

INAUGURAL - DISSERTATION

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

vorgelegt von
M.Sc. Kristian Rink
aus Göttingen

Tag der mündlichen Prüfung: 04. Mai 2016

**Signal-verstärkte multispektrale
In-vivo-³¹P-Magnetresonanztomographie**

Gutachter: Prof. Dr. Peter Bachert
Prof. Dr. Wolfgang Schlegel

Signal-verstärkte multispektrale *In-vivo*-³¹P-Magnetresonanztomographie

Bei der klinischen Magnetresonanztomographie (MRT) wird das Signal von Wasserstoff (¹H) detektiert. In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Bildgebungsverfahren für die Phosphor (³¹P)-MRT mit hoher räumlicher und spektraler Auflösung entwickelt, um nicht-invasiv Informationen über den menschlichen Energiestoffwechsel zu gewinnen. Dabei wurde insbesondere auf die geringe *In-vivo*-Sensitivität und die große spektrale Bandbreite der ³¹P-Metaboliten-Resonanzen eingegangen. Zur Separation der einzelnen ³¹P-Metaboliten wurden die frequenzselektive Anregung (FreqSel) und das Multipunkt-Dixon-Verfahren (MP-Dixon) analysiert. FreqSel sollte bei ³¹P-Messungen eingesetzt werden, bei denen nur ein Metabolit von Interesse ist. Bei der Untersuchung einer größeren spektralen Breite lieferte dagegen MP-Dixon ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis (SNR). Die Signalintensität konnte mithilfe von bSSFP-Sequenzen in Kombination mit dem Kern-Overhauser-Effekt um bis zu $(82 \pm 13) \%$ bei einer Magnetfeldstärke von $B_0 = 3 \text{ T}$ und $(37 \pm 9) \%$ bei 7 T gesteigert werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der höheren Magnetfeldstärke das SNR bereits um einen Faktor von 2,5 erhöht ist. Weiterhin wurde die iterative Rekonstruktion von ³¹P-Daten unter Anwendung von *A-priori*-Informationen charakterisiert. Mithilfe einer aus morphologischen ¹H-Bildern erstellten Trägerregion konnten Partialvolumeneffekte und *Gibbs-Ringing*-Artefakte in ³¹P-Bildern reduziert werden. Iterativ rekonstruierte Bilder repräsentieren somit die Verteilung der ³¹P-Metaboliten realistischer als konventionell rekonstruierte Bilder. Mit diesen Techniken ist die ³¹P-MRT bei einer isotropen Auflösung von $(1 \text{ cm})^3$ in klinisch realisierbaren Messzeiten von 10 min *in vivo* bei 7 T möglich.

Signal-enhanced multi-spectral *in vivo* ³¹P magnetic resonance imaging

Clinical magnetic resonance imaging (MRI) employs the hydrogen (¹H) signal of tissue water protons. The aim of this work was to develop various methods for phosphorus (³¹P) MRI in order to observe noninvasively with high spatial and spectral resolution the energy metabolism in human brain and muscle tissue. Principally, the low *in vivo* sensitivity and the broad spectral range of ³¹P-metabolite resonances were investigated. Frequency-selective excitation (FreqSel) and the multipoint-Dixon method (MP-Dixon) were analyzed to differentiate ³¹P-metabolites. FreqSel should be preferred for measurements where a single metabolite resonance was considered. MP-Dixon performed better in terms of signal-to-noise ratio (SNR) if a larger spectral width is of interest. The signal intensity was increased by bSSFP sequences in combination with the nuclear Overhauser effect up to $(82 \pm 13) \%$ at magnetic field strengths of $B_0 = 3 \text{ T}$ and $(37 \pm 9) \%$ at 7 T . For the higher field strength the SNR was enhanced by a factor of 2.5. Furthermore, the iterative reconstruction of ³¹P data applying morphological *a priori* information was evaluated. By means of a ¹H support region, partial volume effects and Gibbs ringing artifacts could be reduced in ³¹P images. Thus, iteratively reconstructed images represent the ³¹P-metabolite distributions more realistically than conventionally reconstructed images. The conclusion is that ³¹P-MRI is possible *in vivo* in clinically feasible acquisition times of 10 min with an isotropic resolution of $(1 \text{ cm})^3$ at 7 T .

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	5
2.1 Kernspinresonanz (NMR)	5
2.1.1 Physikalische und mathematische Grundprinzipien	5
2.1.2 Kern-Overhauser-Effekt (NOE)	7
2.2 MR-Spektroskopie (MRS)	9
2.2.1 Chemische Verschiebung	9
2.2.2 Kopplungen zwischen Kernspins	10
2.3 MR-Bildgebung (MRT)	11
2.3.1 Ortskodierung	11
2.3.2 MRT-Kontraste	12
2.3.3 Räumliche Auflösung	12
2.3.4 Partialvolumeneffekte	15
2.3.5 MRT im Ultra-Hochfeld	15
2.4 Physiologie	17
2.4.1 Verschiedene X-Kerne im Überblick	17
2.4.2 Energiestoffwechsel im menschlichen Körper	18
2.4.3 Wadenmuskulatur des Menschen	21
2.4.4 Gehirn des Menschen	22
3 Material und Methoden	23
3.1 Hard- und Software	23
3.1.1 MR-Tomographen	23
3.1.2 Anregungs- und Empfangsantennen	23
3.1.3 Modell-Lösungen und Phantome	25
3.1.4 Durchführung von NMR-Messungen an X-Kernen	29
3.2 Basismesstechniken	30
3.2.1 NMR-Spektroskopie	30
3.2.2 NMR-Bildgebung	33
3.3 Bildrekonstruktionen für radiale Auslesen	40
3.3.1 <i>Gridding</i> -Rekonstruktion	41
3.3.2 Iterative Rekonstruktion	42
3.3.3 Bestimmung des SNR und Anwendung von Filtern	43

4	Ergebnisse	45
4.1	SNR und Auflösung bei NMR-Messungen von ^{31}P -Metaboliten	45
4.1.1	Vergleich von Basissequenzen	46
4.1.2	Bestimmung von Ortsauflösungsgrenzen	47
4.2	Spektrale Separation von ^{31}P -Metaboliten	50
4.2.1	Frequenzselektive Anregung (FreqSel)	50
4.2.2	Multipunkt-Dixon-Verfahren (MP-Dixon)	52
4.2.3	MP-Dixon bei der ^{31}P -MRT mit bSSFP-Sequenzen	54
4.2.4	Ablauf von MP-Dixon mittels CISS-Erweiterung	55
4.3	Signalverstärkung mittels NOE	57
4.3.1	NOE-bSSFP-Sequenz	57
4.3.2	NOE-Verstärkung und Separationstechniken bei <i>In-vivo</i> -Messungen .	59
4.3.3	Quantifizierung der NOE-Signalerhöhung	62
4.3.4	Abschätzung der ^{31}P -Konzentration in der menschlichen Wade . . .	63
4.4	Vergleich radialer bSSFP-Sequenzen für die ^{31}P -MRT	64
4.4.1	DAPR-bSSFP-Sequenzen	64
4.4.2	Kontraste der DAPR-bSSFP-Sequenzen bei <i>In-vivo</i> -Messungen . . .	65
4.5	Iterative Rekonstruktion von ^{31}P -Messdaten	67
4.5.1	Optimierung der iterativen Rekonstruktionsparameter	68
4.5.2	Vergleich zwischen <i>Gridding</i> - und iterativer Rekonstruktion	73
4.5.3	Vergleich der iterativen Rekonstruktion anhand von ^{31}P -Messdaten der menschlichen Wade und des Kopfes	74
5	Diskussion	77
5.1	Wahl der Bildgebungssequenz bei der ^{31}P -MRT	77
5.2	Spektrale Separation von ^{31}P -Metaboliten	79
5.3	^{31}P -Signalverstärkung mittels NOE	81
5.4	Abtastung des k -Raums und Rekonstruktionsmöglichkeiten	82
5.5	Abschätzung von ^{31}P -Konzentrationen <i>in vivo</i>	84
5.6	Ausblick	85
6	Schlussfolgerung	87
	Literaturverzeichnis	I
	Abbildungsverzeichnis	XIII
	Tabellenverzeichnis	XV
	Publikationen	XVII
	Danksagung	XIX

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Analog-Digital-Wandler (engl. <i>analog to digital converter</i>)
ADP	Adenosin-5'-Diphosphat
AMARES	erweiterte Methode für präzises, robustes und effizientes Fitting (engl. <i>advanced method for accurate, robust, and efficient spectral fitting</i>)
AMP	Adenosin-5'-Monophosphat
ATP	Adenosin-5'-Triphosphat
bSSFP	ausbalancierte Messsequenz mit freier Präzession des Gleichgewichtszustands (engl. <i>balanced steady-state free-precession</i>)
CISS	konstruktive Interferenz im Gleichgewichtszustand (engl. <i>constructive interference in steady-state</i>)
CSA	Anisotropie der chemischen Verschiebung (engl. <i>chemical shift anisotropy</i>)
CSI	Messsequenz zur Bildgebung chemischer Verschiebungen (engl. <i>chemical shift imaging</i>)
CT	Computertomographie
DAPR	dichteangepasste Radialsequenz (engl. <i>density-adapted projection-reconstruction</i>)
DAPR-bSSFP	dichteangepasste bSSFP-Radialsequenz
EPSI	echo-planare Messsequenz für spektroskopische Bildgebung (engl. <i>echo planar spectroscopic imaging</i>)
FFT	schnelle Fourier-Transformation (engl. <i>fast Fourier transform</i>)
FID	freier Induktionszerfall (engl. <i>free induction decay</i>)
FLASH	schnelle Messsequenz mit kleinen Flipwinkeln (engl. <i>fast low angle shot</i>)
FOV	Messfeld (engl. <i>field of view</i>)
FreqSel	frequenzselektive Anregung
FWHM	Halbwertsbreite (engl. <i>full width at half maximum</i>)
GPC	Glycerophosphocholin
GPE	Glycerophosphoethanolamin
IDEAL	IDEAL-Technik (engl. <i>iterative decomposition of water and fat signal with echo asymmetry and least squares estimation</i>)
ISO	Internationale Organisation für Normung (engl. <i>International Organization for Standardization</i>)
jMRUI	Java-basierte MR-Benutzeroberfläche (engl. <i>java-based magnetic resonance user interface</i>)
MIP	Maximumintensitätsprojektion (engl. <i>maximum intensity projection</i>)

MITK	medizinischer Bildgebungs- <i>Toolkit</i> (engl. <i>medical imaging interaction toolkit</i>)
MP-Dixon	Multipunkt-Dixon-Verfahren
MR	Magnetresonanz
MRS	MR-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	Kernspinresonanz (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
NOE	Kern-Overhauser-Effekt (engl. <i>nuclear Overhauser effect</i>)
NOE-bSSFP	Kern-Overhauser-Effekt verstärkte und segmentierte bSSFP-Sequenz
PC	Phosphocholin
PCr	Phosphokreatin
PDE	Phosphodiester
PE	Phosphoethanolamin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P_i	anorganisches Phosphat
PME	Phosphomonoester
PMMA	Polymethylmethacrylat
PP_i	Pyrophosphat
ppm	Anteile pro Million (engl. <i>parts per million</i>)
PSF	Punktantwortfunktion (engl. <i>point spread function</i>)
RF	Radiofrequenz
ROI	Bildregion (engl. <i>region of interest</i>)
SAR	spezifische Absorptionsrate
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (engl. <i>signal-to-noise ratio</i>)
TSE	Messequenz mit schnellen Spinechos (engl. <i>turbo spin echo</i>)

1 Einleitung

Eine der großen Innovationen in der medizinischen Physik des letzten Jahrhunderts war die Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT). Mit diesem bildgebenden Verfahren ist es möglich, die Erstellung von klinischen Diagnosen auf nicht-invasive Weise und ohne ionisierende Strahlung zu unterstützen. Dabei ermöglicht die moderne Magnetresonanz (MR)-Bildgebung nicht nur anatomische oder morphologische Untersuchungen durchzuführen, sondern auch mithilfe von funktionellen und metabolischen Messtechniken physiologische Informationen zu gewinnen. Weitere Anwendungsgebiete finden sich in Industrie und Forschung zur Untersuchung von Materialeigenschaften oder dem Auffinden von Fertigungsfehlern [McRobbie et al., 2007]. Die Bedeutung der MR spiegelt sich auch in der Vielzahl der Nobelpreisträger auf diesem Gebiet wider. So wurden Nobelpreise für MR in den Bereichen Physik, Medizin oder Physiologie sowie Chemie verliehen. Die für diese Arbeit relevanteste Auszeichnung erhielten Paul Lauterbur und Peter Mansfield im Jahre 2003 für die Entwicklung der bildgebenden Technik der MRT. Damit ist es möglich, orts aufgelöste Informationen mithilfe von räumlich variierenden Magnetfeldern zu messen. Theorie und Experiment zur Bildgebung kamen bereits 1973 zur Veröffentlichung [Lauterbur, 1973].

Im Gegensatz zu anderen dreidimensionalen Schnittbildverfahren, wie der Computertomographie (CT) oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), kommt die MRT nicht nur ohne belastende Strahlung aus, sondern ermöglicht auch einen hohen Weichteilkontrast. Hinsichtlich der Aufnahmezeit und der quantitativen Darstellung ist die CT von Vorteil. Die PET ist hingegen dafür geeignet, Gewebefunktionen zu analysieren [Bille und Schlegel, 2001]. In der heutigen klinischen MRT werden fast ausschließlich Informationen aus Wasserstoff (^1H)-Aufnahmen gewonnen, weil Wasserstoff hervorragende Eigenschaften für die Kernspinresonanz (NMR, engl. *nuclear magnetic resonance*) aufweist. Einerseits ist ^1H ein elementarer Bestandteil von Wasser und Lipiden und daher das häufigste Element im menschlichen Körper. Andererseits besitzt ^1H im Vergleich zu anderen Atomkernen mit Spin $I \neq 0$, den sogenannten X-Kernen, das zweithöchste gyromagnetische Verhältnis nach ^3H und tritt zudem mit einer natürlichen Häufigkeit von nahezu 100% auf. Deshalb sind mit der ^1H -MRT wesentlich kürzere Aufnahmezeiten und höhere räumliche Auflösungen realisierbar als mit anderen Kernen. Dennoch gewinnt die Untersuchung von X-Kernen immer größere Bedeutung, weil sie die Darstellung von Stoffwechselfvorgängen in lebenden Zellen ermöglicht, die mittels ^1H -MRT nicht zugänglich ist. Somit lassen sich nicht nur Kontraste in Bezug auf die Relaxationseigenschaften von ^1H -enthaltenden Molekülen gewinnen, sondern auch Konzentrationen von X-Kernen bestimmen. Aus diesen Gründen besitzt besonders die X-Kern-MRT interessante Anwendungen in physiologischen Studien und bietet neben der PET ebenfalls funktionelle Informationen. Hauptziel ist derzeit allerdings noch die Entwicklung der Methodik [Morneburg, 1995; Oppelt, 2005].

Molekulare Verbindungen, die Phosphor (^{31}P) enthalten, spielen im Energiestoffwechsel von lebenden Zellen eine zentrale Rolle. Dabei lassen sich Veränderungen der intrazellulären Konzentration von ^{31}P -Metaboliten bei Muskelbelastungen und pathologischen Veränderungen, wie z. B. Myopathien, Diabetes mellitus oder Neoplasien beobachten [Kemp und Radda, 1994; Santos und Schulze, 2012; Hollingsworth und Weber, 2013]. Relative Intensitäten dieser Verbindungen sowie der intrazelluläre pH-Wert können durch ^{31}P -MR-Spektroskopie (MRS) *in vivo* untersucht werden [Chance et al., 1981; Bottomley et al., 1988; Dunn et al., 1992; Ulrich et al., 2007; Rodgers et al., 2014]. Im Vergleich zu spektroskopischen Verfahren haben direkte Bildgebungssequenzen jedoch Vorteile, wenn die räumliche Auflösung und die Aufnahmezeit im Vordergrund stehen. Daher rückte die Realisierbarkeit von direkter ^{31}P -MRT in den vergangenen Jahren in den Fokus einiger MR-Forschungsprojekte [Greenman et al., 1998, 2002, 2004, 2011; Steinseifer et al., 2013; Parasoglou et al., 2013*a,b*]. Mithilfe der ^{31}P -MRT lassen sich zusätzliche Kontraste erzeugen, die u. a. zur Früherkennung von Pathologien dienen könnten und mit herkömmlichen Untersuchungsmethoden nicht rechtzeitig erkennbar sind. Die *In-vivo*-Detektion von ^{31}P , verglichen mit z. B. ^1H oder Natrium (^{23}Na), geht allerdings mit zwei Herausforderungen einher: Erstens ist das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR, engl. *signal-to-noise ratio*) pro Zeiteinheit geringer und zweitens muss ein breiteres Frequenzspektrum abgedeckt werden.

Das Ziel dieser Dissertation war die Entwicklung und Optimierung von Bildgebungsverfahren für die multispektrale ^{31}P -MRT. Dabei wurden Methoden erarbeitet, die es ermöglichen, *In-vivo*-Bilder von ^{31}P -enthaltenden Molekülen in klinisch realisierbaren Messzeiten aufzunehmen und in räumlichen Auflösungen mit ausreichendem SNR darzustellen. Deshalb werden die folgenden Fragen in den nächsten Kapiteln untersucht und diskutiert:

- **Wie können ^{31}P -Bilder effizient aufgenommen werden?**

Im Vergleich zu der konventionellen ^1H -MRT ist das MR-Signal von ^{31}P *in vivo* vier Größenordnungen kleiner [Friebolin, 2013]. Besonders Hardware-basierte Verbesserungen, wie Ultra-Hochfeld-Tomographen [Trattnig et al., 2010, 2015; Kraff et al., 2015] und empfindliche Radiofrequenz (RF)-Spulen führen zu einem erhöhten SNR in der ^{31}P -MRT und ^{31}P -MRS [Lei et al., 2003; Klomp et al., 2011]. Um das Nutzsignal weiter vom Rauschen abzusetzen, ist die Wahl der Bildgebungssequenz von entscheidender Bedeutung. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit primär bSSFP-Sequenzen (engl. *balanced steady-state free-precession*) für die ^{31}P -MRT weiterentwickelt, optimiert und angewendet. Doppelresonante Techniken ermöglichen eine zusätzliche Erhöhung des SNR, z. B. mit dem Kern-Overhauser-Effekt (NOE, engl. *nuclear Overhauser effect*) bei dipolar gekoppelten Spinsystemen. Der NOE findet in der hochauflösenden NMR-Spektroskopie bereits breite Anwendung [Overhauser, 1953; Anet und Bourn, 1965; Bachert-Baumann et al., 1990; Bachert und Bellemann, 1992]. In dieser Dissertation wurden zur ^{31}P -Signalerhöhung ^1H -RF-Pulse auf der Larmor-Frequenz von Wasserprotonen eingestrahlt und in verschiedene Bildgebungsmesstechniken implementiert.

