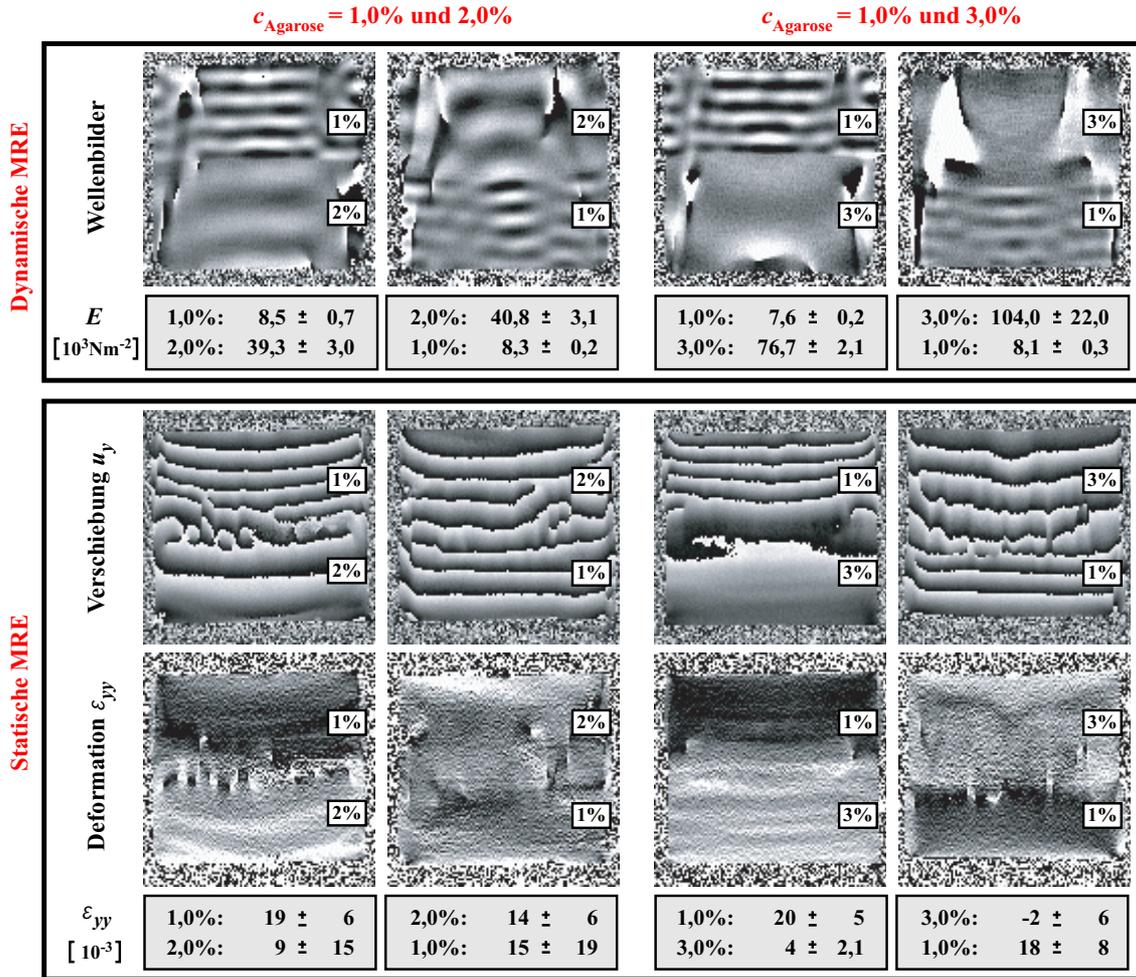


Abbildung 4.13: Vergleich der beiden Methoden der MRE anhand von zwei Phantomen bestehend aus zwei Schichten mit unterschiedlicher Agarose-Gel-Konzentration: In der ersten Reihe befinden sich die Wellenbilder aus der dynamischen Untersuchung. Die mit der statischen Methode aufgenommenen Verschiebungsbilder sind in der zweiten Reihe zu sehen und die aus ihnen berechneten Deformationsbilder in der dritten Reihe.

Beide Phantome wurden zuerst mit der dynamischen MRE untersucht (FLASH-Sequenz, Anregungsfrequenz $f = 300\text{Hz}$, 9 bipolare Gradienten mit $G_b = 22\text{mT/m}$, Schicht und Richtung der bipolaren Gradienten parallel zur Anregung - sagittal bzw. read, $T_E = 50\text{ms}$, $T_R = 80\text{ms}$, $\text{FOV} = 120\text{mm}$, 128×128 Matrixgröße und 8 Akquisitionen pro Bild). Der Aufbau zum Erzeugen der mechanischen Welle ist so konstruiert, dass eine Einkopplung der Welle nur von oben möglich ist. Daher wurde die Untersuchung jeweils mit gedrehter Lage des Phantoms wiederholt, so dass die Welle einmal in die elastischere und einmal in die härtere Schicht eingekoppelt wurde.

Auch bei der nachfolgenden statischen Untersuchung wurden die beiden Phantome mit beiden Orientierungen ausgemessen (Verschiebung bei Kompression: $U = 1\text{mm}$, Verschiebungskodierung in Richtung der Kompression - phase, Moment des bipolaren Gradienten: $G_b \cdot \delta = 140\text{mT/m}\cdot\text{ms}$, $T_E = 26\text{ms}$, $T_M = 150\text{ms}$, $T_R = 1270\text{ms}$, $\text{FOV} = 120\text{mm}$, 128×128 Matrixgröße und 1 Akquisition pro Bild).

In der Abbildung 4.13 sind die Ergebnisse zusammengefasst. In der obersten Reihe befinden sich die Wellenbilder aus der dynamischen Untersuchung. Wie bereits bei den Versuchen mit den homogenen Agarose-Gelen ist wieder eine Zunahme der Wellenlänge mit der Agarose-Gel-Konzentration c_{Agarose} zu beobachten. In beiden Phantomen scheint die eingekoppelte Welle besser das Phantom zu durchdringen, wenn die oberste Schicht die elastischere ist. Die Wellenlängen in den einzelnen Gebieten wurden wieder durch einen Fit an eine Sinuskurve durch die Mitte der Wellenbilder bestimmt und daraus die Elastizitätswerte E berechnet. Die Werte sind in der Abbildung 4.13 unterhalb der Wellenbilder angegeben. In beiden Phantomen stimmen die Elastizitätswerte für die 1%-Agarose-Schicht innerhalb der Fehlergrenzen überein. Die Bestimmung der Elastizität in der 2%-Agarose-Schicht liefert ebenfalls unabhängig von der Phantomausrichtung identische Ergebnisse. Dagegen liegen die beiden Elastizitätswerte, die bei den beiden Phantomausrichtungen bestimmt wurden, in der 3%-Agarose-Schicht merklich auseinander.

In den beiden unteren Reihen in Abbildung 4.13 sind zum einen die Bilder der Verschiebung in Richtung der Kompression u_y und zum anderen die erste Ableitung dieser Bilder, d.h. die Deformation ϵ_{yy} dargestellt. In den Verschiebungsbildern kann der Verlauf einer $u_y = \text{const.}$ -Linie anhand der Phasenumbrüche leicht verfolgt werden. Sofern die beiden Phantome so liegen, dass die elastischere Schicht sich oben befindet, sind die beiden unterschiedlichen Elastizitäten in den Gebieten bereits an der unterschiedlichen Dichte dieser Phasenumbrüche erkennbar. Liegt dagegen die härtere Schicht oben, d.h. dort, wo die Kompression angelegt wird, so zeigt das Phantom mit $c_{\text{Agarose}} = 1,0\%/2,0\%$ keine unterschiedlichen Abstände zwischen den Phasenumbrüchen. Nur im zweiten Phantom mit $c_{\text{Agarose}} = 1,0\%/3,0\%$ und damit dem größeren Elastizitätsunterschied, kommt es zu einem größeren Abstand der Phasenumbrüche in der härteren Schicht. Diese Beobachtung kann auch anhand der Deformationsbilder ϵ_{yy} gemacht werden: Hier sind in beiden Phantomen und der Positionierung, in der die elastischere Schicht oben liegt, die härtere Schicht am helleren Grauwert, d.h. einer kleineren Deformation, gut zu erkennen. Dagegen kann, wenn die härtere Schicht oben liegt, nur bei dem Phantom mit $c_{\text{Agarose}} = 1,0\%/3,0\%$ das härtere Gebiet erkannt werden. In der Abbildung 4.13 sind jeweils die Mittelwerte bzw. Standardabweichungen (als Fehler) der Deformationswerte in den jeweiligen Schichten aufgelistet. Diese bestätigen nochmals den oben beschriebenen visuellen Eindruck.

Die großen Standardabweichungen sind typisch für die statische MRE. Da sie direkt mit dem Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) zusammenhängen, können sie durch eine höhere Anzahl an Akquisitionen pro Bild reduziert werden, was jedoch auf Kosten einer größeren Messzeit geht.

4.4 Lokale Bestimmung des Elastizitätsmoduls

Die dynamische MRE erlaubt im Prinzip eine lokale Elastizitätsbestimmung, die in Form eines Elastogramms ausgegeben werden kann [Sink00, Hou00, Hou01, Olip01]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, einen entsprechenden Algorithmus zur Rekonstruktion der lokalen Elastizität aus den Wellenbildern zu entwickeln. Auch wenn bisher keine befriedigende Lösung erreicht worden ist, soll der Entwicklungsstand hier anhand einer Phantommessung vorgestellt werden.

Als Phantom wurde ein Zylinder ($\varnothing = 14\text{cm}$ und $h = 13\text{cm}$) aus 1%-igen Agarose-Gel

verwendet, in den ein Zylinder (Durchmesser: 4cm) aus 2,5%-igen Agarose-Gel senkrecht zur Höhe des gesamten Phantoms eingebettet war. Mit der FLASH-Sequenz wurden von diesem Phantom Wellenbilder mit sagittaler Schichtführung und bipolaren Gradienten in Richtung der eingekoppelten Welle bei zwei Anregungsfrequenzen $f = 200\text{Hz}$ und $f = 300\text{Hz}$ aufgenommen, wobei das Phantom so positioniert war, dass der eingeschlossene Zylinder senkrecht zur Hauptachse geschnitten wurde ($\text{FOV} = 160\text{mm}$, $G_b = 22\text{mT/m}$, 128×128 Matrixgröße, 8 Akquisitionen, $T_E = 30\text{ms}/40\text{ms}$, $T_R = 60\text{ms}/70\text{ms}$ und $N = 3/6$ für $f=200\text{Hz}/300\text{Hz}$).

Die lokale Rekonstruktion der Elastizität benötigt mehrere Wellenbilder mit unterschiedlichen Phasenoffsets φ zwischen den bipolaren Gradienten und der eingekoppelten Welle (siehe Abschnitt 3.2.1). Es wurden daher für beide Anregungsfrequenzen 17 Wellenbilder mit äquidistanten Phasenoffsets φ zwischen 0° und 360° aufgenommen. Die Ergebnisse sind in den beiden Abbildungen 4.14 und 4.15 dargestellt. In diesen Wellenbildern ist bereits der Einschluss aufgrund der Zunahme der Wellenlänge gegenüber der Welle in der elastischeren Umgebung gut zu erkennen. Außerdem kann der zeitliche Verlauf der Welle über eine Schwingungsperiode gut verfolgt werden.

Zum besseren Verständnis sind die einzelnen Schritte des Rekonstruktionsalgorithmus in der Abbildung 4.16 schematisch dargestellt:

- Im ersten Schritt wird das Rauschen außerhalb des Untersuchungsobjekts entfernt: Um dies zu erreichen, werden die mit jedem Wellenbild auch aufgenommenen Amplitudenbilder alle aufaddiert und danach alle Bildpunkte unterhalb einer bestimmten Schwelle (30% der maximalen Amplitude) auf Null gesetzt. Die restlichen Bildpunkte erhalten den Wert Eins. Jedes Wellenbild wird mit dieser Maske punktweise multipliziert und man erhält die gewünschten Wellenbilder ohne Rauschen im Außenbereich.
- Im zweiten Schritt wird der Faktor ky für jeden Bildpunkt bestimmt: Hierzu werden in jedem Bildpunkt die entsprechenden Werte in den Wellenbildern als Funktion des Phasenoffsets φ betrachtet. Ausgehend von der Gleichung 3.9 muss diese durch den Term $\sin(ky + \varphi)$ beschrieben werden können. Durch einen Fit an diesen Term kann man nun in jedem Bildpunkt den Wert von ky bestimmen, indem die lokale Wellenzahl k und damit die gewünschte Wellenlänge λ enthalten ist.
- Im dritten Schritt wird die lokale Wellenzahl k aus ky berechnet: Dabei wird davon ausgegangen, dass sich die eingekoppelte Welle nur von oben nach unten ausbreitet, d.h. in y -Richtung. Unter dieser Annahme kann die lokale Wellenzahl k durch die Subtraktion der ky -Werte von zwei übereinander liegenden Bildpunkten und die Division durch den Punktabstand ($\text{FOV}/\text{Matrixgröße}$) bestimmt werden.
- Im letzten Schritt wird das Elastogramm erstellt: Die Wellenlänge λ in jedem Bildpunkt hängt direkt mit der lokalen Wellenzahl k zusammen ($\lambda = 2\pi/k$). Folglich kann man aus den k -Werten mit der Hilfe der Gleichung 3.6 direkt das Elastogramm berechnen: $E = \rho \cdot (2\pi/k f)^2$. Dabei wird immer angenommen, dass das Messobjekt die gleiche Dichte wie Wasser hat ($\rho = 1\text{g/cm}^3$).

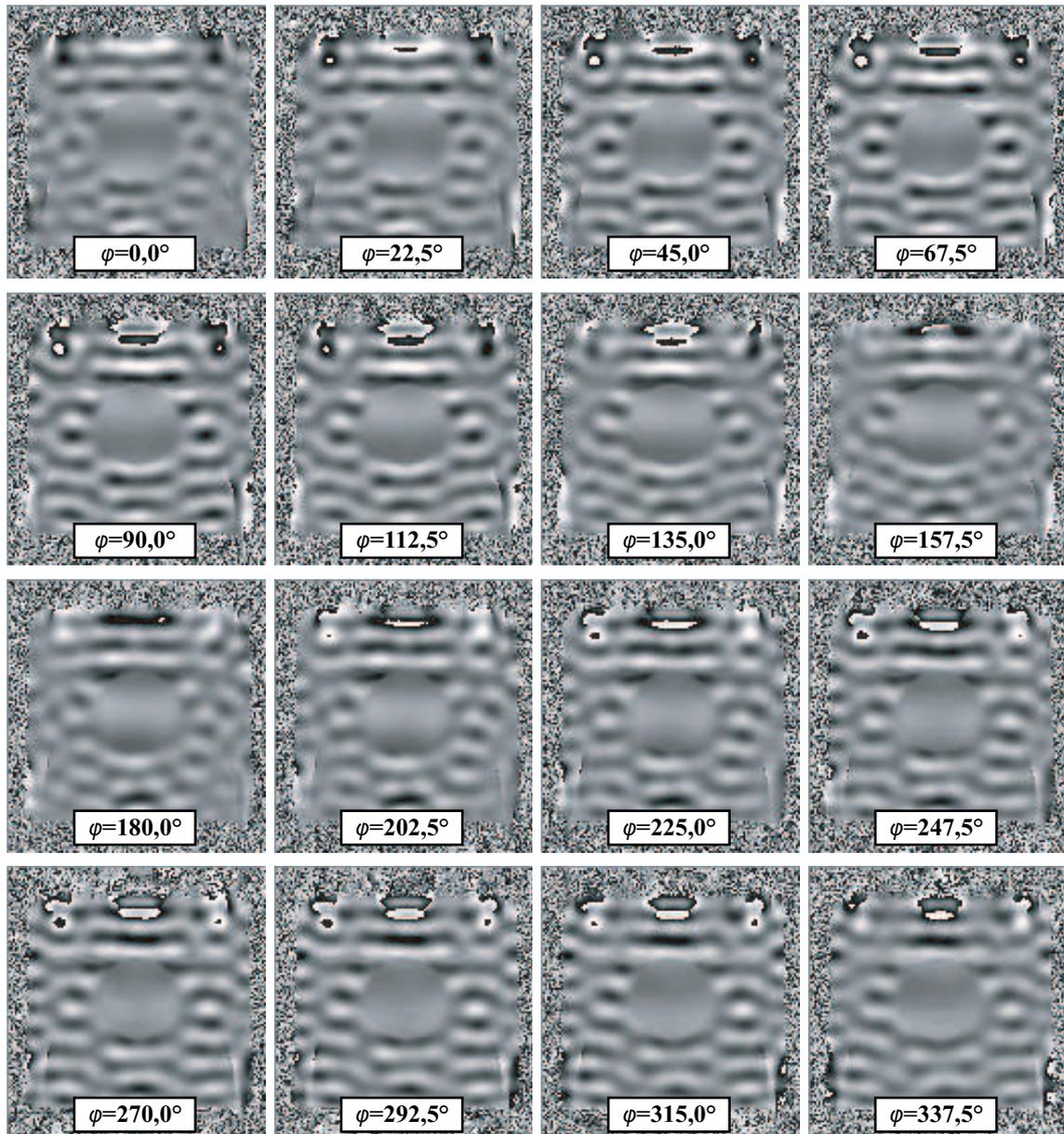


Abbildung 4.14: Wellenbilder des Agarose-Gel-Phantoms mit zylinderförmigen Einschluss bei zunehmenden Phasenoffset φ und einer Anregungsfrequenz von $f = 200\text{Hz}$.