- **Wie lassen sich die ^{31}P -Resonanzen separieren?**

Die zweite Herausforderung neben der Sensitivität ist die größere Verteilung der detektierbaren ^{31}P -Metaboliten in Bezug auf die chemischen Verschiebungen von endogenen ^{31}P -Metaboliten (~ 30 ppm), verglichen mit denen von ^1H (~ 10 ppm) [Lee et al., 2012]. Deshalb wurden zur spektralen Separation von ^{31}P -Resonanzen zwei Verfahren gegenübergestellt: die frequenzselektive Anregung (FreqSel) und das Multipunkt-Dixon-Verfahren (MP-Dixon). Bei FreqSel wurden die RF-Pulse der MR-Sequenz so angepasst, dass nur ein enger Frequenzbereich im ^{31}P -Spektrum angeregt wird. MP-Dixon beruht auf der physikalischen Gegebenheit, dass sich die Phase bei Messungen mit unterschiedlichen Echozeiten kontinuierlich verändert. Somit ist es möglich, trotz Anregung eines breiteren Frequenzspektrums, Metaboliten durch ihre unterschiedlichen Resonanzfrequenzen voneinander zu trennen. Die Anzahl an Messungen zu verschiedenen Echozeiten gibt durch Aufstellung eines linearen Gleichungssystems die Anzahl an trennbaren Metaboliten vor [Reeder et al., 2005]. Mithilfe der angesprochenen Verfahren lassen sich somit nicht nur ^{31}P -dichtegewichtete Aufnahmen erstellen, sondern sogar einzelne Resonanzen abbilden.

- **Wie lassen sich die Messdaten effektiv rekonstruieren?**

In dieser Arbeit wurden kartesische und radiale Abtastungen des MR-Signals angewendet, um ^{31}P -Daten zu erfassen. Zur Weiterverarbeitung der Rohdaten wurden eine herkömmliche *Gridding*-Rekonstruktion [O'Sullivan, 1985; Nagel, 2009a] und eine iterative Rekonstruktion mit MRT-Nebenbedingung (engl. *MRI constraint*) [Ajraoui et al., 2013; Gnahn et al., 2014b] evaluiert. Auf diese Weise ist es möglich, morphologisches Vorwissen in Form von hochauflösenden ^1H -Bildern in die Rekonstruktion mit einzubringen. Hieraus ergibt sich der Vorteil, dass ^{31}P -enthaltendes Gewebe von dem umliegenden Gewebe abgegrenzt werden kann. Außenkanten werden somit stärker betont und Bildgebungsartefakte reduziert. Die Darstellung der Bilder erfolgt als Überlagerung von morphologischen ^1H - und metabolischen ^{31}P -Aufnahmen.

2 Grundlagen

In diesem Kapitel wird ein kurzer Überblick der Grundlagen, die für diese Arbeit relevant sind, dargelegt. Zunächst erfolgt eine Einführung in die physikalischen und mathematischen Grundlagen der NMR. Daraufhin wird auf die spektroskopische Herangehensweise der MRS und die Ortsauflösende Darstellung der MRT eingegangen. Anschließend folgt ein Überblick von verschiedenen X-Kernen und die Bedeutung von ^{31}P im Energiestoffwechsel des menschlichen Körpers wird verdeutlicht.

2.1 Kernspinresonanz (NMR)

Dieser Abschnitt beginnt mit einer Einführung in die Grundprinzipien der NMR. Weiterhin wird der NOE und die damit verbundenen Möglichkeiten für MR-Messungen vorgestellt. Die Ausführungen orientieren sich an den Standardwerken [Abragam, 1983; Slichter, 1990; Levitt, 2001].

2.1.1 Physikalische und mathematische Grundprinzipien

Zur Darstellung von Gewebestrukturen nutzt die MRT den physikalischen Effekt der NMR [Bloch et al., 1946; Purcell et al., 1946]. Um diesen Effekt zu beschreiben, wird zunächst der Kernspin von Atomkernen betrachtet. Der Kernspin setzt sich aus der Vektorsumme von Spin und Bahndrehimpuls der Protonen und Neutronen zusammen, welche jeweils einen halbzahligen Spin aufweisen. Dabei gilt für die Kommutatorrelationen des Spinoperators

$$[\hat{I}_i, \hat{I}_j] = \epsilon_{ijk} \hbar \hat{I}_k, \quad (2.1)$$

$$[\hat{I}^2, \hat{I}_i] = 0. \quad (2.2)$$

Wenn die Quantisierung an der z-Achse ausgerichtet ist, folgen mit $m = -I, -I + 1, \dots, +I$ die Eigenwertgleichungen

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

$$\hat{I}_z |I, m\rangle = \hbar m |I, m\rangle, \quad (2.4)$$

mit den Eigenwerten $|I, m\rangle$ [Haken und Wolf, 2004]. Der Kernspin impliziert ein magnetisches Dipolmoment, welches über folgende Relation verknüpft ist:

$$\hat{\mu} = \gamma \hat{I}. \quad (2.5)$$

Dabei ist $\gamma = \frac{g_I \mu_K}{\hbar} = \frac{g_I e}{2m_p}$ das gyromagnetische Verhältnis, welches eine charakteristische Größe für Atomkerne mit $I \neq 0$ darstellt. Eine Auflistung der gyromagnetischen Verhältnisse für die in dieser Arbeit relevantesten Kerne wird in Tab. 2.1 wiedergegeben. Weiterhin beschreibt g_I den Kern-Landé-Faktor, $\mu_K = \frac{e\hbar}{2m_p}$ das Kernmagneton, e die Elementarladung und m_p die Ruhemasse des Protons. Bei NMR-Messungen wird allerdings nicht die Entwicklung einzelner Kernspins betrachtet, sondern ein makroskopisches Ensemble an Kernspins. Dieses wird mithilfe der makroskopischen Magnetisierung ausgedrückt:

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \langle \hat{\mu}_i \rangle . \quad (2.6)$$

Der *Zeeman-Effekt* beschreibt das Anlegen eines externen Magnetfeldes¹, wodurch sich die $(2I + 1)$ -fache Entartung aufheben lässt. Die Wechselwirkung des angelegten Magnetfeldes $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ mit einem magnetischen Moment kann durch den Hamilton-Operator

$$\hat{\mathcal{H}}_Z = -\hat{\mu} \cdot \vec{B} = -\gamma \hat{I}_Z B_0 \quad (2.7)$$

ausgedrückt werden. Damit kann die zeitunabhängige Schrödingergleichung

$$\hat{\mathcal{H}}_Z |I, m\rangle = E_m |I, m\rangle \quad (2.8)$$

aufgestellt werden, wobei die Eigenwerte durch

$$E_m = -\gamma \hbar m B_0 \quad (2.9)$$

gegeben sind. Beispiele einiger kernabhängigen Energieniveaus sind in Abb. 2.1 illustriert und ergeben sich durch den *Zeeman-Effekt* zu

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 . \quad (2.10)$$

Die für diese Arbeit primär relevanten ³¹P-Kerne weisen einen Kernspin von $I = 1/2$ auf und die Zustände ihrer zwei Energieniveaus werden im Folgenden vereinfacht mit $|\pm\rangle$ angegeben. Abgeleitet von der zeitabhängigen Schrödingergleichung lässt sich der Erwartungswert des magnetischen Momentes durch die *von-Neumann-Gleichung*

$$\frac{d\langle \hat{\mu} \rangle}{dt} = \frac{i}{\hbar} \langle [\hat{\mathcal{H}}, \hat{\mu}] \rangle \quad (2.11)$$

ausdrücken. Mithilfe der Kommutatorrelationen und Gl. 2.6 ergibt sich damit für die Bewegungsgleichung der makroskopischen Magnetisierung

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} . \quad (2.12)$$

¹ Im Sprachgebrauch der MRT ist es üblich, die magnetische Flussdichte B als magnetische Feldstärke oder Magnetfeld zu bezeichnen.

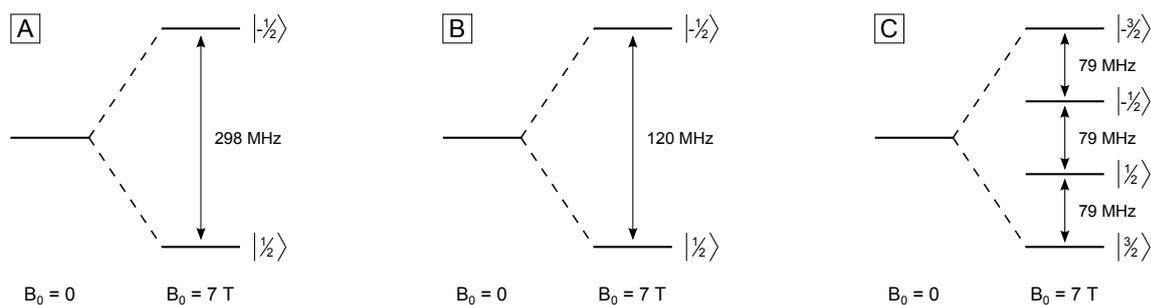


Abbildung 2.1: Aufspaltung der Energieniveaus von (A) ^1H ($I = 1/2$), (B) ^{31}P ($I = 1/2$) und (C) ^{23}Na ($I = 3/2$) durch den *Zeeman-Effekt* beim Anlegen eines äußeren Magnetfeldes.

Um die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung realistisch zu beschreiben, muss die Bewegungsgleichung mit Relaxationstermen erweitert werden. Dies erfolgt mithilfe der longitudinalen Relaxationszeit T_1 und der transversalen Relaxationszeit T_2 . Die Relaxationszeiten geben die Zeitspannen an, die die Magnetisierung eines Gewebes benötigt, um nach einer RF-Anregung wieder in den Ausgangszustand ($1 - \frac{1}{e} \approx 63\%$ des finalen Wertes für T_1 und $\frac{1}{e} \approx 37\%$ des Maximalwertes für T_2) zu gelangen. Damit ergeben sich die *Bloch-Gleichungen*:

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2}, \quad (2.13)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2}, \quad (2.14)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_z - \frac{M_0 - M_z}{T_1}. \quad (2.15)$$

Die Integration dieser Differentialgleichungen führt zu folgenden Ausdrücken für die Transversalmagnetisierung M_{xy} und die Longitudinalmagnetisierung M_z :

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{i\omega_0 t} e^{-\frac{t}{T_2}}, \quad (2.16)$$

$$M_z(t) = M_0 - (M_0 - M_z(0))e^{-\frac{t}{T_1}}. \quad (2.17)$$

2.1.2 Kern-Overhauser-Effekt (NOE)

Mithilfe von Doppelresonanz-Techniken ist es bei einigen Metaboliten möglich, das SNR mithilfe des NOE zu erhöhen. Dieses Phänomen wird häufig in der hochauflösenden NMR-Spektroskopie genutzt [Overhauser, 1953; Anet und Bourn, 1965; Bachert-Baumann et al., 1990; Bachert und Bellemann, 1992]. Der NOE ist die Signalveränderung von I -Spins in einem System von dipolar gekoppelten Kernspins I und S im flüssigen Aggregatzustand bei der selektiven Anregung des S -Spinsystems. Die beim NOE erforderliche Dynamik ist schematisch in Abb. 2.2 illustriert und wird durch die *Solomon-Gleichungen* beschrieben:

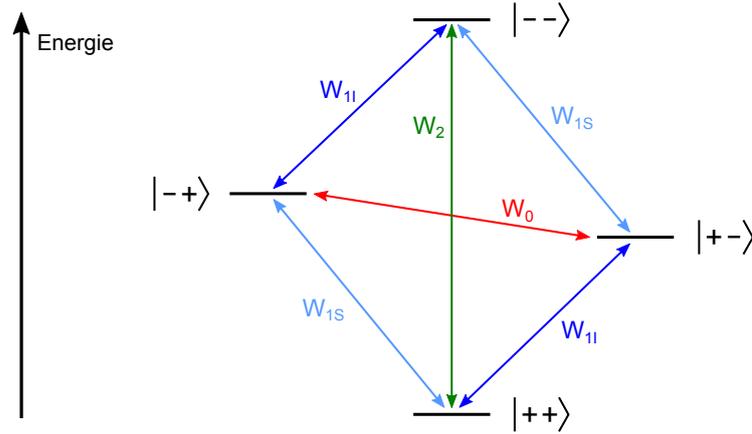


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung des Kern-Overhauser Effekts (NOE) anhand eines gekoppelten 2-Spin-Systems $|IS\rangle$. Die Änderungen der Signalintensitäten werden mithilfe der Übergangswahrscheinlichkeiten W zwischen den Energieniveaus in den *Solomon-Gleichungen* beschrieben. Die Sättigung eines Spinsystems durch Übergänge erster Ordnung (blau gefärbt) führt zu einer Umverteilung der Relaxationswahrscheinlichkeiten. Eine Erhöhung der Relaxationswahrscheinlichkeit von Übergängen zweiter Ordnung (grün gefärbt) führt zu einer Verstärkung des Messsignals, eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit von Übergängen nullter Ordnung (rot gefärbt) zu einer Verringerung.

$$\frac{dI_z}{dt} = -(I_z - I_z^0)(W_{0IS} + 2W_{1I} + W_{2IS}) - (S_z - S_z^0)(W_{2IS} - W_{0IS}), \quad (2.18)$$

$$\frac{dS_z}{dt} = -(S_z - S_z^0)(W_{0IS} + 2W_{1S} + W_{2IS}) - (I_z - I_z^0)(W_{2IS} - W_{0IS}). \quad (2.19)$$

Dabei sind I_z bzw. S_z die z -Komponenten des I- bzw. S-Spinsystems, I_z^0 bzw. S_z^0 die thermischen Gleichgewichtsmagnetisierungen und W_x die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Energieniveaus [Levitt, 2001].

Anschaulicher lassen sich die *Solomon-Gleichungen* mithilfe der Kreuz-Relaxationsrate

$$\sigma_{IS} = W_{2IS} - W_{0IS} \quad (2.20)$$

sowie den Auto-Relaxationsraten

$$\rho_I = W_{0IS} + 2W_{1I} + W_{2IS}, \quad (2.21)$$

$$\rho_S = W_{0IS} + 2W_{1S} + W_{2IS} \quad (2.22)$$

als gekoppeltes Differentialgleichungssystem in Matrixform darstellen:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ S \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\rho_I & -\sigma_{IS} \\ -\sigma_{IS} & -\rho_S \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ S \end{pmatrix}. \quad (2.23)$$

Dabei beschreibt σ_{IS} nur den Einfluss der dipolaren Kopplung, wohingegen ρ_I und ρ_S auch andere Relaxationsmechanismen mit einbeziehen. Lösen lassen sich die *Solomon-Gleichungen* z. B. im stationären Zustand für den Spezialfall mit den Bedingungen $\frac{dI_z}{dt} = 0$, $\frac{dS_z}{dt} = 0$ und $S_z = 0$. Damit ergibt sich für das I -Spin-System eine Änderung in der Signalintensität bzw. des Gleichgewichts-NOE von

$$f_I = \frac{I_z - I_z^0}{I_z^0} = \frac{\gamma_S}{\gamma_I} \frac{W_{2IS} - W_{0IS}}{W_{0IS} + 2W_{1I} + W_{2IS}} = \frac{\gamma_S}{\gamma_I} \frac{\sigma_{IS}}{\rho_I} . \quad (2.24)$$

Aus Gl. 2.24 wird ersichtlich, dass die Stärke des NOE maßgeblich von dem gyromagnetischen Verhältnis der koppelnden Kerne abhängt. Weiterhin erfolgt für positive Werte von σ_{IS} eine Verstärkung und für negative Werte eine Reduktion des MR-Signals. Die theoretisch maximale Intensität des Messsignals bei rein dipolarer Relaxation und vollständiger Sättigung des Spinsystems S ergibt sich aus

$$A = \left(1 + \frac{\gamma_S}{2\gamma_I}\right) A_0 , \quad (2.25)$$

wobei A_0 die Intensität des Messsignals ohne NOE-Verstärkung darstellt. In dieser Arbeit wurden ^1H -RF-Pulse auf der Larmor-Frequenz von Wasserprotonen in verschiedenen Pulssequenzen implementiert, um das ^{31}P -Signal zu verstärken. Im Folgenden werden diese ^1H -Pulse zur NOE-Verstärkung als NOE-Pulse bezeichnet. Für die dipolar gekoppelten $I = ^{31}\text{P}$ -Spins und $S = ^1\text{H}$ -Spins erbringt der NOE eine Signalverstärkung, dessen Stärke abhängig vom jeweiligen Metaboliten ist und theoretisch einen maximalen Verstärkungsfaktor von $A_{[1\text{H}]-^{31}\text{P},\text{max}} = 2,2$ erreichen kann [Neuhaus, 2000].

2.2 MR-Spektroskopie (MRS)

Die MRS ermöglicht eine spektroskopische Auffächerung sowie relative Quantifizierung von verschiedenen Molekülen in Abhängigkeit ihrer Resonanzfrequenzen [Graaf, 2007; Friebohn, 2013]. Dabei werden die einzelnen als Resonanzlinien erkennbaren Stoffe als Metaboliten bezeichnet. Dieser Abschnitt beginnt mit einer Erläuterung der chemischen Verschiebung. Weiterhin wird auf verschiedene Kopplungen von Kernspins eingegangen.

2.2.1 Chemische Verschiebung

Kernspins, die Teil eines Atoms oder Moleküls sind, erfahren aufgrund der magnetischen Suszeptibilität von der sie umgebenden Elektronenhülle eine Abschirmung vom äußeren Magnetfeld B_0 . Folglich stellt sich bei ihnen ein lokales Magnetfeld ein, welches durch die mathematische Beziehung

$$B_I = B_0(1 - \sigma) \quad (2.26)$$

ausgedrückt werden kann. Dabei beschreibt σ eine Molekül-spezifische Abschirmkonstante, welche von der chemischen Umgebung des Kerns abhängt.

Aufgrund von Gl. 2.26 folgt für die lokale Resonanzfrequenz

$$\omega_l = \gamma B_l = \gamma B_0(1 - \sigma) . \quad (2.27)$$

Mithilfe einer für die jeweilige Anwendung angepassten Referenzfrequenz ω_{ref} lässt sich eine von der äußeren Magnetfeldstärke unabhängige Größe definieren, welche als *chemische Verschiebung* bezeichnet wird:

$$\delta = \frac{\omega - \omega_{\text{ref}}}{\omega_{\text{ref}}} . \quad (2.28)$$

Da die lokalen Magnetfeldänderungen im Vergleich zum äußeren Magnetfeld gering sind, wird die chemische Verschiebung der Metaboliten zueinander in Einheiten von ppm (engl. *parts per million*) angegeben. Trotz der niedrigen Werte sind die Magnetfeldänderungen der chemischen Verschiebung groß genug, um als grundlegendes physikalisches Phänomen für die MR-Spektroskopie zu fungieren.

2.2.2 Kopplungen zwischen Kernspins

Die Wechselwirkung der Kernspins erfolgt nicht nur intramolekular mit der jeweiligen Elektronenhülle, sondern auch intermolekular mit benachbarten Kernspins. Dabei wird unterschieden zwischen der skalaren Kopplung, welche eine indirekte Wechselwirkung benachbarter Kernspins über ihre Bindungselektronen beschreibt, und der direkten Wechselwirkung von Kernspins in Form von der dipolaren Kopplung. Die skalare Kopplung für zwei Kernspins unter isotroper Bewegung kann mithilfe des Hamilton-Operators

$$\hat{\mathcal{H}}_J = J_{IS} \hat{I}_z \cdot \hat{S}_z \quad (2.29)$$

ausgedrückt werden, wobei J_{IS} die skalare Kopplungskonstante wiedergibt. Da für die Spur des Hamilton-Operators der skalaren Kopplung $\langle \hat{\mathcal{H}}_J \rangle \neq 0$ gilt, können sich Multiplettstrukturen bei der MR-Spektroskopie ausbilden. Bei der dipolaren Kopplung zweier magnetischer Dipolmomente mit den Spins I und S gilt für den Hamilton-Operator

$$\hat{\mathcal{H}}_{\text{DD}} = -\frac{\mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar^2}{4\pi r^3} \left(3\hat{I} \cdot \frac{\vec{r}\vec{r}}{r^2} \cdot \hat{S} - \hat{I} \cdot \hat{S} \right) , \quad (2.30)$$

wobei die Abhängigkeit der Spins durch ihren Abstand r geprägt ist. Bei dieser Art von Kopplung lassen sich keine Multiplettstrukturen vorfinden, da für die Spur des Hamilton-Operators $\langle \hat{\mathcal{H}}_{\text{DD}} \rangle = 0$ gilt. Allerdings stellt die dipolare Kopplung aufgrund ihrer starken Kopplungskonstante einen effizienten Relaxationsmechanismus dar.

2.3 MR-Bildgebung (MRT)

In diesem Abschnitt wird die Ortskodierung des NMR-Signals erläutert, sodass eine Bildgebung in Form der MRT möglich ist. Zusätzlich werden verschiedene MRT-Kontraste sowie Grundlagen zur Bestimmung der räumlichen Auflösung bei MR-Messungen angesprochen. Da insbesondere Aufnahmen von X-Kernen nur bei vergleichsweise großen Voxelgrößen realisierbar sind, wird auch auf Partialvolumeneffekte eingegangen. Weiterhin werden Grundlagen zur SNR-Erhöhung in Form von Ultra-Hochfeld-Scannern dargelegt. Eine ausführlichere Beschreibung ist in den Standardwerken Haacke [1999], Bernstein und King [2004] und McRobbie et al. [2007] zu finden.

2.3.1 Ortskodierung

Mit der MRT ist es möglich, eine orts aufgelöste Darstellung des NMR-Signals zu erzeugen. Dafür wird dem homogenen Grundmagnetfeld \vec{B}_0 ein zeitabhängiges Gradientenfeld $\vec{G}(t)$ mithilfe von drei zueinander orthogonalen Gradientenspulen überlagert, dessen Magnetfeldstärke anpassbar ist. Dies ermöglicht eine Frequenz- oder Phasenkodierung des Messsignals, sodass beliebige Punkte im so genannten k -Raum eindeutig abgetastet werden können. Das orts aufgelöste Bild kann anschließend durch eine räumliche Fourier-Transformation des k -Raum-Signals berechnet werden. Aufgrund des Gradientenfeldes müssen die *Bloch-Gleichungen* (vgl. Gl. 2.13–2.15) angepasst werden:

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma \vec{r} \vec{G}(t) M_y - \frac{M_x}{T_2}, \quad (2.31)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\gamma \vec{r} \vec{G}(t) M_x - \frac{M_y}{T_2}, \quad (2.32)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1}. \quad (2.33)$$

Die Lösung dieses Differentialgleichungssystems lässt sich wie folgt darstellen:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(t_0) e^{-i\Phi(\vec{r},t)} e^{-\frac{t}{T_2}}, \quad (2.34)$$

$$M_z(t) = M_z(t_0) e^{-\frac{t}{T_1}} + M_z(t_0) \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right), \quad (2.35)$$

wobei an der Position \vec{r} nach einer Zeit t die Phase

$$\Phi(\vec{r}, t) = \gamma \int_0^t \vec{r} \vec{G}(t') dt' + \Phi(0) = 2\pi \vec{r} \vec{k}(t) + \Phi(0) \quad (2.36)$$

aufgebaut wird. Die vereinfachte Schreibweise folgt mithilfe des Wellenzahlvektors

$$\vec{k}(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t \vec{G}(t') dt'. \quad (2.37)$$

Weiterhin ergibt sich bei Anwendung eines Gradientenfeldes eine Ortsabhängigkeit für die Larmor-Frequenz:

$$\omega(\vec{r}, t) = \gamma(B_0 + \vec{r}\vec{G}(t)) . \quad (2.38)$$

Unter Vernachlässigung von Relaxationseffekten folgt durch Integration der Transversalmagnetisierung aus Gl. 2.34 für das Messsignal

$$S(\vec{k}(t), t) \propto \int_V M_{xy}(\vec{r}, t_0) e^{-2\pi i \vec{k}(t) \vec{r}} d\vec{r} . \quad (2.39)$$

2.3.2 MRT-Kontraste

In der MRT lassen sich durch die Wahl der Messparameter verschiedene Bildkontraste erzeugen. Dabei spielen die Echozeit (TE) und die Repetitionszeit (TR) der Messsequenz eine zentrale Rolle (vgl. Kap. 3.2). Während die Echozeit das Zeitintervall zwischen Anregung und Messung des k -Raum-Zentrums beschreibt, bezieht sich die Repetitionszeit auf die Zeitspanne zwischen zwei Anregungspulsen. Somit ist es möglich, dass verschiedene Gewebetypen aufgrund ihrer Relaxationseigenschaften auf unterschiedliche Weise zur Signalintensität beitragen. Ein Überblick der drei elementaren MRT-Kontraste ist in Abb. 2.3 illustriert. Dies ist für ^1H zum einen die Protonendichtewichtung ρ , welche für niedrige TE und hohe TR erreicht wird. Zum anderen sind dies die T_1 -Wichtung für niedrige TE und TR sowie die T_2 -Wichtung für hohe TE und TR (vgl. Gl. 2.13–2.15).

2.3.3 Räumliche Auflösung

Das Auflösungsvermögen von optischen Bildern wird durch die Punktdichte der Bildabtastung charakterisiert und hat einen substanziellen Anteil an dessen Qualität. Auch bei der experimentellen Aufnahme von MR-Bildern ist die Auflösung ein ausschlaggebender Faktor. Dabei muss zwischen der nominellen und der tatsächlichen Auflösung differenziert werden, welche u. a. durch die Punktantwortfunktion (PSF, engl. *point spread function*) charakterisiert werden können. Die PSF beschreibt die Darstellung eines idealisierten, punktförmigen Objektes durch ein bildgebendes System und stellt damit ein Maß für die Signalunschärfe dar. Dadurch lassen sich der Messvorgang und dessen Bildverarbeitung nicht nur in der Optik, sondern auch bei MR-Aufnahmen charakterisieren. Das Messsignal eines punktförmigen Objektes kann unter Anwendung von Gl. 2.39 durch

$$S(\vec{k}(t), t) \propto \int_V \delta(\vec{r} - \vec{r}_0) e^{-2\pi i \vec{k}(t) \vec{r}} d\vec{r} \propto e^{-2\pi i \vec{k} \vec{r}_0} \quad (2.40)$$

beschrieben werden. Daraus lässt sich mithilfe der inversen Fourier-Transformation auf die PSF schließen, welche in dieser Form nur von der k -Raum-Trajektorie \vec{k} abhängt:

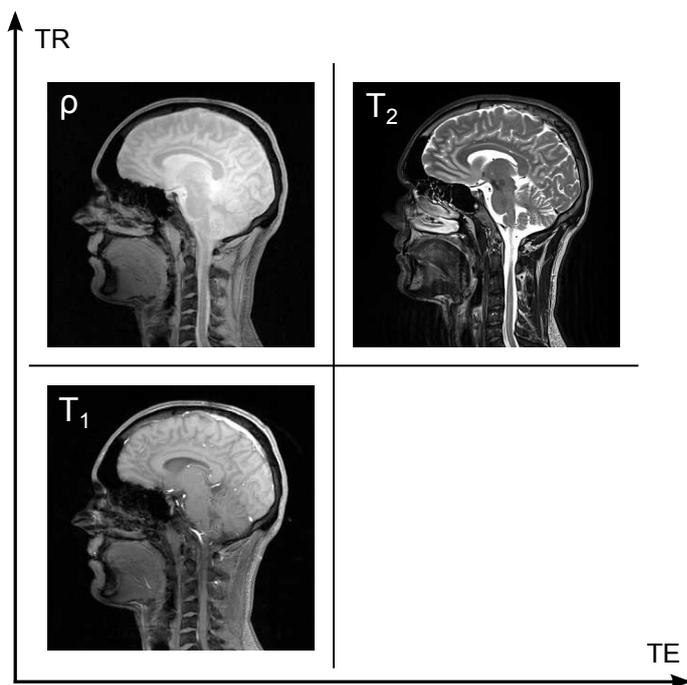


Abbildung 2.3: Die drei elementaren MRT-Kontraste, illustriert anhand eines sagittalen Schnittes durch den Kopf eines gesunden Probanden bei einer Magnetfeldstärke von $B_0 = 3\text{ T}$. Die Kontraste sind in Abhängigkeit der Sequenzparameter Echozeit (TE) und Repetitionszeit (TR) dargestellt und beziehen sich bei ^1H auf die Protonendichtewichtung (ρ) sowie die Relaxationszeiten T_1 und T_2 .

$$PSF \propto \int_V S(\vec{k}(t), t) e^{-i\vec{k}\vec{r}} d\vec{k} \propto \int_V e^{-2\pi i\vec{k}\vec{r}_0} e^{-i\vec{k}\vec{r}} d\vec{k} . \tag{2.41}$$

Die für diese Arbeit relevantesten k -Raum-Trajektorien sind in Abb. 2.4 illustriert. Während die Abtastpunkte im Zentrum des k -Raums (niedrige Frequenzen) für die Grobstruktur und den Kontrast des Bildes verantwortlich sind, bestimmen die Punkte in der Peripherie (hohe Frequenzen) die Feinstruktur.

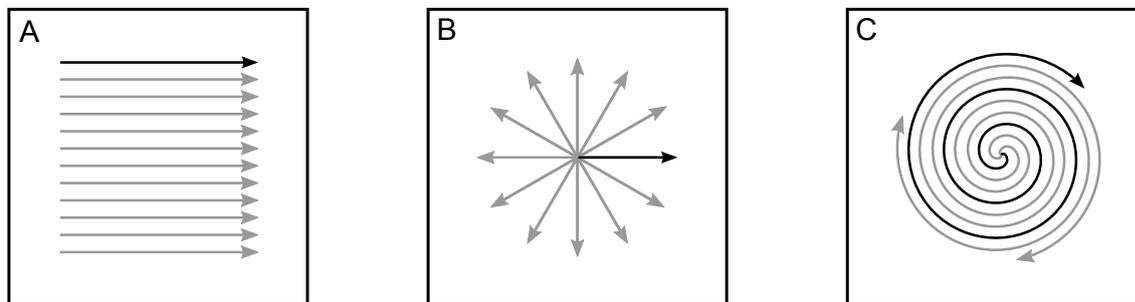


Abbildung 2.4: Verschiedene Trajektorien bei der k -Raum-Abtastung: (A) kartesisch, (B) radial, (C) spiralförmig. Die dunkel markierten Pfeile demonstrieren ein einzelnes Sequenzintervall.

Für ein quaderförmiges k -Raum-Volumen ist die PSF eine 3D *Sinc*-Funktion. Im vereinfachten 2D-Fall lässt sich Gl. 2.41 wie folgt ausdrücken:

$$PSF_{\text{kart}}(x) = \frac{\sin(\pi x)}{\pi x} . \quad (2.42)$$

In Abb. 2.5 sind verschiedene Funktionen der PSF um die Grundpixelposition dargestellt. Da die PSF einen Punkt im Ortsraum breiter erscheinen lässt, stellt sie ein Kriterium zur Beschreibung des Auflösungsvermögens dar. Bei einer kartesischen PSF ergibt sich eine Halbwertsbreite (FWHM, engl. *full width at half maximum*) von $FWHM_{\text{kart}} = 1,21$ und bei einer radialen PSF $FWHM_{\text{rad}} = 1,59$.

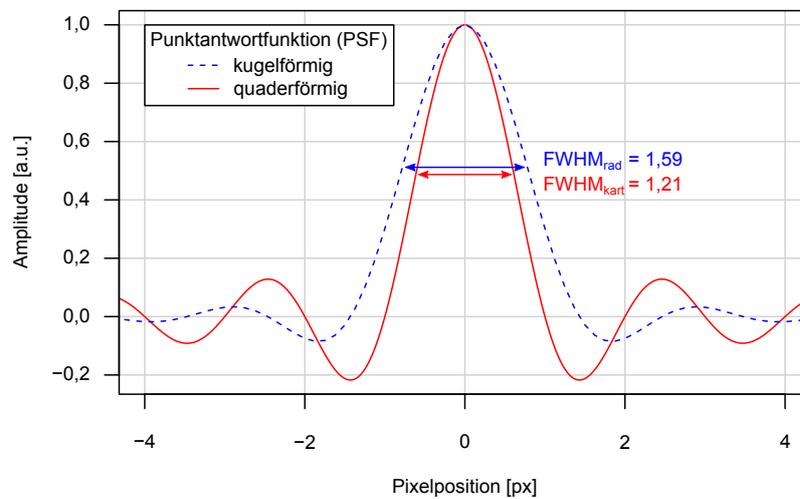


Abbildung 2.5: Schnitt durch die PSF eines quaderförmigen (blau gefärbt) und eines kugelförmigen k -Raum-Volumens (rot gefärbt). Mithilfe der FWHM lässt sich das Auflösungsvermögen unterschiedlicher Aufnahmetechniken charakterisieren.

Insbesondere bei *In-vivo*-Messungen von X-Kernen ist die Wahl der räumlichen Auflösung eines Bildes von zentraler Bedeutung, da sie direkt mit dem zu erwartenden SNR verknüpft ist. Die MR-Signalstärke ist abhängig von der Konzentration C sowie verschiedenen kernspezifischen Parametern und der statischen Magnetfeldstärke:

$$S \propto C I(I+1) \gamma^3 B_0^2 . \quad (2.43)$$

Eng verknüpft mit der MR-Signalstärke ist die MR-Sensitivität

$$\mathcal{R} = a r |\gamma|^3 I(I+1) , \quad (2.44)$$

welche die natürliche Häufigkeit des gemessenen Isotops a und dessen relative Häufigkeit im Gewebe r berücksichtigt. Zur Bestimmung des SNR muss das MR-Rauschen (engl. *noise*) betrachtet werden, welches in Probenrauschen ($N_P \propto \omega_0 = \gamma B_0$) und Elektronikrauschen ($N_S \propto \omega_0^{7/4}$) unterteilt werden kann. Während das Probenrauschen auf induktive Verluste durch die Leitfähigkeit des Probenmaterials zurückzuführen ist, wird das Elektro-

nikrauschen aufgrund der thermischen Bewegung der Ladungsträger hervorgerufen. Bei hohen Frequenzen, wie es in der Hochfeld-MRT der Fall ist, kann das Elektronikrauschen vernachlässigt werden, sodass für das SNR mithilfe von Gl. 2.43 folgt:

$$SNR \propto C \gamma^2 I(I + 1) \Delta x \Delta y \Delta z B_0 . \quad (2.45)$$

Dabei werden die Unterschiede der räumlichen Auflösung in die drei Raumrichtungen mit $\Delta x \Delta y \Delta z$ bezeichnet. Aus Gl. 2.45 ist ersichtlich, dass das SNR linear von der Magnetfeldstärke abhängt. Somit unterscheidet sich das SNR bei den in dieser Arbeit verwendeten MR-Tomographen ($B_0 = 3 \text{ T}$ und 7 T , siehe Kap. 3.1.1) um einen Faktor von 2,33.

2.3.4 Partialvolumeneffekte

Aufgrund des niedrigen *In-vivo*-SNR bei der ^{31}P -MRT kann in vertretbaren Aufnahmezeiten mit der aktuell bekannten und zur Verfügung stehenden Hardware sowie den dazugehörigen Techniken nur eine Auflösung im Zentimeterbereich erzielt werden. Deshalb stellen insbesondere Partialvolumeneffekte eine ausschlaggebende Limitation bei ^{31}P -Aufnahmen dar.