Der beschriebene Algorithmus wurde in IDL^R (Research Systems Inc., USA) implementiert und für die Untersuchung des Phantoms mit dem zylinderförmigen Einschluss angewandt. Die gewonnenen Elastogramme sind in der Abbildung 4.17 gezeigt. Erwartungsgemäß müsste der Elastizitätsmodul im eingeschlossenen Zylinder und in der Umgebung konstant sein, d.h. im Elastogramm müssten die entsprechenden Gebiete einen homogenen Grauton aufweisen. Es treten aber Wellenstrukturen auf. Selbst eine Bestimmung der Elastizitätsmodule in den beiden homogenen Gebieten durch Mittelwertbildung ergibt keine sinnvollen Ergebnisse. Von einer orts aufgelösten Quantifizierung der Elastizitätsmodule kann also nicht gesprochen werden. Die möglichen Gründe für die Wellenstruktur

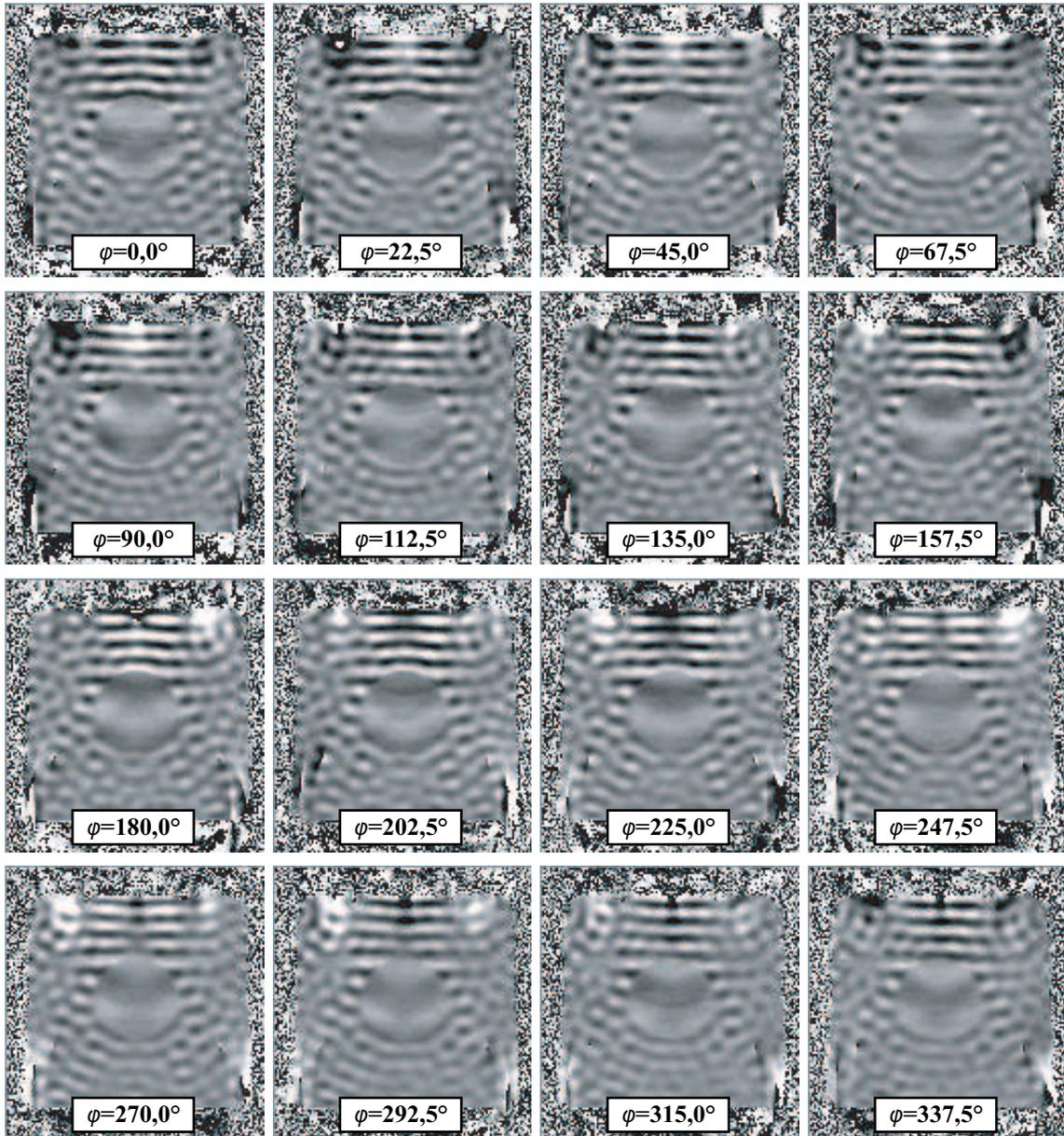


Abbildung 4.15: Wellenbilder des Agarose-Gel-Phantoms mit zylinderförmigen Einschluss bei zunehmenden Phasenoffset φ und einer Anregungsfrequenz von $f = 300\text{Hz}$.

und Vorschläge zur Verbesserung des Rekonstruktionsalgorithmus werden im Kapitel 5.2 diskutiert.

Zusätzlich wurde noch ein Deformationsbild mit der statischen Methode der MRE aufgenommen. Da in diesem Fall ein relativ großes Phantom mit einer geringen Agarose-Gel-Konzentration untersucht wurde, musste die Mixing-Time (siehe Abschnitt 3.1.4) mit $T_M = 500\text{ms}$ sehr lang gewählt werden, um dem Phantom nach dem Anlegen der Kompression soviel Zeit wie möglich zum Beruhigen zu lassen. Die restlichen Sequenzparameter lauteten: Verschiebung bei Kompression: $U = 1\text{mm}$, transversale Schichtposition,

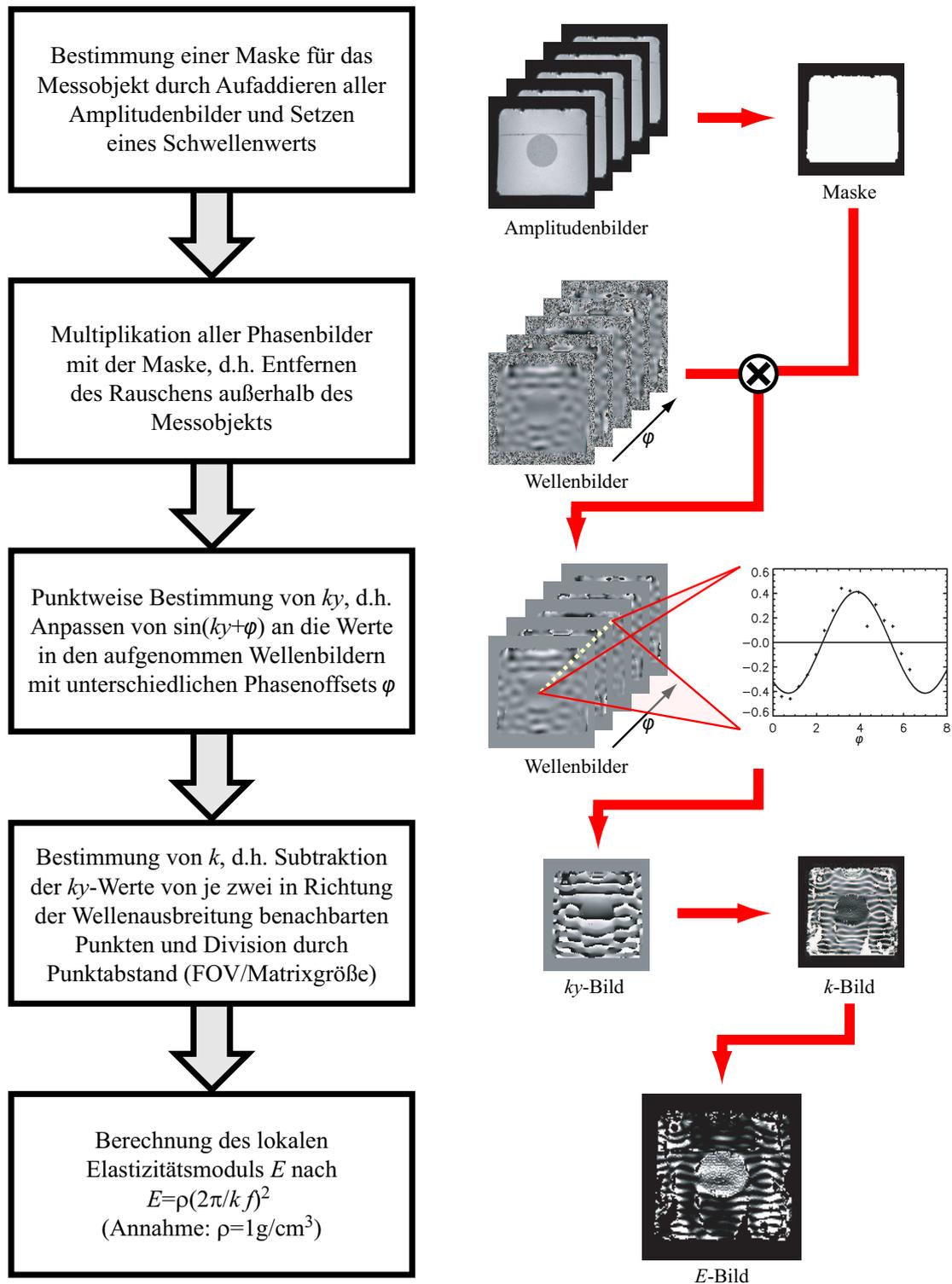


Abbildung 4.16: Einfacher Algorithmus zur Rekonstruktion des lokalen Elastizitätsmoduls aus den Wellenbildern. Links der schematische Ablauf und rechts die Bearbeitung der Daten.

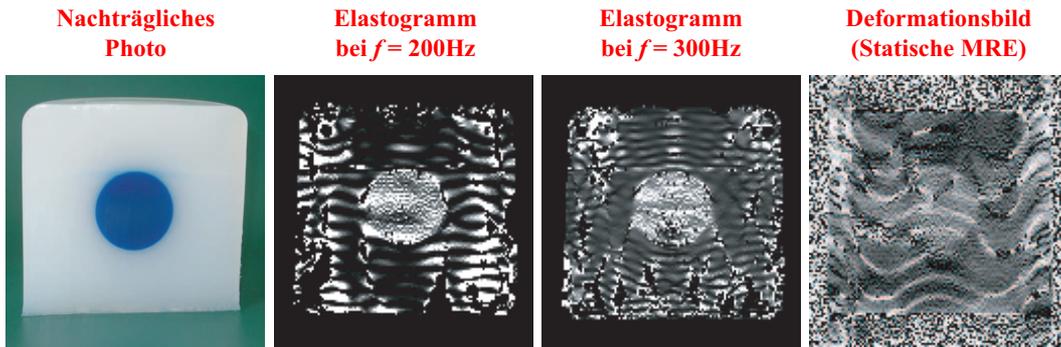


Abbildung 4.17: Ergebnisse der Untersuchung eines Agarose-Gel-Phantoms mit zylinderförmigen hartem Einschluss: Gezeigt sind ein nachträgliches Photo, die mit den vorgestellten Rekonstruktionsalgorithmus berechneten Elastogramme bei den beiden Anregungsfrequenzen $f = 200\text{Hz}$ und $f = 300\text{Hz}$ sowie zum Vergleich das Deformationsbild, das mit Hilfe der statischen MRE aufgenommen wurde. Bereits bei der Herstellung des Phantoms wurde das Agarose-Gel für den Einschluss blau eingefärbt.

bipolare Gradienten in Richtung der Kompression, $G_b \cdot \delta = 130\text{mT/m}\cdot\text{ms}$, $T_E = 26\text{ms}$, $T_R = 1270\text{ms}$, $\text{FOV} = 160\text{mm}$, 128×128 Matrixgröße und 1 Akquisition pro Bild. Die Gründe für die Wellenstrukturen im gewonnenen Deformationsbild sind noch nicht abgeklungene Druckwellen nach der Mixing-Time T_M .

4.5 Untersuchung einer HIFU-Läsion

Dass eine Behandlung mit fokussiertem Ultraschall die Elastizität von Gewebe stark verändert, wurde bereits in Abschnitt 4.1 mit der statischen Methode der MRE gezeigt. Dabei stellt sich die Tatsache, dass die statische Methode nur relative Aussagen zur Elastizität innerhalb eines Objekts erlaubt, als ein Nachteil heraus, wenn die Läsion mittels MRE näher charakterisiert werden soll. Die Lösung für dieses Problem stellt die Verwendung der dynamischen Methode dar. Da im Rahmen dieser Arbeit jedoch keine befriedigende Lösung für die Rekonstruktion der orts aufgelösten Elastizität aus Wellenbildern gefunden wurde (siehe Abschnitt 4.4), soll hier mit einem Experiment nur die generelle Darstellbarkeit von HIFU-Läsionen anhand der Wellenlängenänderung in Wellenbildern gezeigt werden.

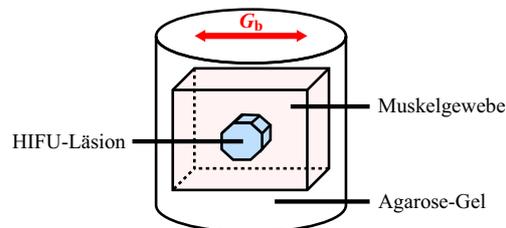


Abbildung 4.18: Schema des Phantoms mit HIFU-Läsion. Die MR-Aufnahmeschichten stehen senkrecht zur dargestellten Blickrichtung und der obere Pfeil kennzeichnet die Richtung der bipolaren Gradienten G_b bei der dynamischen MRE-Untersuchung.

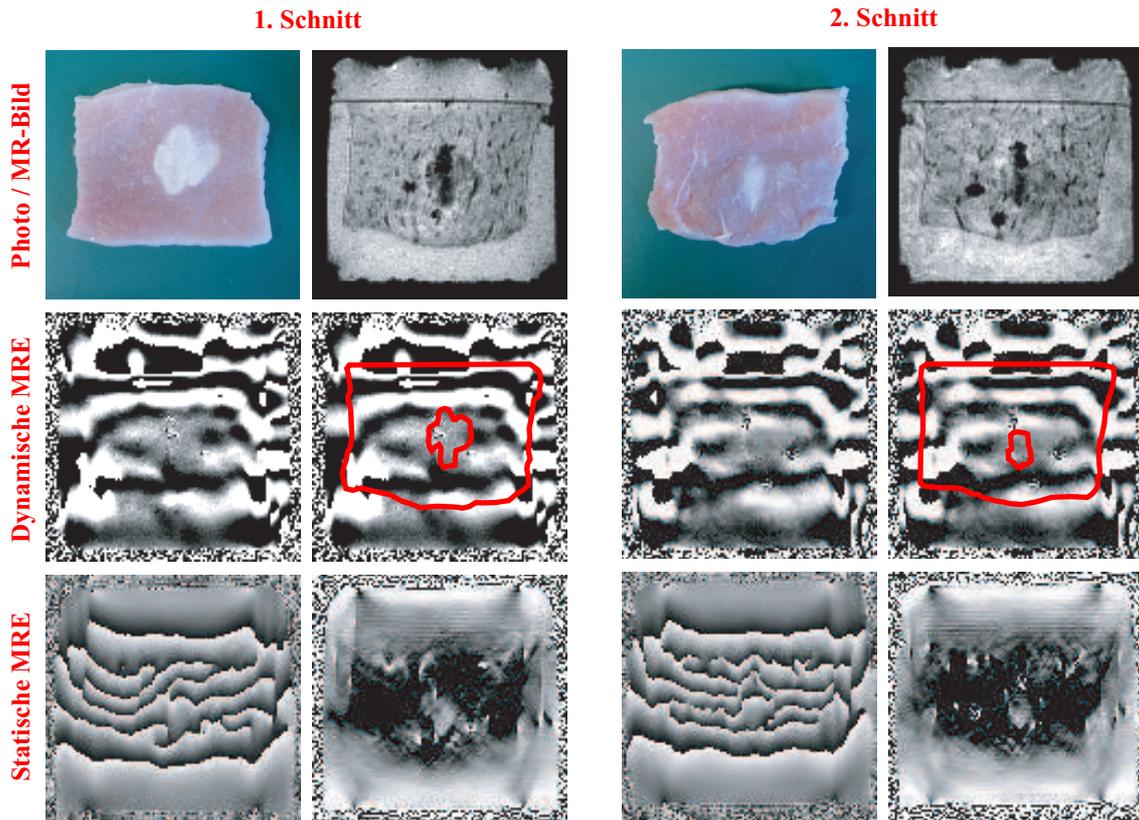


Abbildung 4.19: Schnitte durch HIFU-Läsion ($P_{\text{HIFU}} = 60\text{W}$) senkrecht zur Einstrahlrichtung des Ultraschalls in zwei verschiedenen Positionen: Gezeigt sind jeweils ein Photo, das nach der MR-Untersuchung aufgenommen wurde, das Amplitudenbild der FLASH-Aufnahme für die dynamische MRE, ein Wellenbild sowie das Verschiebungsbild der statischen MRE mit dem daraus berechneten Deformationsbild. Um die Interpretation zu erleichtern, sind die Wellenbilder zusätzlich mit den Strukturen, die mit Hilfe des Amplitudenbilds bestimmt wurden, gezeigt.

Aus diesem Grund wurde in eine relativ große HIFU-Läsion mit insgesamt 175 Einzelbeschallungen auf einem $2\text{mm} \times 2\text{mm}$ -Gitter und in einer Achteckform \circ (jeweils fünf Punkte Kantenlänge) in ein Schweinemuskelgewebe ($8 \times 6 \times 5\text{cm}^3$) ex-vivo eingebracht. Die akustische HIFU-Leistung wurde dabei mit $P_{\text{HIFU}} = 60\text{W}$ so gewählt, dass die Läsion auf jeden Fall gut erkennbar sein sollte (siehe Abbildung 4.2). Wie mehrere Experimente an Ex-vivo-Schweinemuskelgeweben gezeigt haben, ist auch bei der dynamischen MRE ein Einbetten des losen Gewebes in ein Agarose-Gel ratsam, da in dieser Form die mechanischen Wellen besser eingekoppelt werden können. Da auch Vergleichsmessungen mit der statischen MRE durchgeführt werden sollten, wurde das Schweinemuskelgewebe nach dem Setzen der HIFU-Läsion in ein zylinderförmiges 3%-Agarose-Gel (Durchmesser und Höhe: 10cm) eingebettet (siehe Schema in Abbildung 4.18).

Die Länge des HIFU-Fokus betrug etwa 1,5cm. Um die gesamte gesetzte Läsion darstellen zu können, wurden daher fünf Schichten senkrecht zur ursprünglichen Einstrahlrichtung des Ultraschalls untersucht. Zuerst erfolgten die dynamischen MRE-Aufnahmen mit der FLASH-Sequenz und den folgenden Parametereinstellungen: $f = 200\text{Hz}$, $N = 9$, $G_b = 22\text{mT/m}$, $T_E = 60\text{ms}$, $T_R = 90\text{ms}$, $\text{FOV} = 160\text{mm}$, 128×128 Matrixgröße und 8

Akquisitionen pro Bild. Das Phantom wurde dabei so in dem elektromagnetischen Setup platziert, dass die ursprüngliche Einstrahlrichtung des Ultraschalls senkrecht auf der sagittalen Aufnahmeschicht und senkrecht zur Hebelbewegung bzw. Richtung der bipolaren Gradienten lag (siehe Abbildung 4.18).

Nach der dynamischen MRE-Untersuchung bei allen vier Schichten wurde das Phantom in den Aufbau für die statische MRE platziert. Die Schichtpositionierung wurde wieder senkrecht zur ursprünglichen Einstrahlrichtung des Ultraschalls gewählt. Die Einstellungen bei der statischen MRE-Untersuchung lauteten: $U = 1\text{mm}$, $G_b \cdot \delta = 140\text{mT/m}\cdot\text{ms}$, $T_M = 150\text{ms}$, $T_E = 26\text{ms}$, $T_R = 1270\text{ms}$, $\text{FOV} = 160\text{mm}$, 128×128 Matrixgröße und 1 Akquisition pro Bild.

In der Abbildung 4.19 sind die Ergebnisse aus zwei speziellen Schichtpositionen zusammengefasst: Bei einer Position, in der die Läsion in etwa in der Mitte geschnitten wird (Schnitt 1) und am hinteren Ende der Läsion (Schnitt 2). In den aus den Verschiebungsbildern der statischen MRE gewonnenen Deformationsbildern ist die Lage der Läsion und des Gewebes innerhalb des Agarose-Gels gut zu erkennen. Auch in den Wellenbildern aus der dynamischen Untersuchung lässt sich die Läsion im Gewebe anhand der unterschiedlichen Wellenlängen einigermaßen gut lokalisieren. Bestimmt man die Konturen in den Amplitudenbildern der dynamischen MRE-Untersuchung und überträgt diese in die Wellenbilder, so wird dieser visuelle Eindruck noch zusätzlich verstärkt.

4.6 Darstellung von HIFU-Scherwellen

Gepulster fokussierter Ultraschall erzeugt Scherwellen in der Nähe des Fokus (siehe Abschnitt 3.5). Wu und seine Mitarbeiter haben in einer Arbeit [Wu00] gezeigt, dass diese Scherwellen mittels dynamischer MRE sichtbar gemacht werden können.

Ausgehend von diesen Kenntnissen wurde in dieser Arbeit der Frage nachgegangen, inwieweit eine Integration der dynamischen MRE in die HIFU-Therapie von Nutzen ist. Wie im normalen Behandlungsssetup (siehe Abbildung 3.10) wurde der Ultraschallwandler und die Linse direkt vor einem zylinderförmigen Gelphantom (Durchmesser: 10cm und Höhe: 4cm) im Wasserbad platziert. Da für das Experiment keine Verschiebung der Fokusposition notwendig war, handelte es sich um einen starren Aufbau. Für das Phantom wurde ein Polyacrylamid-Gel (Acrylamid, 7% Volumenkonzentration) verwendet, das zusätzlich das Protein Albumin als Ultraschallabsorber (Anteil etwa 9%) enthielt.

In diesem Experiment betrug die Ultraschallfrequenz $f_{\text{Ultraschall}} = 1,72\text{MHz}$ und die akustische Leistung $P_{\text{HIFU}} = 35\text{W}$. Für die Erzeugung der Scherwelle wurde der Ultraschall mit der (Anregungs-)Frequenz $f = 1/T$ gepulst, d.h. es wurde immer im Abstand der Schwingungsdauer T für die Zeit $T/2$ beschallt.

Die durch das Pulsieren des Ultraschalls entstehende Scherwelle ist longitudinal mit einer radialen Ausbreitungsrichtung, d.h. die Schwingung erfolgt in Einstrahlrichtung des Ultraschalls und breitet sich kreisförmig vom Fokus herkommend aus (siehe Abbildung 3.11). Um die Scherwellen mit der FLASH-Sequenz für die dynamische MRE zu detektieren, müssen die bipolaren Gradienten G_b folglich in Richtung der Schwingung, d.h. parallel zur Einstrahlrichtung des Ultraschalls geschaltet werden. Falls die kreisförmige Wellenausbreitung sichtbar gemacht werden soll, muss die Aufnahmeschicht senkrecht zur Einstrahlrichtung des Ultraschalls durch die Mitte des Fokus gewählt werden. D.h. es muss

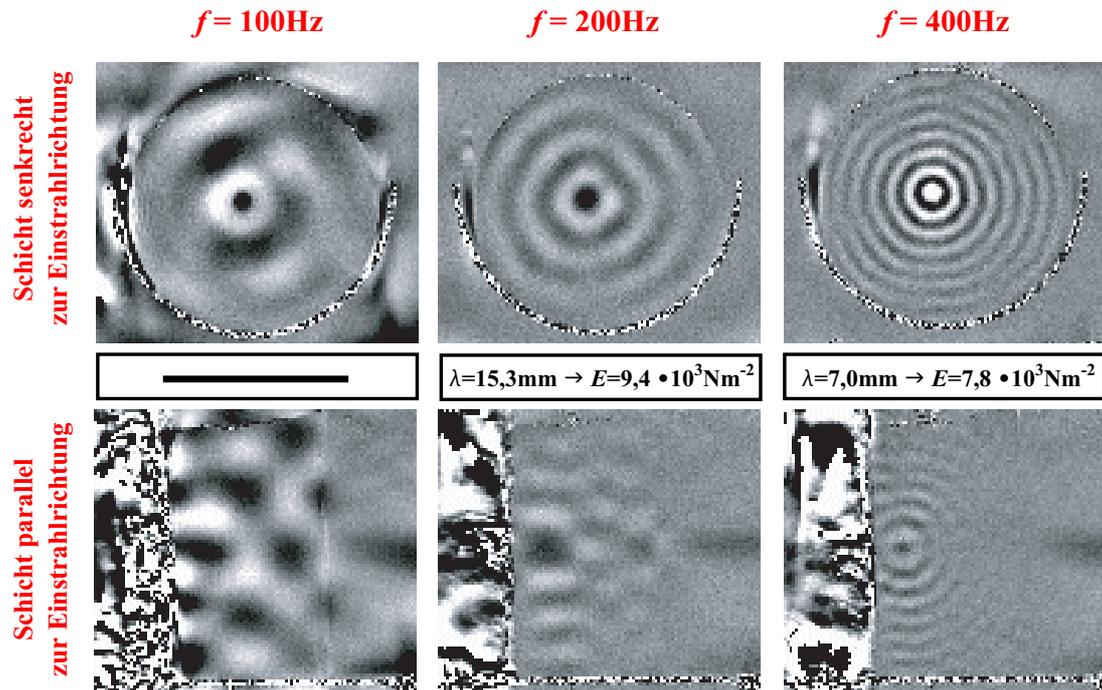


Abbildung 4.20: Durch gepulsten hochfokussierten Ultraschall erzeugte Scherwellen. Die Frequenz des Ultraschalls betrug jeweils $f_{\text{HIFU}} = 1,72\text{MHz}$. Für die MRE wurden drei verschiedene Modulationsfrequenzen f gewählt. Gezeigt sind die Wellenbilder senkrecht und parallel zur Einstrahlrichtung. Die bipolaren Gradienten wurden immer in Richtung der Teilchenbewegung geschaltet, also parallel zur Einstrahlrichtung des Ultraschalls.

eine transversale Schichtposition gewählt werden, da im hier vorgestellten Experiment der Ultraschallwandler und das Zielphantom entlang des statischen B_0 -Felds des MR-Tomographen angeordnet sind. Eine andere interessante Schichtführung ist parallel zur Ultraschall-Einstrahlrichtung durch den Fokus, da man hiermit die Größe des Bereichs um den Fokus abschätzen kann, in dem die Scherwelle auftritt.

Für die Aufnahme der Wellenbilder wurden daher zwei Schichtpositionen gewählt: Eine transversale Schicht mit bipolaren Gradienten in Slice-Richtung und eine sagittale Schicht mit bipolaren Gradienten in Read-Richtung. Es wurden jeweils die Wellenbilder bei den drei Modulationsfrequenzen $f = 100\text{Hz}$, $f = 200\text{Hz}$ und $f = 400\text{Hz}$ aufgenommen. Bei diesem Experiment wurde keine Triggerung des gepulsten Ultraschalls durchgeführt, d.h. die Beschallung wurde vor der Bildgebung gestartet und danach beendet. Daher konnte das Phasenoffset φ zwischen der erzeugten Scherwelle und den bipolaren Gradienten G_b nicht fest eingestellt werden. Für die Aufnahme eines Wellenbildes sollte mit dem Ultraschall ungefähr soviel Energie wie in einer üblichen HIFU-Therapie appliziert werden, d.h. während der MRE-Aufnahme sollte effektiv nur solange beschallt werden, wie beim Setzen eines einzelnen HIFU-Fokus typisch ist. Die übliche Zeit hierzu beträgt 9s. Um die notwendigen kurzen Messzeiten zu erhalten, wurde die FLASH-Sequenz verwendet. Die gewählten Parametereinstellungen sind in der Tabelle 4.2 zusammengefasst. Auch die jeweiligen Messzeiten für die Aufnahme eines Wellenbildes sind angegeben. Die effektive Beschallungszeit entspricht aufgrund der Modulation des Ultraschalls gerade der Hälfte der Messzeit und liegt somit innerhalb des Bereichs der üblichen HIFU-Therapie.

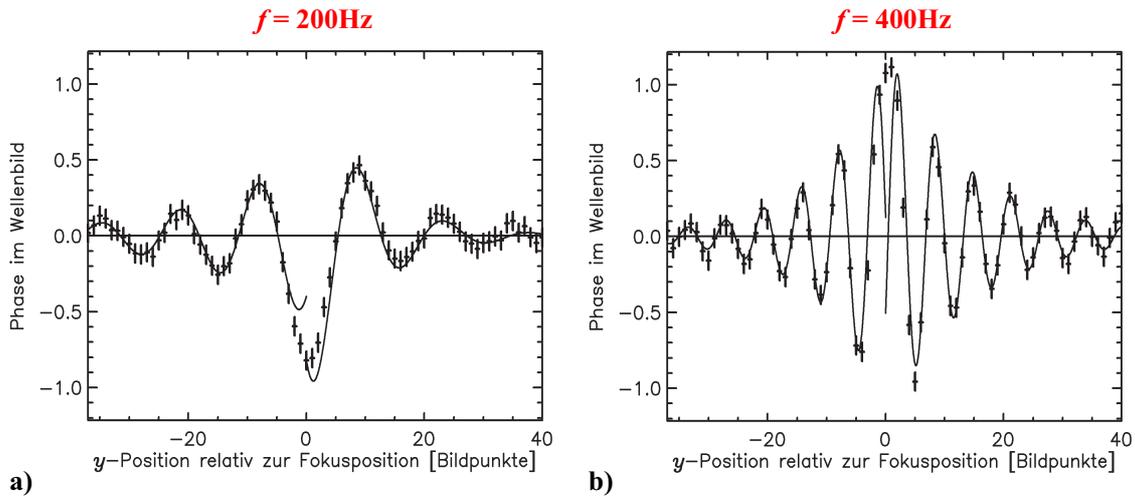


Abbildung 4.21: Vertikale Schnitte durch die Ultraschall-Fokus der beiden Wellenbilder b) und c) aus Abbildung 4.20. Die durchgezogenen Linien jeweils rechts und links vom HIFU-Fokus sind die Ergebnisse von zwei Fits an eine exponentiell gedämpfte Sinusschwingung.

Alle aufgenommenen Wellenbilder sind in der Abbildung 4.20 gezeigt. Die radiale Wellenausbreitung ist sehr gut in den Aufnahmen senkrecht zur Einstrahlrichtung des Ultraschalls zu erkennen. Die Wellenbilder mit einer zur Ultraschall-Einstrahlrichtung parallelen Schichtführung zeigen, dass sich die Scherwelle nur im Bereich des HIFU-Fokus ausbildet. Bei den beiden hohen Modulationsfrequenzen $f = 200\text{Hz}$ und $f = 400\text{Hz}$ ist die Darstellung der Welle so gut, dass eine Bestimmung der Wellenlänge möglich erscheint. Hierzu wurde jeweils ein vertikaler Schnitt durch den HIFU-Fokus in den Wellenbildern senkrecht zur Einstrahlrichtung des Ultraschalls gelegt (siehe Abbildung 4.21). Da die Schwingungsamplitude in diesen Schnitten eindeutig mit steigendem Abstand vom Fokus abnehmen, wurden die Verläufe an eine exponentiell gedämpfte Sinusfunktion angepasst. Dabei kann aufgrund der räumlichen Ausdehnung des HIFU-Fokus, nicht von einer punktförmigen Quelle der Scherwelle ausgegangen werden. Die beiden Seiten des Fokus wurden daher jeweils getrennt an die gedämpfte Sinusfunktion angepasst, wobei die resultierenden Wellenlängen im Rahmen der Messgenauigkeit übereinstimmten. Die Wellenlängen λ und die daraus gewonnenen Elastizitätsmodule E sind unterhalb der entsprechenden Wellenbilder in der Abbildung 4.20 angegeben. Da in diesem Experiment nicht mehrere Wellenbilder aufgenommen wurden, ist eine Abschätzung des Messfehlers nicht möglich.

f [Hz]	T_E	T_R	N	Messzeit
100	70	90	4	24s
200	40	60	5	16s
400	70	90	23	24s

Tabelle 4.2: Frequenzabhängige Parametereinstellungen bei der Aufnahme der HIFU-Scherwellen. In der rechten Spalte befindet sich die benötigte Messzeit pro Wellenbild. Die übrigen Parameter betragen: FOV = 140mm, $G_b = 22\text{mT/m}$, 128×128 Matrixgröße und 1 Akquisition pro Bild.

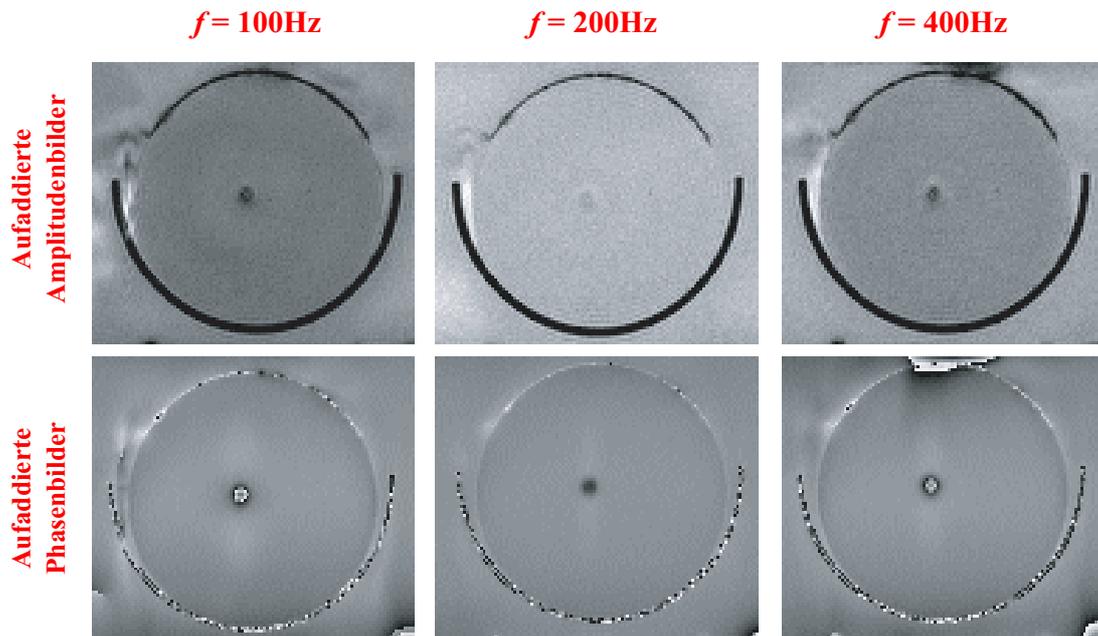


Abbildung 4.22: Summe der beiden Bilder, die pro MRE-Bildgebung aufgenommen wurden, d.h. einmal mit positiven und einmal mit negativen bipolaren Gradienten. In den Phasenbildern verschwindet durch die Addition die Wellenstruktur und es ist eine konstante Phase im gesamten Bild mit Ausnahme des HIFU-Fokus zu erkennen. Auch in den beiden aufgenommenen Amplitudenbildern ist der Fokus gut zu lokalisieren (Addition ist eigentlich nicht notwendig).