Partialvolumeneffekte implizieren Unterschiede zwischen erwarteten und gemessenen Gewebeeintensitäten, welche auf zwei verschiedene Phänomene zurückzuführen sind [Soret et al., 2007]: Der erste Effekt basiert auf der limitierten räumlichen Auflösung (engl. *finite resolution effect*) und wird durch Ausstrahlungen in angrenzende Regionen verursacht. Dabei entstehen Weichzeichnungen, was wiederum zu größeren, aber signal-schwächer repräsentierten Gewebeformen führt. Der Grund hierfür ist die mathematische Faltung der eigentlichen Datenquelle mit der PSF des bildgebenden Systems (vgl. Abb. 2.5). Der zweite Effekt ist der Teilgewebeeffekt (engl. *tissue fraction effect*), welcher durch die Bildabtastung auf dem Voxelraaster ausgelöst wird. Da Gewebegrenzen üblicherweise nicht mit Voxelpositionen zusammenfallen, kann sich die Intensität eines einzelnen Voxels aus mehreren Gewebetypen ergeben. Methoden für die quantitative Analyse von Partialvolumeneffekten sowie deren Korrektur wurden bereits in anderen Arbeiten diskutiert und werden in dieser Dissertation nicht weiter behandelt [Rousset et al., 1998; Hoffmann et al., 2014; Niesporek et al., 2015].

2.3.5 MRT im Ultra-Hochfeld

Die ^{31}P -MRT leidet aufgrund des geringen gyromagnetischen Verhältnisses, Spin-Gitter Relaxationszeiten im Bereich von Sekunden und den niedrigen *In-vivo*-Konzentrationen im menschlichen Körper unter einem verschwindenden SNR (siehe Kap. 2.4). Eine hardwarebasierte Möglichkeit zur Erhöhung des SNR ist die Verwendung von Ultra-Hochfeld-Scannern ($B_0 \geq 7 \text{ T}$). Dadurch werden allerdings nicht nur die Aufnahmezeiten verkürzt, sondern es müssen auch einige Einschränkungen beachtet werden. Dies sind zum einen Magnetfeldinhomogenitäten, die Vermeidung von lokalen Temperaturerhöhungen durch elektrische Felder (engl. *hot spots*) und auch das Auftreten von Artefakten aufgrund von stehenden Wellen, dessen Wellenlängen bei Ultra-Hochfeld-Applikationen häufig in der

Größenordnung des menschlichen Körpers liegen. Zum anderen müssen die Sequenzen so angepasst werden, dass das Limit der spezifischen Absorptionsrate (SAR) nicht überschritten wird [Trattnig et al., 2010, 2015; Kraff et al., 2015].

Der Hochfrequenz-Puls eines MR-Tomographen liegt bei einer Frequenz von 10–300 MHz. Somit ist die applizierte Energie der Photonen um mehrere Größenordnungen kleiner als nötig wäre, um die elektrischen oder kovalenten Strukturen von Molekülen im menschlichen Gewebe zu verändern. Obwohl das Gewebe nahezu transparent für die Hochfrequenz-Felder ist, kann es zu Erwärmungen in Form von *Joulescher Wärme* kommen. Dies erfolgt durch in Bewegung gesetzte freie Ladungsträger und molekulare Dipole, wie z. B. das Wassermolekül, wodurch wiederum Ströme induziert werden [Reiser und Semmler, 2002].

Die spezifische Absorptionsrate ist ein Maß für den Wärmeeintrag durch Absorption von elektromagnetischer Feldenergie im verlustbehafteten biologischen Körpergewebe und ist definiert durch

$$SAR = \int_V \frac{\sigma(\vec{r}) |\vec{E}(\vec{r})|^2}{\rho(\vec{r})} d\vec{r} = c \frac{dT}{dt} , \quad (2.46)$$

wobei V das exponierte Volumen, σ die elektrische Leitfähigkeit, \vec{E} das Zeitmittel des elektrischen Hochfrequenz-Feldanteils und ρ die Körperdichte beschreiben. Weiterhin geben c die spezifische Wärmekapazität und dT bzw. dt die Änderungen von Temperatur bzw. Zeit an. Ein übermäßiger Wärmeeintrag kann zu einer Schädigung des Gewebes führen. Um dies zu vermeiden, wurden Grenzwerte für die über verschiedene Körperregionen gemittelten SAR-Werte durch internationale Normen festgelegt [IEC, 2015]. Zudem gelten in den verschiedenen Betriebsmodi eines MR-Tomographen unterschiedliche weitere Obergrenzen. In der Ultra-Hochfeld-MR nimmt die SAR eine ausschlaggebende Rolle ein, da diese proportional mit dem Quadrat der statischen Magnetfeldstärke ansteigt [Hoult, 2000].

In der vorliegenden Arbeit wurden Messungen am Kopf und an den Extremitäten vorgenommen. Der Grenzwert der über den Kopf gemittelten SAR beträgt $3,2 \frac{\text{W}}{\text{kg}}$. Die Teilkörper-SAR in den Extremitäten wird aus dem Verhältnis der durch die Hochfrequenz-Spule exponierten Körpermasse und der Gesamtmasse des Probanden bestimmt, entsprechend der Beziehungen

$$SAR_{\text{lim},n} = 10 \frac{\text{W}}{\text{kg}} - \left(8 \frac{\text{W}}{\text{kg}} \cdot \frac{M_{\text{exp}}}{M_{\text{ges}}} \right) , \quad (2.47)$$

$$SAR_{\text{lim},f} = 10 \frac{\text{W}}{\text{kg}} - \left(6 \frac{\text{W}}{\text{kg}} \cdot \frac{M_{\text{exp}}}{M_{\text{ges}}} \right) \quad (2.48)$$

für den normalen Betriebsmodus (engl. *normal operating mode*) bzw. für den kontrollierten Betriebsmodus erster Stufe (engl. *first level controlled operating mode*). Dabei bezeichnet M_{exp} die exponierte Körpermasse und M_{ges} die Gesamtkörpermasse. Neben den Grenzwerten dieser globalen SAR-Aspekte müssen ebenfalls die Grenzwerte der gemittelten SAR-Werte über jede 10 g Gewebemasse eingehalten werden. Diese betragen im Kopf und Körperrumpf $10 \frac{\text{W}}{\text{kg}}$ und in den Extremitäten $20 \frac{\text{W}}{\text{kg}}$ im normalen Betriebsmodus bzw. $20 \frac{\text{W}}{\text{kg}}$

und $40 \frac{\text{W}}{\text{kg}}$ im kontrollierten Betriebsmodus erster Stufe. Während einer Messung müssen die Grenzwerte aller SAR-Aspekte für den jeweils vorliegenden Betriebsmodus beachtet werden.

2.4 Physiologie

In diesem Kapitel werden die für diese Arbeit relevanten biochemischen und physiologischen Grundlagen des Stoffwechsels, welche für die X-Kern-MRT von Bedeutung sind, beschrieben. Zunächst werden elementare NMR-Eigenschaften einiger Kerne sowie dessen physiologische Aufgaben im menschlichen Körper vorgestellt. Daraufhin wird auf den Energiemetabolismus im menschlichen Körper eingegangen. Zusätzlich erfolgt eine kurze Beschreibung der menschlichen Wade und des Gehirns. Die Ausführungen orientieren sich an den Standardwerken [Schmidt et al., 2010; Schäfer et al., 2011; Berg et al., 2011].

2.4.1 Verschiedene X-Kerne im Überblick

Die MR-Aufnahme von Atomen ist theoretisch möglich, wenn diese einen Spin ungleich Null aufweisen. Das Ziel der X-Kern-Bildgebung beruht auf dem funktionellen zusätzlichen Kontrastgewinn (vgl. Abb. 2.3) der in den Stoffwechsel eingebundenen Substanzen. Im Folgenden werden die relevantesten Eigenschaften von MR-tauglichen X-Kernen sowie deren biophysikalischen Bedeutungen erläutert. Dafür gibt Tab. 2.1 einen kurzen Überblick.

Tabelle 2.1: NMR-Eigenschaften verschiedener X-Kerne [Harris et al., 2002; Friebolin, 2013]. Dabei werden der Kernspin mit I , das gyromagnetische Verhältnis mit γ , die natürliche Häufigkeit mit a und die MR-Sensitivität mit \mathcal{R} bezeichnet. Eine prozentuale Abschätzung der Zusammensetzung an Atomen im menschlichen Körper Z ist ebenfalls angegeben.

Nukleus	I [\hbar]	γ [$\frac{\text{MHz}}{\text{T}}$]	a [%]	\mathcal{R} [$r\mathcal{R}_{1\text{H}}\%$]	Z [%]
^1H	$1/2$	42,6	99,99	100	63
^{17}O	$5/2$	-5,8	0,04	2,9	0,01
^{19}F	$1/2$	40,1	100	83,2	0,001
^{23}Na	$3/2$	11,3	100	9,3	0,03
^{31}P	$1/2$	17,2	100	6,7	0,1
^{35}Cl	$3/2$	4,2	75,78	0,48	0,02
^{39}K	$3/2$	2,0	93,26	0,05	0,06

Die Bildgebung von Natrium (^{23}Na) und Kalium (^{39}K) ist von großem Interesse für die Untersuchung der Funktionsfähigkeit von Zellen, welche auf dem Membranprotein Na^+/K^+ -ATPase beruht. Die Na^+/K^+ -ATPase ist dafür verantwortlich, das Ruhemembranpotential, welches in menschlichen Zellen zwischen -50 bis -90 mV liegt, entgegen der Diffusion aufrechtzuerhalten. Dies erfolgt, indem unter Verbrauch eines Adenosin-5'-Triphosphat (ATP)-Moleküls drei Na^+ -Ionen aus der Zelle und zwei K^+ -Ionen in die Zelle transportiert werden. Auf diese Weise wird die intrazelluläre Zellhomöostase, wie z. B.

die Flüssigkeitsresorption, reguliert. Auf Pathologien kann geschlossen werden, wenn die bekannten Konzentrationen verändert sind. Des Weiteren ist Phosphor (^{31}P) ein essentieller Bestandteil des Energiestoffwechsels, wobei dem zellulären Energieversorgung durch ATP die Hauptrolle zukommt. Eine ausführlichere Behandlung dieses Themas folgt in Abschnitt 2.4.2. Auch Chlor (^{35}Cl) ist ein elementarer Bestandteil des Ruhemembranpotentials und wird u. a. in der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung zur Berechnung des Potentials berücksichtigt. Das Spurenelement Fluor (^{19}F) ist im menschlichen Körper ungleichmäßig verteilt und für den Aufbau von Knochen und Zähnen verantwortlich. Ein weiterer MR-Kontrast lässt sich mit angereichertem Sauerstoff (^{17}O) erzeugen, sodass z. B. bei Inhalation eine Quantifizierung der zerebralen Sauerstoffverbrauchsrate möglich ist.

2.4.2 Energiestoffwechsel im menschlichen Körper

Der menschliche Körper enthält pro kg Körpergewicht ca. 10 g Phosphor, wobei der größte Anteil fest im Knochensystem gebunden vorliegt. Bei den Messungen dieser Arbeit wird das ^{31}P -Signal im Knochen allerdings vernachlässigt, da die T_2 -Relaxationszeiten der ^{31}P -Metaboliten in Festkörpern sehr kurz sind. Des Weiteren können Phosphatverbindungen im Festkörper nicht frei oder nur langsam rotieren, sodass ihre Resonanzlinien aufgrund ihrer Verbreiterung im ^{31}P -Spektrum nicht zu erkennen sind.

Viele phosphorhaltige Metaboliten zeichnen sich durch ein hohes Gruppenübertragungspotential aus und nehmen damit eine bedeutende Rolle im Energiestoffwechsel ein. Das hohe Übertragungspotential basiert auf einer starken elektrostatischen Abstoßung der Phosphatgruppen in den Anhydrid-Bindungen sowie einer höheren Resonanzstabilisierung der Orthophosphat-Form nach der Abspaltung einer Phosphatgruppe. Dadurch können endotherme Reaktionen zum Ablauf gebracht werden.

Der chemische Aufbau der für diese Arbeit relevanten ^{31}P -Metaboliten ist in Abb. 2.6 illustriert. Weiterhin sind die Funktionen der einzelnen ^{31}P -Metaboliten im menschlichen Körper sowie dessen Auftreten in ^{31}P -MR-Spektren im Folgenden aufgelistet:

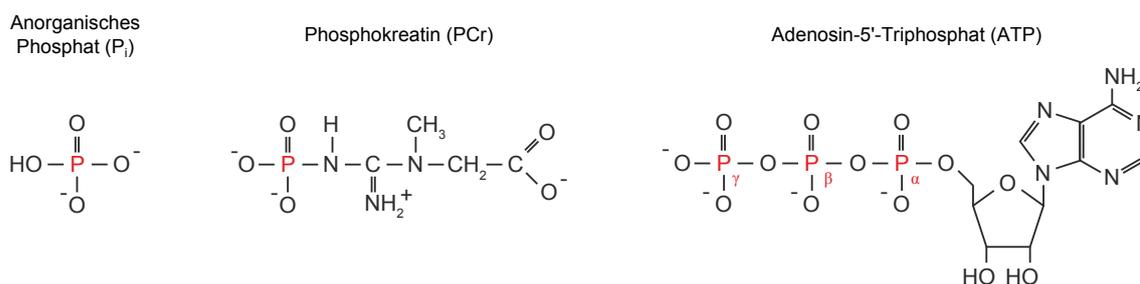
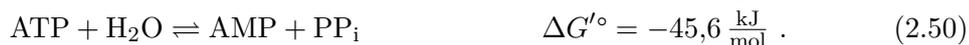


Abbildung 2.6: Strukturformeln verschiedener ^{31}P -Metaboliten. Die Darstellungen entsprechen den Stoffen in Reinform bei einem pH-Wert von 7. Das ATP-Molekül (rechte Teilabbildung) enthält drei ^{31}P -Atome, welche aufgrund ihrer Lage durch die sie umgebenden Elektronen in einem äußeren Magnetfeld unterschiedlich stark abgeschirmt werden. Daraus folgt eine Auffächerung in die Resonanzen α -, β - und γ -ATP.

- **Adenosin-5'-Triphosphat (ATP)** gilt als der Hauptenergieträger aller lebenden Zellen und ist von ihnen direkt nutzbar. Durch die Aufspaltung in Adenosin-5'-Diphosphat (ADP) und anorganisches Phosphat (P_i) bzw. Adenosin-5'-Monophosphat (AMP) und Pyrophosphat (PP_i) wird Energie freigesetzt. ATP liegt in der Zelle meist im Chelatkomplex mit Magnesium-Ionen (Mg^{++}) vor, wodurch eine Stabilisierung des Moleküls in seiner aktiven Form gewährleistet wird. Aus der essentiellen Rolle als Energieträger ergibt sich die Bestrebung der Zellen eine konstante ATP-Konzentration aufrecht zu erhalten, sodass kontinuierlich ATP regeneriert wird. In der MR-Spektroskopie spaltet das ATP-Molekül in die drei Multiplett-Resonanzen α -ATP (Dublett), β -ATP (Triplett) und γ -ATP (Dublett) auf.
- **Phosphokreatin (PCr)** wird im menschlichen Körper als temporärer Speicher von Phosphatgruppen im Energiestoffwechsel verwendet. Dabei dient es als Puffer für den ATP-Pool und kann mithilfe des *Kreatinkinase-Zyklus* für eine kurzfristige, schnelle Deckung eines hohen Energiebedarfs sorgen, woraus die PCr-Anreicherung in Geweben mit schwankender Energienachfrage wie der Muskulatur oder dem Gehirn resultiert. Da die PCr-Resonanz ein Singulett darstellt und einen stabilen pH-Wert aufweist, wurde sie als endogene Referenzsubstanz im ^{31}P -Spektrum festgelegt. Zusätzlich ist das *In-vivo*-Signal von PCr unter den ^{31}P -Metaboliten aufgrund der lokalen Konzentration sowohl in der Wadenmuskulatur als auch im Kopf des Menschen am höchsten.
- **Anorganisches Phosphat (P_i)** entsteht bei der Abspaltung von Phosphatgruppen und dient als Puffer im physiologischen pH-Bereich. Mithilfe der Frequenzverschiebung von P_i relativ zu PCr ist der intrazelluläre pH-Wert bestimmbar [Moon und Richards, 1973].
- **Phosphomonoester (PME)** stellen eine Superposition verbreiteter Multipletts in einem Frequenzband von $\Delta 2,5$ ppm dar. Die Hauptbestandteile von PME sind Phosphoethanolamin (PE) und Phosphocholin (PC). Diese Phosphate sind Membranbestandteile der Zellen und deuten bei ihrer Freisetzung auf Zellschäden hin. Besonders der Anstieg der PC-Resonanz im Gehirn des Menschen ist ein Indiz für einen malignen Tumor.
- **Phosphodiester (PDE)** erzeugen in der MR-Spektroskopie ein breites Resonanzband von $\Delta 2$ ppm. Die Hauptbestandteile von PDE sind Glycerophosphoethanolamin (GPE) und Glycerophosphocholin (GPC). Da GPC die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, dient es zur schnellen Bereitstellung von Cholin im Gehirn des Menschen.

Die Energiefreisetzung in den menschlichen Zellen erfolgt hauptsächlich durch die hydrolytische Aufspaltung von ATP:



Dabei beschreibt $\Delta G'^{\circ}$ die freie Energie, welche unter Standardbedingungen für die Arbeitsleistung in den Zellen generiert wird. Aus dem entstandenen ADP bzw. AMP regeneriert die Zelle wiederum ATP. Die größte Bedeutung kommt hierbei der in den Mitochondri-

en ablaufenden Atmungskette zu. Ein schematischer Überblick der am bioenergetischen Netzwerk beteiligten Moleküle ist in Abb. 2.7 dargestellt.