Bei der Aufnahme der Wellenbilder zeigte sich in den Amplitudenbildern überraschender Weise eine Verdunklung des Fokus-Bereichs (siehe Amplitudenbilder in der Abbildung 4.22). Bei kurz darauffolgenden Aufnahmen ohne gleichzeitige Beschallung breitete sich diese Verdunklung erst aus und verschwand dann nach einiger Zeit. Die Vermutung liegt nahe, dass es sich dabei um einen Effekt der Temperaturerhöhung im Fokus handelt.

Auch in den gewonnenen Phasenbildern kann eine Veränderung im Bereich des Fokus beobachtet werden: Bei Untersuchungen mit der FLASH-Sequenz werden immer zwei Bilder mit invertierter Amplitude der bipolaren Gradienten G_b aufgenommen. Für die Wellenbilder werden diese von einander abgezogen (siehe Abschnitt 3.2.3 und Abbildung 4.7). Dadurch werden die Bildbeiträge der Welle addiert und die restlichen Bildanteile gehen verloren. Man kann aber auch umgekehrt die beiden Wellenbilder addieren (siehe aufaddierte Phasenbilder in der Abbildung 4.22). Das Ergebnis ist ein Phasenbild, in dem die Beiträge der Wellenbewegung fehlen und nur Phaseneffekte der normalen Bildgebung zu sehen sind. Auch in diesen Bildern ist die Lage des Fokus deutlich zu erkennen.

Um der Frage nachzugehen, inwieweit der beobachtete Effekt durch die Erhöhung der Temperatur im Fokus während der Beschallung erklärt werden kann, wurde die Temperaturempfindlichkeit der verwendeten Sequenz untersucht. Hierzu wurde mit der FLASH-Sequenz und den gleichen Parametereinstellungen wie bei den $f = 200\text{Hz}$ -Aufnahmen der Scherwellen eine Wasserprobe untersucht. Das Wasser wurde vor dem Experiment zum Kochen gebracht und danach im MR-Tomographen abkühlen gelassen. Nach einer kurzen Wartezeit, in der sich das Wasser thermisch ausgleichen konnte, wurden hintereinander Bilder mit der FLASH-Sequenz aufgenommen. Gleichzeitig wurde mit Hilfe eines MR-

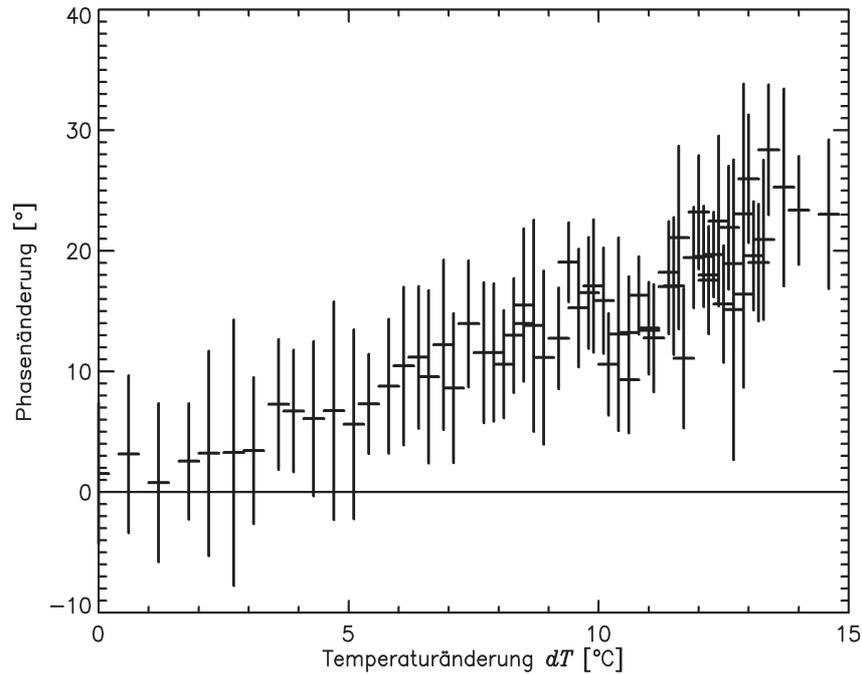


Abbildung 4.23: Phasenänderung in Abhängigkeit von der Temperaturänderung gemessen mit der FLASH-Sequenz und den gleichen Einstellungen wie für die MRE-Aufnahmen in 4.22 ($f = 400\text{Hz}$) gemessen in einem Wasserbad.

tauglichen Systems (3100 Fluoroptic Thermometer, Luxtron Corporation, Mountain View, CA) die Temperaturänderung im Wasserbad aufgezeichnet. Pro Messung wurden die beiden Phasenbilder mit invertierter Amplitude der bipolaren Gradienten aufaddiert. In der Abbildung 4.23 ist die Phasenänderung in diesen Bildern in Abhängigkeit von der gemessenen Temperaturänderung aufgetragen. Dafür wurde ein kleiner Bereich in den Bildern ausgewählt und jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Zumindest in diesem einfachen Experiment zeigte sich eine deutliche Temperaturabhängigkeit der Phase in den FLASH-Bildern.

Kapitel 5

Diskussion

5.1 Implementierung der beiden Methoden für die MRE

Die internen Verschiebungen, die in einem Objekt beim Anlegen von äußeren Bewegungen auftreten, hängen von der Elastizität ab. In der MR-Elastographie (MRE) werden diese Verschiebungen mittels bipolarer Gradienten in der Phase der komplexen MR-Bilder kodiert und daraus die Elastizität bestimmt. Ausgehend von der Art der angelegten äußeren Bewegung unterscheidet man zwei Methoden: Bei der statischen Methode der MRE [Chen98, Stee00] wird die interne Verschiebung zwischen zwei statischen Kompressionszuständen gemessen. Dagegen wird bei der dynamischen MRE eine mechanische Welle in die Probe eingebracht und deren Ausbreitung innerhalb des Objekts verfolgt [Muth95, Muth96].

Die statische Methode der MRE war bereits Gegenstand der dieser Dissertation vorangegangenen Diplomarbeit [Sieg01]. Aus diesem Grund war der Aufbau mit dem Druckluftkolben zur Erzeugung der notwendigen Kompression bereits zu Beginn vorhanden. Da in der Zwischenzeit ein Gerätewechsel auf einen Siemens Symphony 1,5T Ganzkörpertomographen stattgefunden hat, musste die STEAM-Sequenz auf den neuen Tomographen übertragen werden. Dabei wurde auch eine Erweiterung der STEAM-Sequenz entwickelt, die eine parallele Aufnahme von zwei Verschiebungsrichtungen pro Anregung ermöglicht. Diese modifizierte STEAM-Sequenz wurde anhand von Phantomexperimenten [Sieg03a, Sieg03b] und Untersuchungen an HIFU-Läsionen [Sieg03c] validiert. Für die dynamische Methode der MRE wurde ein elektromagnetischer Aufbau für die Wellenerzeugung sowie eine FLASH- und eine Spinecho-Sequenz für die Aufnahme der Wellenbilder entwickelt. Eine neukonzipierte Karte für die Standard-Benutzeroberfläche, die für alle MRE-Sequenzen gleich aufgebaut ist, erlaubt dem Anwender eine leichte Einstellung aller MRE-Parameter direkt an der Bedienungskonsole des MR-Tomographen (siehe Abbildung 4.3).

Bei der Implementierung der Spinecho-Sequenz für die dynamische MRE wurde ein Artefakt in den Bildern aufgrund des minimalen 90° -Anteils im 180° -Refokussierungspuls festgestellt. Die naheliegende Lösung mit der Verwendung einer ungeraden Anzahl an bipolaren Gradienten, was ein nicht verschwindendes Gradientenmoment für das Störsignal bedeutet, reichte nicht aus, um den Artefakt zu vermeiden. Es musste also auf die klassische

Lösung mit einem FID-Dephaser-Gradienten direkt vor und hinter dem 180° -Puls zurückgegriffen werden. In dieser Arbeit wurde eine Aufteilung des FID-Dephaser-Gradienten in zwei Hälften mit der Schaltdauer einer halben Periode der eingekoppelten Schwingung implementiert. Diese Vorgehensweise vermeidet denkbare Effekte aufgrund der Wellenbewegung im Objekt während des linearen Ansteigens bzw. Abfallens der Gradienten. Bei den verwendeten Anregungsfrequenzen dürfte die Verbesserung in der Bildgebung zwar nur minimal ausfallen, die Vorgehensweise könnte jedoch auf alle Gradienten innerhalb einer Sequenz angewandt werden und bei hohen Anregungsfrequenzen bzw. schnellen Bildgebungssequenzen in Zukunft eine Rolle spielen.

Im direkten Vergleich überzeugt vor allem die FLASH-Sequenz, da sie mit etwa 10s eine viel kürzere Messzeit pro Bildakquisition in Anspruch nimmt als die Spinecho-Sequenz mit etwa einer Minute. Selbst wenn bei der FLASH-Sequenz die Aufnahme von zwei Bildern mit invertierten bipolaren Gradienten notwendig ist, um die Phaseneffekte der Gradientenecho-Technik durch Subtraktion zu eliminieren (siehe Abbildung 4.7), bleibt der Zeitgewinn beträchtlich. Bei der Wahl von mehreren Akquisitionen pro Bild sollte man übrigens auch bei der Spinecho-Sequenz immer prüfen, ob nicht das Subtraktionsverfahren angewandt werden sollte: Da die Wellenamplitude in den gewonnenen Differenzbildern doppelt so groß wie in den ursprünglichen Bildern ist, kann bei der Aufnahme der Wellenbilder die Anzahl N der bipolaren Gradienten um den Faktor zwei reduziert werden. Dies erlaubt die Wahl von kürzeren Spinechozeiten T_E (siehe Abbildung 3.9). Die Abnahme des Signal-zu-Rauschens durch die Subtraktion zweier Bilder um den Faktor $\sqrt{2}$ könnte also durch den Signalgewinn aufgrund der geringeren T_2 -Relaxation mehr als kompensiert werden.

Ein Nachteil der FLASH-Sequenz beruht auf einer Eigenschaft der ihr zugrundeliegenden Gradientenecho-Technik: Im Bildaufnahmebereich vorhandene Suszeptibilitätssprünge führen in FLASH-Bildern zu einer merklichen Beeinflussung der Phase, wie am Beispiel eines Agarose-Gel-Phantoms mit eingeschlossener Münze gezeigt wurde (siehe Abbildung 4.4). Dadurch wird eine Darstellung der mechanischen Welle und folglich die gesamte MRE-Untersuchung unmöglich. In solchen Fällen empfiehlt sich die Verwendung der Spinecho-Sequenz, die unempfindlicher gegenüber Suszeptibilitätssprüngen ist.

Die Entscheidung, einen elektromagnetischen Aufbau für die Erzeugung und Einkopplung der mechanischen Wellen zu entwickeln, war in erster Linie eine Kostenfrage: Der Aufbau aus Plexiglas wurde von der Werkstatt im DKFZ hergestellt, die Erfahrung mit diesem MR-tauglichen Werkstoff hat. Da auch kreisrunde Plexiglasplatten mit seitlichen Einkerbungen von der Werkstatt geliefert wurden, war die Herstellung der Magnetspulen kein Problem. Obwohl die eingebrachte Spule eine starke Störung des Magnetfeldes innerhalb des MR-Tomographen bedeutet, wurde eine Beeinflussung der MR-Bildgebung nicht beobachtet. Dies ist durch die verwendete Hebelkonstruktion zu erklären, die einen ausreichenden Abstand zwischen der Spule für die Wellenerzeugung und dem Sensitivitätsbereich der Aufnahmespule (Standard-Kopfspule) garantiert. Ein Hinweis auf den notwendigen Abstand liefert dabei der Durchmesser der eingebrachten Spule: Deren Ausleuchtungsbereich, d.h. das von ihr unter MR-Gesichtspunkten beeinträchtigte Volumen, liegt etwa im Bereich einer Kugel mit dem Radius des Spulendurchmessers. Experimente haben ergeben, dass für den Abstand zwischen der Spule des MRE-Aufbaus und dem Sensitivitätsbereich der Bildgebungsspule etwa der doppelte Durchmesser der eingebrachten Spule ausreicht, um Störungen in den aufgenommenen Bildern zu vermeiden.

Eine andere Möglichkeit zum Erzeugen der mechanischen Wellen im MR-Tomographen bietet die Verwendung von Piezoelementen, die z.B. Uffmann et al. realisiert hat [Uff02]. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass in jeder Raumrichtung mechanische Wellen erzeugt werden können. Dagegen findet im elektromagnetischen Aufbau, der auch in dieser Arbeit verwendet wurde, die hauptsächliche Schwingungsbewegung immer parallel zum statischen B_0 -Feld des MR-Tomographen statt. Diesem Vorteil stehen jedoch die hohen Anschaffungskosten der Piezoelemente und der aufwendige Aufbau aus MR-tauglichen Metallen (Aluminium) gegenüber. Außerdem kann der elektromagnetische Aufbau so erweitert werden, dass die zum B_0 -Feld parallele Schwingung mechanisch umgesetzt wird. In der Arbeitsgruppe von Braun wurde z.B. gezeigt [Braun03], dass mit einem elektromagnetischen Aufbau und der Hilfe eines Drehschaniers mechanische Wellen sogar senkrecht zum B_0 -Feld erzeugt werden können. Bisher ist noch keine Anwendung bekannt, in der der piezoelektrische Aufbau direkt einen Vorteil gegenüber dem elektromagnetischen bringen würde.

Die wichtigste Komponente, unabhängig von der späteren Wellenerzeugung, ist der Frequenzgenerator für die Erzeugung der Wechselspannungen: Dieser muss sehr phasenstabil sein, um überhaupt eine Welle erzeugen zu können, die über die gesamte Laufzeit der Sequenz synchron mit den bipolaren Gradienten schwingt. Außerdem muss der Frequenzgenerator so getriggert werden können, dass er immer mit der gleichen Phase beim Anlegen eines Triggersignals zu schwingen beginnt. Dies ist für die Aufnahme von Wellenbildern mit verschiedenen Phasenoffsets zwischen eingekoppelter Welle im Objekt und den bipolaren Gradienten auf dem Tomographen notwendig. Der verwendete Frequenzgenerator (Sony Tektronix AWG 2021 ARBITRARY WAVEFORM GENERATOR, Wilsonville) erfüllt beide Bedingungen und war bereits im DKFZ vorhanden. Andere Arbeitsgruppen verwenden auch spezielle Computerkarten (Signalgeneratorkarten). Es wäre auch möglich, den Start der Sequenz auf dem MR-Tomographen von außen zu triggern. Die Erfahrung zeigt aber, dass dieser Weg störungsanfälliger ist. Die Triggerung wurde daher immer mit Hilfe des sogenannten Osc0-Signals durchgeführt, dessen Zeitpunkt und Länge innerhalb des Sequenzablaufs genau festgelegt werden kann. Der noch notwendige Verstärker ist ein handelsüblicher NF-Verstärker, der auch in Stereoanlagen Verwendung findet.

5.2 Validierung der dynamischen Methode der MRE

Mit dem elektromagnetischen Aufbau können nur mechanische Wellen mit einer Schwingungsbewegung parallel zum statischen B_0 -Feld des MR-Tomographen von oben in die Untersuchungsobjekte eingekoppelt werden. Dies ergibt eine Vorzugsrichtung und damit weitreichende Konsequenzen für die Wahl der Schichtpositionierung sowie der Richtung der bipolaren Gradienten: Die eingekoppelte Welle wird am besten dargestellt, wenn die bipolaren Gradienten in Richtung der Hebelbewegung geschaltet werden und eine Schichtposition senkrecht zum oberen Auflagestempel gewählt wird (sagittal oder transversal).

Dies zeigte ein Experiment an einem homogenen Agarose-Phantom, bei dem die Wellenbilder in den drei üblichen Schichtpositionen mit jeweils allen drei Raumrichtungen für die bipolaren Gradienten aufgenommen wurden (siehe Abbildung 4.6). Dabei zeigten sich auch Schwingungskomponenten senkrecht zur Kolbenbewegung. Diese besaßen aber ei-

ne geringere Amplitude als die Komponente parallel zur Kolbenbewegung und ergeben keine brauchbaren Wellenmuster. Die Ursachen für die Entstehung dieser beiden Schwingungskomponenten dürften zum einen in einer nicht genau senkrechten Ausrichtung der Drehachsen des elektromagnetischen Aufbaus zum statischen B_0 -Feld und zum anderen in der minimalen Hebelbewegung nach unten während eine Schwingung liegen, d.h. es handelt sich vermutlich um eine Reihe von Scher- und Spreizwellen.

Ausgehend von diesen Erfahrungen wurde in allen dynamischen Experimenten die Schichtpositionierung immer senkrecht zum Auflagestempel des elektromagnetischen Aufbaus gewählt und die bipolaren Gradienten in Richtung der Hebelbewegung geschaltet.

Die Ergebnisse aus der Untersuchung homogener Agarose-Gel-Phantome bestätigen den quadratischen Zusammenhang zwischen dem Elastizitätsmodul und der Wellengeschwindigkeit, d.h. dem Produkt aus Wellenlänge und Anregungsfrequenz (siehe Gleichung 2.8): Bei den homogenen Phantomen war eine Bestimmung der Wellenlänge durch Anfitzen einer Sinuskurve an Schnitte durch die Wellenbilder möglich. Zusammen mit der Anregungsfrequenz konnte daraus der Elastizitätsmodul in jedem Phantom berechnet werden. Dabei streuten die Ergebnisse bei jedem Phantom für die Anregungsfrequenzen im Bereich von $f = 300\text{Hz}$ bis $f = 500\text{Hz}$ nur innerhalb der Fehlergrenzen (siehe Tabelle 4.1).

Unterhalb einer Frequenz von 300Hz ist bei hohen Agarose-Gel-Konzentrationen meistens keine Darstellung der eingekoppelten Welle möglich oder die bestimmte Wellenlänge bzw. der Elastizitätsmodul wird deutlich unterschätzt (siehe Abweichungen im unteren Frequenzbereich in Abbildung 4.12). Dies kann damit erklärt werden, dass in diesem Frequenzbereich die theoretischen Wellenlängen in die Größenordnung des Phantoms kommen und daher die Wellen nur sehr schlecht eingekoppelt bzw. detektiert werden können. So entspricht die Wellenlänge bei einem Phantom mit einem Elastizitätsmodul von $E = 100 \cdot 10^3 \text{Nm}^{-2}$ und einer Anregungsfrequenz von $f = 100\text{Hz}$ mit $\lambda = 10\text{cm}$ genau der Phantomgröße.

Oberhalb einer Anregungsfrequenz von $f = 500\text{Hz}$ taucht dagegen ein anderes Problem auf: Mit steigender Frequenz nimmt die Schwingungsamplitude der eingekoppelten Welle immer stärker ab. Die Bewegungssensitivität der verwendeten MR-Sequenzen muss also erhöht werden, was, sofern man bereits maximale Gradientenstärken und minimale Anstiegszeiten verwendet, nur durch eine größere Anzahl N von bipolaren Gradienten erreicht werden kann. Dies bedeutet aber, dass größere Schaltzeiten notwendig werden, d.h. längere Spinechozeiten T_E . Damit wird wiederum der Signalverlust durch die stärkere T_2 - bzw. T_2^* -Relaxation größer, der schließlich eine Bildgebung unmöglich macht. Dieser Effekt ist deutlich in der Abbildung 4.11 bei den beiden kleinen Agarose-Gel-Konzentrationen $c_{\text{Agarose}} = 1,0\%$ und $c_{\text{Agarose}} = 1,5\%$ bei der Frequenz $f = 500\text{Hz}$ am starken Rauschen zu erkennen. Eine weitere Erhöhung der Anregungsfrequenz bei diesen beiden Phantomen war überhaupt nicht möglich (Grund für die fehlende Werte bei $f = 600\text{Hz}$ in Abbildung 4.12).

Als Zusammenfassung der Experimente an homogenen Phantomen kann man festhalten, dass zum einen der theoretische Zusammenhang zwischen Elastizitätsmodul und Wellengeschwindigkeit bestätigt wurde und zum anderen die Anregungsfrequenz unbedingt auf die zu erwartenden Elastizitäten im Untersuchungsobjekt abgestimmt werden muss. Um eine möglichst gute Ortsauflösung in den gewonnenen Elastogrammen zu erhalten, wird man

jedoch immer versuchen, Wellenlängen unterhalb der Strukturen im Objekt zu erhalten, d.h. möglichst große Anregungsfrequenzen zu verwenden.

In allen hier vorgestellten Experimenten konnte in den Phantomen ein direkter Zusammenhang zwischen der Agarose-Gel-Konzentration c_{Agarose} und dem Elastizitätsmodul E beobachtet werden. Mit Konzentrationen zwischen $c_{\text{Agarose}} = 1,0\%$ und $c_{\text{Agarose}} = 3,5\%$ konnten Elastizitätsmodule von $E = (9,6 \pm 0,1) \cdot 10^3 \text{Nm}^{-2}$ bis $E = (133,9 \pm 3,5) \cdot 10^3 \text{Nm}^{-2}$ in den Agarose-Gelen erreicht werden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Arbeit von Hamhaber et al. [Ham03a], in der die Elastizitätsmodule in Abhängigkeit der Agarose-Gel-Konzentration mittels dynamischer MRE und Kompressionsuntersuchungen bestimmt wurden. Auch die Reproduzierbarkeit der Elastizitätsmodule ist gegeben, was ein Vergleich der E -Werte aus der Messung der homogenen Agarose-Gel-Phantomen (siehe Abbildung 4.12) mit den Ergebnissen aus der Untersuchung von Phantomen mit zwei Schichten (siehe Abbildung 4.13) bestätigt. Wie sich im Verlauf der Experimente herausstellte, ist jedoch innerhalb eines gewissen Schwankungsbereichs immer mit Abweichungen zu rechnen, die von nicht exakt identischen Bedingungen bei der Herstellung der Agarose-Gele herrühren. So zeigten sich z.B. große Unterschiede, je nachdem wie stark die Agarose-Gele vor dem Aushärten erwärmt wurden oder wie schnell man sie nach dem Erwärmen abkühlen ließ.

Die Ergebnisse zeigen, dass Agarose-Gele eine gute Möglichkeit zur Simulation der elastischen Eigenschaften von Geweben bieten. Die beobachteten Elastizitätsmodule bei den Konzentrationen von $c_{\text{Agarose}} = 1,0\%$ bis $c_{\text{Agarose}} = 3,5\%$ liegen z.B. zwischen den Literaturwerten von Drüsengewebe und Karzinomen (siehe Tabelle 2.1). Auch die toxische Unbedenklichkeit sowie die einfache Herstellung sprechen für die Verwendung von Agarose-Gelen als Phantome in der MRE.

Im Rahmen dieser Dissertation war es leider nicht möglich einen Rekonstruktionsalgorithmus zu entwickeln, der eine Bestimmung der lokalen Elastizitätsmodule aus den Wellenbildern mit verschiedenen Phasenoffsets erlaubt. In den Elastogrammen, die mit dem bisher realisierten Algorithmus berechnet wurden (siehe Abbildungen 4.16 und 4.17), tauchen starke Wellenmuster auf und verhindern so eine orts aufgelöste Quantifizierung des Elastizitätsmoduls. Die Hauptursache für die Probleme des Algorithmus dürfte das zugrunde liegende eindimensionale Modell sein, das für die Beschreibung der dreidimensionalen Bewegung nicht ausreicht. In diesem Zusammenhang müsste vor allem die Annahme einer gerichteten Wellenausbreitung überdacht werden, die in dem vorgestellten Algorithmus bei der Bestimmung der Wellenzahl k eine wichtige Rolle spielt. Außerdem müssten von dem Rekonstruktionsalgorithmus mögliche Reflexionen und Beugungen der eingekoppelten Welle an den Oberflächen des Untersuchungsobjekts bzw. von Strukturen berücksichtigt werden. Auch die Dämpfung der Welle sollte in das Modell für den Rekonstruktionsalgorithmus integriert werden, da sie eine zusätzliche Information über die mechanischen Eigenschaften im Objekt darstellt.

Trotzdem konnte anhand des bisher realisierten Algorithmus und einem Agarose-Gel-Phantom mit zylinderförmigen Verhärtung in der Mitte das grundlegende Prinzip der Rekonstruktion von orts aufgelösten Elastizitätsmodulen nachvollzogen werden: Durch punktweise Auswertung der Wellenbilder mit verschiedenen Phasenoffsets zwischen der eingekoppelten Schwingung und den bipolaren Gradienten kann die lokale Wellenzahl k be-

stimmt werden. Daraus ergeben sich dann die lokalen Wellenlängen bzw. Elastizitätsmodule. Obwohl die gewonnenen Elastogramme (siehe Abbildung 4.17) die bereits diskutierten wellenförmigen Muster zeigen, erlauben sie eine qualitative Aussage über die Elastizitätsverhältnisse innerhalb des Phantoms: So ist die zentrale Lage und kreisrunde Form der Verhärtung in den Elastogrammen gut zu erkennen. Die unterschiedlichen Grauwerte in den beiden Gebieten zeigen auch an, dass der Elastizitätsmodul innerhalb der Verhärtung kleiner als in der elastischeren Umgebung ist.

Es sollte jedoch noch erwähnt werden, dass auch in den Deformationsbildern, die mit der statischen Methode der MRE aufgenommen wurden, Wellenstrukturen zu sehen sind. Als Ursache kommen hier eigentlich nur reflektierte Wellen in Frage. Diese führen bei den relativ großen Phantomausmaßen ($\varnothing = 14\text{cm}$ und $h = 14\text{cm}$) und der hohen Elastizität ($c_{\text{Agarose}} = 1,0\%$) dazu, dass trotz einer relativ langen Wartezeit (Mixing-Time $T_M = 500\text{ms}$) nach der Kolbenbewegung kein statischer Kompressionszustand im Objekt erreicht wird. Eine denkbare Lösung des Problems besteht in einer weiteren Erhöhung der Wartezeit, was aber gleichzeitig einen höheren Signalverlust bedeuten würde.

5.3 Auswirkungen der reziproken Anstiegsrate auf die dynamische MRE

Die in der Literatur übliche Berechnung der Amplitude in den Wellenbildern nach der Gleichung 3.9 geht von der Realisierbarkeit von rechteckförmigen bipolaren Gradienten G_b aus. Die Frage, inwieweit die eigentlich richtige Schaltung der Gradienten in Trapezform die Wellenbilder beeinflusst, wird dabei übergangen.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Phasenberechnung unter Berücksichtigung einer nicht verschwindenden reziproken Anstiegsrate $R := \Delta t / \Delta G$ ergibt einen zusätzlichen multiplikativen Korrekturterm der Form $\sin(\omega R G_b) / (\omega R G_b)$ gegenüber der Gleichung 3.9.

Theoretisch verändert sich also nur die Amplitude im Wellenbild, während die auftretenden Wellenlängen nicht beeinflusst werden. Anhand eines Phantomexperiments konnte die von dem Korrekturterm vorausgesagte Abnahme der Wellenamplitude mit steigender reziproker Anstiegsrate beobachtet werden (siehe Abbildung 4.9).

Erwartungsgemäß ist der Grenzwert dieses Korrekturterms für eine verschwindende reziproke Anstiegsrate R (rechteckförmigen Gradienten) gleich eins, d.h.

$$\lim_{R \rightarrow 0} [\sin(\omega R G_b) / (\omega R G_b)] = 1. \quad (5.1)$$

Die Trapezform der bipolaren Gradienten hat folgende Konsequenzen für die dynamische MRE:

1. Die Wellenform in den aufgenommenen Bildern wird nicht beeinflusst, d.h. die Bestimmung der Wellenzahl k über die Variation des Phasenoffsets φ und damit der lokalen Elastizität ist genauso möglich wie bei rechteckförmigen Gradienten. Gleiches gilt für die in dieser Arbeit verwendete Bestimmung der Wellenlänge λ über einen Sinus-Fit in einem homogenen Objektbereich.

2. Soll die Amplitude der eingekoppelten Welle bestimmt werden, d.h. die lokale Auslenkung, ist der Korrekturterm auf jeden Fall zu berücksichtigen. So wird z.B. in der Arbeit von Wu et al. [Wu00] die Auslenkung im Fokus als Funktion der Intensitäten des fokussierten Ultraschalls gezeigt. Da in der Arbeit keine Hinweise auf eine Berücksichtigung des oben genannten Korrekturterms zu finden ist, sollten die angegebenen quantitativen Werte auf jeden Fall hinterfragt werden. Die beobachtete lineare Abhängigkeit der Verschiebung im HIFU-Fokus von der Ultraschallintensität bleibt jedoch weiterhin gültig, da die Sequenzparameter bei der Untersuchung nicht verändert wurden und damit die notwendige multiplikative Korrektur für alle gemessenen Verschiebungen gleich ist.
3. Die Darstellung von Wellen bei großen Anregungsfrequenzen wird schwieriger: Werden z.B. die bipolaren Gradienten auf dem verfügbaren Siemens Symphony 1,5T MR-Tomographen immer so schnell ($R_{\min} = 20\mu\text{s}/\text{mT}\cdot\text{m}$) und so groß ($G_{\max} = 22\text{mT}/\text{m}$) wie möglich geschaltet, so ergibt sich aufgrund der Trapezform der Gradienten bei einer Anregungsfrequenz $f = 100\text{Hz}$ ein Korrekturfaktor von 98,7% bzw. 80,8% bei $f = 400\text{Hz}$ (siehe Abbildung 4.10). Alleine die Trapezform der Gradienten bewirkt also eine Abnahme der Amplituden in den Wellenbildern mit steigenden Anregungsfrequenzen, die nur über eine Erhöhung der Anzahl N der bipolaren Gradienten kompensiert werden kann. Dies führt wiederum zu längeren Echozeiten T_E und folglich zu einem stärkeren Signalverlust aufgrund der T_2 - bzw. T_2^* -Relaxation. Ab der Grenzfrequenz von $f_{\text{Grenz}} = 1/(4R_{\min}G_{\max}) = 568\text{Hz}$ kann sogar die maximale Gradientenamplitude nicht mehr während einem Viertel der Schwingungsdauer $T = 1/f$ erreicht werden. Der Korrekturterm hat bei dieser Grenzfrequenz immer den Wert $2/\pi$ (unabhängig von R_{\min} und G_{\max}). Oberhalb von f_{Grenz} nimmt der notwendige Korrekturterm dann proportional zu $1/f$ weiter ab, da die erreichbare Gradientenstärke G_b immer weiter sinkt.

Für die statische MRE hat die Gradientenform übrigens keine Konsequenzen, da bei dieser Methode während der bipolaren Gradienten immer ein statischer Kompressionszustand vorliegt und folglich nur das Gradientenmoment ($G_b \cdot \delta$) in die Betrachtung eingeht.

5.4 Vergleich der beiden Methoden für die MRE

Der generelle Unterschied zwischen beiden Methoden der MRE liegt darin, dass die statische MRE nur relative Aussagen über die Elastizitäten zwischen verschiedenen Bereichen in einem Objekt erlaubt [Bish00]. Dagegen ist mit der dynamischen MRE eine lokale Messung der Elastizitätsmodule möglich, wobei man aber die Dichteverteilung innerhalb des Objekts als bekannt voraussetzen muss. Agarose-Gele bestehen zum Großteil aus Wasser und besitzen daher auch die gleiche Dichte wie Wasser. In biologischen Geweben wird im Allgemeinen die gleiche Annahme getroffen. Es wäre jedoch denkbar, dass z.B. krankhafte Gewebeveränderungen zu starken Dichteschwankungen führen und damit die Messung der Elastizitätsmodule verfälschen. Daher wurden Verfahren diskutiert, um auch die Dichte innerhalb des Untersuchungsobjekts mittels MR-Tomographie orts aufgelöst zu messen und in der Bestimmung der Elastizitätsmodule zu berücksichtigen. Soweit bekannt, liegen jedoch noch keine verwertbaren Ergebnisse vor. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang

auch eine Abschätzung der Dichteverteilung aus Computertomographie-Bilder, die z.B. im Rahmen einer Bestrahlungsplanung sowieso von den Patienten aufgenommen und mit den Bildern der MRT korreliert werden.

Bei der Untersuchung von Phantomen bestehend aus zwei Schichten mit unterschiedlicher Agarose-Gel-Konzentration, konnte mit beiden Methoden der MRE ein Elastizitätskontrast erreicht werden. Dieser war jedoch besonders bei der statischen Methode stark davon abhängig, in welche der beiden Schichten die äußere Bewegung eingebracht wurde: Erfolgte die Einkopplung der mechanischen Welle bzw. die Kompression durch den Druckluftkolben in die elastischere Schicht, so konnten die beiden Elastizitäten anhand der unterschiedlichen Wellenlängen bzw. Deformationswerte gut getrennt werden (siehe Abbildung 4.13). Im umgekehrten Fall wird bei der dynamischen Methode eine schlechtere Einkopplung der mechanischen Welle in die untere Schicht beobachtet, was durch eine größere Dämpfung in der weniger elastischen Schicht erklärt werden kann. Bei der statischen Methode ist sogar nur bei wirklich großen Elastizitätsunterschieden ein Deformationskontrast zu erzielen. Eine mögliche Erklärung wäre hier, dass in elastischen Schichten eine seitliche Ausweichbewegung des Phantoms leichter möglich ist als in weniger elastischen. Daher könnte bei kleinen Elastizitätsunterschieden die obere Schicht der Kompression sowohl durch eine Kompressionsweitergabe an die darunterliegende Schicht als auch durch eine seitliche Bewegung ausweichen. Bei großen Elastizitätsunterschieden ist dieses seitliche Ausweichen in der obersten Schicht geringer und die Kompression von oben wird stärker an die darunterliegende Schicht weitergegeben.

Beide Methoden der MRE haben folglich Schwierigkeiten, weichere Strukturen unterhalb fester Schichten zu detektieren. In der Realität dürfte jedoch immer der umgekehrte Fall eine Rolle spielen, da die meisten Gewebe sehr elastisch sind und die meisten krankhaften Veränderungen dagegen eine Abnahme der Elastizität hervorrufen (siehe Tabelle 2.1).