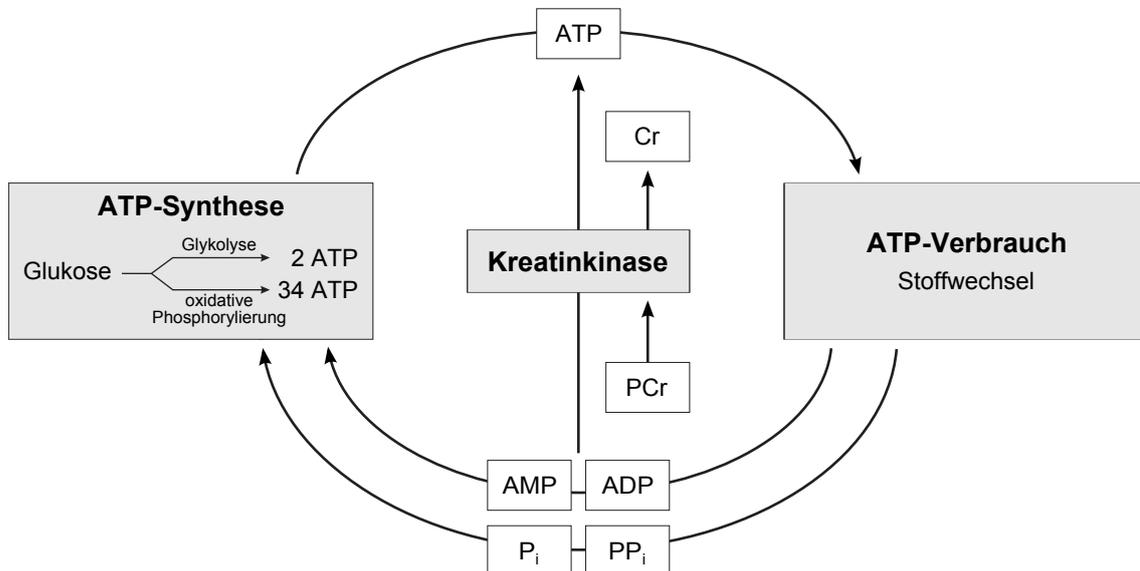


Abbildung 2.7: Schematischer Aufbau des bioenergetischen Netzwerks in vereinfachter Form [Chen und Zhu, 2005]. ATP dient allen menschlichen Zellen als Hauptenergieträger. Für die ATP-Regeneration stehen die *Glykolyse*, *oxidative Phosphorylierung* und der *Kreatinkinase-Zyklus* zur Verfügung.

Dem menschlichen Organismus stehen unterschiedliche Mechanismen zur Verfügung, um ATP zu generieren. Unter diesen findet sich die ATP-Gewinnung bei dem Abbau von Glukose. Dieser Stoffwechselweg gliedert sich in zwei zusammenhängende Prozesse: die im Zytosol ablaufende *Glykolyse* sowie die in den Mitochondrien erfolgende *oxidative Phosphorylierung*. Während der Glykolyse wird ein Molekül Glukose zu zwei Pyruvat-Molekülen abgebaut, wobei 2 ATP-Moleküle generiert werden können. Pyruvat wird anschließend in Acetyl-CoA umgewandelt, welches in den Citratzyklus eingespeist wird. Die in diesem Zyklus generierten Elektronendonatoren werden darauffolgend in der Atmungskette (oxidative Phosphorylierung) zur Herstellung eines Protonengradienten verwendet, welcher eine Produktion von 34 ATP-Molekülen u. a. durch das Enzym ATP-Synthase ermöglicht. In der Gesamtbilanz beider dargestellter Prozesse ergibt sich somit ein Gewinn von 36 ATP-Molekülen aus einem Molekül Glukose.

Ein weiterer Prozess zur ATP-Gewinnung ist der deutlich ineffizientere *Kreatinkinase-Zyklus*, bei dem die Phosphatgruppe von PCr auf ein ADP-Molekül übertragen wird:



Diese Reaktion wird mithilfe des Enzyms Kreatinkinase katalysiert. Der *Kreatinkinase-Zyklus* stellt einen schnell verfügbaren Energiepuffer dar, um bei einem spontanem ATP-Abfall für sofortigen Nachschub zu sorgen. Die reverse Reaktion zur Gewinnung von PCr aus ATP findet in der Zelle während Regenerationsphasen statt.

2.4.3 Wadenmuskulatur des Menschen

Der überwiegende Teil der MR-Aufnahmen in der vorliegenden Arbeit wurde an der menschlichen Wade durchgeführt. Im Muskel befinden sich die höchsten Konzentrationen von ^{31}P -Molekülen, da bei Muskelkontraktionen oft schnell eine hohe Menge an Energie in Form des Moleküls ATP benötigt wird. Zur ATP-Regeneration wird zunächst der PCr-Pool genutzt. Dies ermöglicht die Aufrechterhaltung der ATP-Konzentration für einige Sekunden, sodass sich die Zellen an den Energiebedarf anpassen können. In Tab. 2.2 sind die für MR-Messungen relevantesten Eigenschaften einiger ^{31}P -Metaboliten aufgelistet.

Tabelle 2.2: Eigenschaften verschiedener ^{31}P -Metaboliten in der menschlichen Wade bei $B_0 = 3\text{ T}$ und 7 T . Die Konzentrationen C stammen aus Kemp et al. [2007] und die Relaxationszeiten T_1 und T_2 wurden aus Bogner et al. [2009] entnommen.

	C [mM]	$B_0 = 3\text{ T}$		$B_0 = 7\text{ T}$	
		T_1 [s]	T_2 [ms]	T_1 [s]	T_2 [ms]
P_i	$4,6 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,6$	153 ± 9	$6,3 \pm 1,0$	109 ± 17
PCr	34 ± 1	$6,7 \pm 0,4$	354 ± 16	$4,0 \pm 0,2$	217 ± 14
ATP	$8,1 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,4$	62 ± 9	$3,3 \pm 0,2$	29 ± 4

Die Abb. 2.8 zeigt eine grobe Unterteilung der Anatomie der menschlichen Wade. Die größte Bedeutung bei ^{31}P -MR-Untersuchungen fallen dabei dem Zwillingswadenmuskel (lat. *Musculus gastrocnemius*), dem Schollenmuskel (lat. *Musculus soleus*) und den Schienbeinmuskeln (lat. *Musculus tibialis posterior, anterior*) zu. Von der Muskulatur abzugrenzen

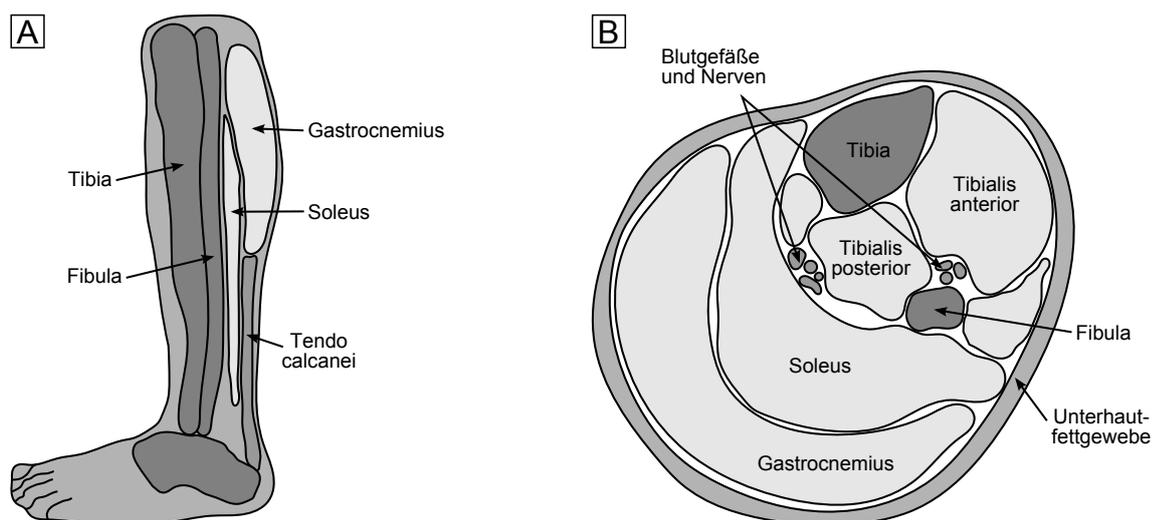


Abbildung 2.8: Schematischer Aufbau der menschlichen Wadenmuskulatur sowie dessen grobe Unterteilung. (A) Sagittaler Schnitt, (B) transversaler Schnitt. Muskelgruppen sind hell und Knochenstrukturen dunkel dargestellt.

sind außerdem das Schienbein (lat. *Tibia*), das Wadenbein (lat. *Fibula*) sowie die Achillessehne (lat. *Tendo calcanei*).

2.4.4 Gehirn des Menschen

Bei den ^{31}P -Messungen, die in dieser Arbeit auch am menschlichen Kopf vorgenommen wurden, steht das Gehirn im Fokus, weil es ein Organ mit sehr hohem Energiebedarf ist. Bei einem ausgewachsenen Menschen hat das Gehirn nur einen Anteil von etwa 2 % am Gewicht der gesamten Körpermasse, benötigt jedoch 20 % des Ruheenergieumsatzes. Davon nimmt die Signalverarbeitung im Gehirn einen Anteil von 80 % des Energieverbrauchs ein [Raichle und Mintun, 2006]. Der Durchschnittsverbrauch an ATP von 1 g Gehirngewebe beträgt $30 \frac{\mu\text{mol}}{\text{min}}$, was dem ATP-Bedarf eines Beinmuskels beim Marathonlauf entspricht [Attwell und Laughlin, 2001]. Im Vergleich zur Wade des Menschen sind die Relaxationszeiten von ^{31}P -Metaboliten im Gehirn aufgrund der weitaus niedrigeren ^{31}P -Konzentrationen *in vivo* wesentlich schwieriger zu bestimmen. Die Konzentrationen der für diese Arbeit relevantesten ^{31}P -Metaboliten nehmen nach Buchli et al. [1994] Werte von $C_{\text{P}_i} = 1,0 \pm 0,2 \text{ mM}$, $C_{\text{PCr}} = 3,4 \pm 0,5 \text{ mM}$ und $C_{\text{ATP}} = 2,9 \pm 0,4 \text{ mM}$ an.

Eine grobe Unterteilung der Anatomie des menschlichen Gehirns ist in Abb. 2.9 durch einen sagittalen und transversalen Schnitt auf Höhe der Glaskörper (lat. *Corpus vitreum*) illustriert. Das Großhirn (lat. *Telencephalon*) kann in die Regionen Frontal- (lat. *Lobus frontalis*), Parietal- (lat. *Lobus parietalis*), Okzipital- (lat. *Lobus occipitalis*) und Temporallappen (lat. *Lobus temporalis*) untergliedert werden. Weitere bedeutende Bereiche sind das Kleinhirn (lat. *Cerebellum*) und die Brücke (lat. *Pons*) sowie die mit Hirnwasser (lat. *Liquor cerebrospinalis*) gefüllten Hirnventrikel (lat. *Ventriculus cerebri*). Im sagittalen Schnitt sind außerdem der Balken (lat. *Corpus callosum*) und der Thalamus zu erkennen. Das verlängerte Mark (lat. *Medulla oblongata*) geht inferior in das Rückenmark (lat. *Medulla spinalis*) über.

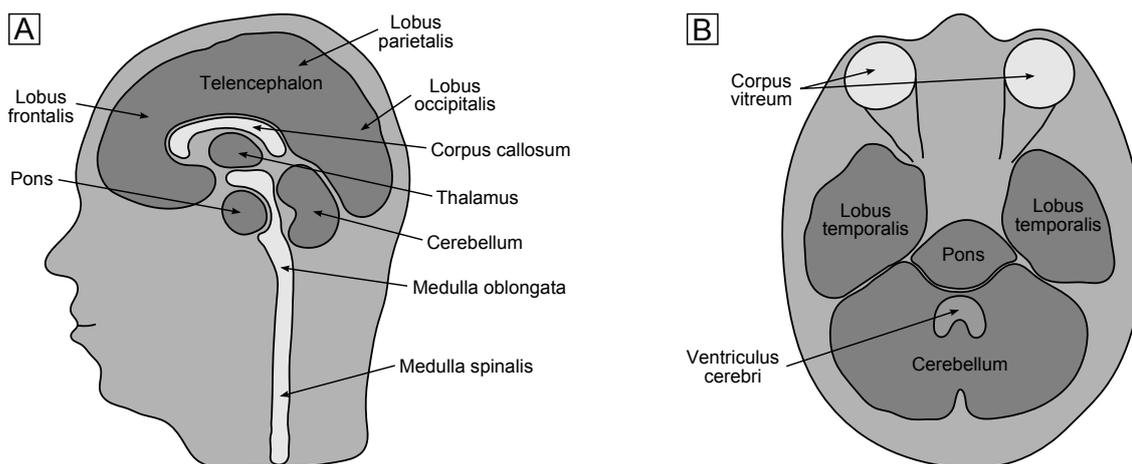


Abbildung 2.9: Schematischer Aufbau des menschlichen Gehirns sowie dessen grobe Unterteilung. (A) Sagittaler Schnitt, (B) transversaler Schnitt.

3 Material und Methoden

Dieses Kapitel beginnt mit einer Beschreibung des experimentellen Aufbaus der MR-Untersuchungen und dessen Verarbeitungssoftware. Anschließend werden die für diese Arbeit relevantesten Basismesstechniken der MRS und MRT vorgestellt. In einem weiteren Teil folgt eine Erläuterung zu verschiedenen Rekonstruktionsverfahren, die zur Darstellung von ^{31}P -Bildern angewendet wurden.

3.1 Hard- und Software

Im hier beschriebenen Abschnitt werden zunächst die MR-Scanner und MR-Spulen vorgestellt, die in dieser Dissertation zum Einsatz kamen. Zusätzlich werden die entwickelten ^{31}P -Phantome charakterisiert und ihre Spezifikationen dargelegt. In einer weiteren Passage folgt die Beschreibung der Software und der typischen Arbeitsabläufe bei Untersuchungen von X-Kernen.

3.1.1 MR-Tomographen

Für diese Arbeit wurden MR-Aufnahmen mit Ganzkörper-Tomographen bei Magnetfeldstärken von $B_0 = 3\text{ T}$ und 7 T durchgeführt (Magnetom TIM Trio und Magnetom 7T, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Beide Tomographen sind mit den gleichen Gradientensystemen und der gleichen Software (*VB 17*) ausgestattet. Die maximale Amplitude, mit der die Gradientenspulen geschaltet werden können, liegt bei $G_{\max,t} = 40 \frac{\text{mT}}{\text{m}}$ in Transversal- bzw. $G_{\max,l} = 45 \frac{\text{mT}}{\text{m}}$ in Longitudinalrichtung. Die maximale Anstiegsrate (engl. *slew rate*) beträgt $r_{\max,t} = 180 \frac{\text{mT}}{\text{m ms}}$ bzw. $r_{\max,l} = 220 \frac{\text{mT}}{\text{m ms}}$ bei der höchstmöglichen Leistung von $P_{\max} = 35\text{ kW}$. Die verwendeten MR-Scanner sind in Abb. 3.1 veranschaulicht.

3.1.2 Anregungs- und Empfangsantennen

Für beide Magnetfeldstärken standen doppelresonante ($^{31}\text{P}/^1\text{H}$) Quadratur-Volumenspulen gleicher Bauart zur Verfügung (Rapid Biomed GmbH, Würzburg-Rimpar, Deutschland). Im Folgenden wird diese Bauart als *Birdcage* bezeichnet. Diese doppelresonanten Spulen ermöglichen die Aufnahme von ^{31}P - und ^1H -Bildern ohne eine Neupositionierung des zu messenden Objekts vornehmen zu müssen. Mit einem inneren Durchmesser von 26 cm sind die *Birdcage*-Spulen auf Untersuchungen des Kopfes optimiert. Allerdings sind sie aufgrund ihrer Größe auch für andere Körperregionen wie z. B. Extremitäten einsetzbar. Bei Untersuchungen der menschlichen Wade wurde das nicht zu messende Bein mit einer Hochfrequenz-Decke umschlossen und neben der Spule platziert. Die Hochfrequenz-Decke

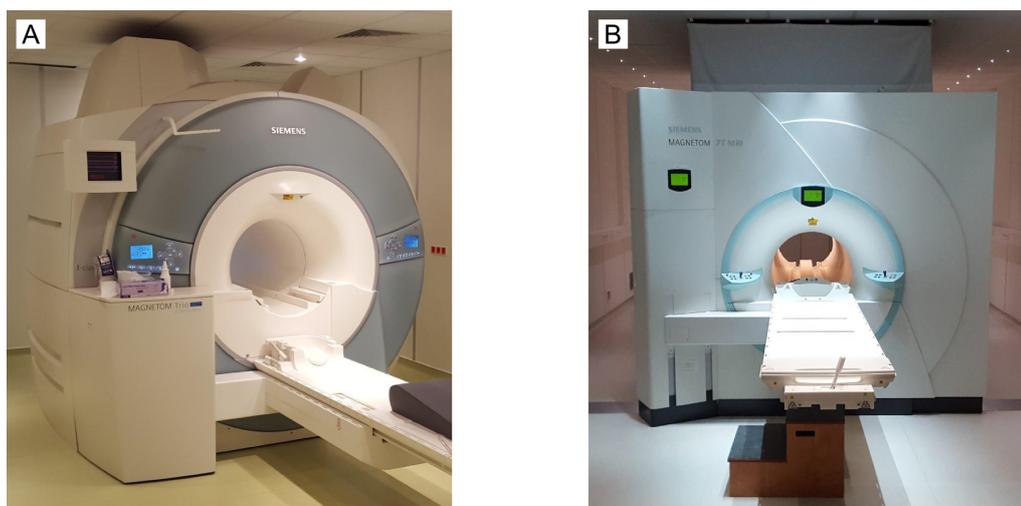


Abbildung 3.1: MR-Scanner mit Magnetfeldstärken von (A) $B_0 = 3\text{ T}$ und (B) $B_0 = 7\text{ T}$.

erfüllt die Eigenschaften eines *Faradayschen Käfigs* und beugt somit Einfaltungsartefakten vor. Da das messbare Nutzsignal vom Volumen der Spule abhängt, ist es besonders für ^{31}P -Messungen wichtig, dass die Sende- und Empfangseinheit nahe am Messobjekt positioniert ist. Insbesondere für Messungen an Extremitäten wären somit Spulen mit einem kleineren Durchmesser von Vorteil. Die in dieser Arbeit verwendeten Spulen sind in Abb. 3.2 illustriert.