Ein weiteres wichtiges Ergebnis aus der Untersuchung der Phantome aus zwei Agarose-Gel-Schichten folgt aus den bestimmten Elastizitätsmodulen und Deformationswerten: Berücksichtigt man die Tatsache, dass für die Wellenlängenbestimmung mittels Anfitten einer Sinuskurve nur eine kleine Stecke (etwa 4cm) verfügbar war, so kann man von einer guten Übereinstimmung der Elastizitätsmodule in den einzelnen Schichten mit den entsprechenden Ergebnissen aus der Untersuchung der homogenen Agarose-Gel-Phantomen reden (vergleiche Elastizitätswerte E in der Abbildung 4.13 mit den entsprechenden Werten in Abbildung 4.12). Wichtig für den Vergleich der beiden Methoden der MRE sind die Verhältnisse zwischen den Elastizitätswerten der einzelnen Schichten: Bestimmt man dieses Verhältnis in den beiden untersuchten Phantomen, d.h. in dem Phantom mit der 1,0%-igen und der 2,0%-igen Agarose-Gel-Schicht ($E_1 = (8,4 \pm 0,7) \cdot \text{Nm}^{-2}$ bzw. $E_2 = (40,1 \pm 0,7) \cdot \text{Nm}^{-2}$) sowie in dem Phantom mit der 1,0%-igen und der 3,0%-igen Agarose-Gel-Schicht ($E_1 = (7,9 \pm 0,3) \cdot \text{Nm}^{-2}$ bzw. $E_3 = (90,4 \pm 12,1) \cdot \text{Nm}^{-2}$), so erhält man:

$$E_2/E_1 = 4,8 \pm 0,4 \quad \text{und} \quad E_3/E_1 = 11,4 \pm 1,5. \quad (5.2)$$

Zum Vergleich sollten aus den bereits genannten Gründen nur die statischen Ergebnisse bei der Phantompositionierung herangezogen werden, bei der die elastischere Schicht (1%-Agarose-Gel-Konzentration) oben lag. Nach dem eindimensionalen Modell aus dem Kapitel 3.1.1 sollte das Verhältnis zwischen den Deformationswerten reziprok zum Verhältnis der entsprechenden Elastizitätsmodule sein. Dies ist aber mit $\epsilon_{yy,1}/\epsilon_{yy,2} = 2,1$ und

$\epsilon_{yy,1}/\epsilon_{yy,3} = 5,0$ nicht der Fall (Die angegebenen Fehler für ϵ_{yy} in Abbildung 4.13 beschreiben das SNR in den Bildern und werden daher nicht berücksichtigt.).

Dagegen ergibt die Gleichung 3.3, die zwar auf einem dreidimensionalen Modell beruht, dafür aber stenggenommen nur für runde Verhärtungen in einer elastischen Umgebung gültig ist:

$$E_2/E_1 = \frac{2\epsilon_{yy,1}}{\epsilon_{yy,2}} - 1 = 3,2 \quad \text{und} \quad E_3/E_1 = \frac{2\epsilon_{yy,1}}{\epsilon_{yy,3}} - 1 = 9,0. \quad (5.3)$$

Diese Werte stehen im Einklang mit den Ergebnissen aus der dynamischen Methode (siehe Gleichungen 5.2). Selbst wenn die Gleichung 3.3 nur bedingt für die Beschreibung dieses Experiments geeignet erscheint, liefert sie bereits eine gute Möglichkeit, um das Verhältnis der Elastizitätsmodule mit den Deformationswerten aus der statischen MRE abzuschätzen.

5.5 Fehlerbetrachtung und Messgenauigkeit

Beide Methoden der MRE basieren auf der Kodierung von Bewegungen in der Phase der MR-Bilder. Diese Technik ist sehr sensitiv: Durch die Erhöhung der bewegungskodierenden Gradientenmomente (=Gradientenstärke×Gradientendauer) kann die Auflösung der Verschiebungsmessung prinzipiell beliebig gesteigert werden. Ein limitierender Faktor ist dabei die Forderung, dass Phasenumbrüche bei der statischen Methode möglichst nicht zusammenfallen und bei der dynamischen Methode sogar ganz vermieden werden sollten. So beträgt z.B. in der Untersuchung der HIFU-Läsion mit der statischen MRE (siehe Abschnitt 4.5) und dem Gradientenmoment von $G_b \cdot \delta = 140\text{mT/m}\cdot\text{ms}$ die Zunahme der Verschiebung zwischen zwei Phasenumbrüchen etwa $165\mu\text{m}$. Der Abstand zwischen zwei Phasenumbrüchen liegt bei etwa 20 Bildpunkten, d.h. es war möglich zwischen zwei Bildpunkten eine Verschiebungszunahme von etwa $10\mu\text{m}$ zu detektieren.

Neben der Sensitivität der Verschiebungskodierung muss aber auch die Güte der aufgenommenen Bewegungsbilder berücksichtigt werden. Wie im Abschnitt 3.3 erörtert wurde, hängt die Standardabweichung in den Phasenbildern gerade reziprok mit dem SNR in den Amplitudenbildern zusammen. Somit führt jeder Effekt, der eine Reduktion im SNR der Amplitudenbilder bewirkt, zu einer Abnahme der Bildgüte in den aufgenommenen Bewegungsbildern der MRE. Bei der statischen Methode führt dies zu relativ großen Standardabweichungen in den Deformationswerten aus eigentlich homogenen Bildbereichen (siehe Abbildung 4.13). Dagegen sind die Mittelwerte innerhalb eines sehr kleinen Schwankungsbereichs reproduzierbar (siehe Fehler der relativen Deformationsänderung in Abbildung 4.2). Für die dynamische MRE spielt die Güte der Wellenbilder besonders für die Zuverlässigkeit der Rekonstruktion der lokalen Wellenlänge und damit der Elastizität eine wichtige Rolle. Eine Sensitivitätssteigerung der Bewegungskodierung ist hier nur durch eine größere Anzahl an bipolaren Gradienten möglich, was jedoch bedeutet, dass die Spinechozeit T_E länger und damit das SNR durch den größeren T_2/T_2^* -Signalverlust reduziert wird. Eine höhere Sensitivität der Bewegungskodierung geht also immer auf Kosten der Bildgüte. In den Wellenbildern gibt es keine homogenen Bildbereiche, die eine Quantifizierung der Bildgüte erlauben. Bei der Bestimmung der Wellenlänge und der Elastizitätsmodule durch Anlegen einer Sinusfunktion an die Wellenbilder in homogenen

Agarose-Gelen liegen die relativen Fehler mit etwa 5% (siehe Tabelle 4.1) jedoch weit unterhalb der Elastizitätsunterschiede zwischen den Phantomen. Damit dürfte die Güte der Wellenbilder auch für eine denkbare Rekonstruktion von Elastogrammen ausreichen.

Die Ortsauflösung der Elastizitätsmessung mittels MRE wird von der verwendeten MR-Bildgebung vorgegeben. Die minimal Bildpunktgröße liegt in den vorgestellten Experimenten mit etwa $1,2 \times 1,2 \text{mm}^2$ im Bereich von üblichen MR-Aufnahmen.

5.6 Potenzial der MRE innerhalb der HIFU-Therapie

In der HIFU-Therapie (High-Intensity-Focused-Ultrasound) wird durch die Fokussierung von Ultraschall eine gezielte Koagulation in ein Gewebe gesetzt. Durch Verschieben des Ultraschallwandlers kann die Fokusposition geändert und so ein beliebiges Volumen behandelt werden, ohne das umliegende Gewebe zu beeinträchtigen. Die HIFU-Therapie bietet daher eine minimal-invasive Behandlungsmöglichkeit von Tumoren, wie z.B. dem Mammakarzinom. Am Anfang dieser Arbeit war bereits bekannt, dass durch die HIFU-Behandlung die Elastizität im Zielvolumen verändert wird. Dies hatte z.B. von Righetti et al. [Righ99] anhand von Ultraschall-Untersuchungen gezeigt.

Im ersten Experiment dieser Arbeit wurden mit verschiedenen akustischen HIFU-Leistungen erzeugte Läsionen mittels statischer MRE untersucht. Dabei zeigte sich ein starker Abfall der gemessenen relativen Änderung zwischen der Deformation in der Läsion und im unbehandelten Gewebe bei den beiden HIFU-Leistungen $P_{\text{HIFU}} = 30\text{W}$ und $P_{\text{HIFU}} = 40\text{W}$ (siehe Abbildung 4.2). Oberhalb von $P_{\text{HIFU}} = 40\text{W}$ bleibt die relative Änderung in der Deformation mit einem Wert von etwa -60% konstant. Im Vergleich dazu wurde für die gemessenen Standard-MR-Parameter eine nahezu lineare Abnahme der relativen Änderungen mit steigender akustischer HIFU-Leistung beobachtet. Innerhalb der Standard-MR-Parameter konnte die größte Abhängigkeit der relativen Änderung von der HIFU-Leistung für die Spindichte ρ und die T_2 -Relaxationszeit beobachtet werden, was mit anderen Experimenten im Einklang steht [Grah99, Chen99, Boh01].

Dass die Gleichung 3.3 den Zusammenhang zwischen den mit der statischen MRE gemessenen Deformationswerten und den dazugehörigen Elastizitätsmodulen gut beschreibt, wurde bereits im Abschnitt vorher diskutiert. Da die untersuchten HIFU-Läsionen einer runden Verhärtung in einem elastischen Gebiet sehr nahe kommen, ist auch diese Voraussetzung bei der Herleitung der Gleichung nahezu erfüllt. Der beobachtete Grenzwert in der relativen Änderung der Deformation von -60% entspricht laut der Gleichung 3.3 einem Faktor 4 zwischen den Elastizitätsmodulen im unbehandelten Gewebe und in den HIFU-Läsionen. Diese Beobachtung steht im Einklang mit einem Experiment von Wu et al. [Wu01], in dem mittels dynamischer MRE die Änderungen der Elastizitätsmodule in Geweben bei Temperatureinwirkung untersucht wurden. Die in diesem Experiment gemessenen Unterschiede zwischen den Elastizitätsmodulen in HIFU-Läsionen und im unbehandelten Gewebe liegen tatsächlich bis zu einem Faktor vier auseinander.

Zusammenfassend konnte mit diesem Experiment gezeigt werden, dass zum einen eine Darstellung von HIFU-Läsionen mittels MRE möglich ist und zum anderen die relativen Ergebnisse der statischen MRE bereits ausreichen, um Aussagen zur Position bzw.

grundlegenden elastischen Eigenschaften einer HIFU-Läsion treffen zu können. Für eine Charakterisierung von HIFU-Läsionen reicht die statische MRE jedoch nicht aus. Hierfür müssen wohl direkt die Elastizitätsmodule mit der dynamischen Methode gemessen werden.

Eine vollständige Untersuchung von HIFU-Läsionen mittels dynamischer MRE war in dieser Dissertation nicht möglich: Hierzu müssen die Elastizitätsmodule orts aufgelöst bestimmt werden, was aber nur mit der Hilfe eines funktionierenden Rekonstruktionsalgorithmus zu bewerkstelligen ist. Die mit dem im Abschnitt 4.4 vorgestellten Algorithmus berechneten Elastogramme (siehe Abbildung 4.17) geben nur einen sehr einfachen visuellen Eindruck über die Elastizität innerhalb einer Probe und sind daher für die Untersuchung von HIFU-Läsion ungeeignet.

Nach dem Grundprinzip der dynamischen MRE müssen die HIFU-Läsionen in den Wellenbildern daran erkennbar sein, dass sie aufgrund ihres größeren Elastizitätsmoduls die Wellenlänge der eingekoppelten Schwingung verlängern. Um diesen Effekt zu zeigen, wurden von einer sehr großen HIFU-Läsion (175 Einzelbeschallungen) die Wellenbilder bei verschiedenen Schichtpositionen durch die Läsion aufgenommen. In den gewonnenen Wellenbildern ist die Läsion anhand der längeren Wellenbilder tatsächlich gut zu lokalisieren (siehe Abbildung 4.19). Die Wellenbilder erlauben jedoch keine Aussage über die Form der Läsion in der entsprechenden Schichtposition oder gar die Elastizität, da ein Anlegen einer Sinuskurve wie bei den homogenen Phantomen in diesem Fall unmöglich ist (Strukturgröße ist kleiner als die Wellenlänge!).

In dem Phantom, das aus 3%-igen Agarose-Gel und dem darin eingebetteten Muskelgewebe besteht, werden die internen Bewegungen nach einer Kompression (reflektierte Druckwellen, etc.) sehr stark gedämpft. Somit konnte für die Wartezeit zwischen den beiden Kompressionszuständen bei den statischen MRE-Aufnahmen (Mixing-Time T_M) 150ms gewählt werden, ohne Bewegungsartefakte in den Verschiebungs- bzw. den Deformationsbildern hervorzurufen. Die HIFU-Läsion lässt sich in den Deformationsbildern gut von dem umliegenden Gewebe abgrenzen. Sowohl die Lage als auch die ungefähre Form der HIFU-Läsion in den Deformationsbildern wird von den nachträglich aufgenommenen Photos bestätigt.

Eine interessante Einsatzmöglichkeit der dynamischen MRE innerhalb der HIFU-Therapie bietet die Darstellung der Scherwellen, die durch eine gepulste Beschallung um den Fokus herum erzeugt werden können. Dass radiale Scherwellen generell mit der dynamischen Methode der MRE dargestellt werden können, wurde von Dutt et al. [Dutt00] gezeigt: In einem zylinderförmigen Phantom wurde ein Glasstab platziert. Über einen Lautsprecher wurde dieser Glasstab in eine Schwingung mit vorgegebener Frequenz gebracht und dadurch radiale Scherwellen im Phantom erzeugt. Für die Darstellung der Scherwellen wurde sowohl die Methode der dynamischen MRE als auch eine Ultraschall-Methode, bei der die Verschiebungen über die Phase der gestreuten Ultraschalls detektiert wird, verwendet. Beiden Methoden führten zu ähnlichen Ergebnissen.

Die MRE-Aufnahme von Scherwellen, die gepulster hochfokussierter Ultraschall hervorruft, wurde von Wu et al. in seiner Arbeit [Wu00] beschrieben. Dabei beobachteten sie zwei lineare Abhängigkeiten der Wellenamplitude der Scherwelle im Fokus: Zum einen von der eingestrahnten HIFU-Intensität und zum anderen von der Pulsdauer. Der lineare Zu-

sammenhang mit der Intensität steht im Einklang mit den theoretischen Vorhersagen. Die Abhängigkeit der Scherwellenamplitude von der Pulsdauer sollte allerdings logarithmisch sein. Als mögliche Gründe geben die Autoren nicht-lineare Effekte der Ultraschallausbreitung im Fokusbereich oder die Erhöhung der Temperatur an.

Da im DKFZ bereits ein MR-tauglicher HIFU-Aufbau vorhanden war, konnte das dazugehörige Experiment erfolgreich nachvollzogen werden. Dabei waren keine Änderungen der implementierten FLASH-Sequenz bis auf die Parametereinstellungen notwendig, d.h. das Anwendungsspektrum der Sequenz ist nicht nur auf MRE-Experimente mit dem elektromagnetischen Aufbau beschränkt. In allen aufgenommenen Wellenbildern ist die Scherwelle, die sich radial vom Fokus her ausbreitet, gut zu erkennen (siehe Abbildung 4.20). Bei der Modulationsfrequenz $f = 100\text{Hz}$ liegt die Wellenlänge im Bereich des Phantomradius und die resultierenden Wellenbilder sind daher weniger für eine Auswertung geeignet als die Wellenbilder mit den beiden höheren Modulationsfrequenzen $f = 200\text{Hz}$ und $f = 400\text{Hz}$. Die beobachteten Scherwellen sind radial, d.h. mit steigendem Abstand vom Zentrum (HIFU-Fokus) erwartet man einen Abfall der Wellenamplitude. Dieses Abfallen der Amplitude kann anhand eines Schnitts durch den Ultraschall-Fokus der Wellenbilder senkrecht zu Ultraschall-Einstrahlrichtung (siehe Abbildung 4.21) deutlich gesehen werden. Die Schnitte erlauben auch eine Bestimmung der Wellenlänge der Scherwellen (durch Anpassen einer gedämpften Sinuskurve) und daraus wieder der Elastizitätsmodule. Diese sind unterhalb der entsprechenden Wellenbilder in der Abbildung 4.20 angegeben und stimmen im Rahmen der Messgenauigkeit überein.

Die Darstellung der Scherwellen von gepulstem hochfokussierten Ultraschall mittels dynamischer MRE erlaubt also sowohl die Bestimmung der Fokusposition während der Beschallung als auch eine Aussage über die Elastizitätsverhältnisse außerhalb des Fokus. Da in der HIFU-Therapie immer mehrere nebeneinanderliegende Fokuspositionen beschallt werden und die Gewebeelastizität durch die Beschallung verändert wird, könnte folglich mit der aktuellen Scherwelle auch die bis dahin bereits durchgeführten Einzelbeschallungen überprüft werden.

In dieser Arbeit wurde bei der Durchführung des Scherwellen-Experiments ein Effekt beobachtet, der bisher noch nicht in der Literatur beschrieben wurde: Um Phaseneffekte, die nicht von der Welle herrühren, korrigieren zu können, werden bei der FLASH-Technik immer zwei Phasenbilder mit invertierten bipolaren Gradienten aufgenommen und voneinander subtrahiert. Das Ergebnis der Subtraktion ist das gewünschte Wellenbild mit der phasenkodierten Schwingung. Umgekehrt kann man durch Addition der beiden Bilder die Phase entfernen, in der die Wellenbewegung kodiert ist. In dem Additionsbild sind daher alle Phaseneffekte enthalten, die auch bei einer reinen FLASH-Bildgebung auftreten. Überraschenderweise ist in diesen aufaddierten Bildern ebenfalls der Fokus an einer starken Variation der Phase zu erkennen, wogegen der restliche Bereich im Objekt eine konstante Phase aufweist (siehe Abbildung 4.22). Da die Phase der Wellenkodierung vollständig durch die Addition entfernt wurde (die Bilder enthalten keine Wellenstruktur), kann dieser Phaseneffekt nicht durch die Schwingungsbewegung im HIFU-Fokus erklärt werden. Auch in den zusammen mit den Wellenbildern aufgenommenen Amplitudenbildern ist der Fokus deutlich an einem Fleck zu erkennen, obwohl das Bild des Phantoms eigentlich homogen sein sollte. Wiederholt man mehrmals die FLASH-Sequenz direkt nach der Aufnahme der Scherwelle ohne Beschallung, so verbreitert sich zunächst der Fleck und verschwindet nach

einiger Zeit.

Es liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei dieser Beobachtung um einen Temperatureffekt handelt: Die FLASH-Sequenz ist sehr phasensensitiv und bipolare Gradienten werden auch für die Messung der Diffusion in der MRT eingesetzt (siehe Abschnitt 3.1.3). Die Phase des MR-Signals und die Diffusion sind jedoch zwei temperaturabhängige Größen [Rad02]. Für die Aufnahme der Scherwellenbilder wurde die FLASH-Sequenz mit bipolaren Gradienten für die Wellendetektion verwendet. Die Temperaturerhöhung im HIFU-Fokus während der Beschallung könnte also durchaus die Ursache der beobachteten Variationen in den Phasenbildern bzw. der Verdunklung in den Amplitudenbildern sein.

Um diese Vermutung zu überprüfen, wurde die Temperatursensitivität der für die Aufnahme der Scherwellen verwendeten FLASH-Sequenz untersucht: Von einem sich abkühlenden Wasserbad wurden ständig FLASH-Bilder aufgenommen und der Temperaturverlauf protokolliert. Dabei konnte tatsächlich eine Veränderung in den aufaddierten Phasenbildern mit fallender Temperatur beobachtet werden. Die Auswertung ergab einen (linearen) Zusammenhang zwischen der Phasenänderung und der Temperaturänderung (siehe Abbildung 4.23). Die oben beschriebene Variation in den aufaddierten Phasenbildern ist also auf die Temperaturerhöhung im HIFU-Fokus während der Beschallung zurückzuführen.

Es wäre nun denkbar eine Kalibrierung zwischen dieser Phasenvariation und der Temperatur durchzuführen und damit die Temperaturerhöhung im Fokus aus den Scherwellenaufnahmen zu bestimmen. Wenn dies gelingen würde, könnte mit der Aufnahme der Scherwellen gleichzeitig auch das bisher in der HIFU-Therapie übliche Temperatur-Monitoring durchgeführt werden, wobei das Verfahren noch zusätzliche Aussagen über die Elastizitätsverhältnisse um den Fokus erlauben würde. Diese Zusatzinformation wäre ein großer Gewinn für die Therapiekontrolle während einer HIFU-Behandlung.

Kapitel 6

Zusammenfassung und Ausblick

Bereits in gesunden Organismen ist die Variation in der Elastizität zwischen einzelnen Gewebearten größer als in anderen gewebespezifischen MR-Parametern. So beträgt z.B. der Elastizitätsmodul in weichen Geweben etwa $E = 10^3 \text{Nm}^{-2}$ und etwa $E = 10^9 \text{Nm}^{-2}$ im Knorpel. Im Vergleich dazu sind die Schankungen der Relaxationszeiten im menschlichen Gewebe zwischen $T_1 = 250 \text{ms}$ und $T_1 = 1000 \text{ms}$ bzw. zwischen $T_2 = 40 \text{ms}$ und $T_2 = 100 \text{ms}$ gering. Viele Erkrankungen führen außerdem zu einer starken Veränderung der Elastizität des betroffenen Gewebes. Die Palpation, d.h. das Abtasten von Geweben, ist daher ein gängiges Verfahren in der Medizin zur Diagnose von Tumoren, wie z.B. dem Mamma- oder dem Prostatakarzinom. Sie ist jedoch subjektiv, liefert nur qualitative Ergebnisse und ist auf oberflächennahe Tumoren beschränkt. Die Entwicklung von bildgebenden Verfahren, die direkt Elastizitätsänderungen sichtbar machen, könnte daher einen wichtigen Beitrag zur Diagnose von pathologisch verändertem Gewebe liefern.

Erste Ansätze zur Bestimmung der Gewebeelastizität basieren auf der Messung der internen Verschiebungen nach einer mechanischen Anregung mittels Ultraschall. Da Ultraschallscanner jedoch in den meisten Fällen auf zweidimensionale Bildebenen beschränkt sind und eine schlechte axiale Auflösung aufweisen, ist eine genaue Messung der Verschiebungen nicht möglich.

Dagegen erlaubt die MRT genauere Verschiebungsmessungen in zwei oder sogar drei Raumdimensionen und ist damit in der Lage die Elastizität genauer zu bestimmen. Hierfür werden in der MR-Elastographie (MRE) sogenannte bipolare Gradienten verwendet, die die Phase in den aufgenommenen MR-Bildern abhängig von den Bewegungen verändern. Ausgehend von der Art der mechanischen Belastung, die die internen Verschiebungen hervorruft, unterscheidet man zwischen der statischen und der dynamischen Methode der MRE.

Die statische Methode der MRE basiert auf der Messung der internen Verschiebung zwischen zwei statischen Kompressionszuständen. Dabei ist die Variation der internen Verschiebung umso größer, je elastischer das entsprechende Gebiet ist. Durch die Bestimmung der Deformation (erste Ableitung der Verschiebung nach dem Ort) kann daher ein Elastizitätskontrast erreicht werden. Bei der dynamischen Methode der MRE werden dagegen mechanische Wellen in das Versuchsobjekt eingekoppelt und mit Hilfe von oszillieren-

den bipolaren Gradienten der Verlauf dieser Wellen verfolgt. Durch die Bestimmung der lokalen Wellenlänge kann die Wellengeschwindigkeit berechnet werden, die im direkten Zusammenhang zum lokalen Elastizitätsmodul steht.

Für die statische MRE wurde bereits in der dieser Dissertation vorangegangenen Diplomarbeit ein MR-tauglicher Plexiglasaufbau zur Erzeugung der beiden Kompressionszustände entwickelt. Da aber mittlerweile eine neue Gerätegeneration von MR-Tomographen zur Verfügung steht, konnte die für die Bildgebung verwendete STEAM-Sequenz auf diese übertragen werden. Dabei wurde sowohl die Funktionalität als auch die Bedienungsfreundlichkeit der neuen Sequenz im Vergleich zu der alten erhöht.

Die mechanischen Wellen für die dynamische MRE wurden mit einem neu konzipierten elektromagnetischen Aufbau erzeugt. Der Vorteil dieser Lösung liegt in den geringen Herstellungskosten. Denkbare Störungen aufgrund der in den MR-Tomographen eingebrachten Magnetspule konnten in keinem der durchgeführten Experimente festgestellt werden. Der große Aufwand bei Verwendung von piezoelektrischen Anregungsprinzipien, wie von einigen Arbeitsgruppen vorgeschlagen, um mögliche Störungen der Bildgebung zu vermeiden, scheint folglich nicht notwendig zu sein. Für die Aufnahme der Wellenbilder wurden die zwei in der dynamischen MRE üblichen Sequenztypen zusammen mit oszillierenden bipolaren Gradienten erfolgreich auf dem MR-Tomographen implementiert: Zum einen eine FLASH-Sequenz und zum anderen eine Spinecho-Sequenz. Die aufgrund der zugrundeliegenden Gradientenechotechnik auftretenden Suszeptibilitätsartefakte bei den FLASH-Sequenz-Aufnahmen können mit einem Subtraktionsverfahren korrigiert werden. Damit ist die gegenüber der Spinecho-Sequenz reduzierte Messzeit pro Aufnahme ein entscheidendes Argument für den Einsatz der FLASH-Sequenz in der dynamischen MRE.

Die Verifikation der vollständig neu implementierten dynamischen Methode wurde anhand von Experimenten an Phantomen mit unterschiedlicher Agarose-Gel-Konzentration durchgeführt. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit dem von der Theorie vorhergesagtem quadratischem Zusammenhang zwischen dem Elastizitätsmodul und der Wellengeschwindigkeit. Mit steigender Agarose-Gel-Konzentration c_{Agarose} nimmt auch der Elastizitätsmodul zu. Die dabei erreichten Werte liegen $E = 10 \cdot 10^3 \text{Nm}^{-2}$ für $c_{\text{Agarose}} = 1,0\%$ und $E = 140 \cdot 10^3 \text{Nm}^{-2}$ für $c_{\text{Agarose}} = 3,5\%$ im Bereich zwischen gesunden Drüsengeweben und Tumoren.

Bisher wurden in der Literatur bei der Diskussion der Wellenbilder rechteckförmige Gradienten vorausgesetzt, was jedoch nicht der Realität mit linear ansteigenden bzw. abfallenden Gradienten entspricht. Eine theoretische Betrachtung, die auch experimentell bestätigt wurde, lieferte einen zusätzlichen Korrekturterm in der Gleichung mit rechteckförmigen Gradienten, der eine nicht zu vernachlässigende Reduktion der Phasenamplitude in den Wellenbildern bewirkt. Die Bestimmung der Wellenlänge und damit der Elastizität wird davon nicht beeinflusst. Eine Messung der Wellenamplitude muss diesen Korrekturterm jedoch unbedingt berücksichtigen.

Die statische MRE erlaubt grundsätzlich nur qualitative Aussagen über die Elastizität in einer Probe. Ein Experiment an zweischichtigen Agarose-Gel-Phantomen zeigte, dass die statische MRE im Fall von Verhärtungen in einer elastischen Umgebung durchaus eine Abschätzung der Elastizitätsverhältnisse erlaubt.

Eine Reihe von Anwendungsmöglichkeiten der MRE bietet sich im Rahmen der Therapie mit hochfokussierten Ultraschall (high-intensity-focused-ultrasound-HIFU) an. In einem Experiment mit der statischen Methode der MRE konnte eine im Vergleich zu den Standard-MR-Parametern sehr starke Abhängigkeit der Deformation von der eingebrachten HIFU-Leistung beobachtet werden. Eine Abschätzung der Elastizitätsverhältnisse aus den gemessenen Deformationswerten ergab, dass durch die HIFU-Behandlung der Elastizitätsmodul des betroffenen Gewebes etwa vervierfacht wird. Es konnte gezeigt werden, dass auch mit der dynamischen Methode HIFU-Läsionen darstellbar sind. In diesem Fall wäre ein Rekonstruktionsalgorithmus, der eine direkte orts aufgelöste Quantifizierung der Elastizitätsmodule aus den gewonnenen Wellenbildern ermöglicht, wünschenswert. Eine Realisierung scheiterte aber bisher an dem eindimensionalen Modell für die Wellenbewegung. Auch eine Darstellung der radialen Scherwellen, die durch Pulsen des Ultraschalls erzeugt werden, war mit den Methoden der dynamischen MRE möglich. Ein möglicher Temperatureffekt in den aufgenommenen Bildern, der bisher nicht in der Literatur beschrieben wurde, ermöglicht in Zukunft vielleicht sogar die Bestimmung der Temperatur im HIFU-Fokus. Damit wäre es möglich, mit dieser Methode zum einen das bisher übliche MR-Temperatur-Monitoring durchzuführen und zum anderen aus den Wellenbildern zusätzliche Informationen zu der Elastizität in der Umgebung des HIFU-Fokus zu gewinnen.

Die Deformationsbilder der statischen Methode sind bereits für eine reine Detektion von Verhärtungen in elastischer Umgebung ausreichend. Sollen jedoch quantitative Aussagen getroffen werden, müssen die orts aufgelösten Elastizitätsmodule mit der dynamischen Methode bestimmt werden. Hierfür muss ein Rekonstruktionsalgorithmus entwickelt werden, der reflektierte Wellen, Beugungs- und Dämpfungseffekte in den Wellenbildern berücksichtigt. Im nächsten Schritt sollten spezielle MRE-Apparaturen entwickelt werden, die auf die jeweilige medizinische Fragestellung angepasst sind. Hier bieten sich zuerst Untersuchungen der Mamma an, die zum einen leicht zugänglich ist und zum anderen große Elastizitätsunterschiede aufweist. Desweiteren müßte auch in die Leber und die Niere eine einfache Einkopplung von mechanischen Wellen möglich sein, da diese z.B. nicht von Knochenstrukturen umgeben sind. Die MRE macht somit durch die orts aufgelöste Messung der Elastizität der Medizin einen neuen Gewebeparameter zugänglich, der in Zukunft für viele klinische Anwendungen von Interesse ist.

Anhang A

Wellendetektion mittels trapezförmiger Gradienten

Hier soll der Frage nachgegangen werden, welche Auswirkungen die Trapezform der bipolaren Gradienten auf die Phasenkodierung in der dynamischen MRE hat.

Bezeichnet $R := \Delta t / \Delta G$ die reziproke Anstiegsrate, so lautet die korrekte Beschreibung für einen bipolaren Gradienten im Gegensatz zur Gleichung 3.8:

$$G(t) = \begin{cases} +\frac{t}{R} & : & 0 & \leq t < & RG_b & (\mathcal{I}_1) \\ +G_b & : & RG_b & \leq t < & T/2 - RG_b & (\mathcal{I}_2) \\ +\frac{T/2-t}{R} & : & T/2 - RG_b & \leq t < & T/2 & (\mathcal{I}_3) \\ -\frac{t-T/2}{R} & : & T/2 & \leq t < & T/2 + RG_b & (\mathcal{I}_4) \\ -G_b & : & T/2 + RG_b & \leq t < & T - RG_b & (\mathcal{I}_5) \\ -\frac{T-t}{R} & : & T - RG_b & \leq t < & T & (\mathcal{I}_6). \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

Zur Vereinfachung des Problems soll für die Berechnung der zusätzlichen Phase aufgrund der eingekoppelten Welle $r(t) = r_0 + \xi_0 \cdot \cos(k r_0 - \omega t + \varphi)$ nur ein bipolarer Gradient betrachtet werden:

$$\begin{aligned} \Phi &= \gamma \int_0^T G(t) r(t) dt \\ &=: \mathcal{I}_1 + \mathcal{I}_2 + \mathcal{I}_3 + \mathcal{I}_4 + \mathcal{I}_5 + \mathcal{I}_6. \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

Die sechs Terme \mathcal{I}_1 bis \mathcal{I}_6 entsprechen den Integralen über die einzelnen Zeitabschnitten des bipolaren Gradienten in der Gleichung A.1.

Diese lassen sich unter Verwendung des unbestimmten Integrals [Bron75]

$$\int x \cos(ax) dx = \frac{\cos(ax)}{a^2} + \frac{x \sin(ax)}{a}. \quad (\text{A.3})$$

und des Zusammenhangs $\omega = 2\pi/T$ lösen:

$$\begin{aligned}
 \mathcal{I}_1 &= \gamma \xi_0 \int_0^{RG_b} \frac{t}{R} \cos(k r_0 - \omega t + \varphi) dt \\
 &= \gamma \xi_0 \left[\frac{\cos(k r_0 - \omega RG_b + \varphi)}{\omega^2 R} - \frac{\cos(k r_0 + \varphi)}{\omega^2 R} - \frac{G_b \sin(k r_0 - \omega RG_b + \varphi)}{\omega} \right] \\
 \\
 \mathcal{I}_2 &= \gamma \xi_0 \int_{RG_b}^{T/2 - RG_b} G_b \cos(k r_0 - \omega t + \varphi) dt \\
 &= \gamma \xi_0 \left[\frac{G_b \sin(k r_0 - \omega RG_b + \varphi)}{\omega} + \frac{G_b \sin(k r_0 + \omega RG_b + \varphi)}{\omega} \right] \\
 \\
 \mathcal{I}_3 &= \gamma \xi_0 \int_{T/2 - RG_b}^{T/2} \frac{T/2 - t}{R} \cos(k r_0 - \omega t + \varphi) dt \\
 &= \gamma \xi_0 \left[\frac{\cos(k r_0 + \varphi)}{\omega^2 R} - \frac{\cos(k r_0 + \omega RG_b + \varphi)}{\omega^2 R} - \frac{G_b \sin(k r_0 + \omega RG_b + \varphi)}{\omega} \right] \\
 \\
 \mathcal{I}_4 &= -\gamma \xi_0 \int_{T/2}^{T/2 + RG_b} \frac{t - T/2}{R} \cos(k r_0 - \omega t + \varphi) dt \\
 &= \gamma \xi_0 \left[\frac{\cos(k r_0 - \omega RG_b + \varphi)}{\omega^2 R} - \frac{\cos(k r_0 + \varphi)}{\omega^2 R} - \frac{G_b \sin(k r_0 - \omega RG_b + \varphi)}{\omega} \right] \\
 \\
 \mathcal{I}_5 &= -\gamma \xi_0 \int_{T/2 + RG_b}^{T - RG_b} G_b \cos(k r_0 - \omega t + \varphi) dt \\
 &= \gamma \xi_0 \left[\frac{G_b \sin(k r_0 + \omega RG_b + \varphi)}{\omega} + \frac{G_b \sin(k r_0 - \omega RG_b + \varphi)}{\omega} \right] \\
 \\
 \mathcal{I}_6 &= -\gamma \xi_0 \int_{T - RG_b}^T \frac{T - t}{R} \cos(k r_0 - \omega t + \varphi) dt \\
 &= \gamma \xi_0 \left[\frac{\cos(k r_0 + \varphi)}{\omega^2 R} - \frac{\cos(k r_0 + \omega RG_b + \varphi)}{\omega^2 R} - \frac{G_b \sin(k r_0 + \omega RG_b + \varphi)}{\omega} \right].
 \end{aligned} \tag{A.4}$$

Damit ergibt sich für die zusätzliche Phase aufgrund der Wellenbewegung nach der Schaltung eines bipolaren Gradienten:

$$\begin{aligned}\Phi &= \frac{\gamma^2 \xi_0}{\omega^2 R} [\cos(k r_0 - \omega R G_b + \varphi) - \cos(k r_0 + \omega R G_b + \varphi)] \\ &= \frac{\gamma^4 \xi_0}{\omega^2 R} \sin(k r_0 + \varphi) \cdot \sin(\omega R G_b).\end{aligned}\tag{A.5}$$

Folglich gilt bei Verwendung von N trapezförmigen, bipolaren Gradienten:

$$\Phi = \frac{\gamma^4 N \xi_0}{\omega^2 R} \sin(k r_0 + \varphi) \cdot \sin(\omega R G_b).\tag{A.6}$$

Anhang B

Sequenzeinstellungen

Die Parametereinstellungen der FLASH-Sequenz, die für alle Frequenzen und Agarose-Gel-Konzentrationen bei der Untersuchung der homogenen Agarose-Gel-Phantome (siehe Abschnitt 4.2.4) gleich gewählt wurden, lauten:

- Zylinderförmige Agarose-Gel-Phantome ($\varnothing = 14\text{cm}$ und $h = 13\text{cm}$)
- Field of View: FOV=160mm
- Matrixgröße: 128×128
- 8 Akquisitionen pro Bild
- Verstärkungsfaktor durch den Amplifier: 5
- Sagittale Schichtposition, d.h. parallel zur eingekoppelten Schwingung
- Bipolare Gradienten in Richtung der eingekoppelten Schwingung (read)

Die frequenz- und konzentrationsabhängigen Werte, d.h. T_E , T_R , Stärke G_b der bipolaren Gradienten und deren Anzahl N sind in der Tabelle B.1 auf der nächsten Seite aufgelistet.