Um bei Verwendung der 7 T-Hochfrequenz-Spule den verschiedenen SAR-Grenzwerten in den jeweiligen Untersuchungsregionen gerecht zu werden (vgl. Abschnitt 2.3.5), müssen unterschiedliche Konfigurationsdaten geladen werden. Dies erfolgt über spezielle hardwaremäßige Kodierungen, die jeweils über einen zusätzlichen Spulenstecker für die Körperregionen Kopf (engl. *head*) oder Extremitäten (engl. *limb*) vorgenommen werden.

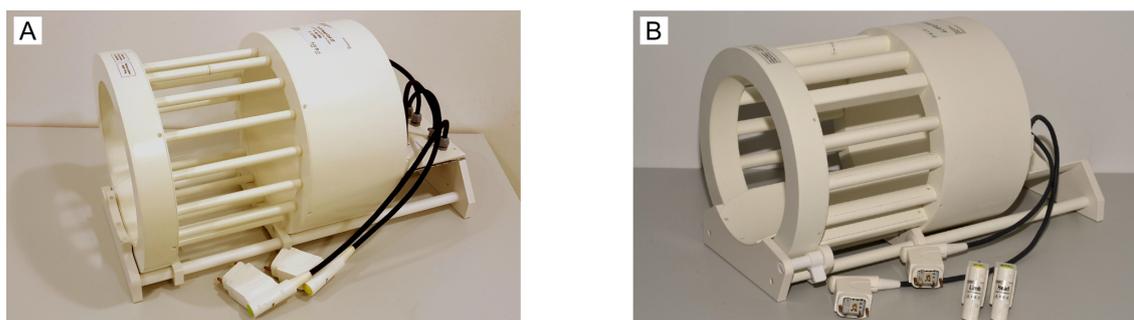


Abbildung 3.2: Doppelresonante ($^{31}\text{P}/^1\text{H}$) Birdcage-Spulen mit einem Spulendurchmesser von 26 cm für Messungen bei (A) $B_0 = 3\text{ T}$ und (B) $B_0 = 7\text{ T}$. Bei der 7 T-Spule ermöglicht die Wahl eines zusätzlichen Steckers der Bezeichnung *limb* oder *head* die SAR-Grenze hardwaremäßig an die jeweilige Körperregion anzupassen.

3.1.3 Modell-Lösungen und Phantome

Zur Charakterisierung von Sequenzen wurden mehrere Phantome entwickelt und mit unterschiedlichen ^{31}P -Lösungen befüllt. Die Konzentrationen der ^{31}P -Lösungen in den meisten Phantomen sind höher als *in vivo*, sodass Modellversuche z. B. zur spektralen Separation der ^{31}P -Metaboliten aufgrund des künstlich erzeugten hohen SNR vereinfacht durchgeführt werden können. Zusätzlich werden die Phantome für die Bestimmung der realen Auflösung sowie zur Quantifizierung von *In-vivo*-Konzentrationen benötigt. Bei der Herstellung so genannter Modell-Lösungen fanden zylinderförmige Probenröhrchen Verwendung. Das Siemensstern-Phantom und das Universalphantom wurden aus Polymethylmethacrylat (PMMA) gefertigt. Die unterschiedlichen ^{31}P -Lösungen wurden auf der Basis von destilliertem Wasser erstellt. Zur Bestimmung der pH-Werte kam ein handelsübliches pH-Meter zur Anwendung.

Modell-Lösungen

Die in dieser Arbeit verwendeten chemischen Lösungen bestehen aus PC, mono- und dibasischem P_i , PCr und ATP. Sie wurden jeweils mit destilliertem Wasser in zylinderförmigen Probenröhrchen präpariert und werden im Folgenden als *Modell-Lösungen* bezeichnet. Diese als Phantome für ^{31}P -Metaboliten verwendeten Modell-Lösungen sind in Abb. 3.3 dargestellt und ihre Spezifikationen können Tab. 3.1 entnommen werden. Die Probenröhrchen bestehen aus thermoplastischen Kunststoffen in Form von Polyethylen (#1) und Polypropylen (#2–8). Aufgrund der Abmessungen und der vorgefertigten Halterung ist ein Austausch der Probenröhrchen schnell möglich. Die Lösungen lagen zumeist nicht in Reinform vor, sondern in Verbindung mit Natriumsalzen.

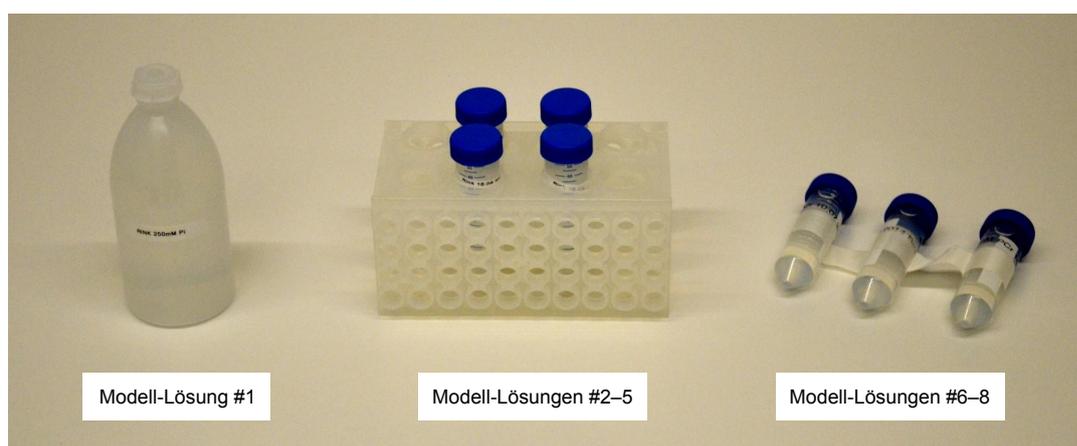


Abbildung 3.3: Verschiedene in Probenröhrchen präparierte ^{31}P -Modell-Lösungen. Die Halterung dient der besseren Platzierbarkeit der Phantome innerhalb der Spule.

Tabelle 3.1: Spezifikationen der Probenröhrchen und der erstellten ^{31}P -Lösungen. Die Probenröhrchen der Modell-Lösungen wurden zur besseren Identifikation mit #1–8 durchnummeriert. Neben den Röhrchen-spezifischen Angaben von Durchmesser \varnothing , Höhe H und Nennvolumen V sind die Zusammensetzungen der Metaboliten sowie deren molare Masse M , die Konzentration C und der pH-Wert aufgeführt. Anorganisches Phosphat wurde sowohl in mono- (P_{im}) wie auch dibasischer Form (P_{id}) verwendet.

#	\varnothing [mm]	H [mm]	V [ml]	Metabolit	Zusammensetzung	M [$\frac{\text{g}}{\text{mol}}$]	C [mM]	pH-Wert
1	75	177	500	P_{id}	Na_2HPO_4	141,96	250	$8,9 \pm 0,2$
2	28	114	50	PC	$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{CaClNO}_4\text{P}$	329,73	500	$6,7 \pm 0,2$
3	28	114	50	P_{im}	NaH_2PO_4	119,98	500	$4,1 \pm 0,2$
4	28	114	50	PCr	$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_3\text{Na}_2\text{O}_5\text{P}$	327,14	500	$8,1 \pm 0,2$
5	28	114	50	ATP	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{Na}_2\text{O}_{13}\text{P}_3$	551,14	250	$2,2 \pm 0,2$
6	28	114	50	PCr	$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_3\text{Na}_2\text{O}_5\text{P}$	327,14	20	$8,2 \pm 0,2$
7	28	114	50	PCr	$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_3\text{Na}_2\text{O}_5\text{P}$	327,14	40	$8,2 \pm 0,2$
8	28	114	50	PCr	$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_3\text{Na}_2\text{O}_5\text{P}$	327,14	60	$8,0 \pm 0,2$

Siemensstern-Phantom

Der Name Siemensstern stammt von einer Druckvorlage, die von der Firma Siemens entworfenen wurde und als Testmuster zum Prüfen der optischen Qualität von Objektiven Anwendung findet. In Anlehnung an dieses Muster wurde in der vorliegenden Arbeit ein Phantom für die Bestimmung der tatsächlichen Auflösung von Metaboliten in MR-Bildern entwickelt. Es ist in Abb. 3.4 illustriert und wird im Folgenden als *Siemensstern-Phantom* bezeichnet.

Das Siemensstern-Phantom besteht aus einer zylindrischen PMMA-Schale mit einem äußeren Durchmesser von 20 cm und 9,2 cm Höhe. Die Innenkonstruktion ist aus $n = 9$ Keilstücken aufgebaut, die sternförmig in Winkeln von 40° angeordnet sind und im Zentrum zusammenlaufen. In radialer Richtung beträgt die Wandstärke 4 mm und 6 mm an der unteren und oberen Seite. Der Innenaufbau wurde mit einem 3D-Drucker (Bjet 30 Pro, Stratasys Ltd) erstellt, mit dem eine nominelle Auflösung von $24 \mu\text{m}$ realisierbar ist. Als Werkstoff kam *VeroClear RGD810* zum Einsatz. Ein Freiraum von 3 mm oberhalb der Keilstücke ermöglicht eine gleichmäßige Verteilung der eingefüllten Lösung. Für die in dieser Arbeit durchgeführten Messungen wurde das Siemensstern-Phantom mit einer Lösung von dibasischem P_{id} und destilliertem Wasser befüllt. Die Konzentration bei einem pH-Wert von $8,8 \pm 0,2$ beträgt 250 mM.

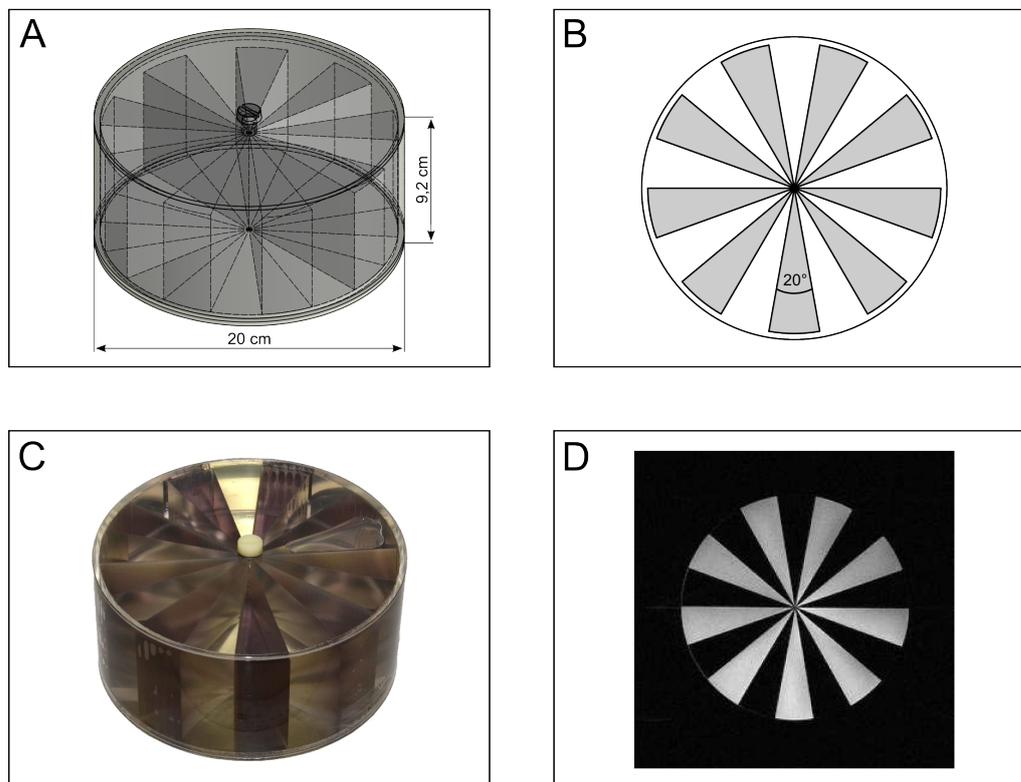


Abbildung 3.4: Verschiedene Darstellungen des in dieser Arbeit entwickelten Siemensstern-Phantoms: (A) 3D-Darstellung schematisch, (B) Querschnitt schematisch, (C) Fotografie, (D) ^1H -FLASH-Aufnahme.

Universalphantom

Das Universalphantom wird für den Vergleich von Sequenzen und zur Trennung von Metaboliten bei kleinen Strukturen verwendet. Es hat zum Vorteil, dass mehrere ^{31}P -Metaboliten in nur einem Messvorgang erfasst werden können. Ebenso wie das Siemensstern-Phantom weist auch das Universalphantom ein Volumen von 2,9 l auf, was vergleichbar mit dem Volumen eines menschlichen Kopfes ist. Damit ist es für Untersuchungen mit der *Birdcage*-Spule gut geeignet. Wie in Abb. 3.5 dargestellt, ist das Universalphantom symmetrisch aufgebaut, sodass die Probenröhrchen den gleichen Abstand zueinander haben. Die Abmessungen und eingefüllten Lösungen können Tab. 3.2 entnommen werden. Der Bereich zwischen den mit unterschiedlichen ^{31}P -Lösungen gefüllten Probenröhrchen ist mit destilliertem Wasser aufgefüllt, um einen besseren *Shim* zu gewährleisten (vgl. Kap. 3.1.4). Aus diesem Grund sind auch die Wandstärken der Probenröhrchen möglichst gering gehalten.

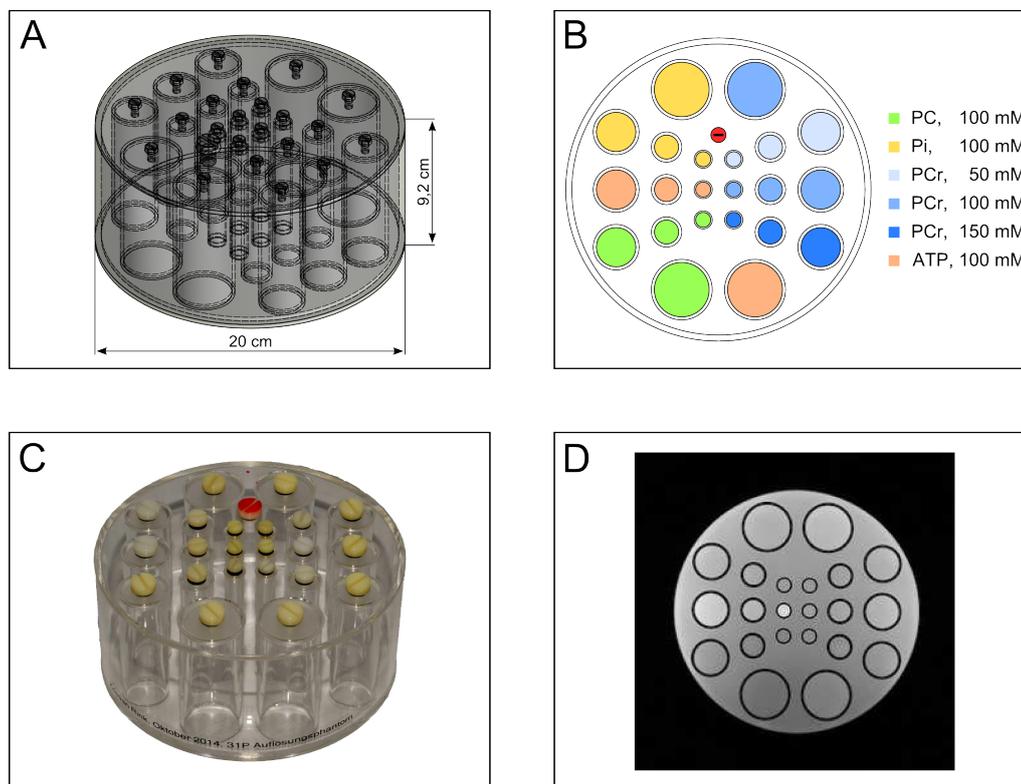


Abbildung 3.5: Verschiedene Darstellungen des Universalphantoms: (A) 3D-Darstellung schematisch, (B) Querschnitt schematisch, (C) Fotografie, (D) ¹H-FLASH-Aufnahme. Die Probenröhrchen sind mit unterschiedlichen ³¹P-Lösungen gefüllt (PC gefärbt in grün, P_i in gelb, PCr in blau, ATP in orange). Die Konzentration der Lösungen beträgt 100 mM, wobei PCr zusätzlich in Konzentrationen von 50 mM (hellblau) und 150 mM (dunkelblau) vorliegt. Der rote Schraubverschluss in den Teilabbildungen B und C ist einerseits ein Orientierungspunkt zur Ausrichtung des Phantoms. Andererseits wird er zur Befüllung des Zwischenraums mit destilliertem Wasser benötigt.

Tabelle 3.2: Angaben zur Befüllung des Universalphantoms. Bei diesem Phantom wurde monobasisches P_{im} verwendet, dessen Resonanz sich nicht mit der PC-Resonanz überschneidet, im Gegensatz zu dibasischem P_{id}. Dadurch lässt sich die spektrale Separation der Metaboliten demonstrieren. Bei diesem Phantom wurde ATP im Verhältnis 1:1 mit Magnesium ($M_{\text{Mg}} = 203,30 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$) vermischt.