ANHANG B. SEQUENZEINSTELLUNGEN

f [Hz]	c_{Agarose} [%]	T_E [ms]	T_R [ms]	G_b [mT/m]	N
75	2,0	80	120	22	1
100	1,0/1,5	40	70	10	1
	2,0	40	70	8	1
	2,5	40	70	22	1
125	2,0	32	64	15	1
150	1,0/1,5/2,0/2,5	40	80	22	1
	3,0	40	80	22	2
	3,5	60	100	22	3
175	2,0	40	80	22	1
200	1,0/3,5	30	60	22	3
	1,5/2,0/2,5/3,0	20	50	22	1
225	2,0	40	80	18	2
250	1,0/1,5/2,0/2,5/3,0/3,5	20	60	22	2
300	1,0/1,5/2,0/2,5/3,0	30	60	22	3
	3,5	30	60	22	4
350	2,0/2,5	40	80	22	5
	1,0/1,5/3,0/3,5	40	80	22	6
400	2,0	40	70	22	12
	1,0/1,5/2,5	40	70	22	10
	3,0	30	60	22	8
	3,5	30	60	22	6
450	2,0	80	120	22	30
	1,0/1,5/2,5/3,0/3,5	60	100	22	21
500	1,0/1,5/2,0/2,5/3,0	110	140	22	50
	3,5	90	120	22	40
600	2,0/2,5/3,0	120	150	21	65
	3,5	100	130	21	50
700	2,0	120	150	18	77

Tabelle B.1: Parametereinstellungen bei der Untersuchung der homogenen Phantomen abhängig von der Agarose-Gel-Konzentration c_{Agarose} und der Anregungsfrequenz f .

Literaturverzeichnis

- [Abra61] Abragam A
Principles of Nuclear Magnetism
Oxford University Press, New York (1961)
- [Bel88] Belton PS, Hills BP, Raimbaud ER
The effects of morphology and exchange on the proton N.M.R. relaxation in agarose gels
Molecular Physics **63**:825-842 (1988)
- [Bish00] Bishop J, Samani A, Sciarretta J, Plewes DB
Two-dimensional MR elastography with linear inversion reconstruction: methodology and noise analysis
Phys Med Biol **45**:2081-2091 (2000)
- [Blo46] Bloch F
Nuclear Induction
Phys Rev **70**:460-474 (1946)
- [Boh01] Bohris C, Jenne JW, Rastert R, Simiantonakis I, Brix G, Spoo J, Hlavac M, Nemeth R, Huber PE, Debus J
MR monitoring of focused ultrasound surgery in a breast tissue model in vivo
Magn Reson Imag **19**:167-175 (2001)
- [Bran96] Brandt S, Dahmen HD
Mechanik - Eine Einführung in Experiment und Theorie
Springer-Verlag, Berlin (1996)
- [Braun01] Braun J, Buntkowsky G, Bernarding J, Tolxdorff T, Sack I
Simulation and analysis of magnetic resonance elastography wave images using coupled harmonic oscillators and Gaussian local frequency estimation
Magn Reson Imag **19**:703-713 (2001)
- [Braun03] Braun J, Braun K, Sack I
Electromagnetic Actuator for Generating Variably Oriented Shear Waves in MR Elastography
Magn Reson Med **50**:220-222 (2003)
- [Bron75] Bronstein IN, Semendjajew KA
Taschenbuch der Mathematik
Verlag Harri Deutsch, Zürich und Frankfurt/Main (1975)
- [Chen98] Chenevert TL, Skovoroda AR, O'Donnell M, Emelianov SY
Elasticity Reconstructive Imaging by Means of Stimulated Echo MRI
Magn Reson Med **49**:482-490 (1998)

LITERATURVERZEICHNIS

- [Chen99] Chen L, Bouley D, Yuh E, D'Arceuil H, Butts K
Study of Focused Ultrasound Tissue Damage Using MRI and Histology
J Magn Reson Imag **10**:146-153 (1999)
- [Dres01] Dresner MA, Rose GH, Rossman PJ, Muthupillai R, Manduca A, Ehman RL
Magnetic Resonance Elastography of Skeletal Muscle
J Magn Reson Imag **13**:269-276 (2001)
- [Dutt00] Dutt V, Kinnick RR, Muthupillai R, Oliphant TE, Ehman RL, Greensleaf JF
Acoustic Shear-Wave Imaging using Echo Ultrasound compared to Magnetic Resonance
Elastography
Ultrasound Med Biol **26**:397-403 (2000)
- [Ern66] Ernst RR, Anderson WA
Application of Fourier Transform Spectroscopy of Magnetic Resonance
Rec Sci Instrum **37**:93 (1966)
- [Fun93] Fung Y
Biomechanics: mechanical properties of living tissue
Springer-Verlag, New York (1993)
- [Grah99] Graham SJ, Stanisz GJ, Kecojevic A, Bronskill MJ, Henkelman RM
Analysis of Changes in MR Properties of Tissues After Heat Treatment
Magn Reson Med **42**:1061-1071 (1999)
- [Gudb95] Gudbjartsson H, Patz S
The Rician Distribution of Noisy MRI Data
Magn Reson Med **34**:910-914 (1995)
- [Haac99] Haacke EM, Brown RW, Thompson MR, Venkatesan R
Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design
John Wiley & Sons, New York (1999)
- [Haas86] Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hänicke W, Merboldt KD
FLASH imaging: Rapid NMR imaging using low flip angle pulses
J Magn Reson **67**:258-266 (1986)
- [Hahn50] Hahn EL
Spin echoes
Phys Rev **80**:580-594 (1950)
- [Ham03a] Hamhaber U, Grieshaber FA, Nagel JH, Klose U
Comparison of Quantitative Shear Wave MR-Elastography With Mechanical Compression Tests
Magn Reson Med **49**:71-77 (2003)
- [Ham03b] Hamhaber U, Weinmann M, Klose U
Vergleich von Gradientenecho- und Spinechoverfahren in der MR-Elastographie
34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP), Heidelberg (2003)
- [Hän93] Hänsel H, Neumann W
Physik - Mechanik und Wärmelehre
Springer-Verlag, Heidelberg (1993)

- [Hou00] Van Houten EEW, Weaver JB, Miga MI, Kennedy FE, Paulsen KD
Elasticity reconstruction from experimental MR displacement data: initial experience with an overlapping subzone finite element inversion process
Med Phys **27**:101-107 (2000)
- [Hou01] Van Houten EEW, Miga MI, Weaver JB, Kennedy FE, Paulsen KD
Three-Dimensional Subzone-Based Reconstruction Algorithm for MR Elastography
Magn Reson Med **45**:827-837 (2001)
- [Hub01] Huber PE, Jenne JW, Rastert R, Simiantonakis I, Sinn HP, Strittmatter HJ, von Fournier D, Wannenmacher MF, Debus J
A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery
Cancer Res **61**:8441-8447 (2001)
- [Jen03a] Jenne JW, Divkovic G, Rastert R, Debus J, Huber PE
Focused ultrasound surgery. Basics, current status, and new trends
Radiologe **43**:805-812(2003)
- [Jen03b] Jenne JW, Rastert R, Rademaker G, Divkovic G, Debus J, Huber PE.
MRI-guided surgery with high intensity focused ultrasound
Z Med Phys **13**:193-197 (2003)
- [Kru00] Kruse SA, Smith JA, Lawrence AJ, Dresner MA, Manduca A, Greenleaf JF, Ehman RL
Tissue characterization using magnetic resonance elastography: preliminary results
Phys Med Biol **45**:1579-1590 (2000)
- [Lebi95] Le Bihan D (editor)
Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance
Raven Press, Ltd., New York (1995)
- [Morn95] Morneburg H (Hrsg.)
Bildgebende Systeme in der medizinischen Diagnostik
Publicis MCD Verlag, München (1995)
- [Muth95] Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A, Ehman RL
Magnetic Resonance Elastography by Direct Visualization of Propagating Acoustic Strain Waves
Science **269**:1854-1857 (1995)
- [Muth96] Muthupillai R, Ehman RL
Magnetic resonance elastography
Nature Medicine **2**:601-603 (1996)
- [Nema94] Nema Standards Publication No. MS 1-1994
Determination of signal-to-noise ratio (SNR) in diagnostic magnetic resonance images
Nation Electrical Manufactures Association (1994)
- [Olip01] Oliphant TE, Manduca A, Ehman RL, Greenleaf JF
Complex-Valued Stiffness Reconstruction for Magnetic Resonance Elastography by Algebraic Inversion of the Differential Equation
Magn Reson Med **45**:299-310 (2001)
- [Oph91] Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X
Elastography: A Quantitative Method for Imaging the Elasticity of Biological Tissues
Ultrasound Imag **13**:111-134 (1991)

LITERATURVERZEICHNIS

- [Plew00] Plewes DB, Bishop J, Samani A, Sciarretta J
Visualization and quantification of breast cancer biomechanical properties with magnetic resonance elastography
Phys Med Biol **45**:1591-1610 (2000)
- [Rad02] Rademaker G
Nichtinvasives Temperaturmonitoring mit der Magnetresonanz-Tomographie bei medizinischen Thermotheapien mit fokussierten Ultraschall oder Laser
Dissertationsschrift, Heidelberg (2002)
- [Reis97] Reiser M, Semmler W (Hrsg.)
Magnetresonanztomographie
Springer-Verlag, Heidelberg (1997)
- [Righ99] Righetti R, Kallel F, Stafford RJ, Price RE, Kroushop TA, Hazle JD Ophir J
Elastographic Characterization of HIFU-Induced Lesions in Canine Livers
Ultrasound Med Biol **25**:1099-1113 (1999)
- [Sack02] Sack I, Bernarding J, Braun J
Analysis of wave patterns in MR elastography of skeletal muscle using coupled harmonic oscillator simulations
Magn Reson Imag **20**:95-104 (2002)
- [Sarv95] Sarvazyan AP, Skovoroda AR, Emelianov SY, Fowlkes JB, Pipe JG, Adler RS, Buxton RB, Carson PL
Biophysical Bases of Elasticity Imaging
Acoustical Imaging **21**:223-240 (1995)
- [Scia02] Sciarretta J, Samani A, Bishop J, Plewes DB
MR validation of soft tissue mimicing phantom deformation as modeled by nonlinear finite element analysis
Med Phys **29**:65-72 (2002)
- [Sieg01] Siegler P
Magnetresonanz-Elastographie: Optimierung eines neuen Verfahrens zur Bestimmung der Gewebelastizität
Diplomarbeit im Studiengang Physik, Heidelberg (2001)
- [Sieg03a] Siegler P, Boese J, Schad LR
Stimulated Echo Sequence for Parallel Acquisition of Two Displacement Directions for Static MR Elastography
Eleventh Scientific Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Toronto, Kanada (2003)
- [Sieg03b] Siegler P, Schad LR
Parallele Aufnahme von zwei Verschiebungsrichtungen für die statische MR-Elastographie mit einer stimulierten Echosequenz
34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP), Heidelberg (2003)
- [Sieg03c] Siegler P, Schad LR
Detection of High-Intensity Focused Ultrasound Lesions Using a New STEAM-Sequence for Static MR-Elastography
20th Annual Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB), Rotterdam, Niederlande (2003)

- [Sink00] Sinkus R, Lorenzen J, Schrader D, Lorenzen M, Dargatz M, Holz D
High resolution tensor MR elastography for breast tumour detection
Phys Med Biol **45**:1649-1664 (2000)
- [Slic89] Slichter CP
Principles of Magnetic Resonance (Springer Series of Solid State Science 1) Springer-Verlag, Heidelberg (1989)
- [Stee00] Steele DD, Chenevert TL, Skovoroda AR, Emelianov SY
Three-dimensional static displacement, stimulated echo NMR elasticity imaging Phys Med Biol **45**:1633-1648 (2000)
- [Uff02] Uffmann K, Abicht C, Grote W, Quick HH, Ladd ME
Design of an MR-compatible piezoelectric actuator for MR elastography
Concepts in Magnetic Resonance (Magnetic Resonance Engineering) **15**:239-254 (2002)
- [Vlaa96] Vlaardingerbroek MT, Boer JA
Magnetic Resonance Imaging - Theory and Practice
Springer-Verlag, Berlin (1996)
- [Wal98] Walker CL, Foster FS, Plewes DB
Magnetic Resonance Imaging of Ultrasonic Fields
Ultrasound Med Biol **24**:137-142 (1998)
- [Wu00] Wu T, Felmlee JP, Greenleaf JF, Riederer SJ, Ehman RL
MR Imaging of Shear Waves Generated by Focused Ultrasound
Magn Reson Med **43**:111-115 (2000)
- [Wu01] Wu T, Felmlee JP, Greenleaf JF, Riederer SJ, Ehman RL
Assessment of Thermal Tissue Ablation with MR Elastography
Magn Reson Med **45**:80-87 (2001)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Christoph Cremer vom Kirchhoff-Institut für Physik der Universität Heidelberg für das Interesse an meiner Arbeit und die Vertretung gegenüber der Fakultät. Für die direkte und intensive Betreuung möchte ich Herrn Prof. Dr. Lothar R. Schad und Dr. Jan M. Boese danken.

Für die sehr gute Arbeitsatmosphäre und freundschaftliche Zusammenarbeit geht mein Dank an meine Kolleginnen und Kollegen der MR-Arbeitsgruppe: Dr. Klaus Baudendistel, Dr. André Bongers, Dr. Melanie Heilmann, Dr. Renate Jeričić, Dr. Roland Krug, Falko Lohberger, Jurek Maßner, Sonja Nielles-Vallespin, Dr. Guido Rademaker, Karaneh Razavi und Frank Risse. Herrn Dr. Michael Amann möchte ich besonders für das Korrekturlesen danken sowie meinem Zimmerkollegen Alexander Kroll für das erbrachte Verständnis während dem Zusammenschreiben der Arbeit, was bestimmt nicht immer leicht war.

Selbstverständlich geht mein Dank auch an die Mitglieder der anderen MR-Arbeitsgruppen von Herrn Prof. Dr. Peter Bachert sowie von Herrn Dr. Michael Bock. Ich hoffe, dass ich meinem Titel als 'Ehren-Speki' immer gerecht geworden bin und auch weiterhin bleiben werde. An dieser Stelle gilt ein besonderer Dank Herrn Dr. Leif Schröder für die Schreibfehlersuche in dieser Arbeit und so manchen guten Tropfen nach einem Arbeitstag. Für die Bereitstellung des Verstärkeraufbaus sowie die tatkräftige Hilfe beim Wickeln der Magnetspulen sei besonders Dr. Reiner Umathum, Barbara Dillenberger und Dr. Sven Zühlsdorff gedankt.

Weiterhin gilt mein Dank der gesamten HIFU-Gruppe 'Physikalische Verfahren der minimalinvasiven Tumortherapie' mit Dr. Jürgen Jenne, Dr. Ralf Rastert und Dr. Ioannis Simiantonakis. Für das Setzen von vielen HIFU-Läsionen und das Korrekturlesen des Abschnitts über die HIFU-Therapie gilt mein Dank Gabriela Divkovic.

Auch der Werkstatt des DKFZ mit Herrn Heinrich Rühle gilt mein Dank für die tatkräftige Unterstützung beim Entwickeln der Anregungsaufbauten. In diesem Zusammenhang sei nochmals Stefan Hauser für die Konstruktion des Aufbaus für die statische MRE gedankt. Namentlich möchte ich auch Herrn Wolfram Stroh erwähnen, der die Pläne für den Plexiglasaufbau in die Realität umsetzte.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Nachhilfeschülerinnen und -schülern sowie Arbeitskolleginnen und -kollegen in Frankenthal. Das Beschäftigen mit ihren Problemen war mir immer eine willkommene Abwechslung.