	\varnothing [cm]	H [cm]	V [ml]	C [mM]	pH-Wert [-]
PC	1,0; 1,6; 2,6; 3,6	8	6,3; 16,1; 42,5; 81,4	100	8,0
P _{im}	1,0; 1,6; 2,6; 3,6	8	6,3; 16,1; 42,5; 81,4	100	4,1
PCr	1,0; 1,6; 2,6	8	6,3; 16,1; 42,5	50	8,2
PCr	1,0; 1,6; 2,6; 3,6	8	6,3; 16,1; 42,5; 81,4	100	8,3
PCr	1,0; 1,6; 2,6	8	6,3; 16,1; 42,5	150	8,2
ATP	1,0; 1,6; 2,6; 3,6	8	6,3; 16,1; 42,5; 81,4	100	2,5

3.1.4 Durchführung von NMR-Messungen an X-Kernen

In diesem Abschnitt werden die Voreinstellungen am MR-Tomographen sowie die Anwendungsprogramme zur Erstellung der Sequenzen und zur Nachbearbeitung der Daten vorgestellt. Die Entwicklung und Simulation der Pulssequenzen erfolgte mithilfe der C++-basierten Software *IDEA*, welche auf Siemens *syngoMR MAGNETOM* Systeme ausgerichtet ist. Um die Sequenzdateien auf der Bedienoberfläche des MR-Scanners einlesen zu können, ist oftmals das Abschwächen diverser voreingestellter Parameter erforderlich, d. h. möglichst lange Echo- und Repetitionszeiten sowie eine geringe Bandweite. Wenn das System die Sequenz einmal übernommen hat, können die Parameter auf die gewünschten Werte gesetzt werden.

Zu Beginn einer MR-Messung ist es für die meisten Anwendungen unabdingbar, das Magnetfeld des Tomographen abhängig von dem zu messenden Objekt zu homogenisieren. Dieser Vorgang wird als *Shimmen* bezeichnet. Dabei überlagern Korrekturmagnetfelder das Feld des Hauptmagneten. Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Messungen wurde hauptsächlich der von der Firma Siemens zur Verfügung stehende automatische *Shim* auf der ^1H -Frequenz angewendet.

Weiterhin muss vor Beginn einer Messung eine Kalibrierung des Anregungs-Flipwinkels α durchgeführt werden. Die Einstellung eines optimalen Flipwinkels ist aufgrund des niedrigen SNR besonders bei ^{31}P -Messungen erforderlich. Im Unterschied zu herkömmlichen ^1H -Messungen muss die Kalibrierung bei Messungen von X-Kernen manuell erfolgen, da die automatische Routine des Tomographen nur ^1H unterstützt. Dazu steht eine Sequenz der Firma Siemens zur Verfügung, welche die Referenzspannung aus der angelegten Spulenspannung und dem daraus erzeugten Flipwinkel bestimmt. Die Referenzspannung ist definiert als die Spannung, welche benötigt wird, um bei einer Pulslänge von $\tau = 0,5$ ms einen Flipwinkel von $\alpha = 90^\circ$ zu erzeugen. Da dies von der Geometrie, Bauart und der Beladung der Spule abhängig ist, muss die Flipwinkelkalibrierung wie auch das *Shimmen* vor jeder Messung mit verändertem Aufbau neu erfolgen. Bei der Kalibrierung wird die Spulenspannung bei festem Flipwinkel und fester Pulsdauer in Schritten von 10 V erhöht, bis die maximal zugelassene Spulenspannung von 350 V erreicht ist. Weil für die Transversalmagnetisierung nach vollständiger Relaxation der Zusammenhang $M_{x,y} = M_0 \sin \alpha$ gilt, lässt sich die Referenzamplitude aus der Periode und der Pulsdauer nach dem *Fit* einer Sinuskurve an die Messdaten berechnen. Der ermittelte Wert muss vor Beginn einer Messung im Bedienpanel des Scanners übernommen werden.

In dieser Arbeit wurden Berechnungen und Simulationen mit der numerischen Berechnungsumgebung *Matlab R2011b* (*The Mathworks, Inc., Natick, USA*) durchgeführt. Zur Nachbearbeitung und Auswertung der MR-Spektren wurde das Programm *jMRUI* (engl. *java-based magnetic resonance user interface*), Version 5, angewendet [Naressi et al., 2001]. Der *Fit* von MR-Spektren, wie er z. B. für die bildliche Auswertung der Signalintensitäten von ^{31}P -Resonanzen bei Spektroskopiedaten benötigt wird, wurde mit dem *AMARES*-Algorithmus (engl. *advanced method for accurate, robust, and efficient spectral fitting*) durchgeführt [Vanhamme et al., 1997].

Für den Segmentierungsprozess, insbesondere für den Arbeitsablauf der iterativen Rekonstruktion, kam das Programm *MITK* (engl. *medical imaging interaction toolkit*) zur Anwendung [Nolden et al., 2013].

3.2 Basismesstechniken

Die folgenden Unterpunkte liefern einen Überblick der Grundsequenzen für die ^{31}P -MRS und ^{31}P -MRT. Als Sequenz wird in der MR die Abfolge von RF-Anregungspuls, Magnetfeldgradienten und Bildauslese bezeichnet. Außerdem werden ihre Vor- und Nachteile kurz erläutert [Haacke, 1999; Bernstein und King, 2004]. Dabei liegt der Fokus auf der Abgrenzung von Spektroskopie und Bildgebung. Bei der Aufnahme eines MR-Signals wird zwischen der Erzeugung eines freien Induktionszerfalls (FID, engl. *free induction decay*) und eines Echos unterschieden. Während für die X-Kern-Spektroskopie häufig nur ein FID benötigt wird, steht in der Bildgebung die Echoformation im Mittelpunkt.

3.2.1 NMR-Spektroskopie

Obwohl das Thema dieser Arbeit die ^{31}P -Bildgebung ist, werden für einige Anwendungen Spektren benötigt. Dies ist z. B. bei der spektralen Separation von Metaboliten der Fall (siehe Kap. 4.2). Zusätzlich werden die Spektroskopiesequenzen für Vergleiche von SNR-Werten mit den Bildgebungssequenzen genutzt.

FID-Sequenz

Für die Aufnahme von unlokalisierten Spektren eignet sich die Erzeugung eines FID mithilfe einer 1-Puls-Sequenz [Hahn, 1950]. Dazu wird ein rechteckförmiger RF-Puls auf der Larmor-Frequenz von der zu messenden Probe appliziert und die Präzession der Transversalmagnetisierung gemessen. Dieses analoge Eingangssignal wird anschließend mittels Analog-Digital-Wandler (ADC, engl. *analog to digital converter*) in ein zur Spannung U_{ind} proportionales digitales Signal umgewandelt:

$$S(t) \propto U_{\text{ind}}(t) \propto \int_V \rho(\vec{r}) e^{i\omega_0 t} dV \propto A_0 e^{i\omega_0 t} e^{-t/T_2^*} . \quad (3.1)$$

Dabei ist $\rho(\vec{r})$ die räumliche Verteilung der zum MR-Signal beitragenden Spins und A_0 die durch die Magnetisierung erzeugte Spannungsamplitude. Bei der Messung unterschiedlicher Substanzen enthält die Larmor-Frequenz ω_0 mehrere Frequenzanteile und ist räumlich variabel. Das Spektrum des MR-Signals lässt sich mithilfe einer zeitlichen Fourier-Transformation berechnen.

Vor der nächsten Anregung wird die residuale Transversalmagnetisierung mithilfe von Spoilergradienten zerstört, um nachfolgende Auslesen nicht zu beeinflussen. Ein typisches Sequenzdiagramm einer FID-Sequenz ist in Abb. 3.6 dargestellt. Dabei entspricht die aufgenommene spektrale Bandbreite der Auslesebandbreite.

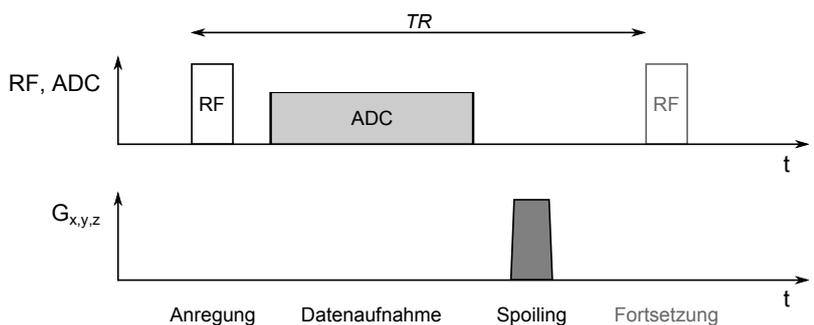


Abbildung 3.6: Schematische Darstellung der FID-Sequenz. Die Anregung erfolgt mittels rechteckförmigem RF-Puls. Bei der anschließenden Datenaufnahme wird das analoge Eingangssignal mittels ADC digitalisiert. Spoilergradienten dienen dazu, die verbleibende Transversalmagnetisierung zu dephasieren.

CSI-Sequenz

Die Aufnahme von lokalisierten Spektren erfordert eine Ortskodierung des Messobjekts. Diese wird bei der Anwendung einer CSI-Sequenz (engl. *chemical shift imaging*) durch eine schichtselektive RF-Anregung G_{SS} (engl. *slice selection*) mit einem *SINC*-Puls sowie den Phasenkodiergradienten G_{RO} (engl. *readout*) und G_{PE} (engl. *phase encoding*) ermöglicht (siehe Abb. 3.7) [Brown et al., 1982].

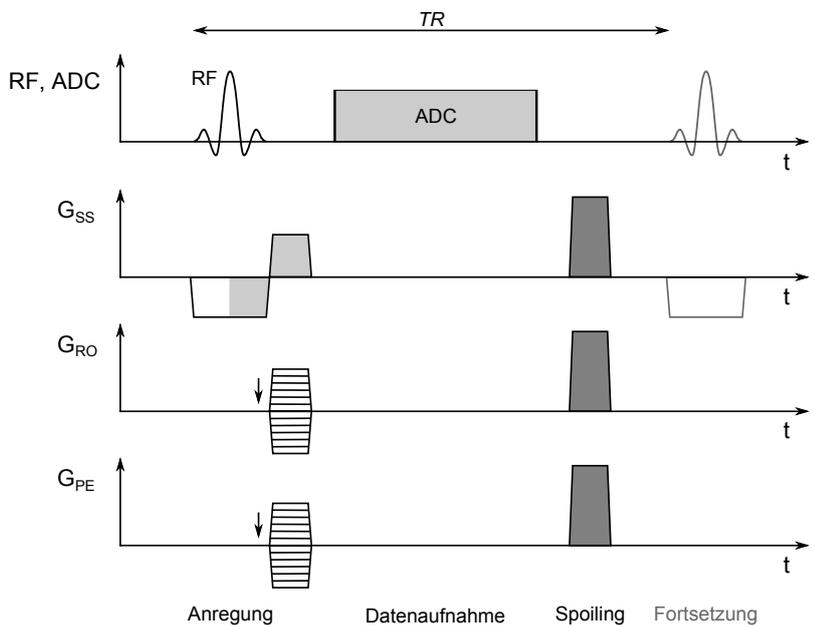


Abbildung 3.7: Schematische Darstellung der 2D CSI-Sequenz. Im Gegensatz zur FID-Sequenz wird bei der CSI-Sequenz eine Ortskodierung vorgenommen, in diesem Fall durch Schichtselektion und Phasenkodierung.

Die Abtastung des k -Raums erfolgt dabei punktweise über die orthogonalen Phasenkodiergradienten. Auch bei dieser Sequenz folgen zum Abschluss Spoilergradienten. Aufgrund der benötigten Kombinationen von Auslese- N_{RO} und Phasenkodierschritten N_{PE} ergibt sich eine minimale Gesamtmesszeit der CSI-Sequenz von

$$T_{CSI} = N_{RO} \cdot N_{PE} \cdot TR . \quad (3.2)$$

EPSI-Sequenz

Echo-planare Sequenzen besitzen die Eigenschaft, eine Fläche des k -Raums mit nur einer RF-Anregung auslesen zu können. Dies wird durch die Anwendung aufeinander folgender Gradientenechos ermöglicht. Bei der in Abb. 3.8 dargestellten EPSI-Sequenz (engl. *echo planar spectroscopic imaging*) wird der Auslesegradient G_{RO} nach einem *Prephaser* periodisch über die Auslesezeit invertiert [Posse et al., 1994]. Da parallel oder zwischen den Auslesegradienten keine weiteren Gradienten geschaltet sind, erfährt das MR-Signal eine Kodierung in Bezug auf den T_2^* -Zerfall ausschließlich in der zeitlichen Entwicklung der Echos. Die räumliche Information ist in der Signalmodulation eines einzelnen Gradientenechos enthalten, weil die Abtastung frequenzkodiert erfolgt.

Im Gegensatz zur CSI-Sequenz wird bei der EPSI-Sequenz die spektrale Information einer k -Raum-Trajektorie und nicht nur einzelner k -Raum-Punkte erfasst, was sich in der Gesamtmesszeit widerspiegelt:

$$T_{EPSI} = N_{PE} \cdot TR . \quad (3.3)$$

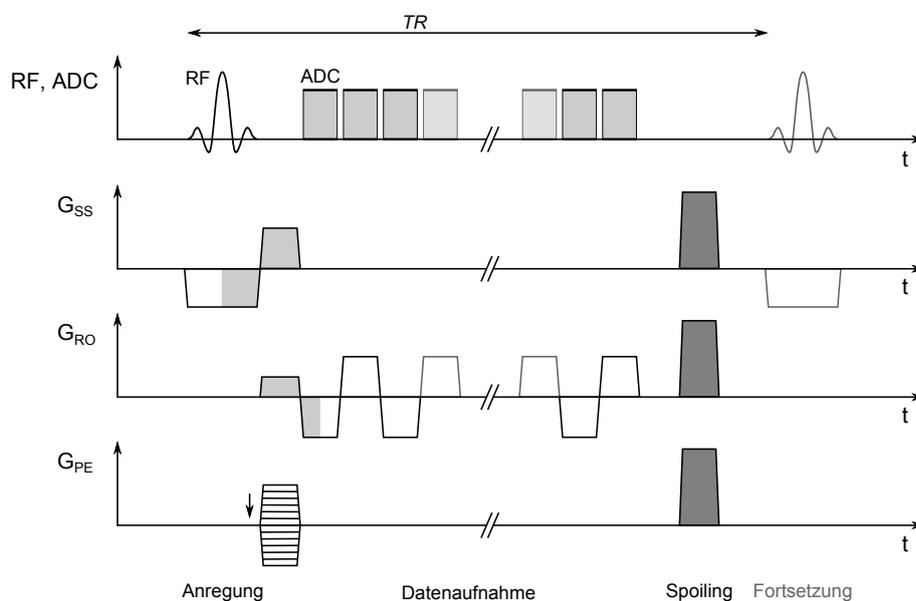


Abbildung 3.8: Schematische Darstellung der EPSI-Sequenz. In diesem Fall erfolgt eine Kodierung durch den T_2^* -Zerfall in Form einer periodischen Invertierung des Auslesegradienten.

Im Vergleich zu Gl. 3.2 ist die Messzeit somit um den Faktor N_{RO} verkürzt. Diese Beschleunigung geht jedoch auf Kosten der spektralen Sensitivität und erhöht das erreichbare SNR nur bedingt [Korzowski, 2015].

3.2.2 NMR-Bildgebung

Die Bildgebung lässt sich von der Spektroskopie durch eine effizientere räumliche Bildauslese und Bildrekonstruktion abgrenzen. Zunächst werden in diesem Kapitel die zwei großen Säulen der Bildgebung in Form von Spinecho und Gradientenecho vorgestellt. Weiterführend werden Sequenztechniken mit zusätzlichen Gradienten und radialer Auslese angesprochen.

FLASH-Sequenz

Die FLASH-Sequenz (engl. *fast low angle shot*) basiert auf einem Gradientenecho und ist für eine schnelle Aufnahme von MR-Bildern ausgelegt [Haase et al., 1986]. Um Artefakte zu reduzieren, werden herkömmlicherweise Gradientenspoiler eingesetzt, welche die Restmagnetisierung egalisieren. In Abb. 3.9 sind die Sequenzschemata einer 2D und 3D FLASH-Sequenz gegenübergestellt. Bei der Darstellung in 3D wird der Schichtselektionsgradient durch einen zweiten Phasenkodiergradienten ersetzt. Der Gleichgewichtszustand der Longitudinalmagnetisierung kann durch

$$M_1 = M_0 \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - e^{-TR/T_1} \cos \alpha} \quad (3.4)$$

ausgedrückt werden. Damit ergibt sich für die Signalintensität der FLASH-Sequenz

$$S_{\text{FLASH}} = \sin \alpha \cdot M_1 \cdot e^{-TE/T_2^*} . \quad (3.5)$$

Die schnelle Bildaufnahme ist aufgrund eines kleinen Anregungs-Flipwinkels auch bei Ultra-Hochfeld-Tomographen realisierbar, weil die SAR gering gehalten werden kann. Der optimale Flipwinkel wird durch den *Ernstwinkel* α_E ausgedrückt und lässt sich wie folgt berechnen [Ernst und Anderson, 1966]:

$$\alpha_E = \arccos(e^{-TR/T_1}) . \quad (3.6)$$

Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Messungen war ein möglichst hohes SNR von großer Bedeutung. Deshalb stellte sich auch die Frage, ob eine 2D- oder 3D-Sequenz von Vorteil ist. Im Allgemeinen liefert die 3D-Aufnahmetechnik ein höheres SNR, weil das gesamte sensitive Volumen der Spule zum Signal beiträgt. Weiterhin entstehen keine Inhomogenitäten des Schichtprofils aufgrund von Frequenzabhängigkeiten. Auf diese Weise wird jedoch auch das gesamte sensitive Volumen der Spule kodiert, wenn der Anregungspuls nicht räumlich selektiv ist.

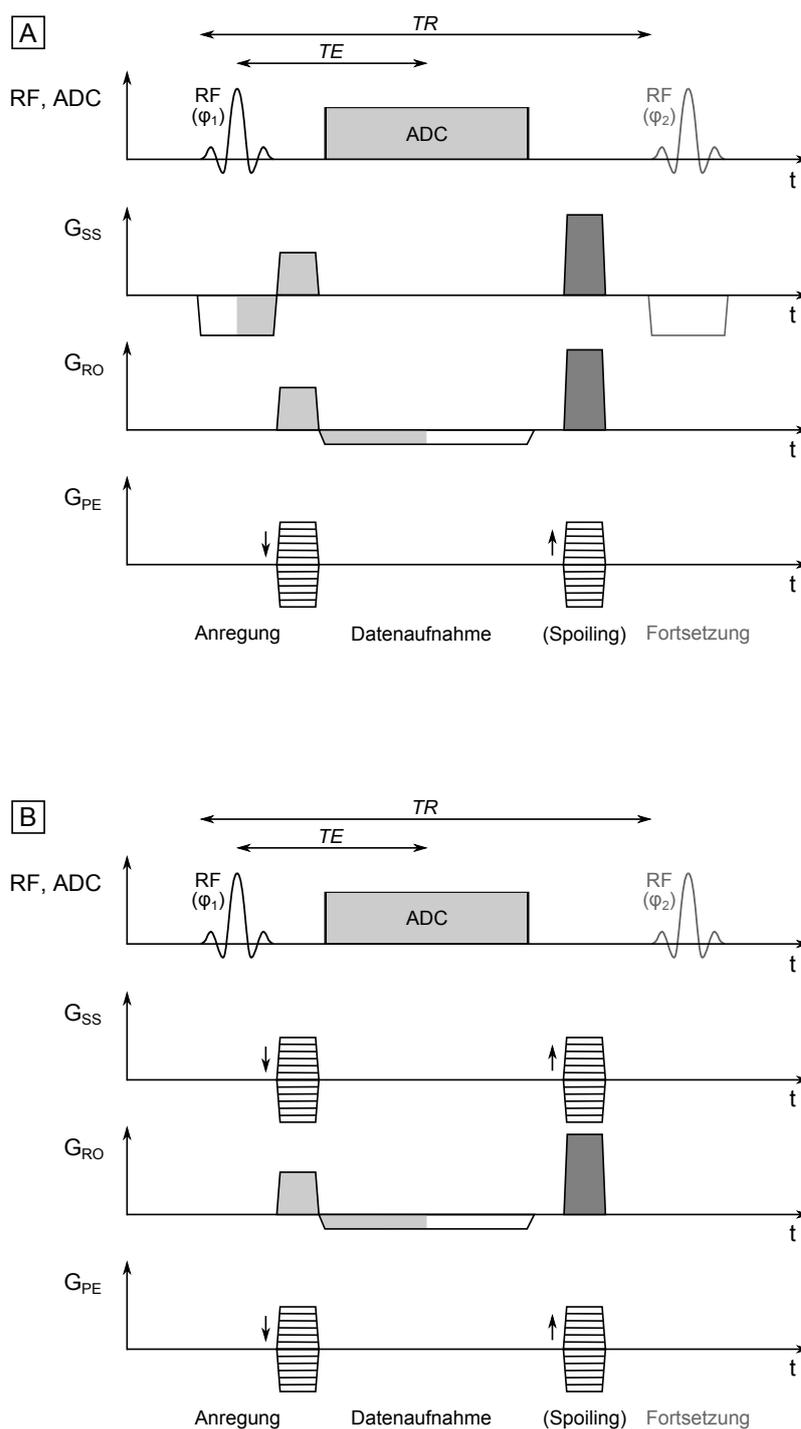


Abbildung 3.9: Schematische Darstellungen der FLASH-Sequenz: (A) 2D FLASH, (B) 3D FLASH. Während bei der Ortskodierung in 2D eine Schichtselektion, Frequenz- sowie Phasenkodierung vorgenommen werden, ist in 3D eine zusätzliche Phasenkodierung erforderlich. Die Phasen φ_i beschreiben das inkrementelle RF-Spoiling, um die stimulierten Echos zu unterdrücken.

Die Frage nach dem höheren SNR lässt sich auch theoretisch mithilfe einer definierten Sequenzzeit T_s beantworten. Dabei beschreibt die Sequenzzeit die Dauer für die Anregung der Magnetisierung und der Signalaufnahme. Unter Vernachlässigung von Totzeiten folgt im 3D-Fall $T_{s,3D} = TR$ und im 2D-Fall $T_{s,2D} = \frac{TR}{N}$, da innerhalb einer Repetitionszeit N Schichten aufgenommen werden können ($NT_s < TR$). Damit ergibt sich mithilfe von Gl. 3.4, 3.5 und 3.6 sowie der trigonometrischen Beziehung $\sin(\arccos x) = \sqrt{1 - x^2}$ für das Verhältnis der SNR-Werte

$$\frac{SNR_{3D}}{SNR_{2D}} = \sqrt{N} \sqrt{\frac{1 - e^{-2NT_s/T_1}}{1 - e^{-2T_s/T_1}}} \left(\frac{1 - e^{-T_s/T_1}}{1 - e^{-NT_s/T_1}} \right). \quad (3.7)$$

In diesem Fall wurde angenommen, dass die Echozeiten identisch sind, beide Sequenztypen die gleiche Schichtanzahl aufweisen und auch das Rauschen übereinstimmend ist. Das in Gl. 3.7 angegebene Verhältnis ist graphisch für verschiedene Anzahlen an Schichten in Abb. 3.10 dargestellt. Aus diesem Diagramm ist ersichtlich, dass das SNR von 3D-Aufnahmen unter den genannten Bedingungen höher als bei 2D-Aufnahmen ist. Weiterhin wird deutlich, dass der SNR-Unterschied bei einer größeren Anzahl an Schichten und langen Sequenzzeiten ansteigt.

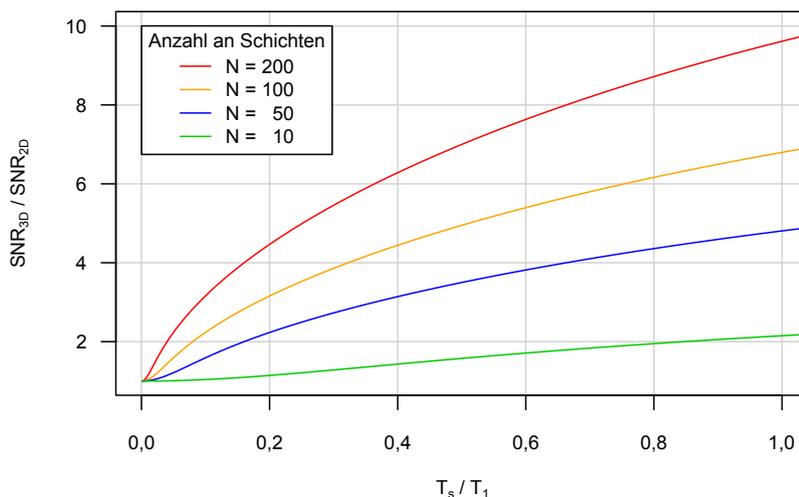


Abbildung 3.10: Verhältnis des SNR von 2D- zu 3D-Sequenzen als Funktion vom Verhältnis der Sequenzzeit (T_s) zur T_1 -Relaxationszeit (T_1). Je mehr Schichten aufgenommen werden, desto effizienter erweisen sich 3D-Sequenzen in Bezug auf das SNR.

TSE-Sequenz

Die TSE-Sequenz (engl. *turbo spin echo*) basiert auf einem Spinecho und wird in Abb. 3.11 veranschaulicht [Hennig et al., 1986]. Nach einem 90° -Anregungspuls folgen mehrere 180° -Refokussierungspulse. Dadurch ist die Sequenz robust gegenüber B_0 -Inhomogenitäten und das Signal lässt sich durch einen T_2 -Zerfalls anstelle eines T_2^* -Zerfalls charakterisieren. Eine vor dem 180° -Puls stattfindende Phasenkodierung beugt weiteren Artefakten vor. Die

TSE-Sequenz zeichnet sich gegenüber herkömmlichen Spinechosequenzen durch zusätzliche Refokussierungspulse aus, was die Aufnahme mehrerer k -Raum-Linien in einer Repetitionszeit ermöglicht und somit die Gesamtmesszeit verkürzt. Das Signal S_{SE} kann durch folgende Gleichung ausgedrückt werden:

$$S_{SE} = M_0 \left(1 - 2e^{-(TR-TE/2)/T_1} + e^{-TR/T_1} \right) e^{-TE/T_2} . \quad (3.8)$$

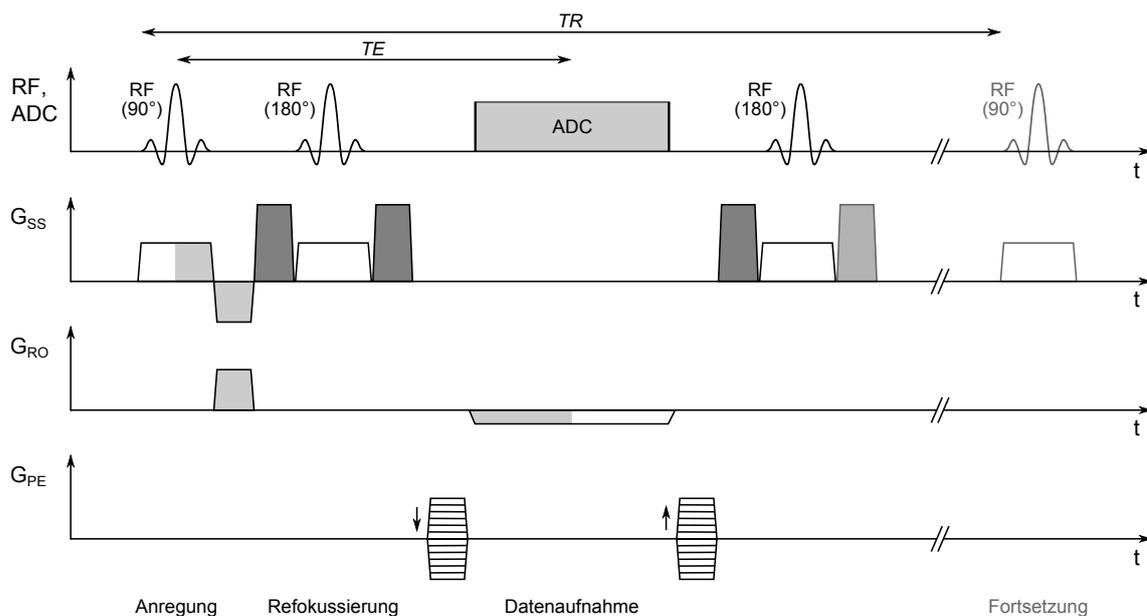


Abbildung 3.11: Schematische Darstellung der TSE-Sequenz. Im Gegensatz zu Gradientenechosequenzen wird zu Beginn ein 90°-Anregungspuls appliziert, gefolgt von einigen 180°-Refokussierungspulsen. Dadurch lassen sich mithilfe der TSE-Sequenz mehrere k -Raum-Linien in einer Repetitionszeit aufnehmen.

bSSFP-Sequenz

Eine bSSFP-Sequenz (engl. *balanced steady-state free-precession*) lässt sich in den Bereich der Gradientenechosequenzen einordnen und zeichnet sich dadurch aus, dass das Integral unter allen Gradienten ausgeglichen ist. Wie auch bei Spinechosequenzen unterliegt das Signal bei der bSSFP-Sequenz einem T_2 -Zerfall und nicht einem T_2^* -Zerfall. Ein typisches Beispiel einer bSSFP-Sequenz ist in Abb. 3.12 dargestellt und wurde erstmals in Oppelt et al. [1986] vorgestellt.

Aufgrund ihrer kompletten Punktsymmetrie im Zentrum rephasieren die Peaks der Resonanzsignale von bSSFP-FIDs und bSSFP-Echos zur gleichen Echozeit. Dies resultiert in eine kohärente Summe beider Pfade im bSSFP-Signal [Scheffler und Hennig, 2003b; Scheffler, 2003a] und liefert somit ein vergleichsweise hohes SNR. Nach Schmitt et al. [2006] ist die transversale Magnetisierung der bSSFP-Sequenz durch

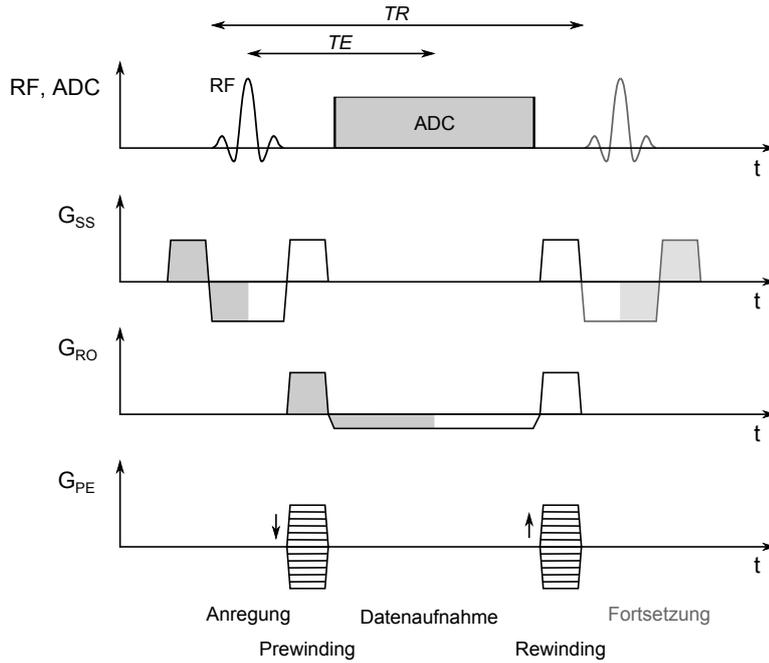


Abbildung 3.12: Schematische Darstellung der bSSFP-Sequenz. Die Besonderheit der bSSFP-Sequenz ist die komplette Punktsymmetrie um das Zentrum sowie das Vermeiden von Spoilern. Dadurch erfährt das Signal bei jeder Anregung eine weitere Verstärkung und es addieren sich die bSSFP-FIDs und die bSSFP-Echos.

$$M_{\text{tr}} = \frac{(1 - E_1) \cdot \tan(\alpha/2) \cdot \cos(\phi/2)}{(1 - E_1) \cdot \cos^2(\phi/2) + (1 - E_2) \cdot \tan^2(\alpha/2)} \quad (3.9)$$

gegeben. Dabei beschreibt α den Flipwinkel, ϕ den Phasenwinkel der Off-Resonanzen und $E_{1,2} = \exp(-\frac{TR}{T_{1,2}})$ die Relaxationsterme. Für alternierende, um 180° phasenverschobene RF-Pulse (in jedem TR -Intervall) lässt sich Gl. 3.9 zu

$$M_{\text{tr,alt}} = \frac{(1 - E_1) \cdot \sin \alpha \cdot \sqrt{1 + E_2^2 + 2E_2 \cos \phi}}{(1 - E_1 \cos \alpha) \cdot (1 + E_2 \cos \phi) - (E_1 - \cos \alpha) \cdot (E_2 + \cos \phi) \cdot E_2} \quad (3.10)$$

anpassen. Daraus ergibt sich, dass das SNR der Aufnahmen stark von den Parametern α und ϕ abhängt. Für resonante Spins und $TR \ll T_{1,2}$ lassen sich Gl. 3.9 und Gl. 3.10 zu

$$M_{\text{tr,red}} = \frac{\sin \alpha}{(T_1/T_2 + 1) - \cos \alpha \cdot (T_1/T_2 - 1)} \quad (3.11)$$

zusammenfassen. Um Relaxationseffekte und Bandartefakte zu reduzieren, wurde in den bSSFP-Messungen in dieser Arbeit $TE = \frac{TR}{2}$ minimiert. Unter Bandartefakten sind bandartige Auslöschungen des MR-Signals im Ortsraum zu verstehen, die durch ungewollte Phasenverschiebungen auftreten. Dabei ist die akkumulierte Phase proportional zur Repetitionszeit. Bei bSSFP-Aufnahmen wird die Transversalmagnetisierung nicht gespoilt.

Dadurch löschen sich bei wiederholenden Anregungen die vorhandene und neue Magnetisierung in einem Abstand von 2π der Phasen-Präzession aus, wie in Abb. 3.13 repräsentativ illustriert.

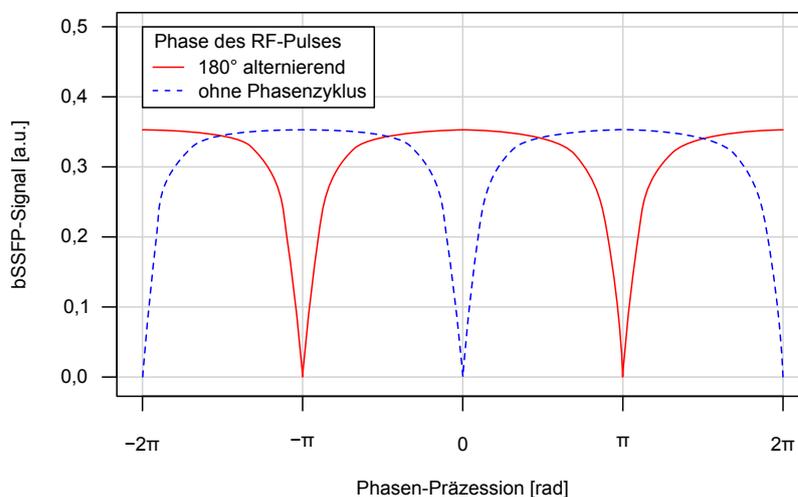


Abbildung 3.13: Repräsentative Darstellung des bSSFP-Signals als Funktion der Phasen-Präzession pro TR -Intervall in Anlehnung an Bernstein und King [2004]. Die Phasen-Präzession lässt sich auch durch den Phasenwinkel der Off-Resonanzen beschreiben. Bei phasenalternierenden Pulsen (rote Kurve) entstehen Auslöschungen bei $\pm\pi$. Bei Pulsen ohne periodischem Phasenversatz (gestrichelte blaue Kurve) sind die Minima um π verschoben, sodass sie mit den Maxima von phasenalternierenden Pulsen zusammenfallen. Beide Kurven wiederholen sich mit einer Periode von 2π .

DAPR-Sequenz

Abweichend zu den bisher vorgestellten Sequenzen basiert die 3D dichteangepasste Radialsequenz (DAPR, engl. *density-adapted projection-reconstruction*) auf einer radialen und nicht auf einer kartesischen Auslese des k -Raums (vgl. Abb. 2.4). Radialsequenzen bieten mehrere Vorteile: Zum einen weisen sie kurze Echozeiten auf, da zu Beginn das Zentrum des k -Raums durch radiale Abtastpunkte entlang von speichenförmigen Projektionen abgetastet wird. Dies erfolgt ohne Phasenkodiergradienten zwischen Anregung und Auslese, sodass die Echozeit nur von der Länge des Anregungspulses und der hardwarebedingten Verzögerung vor dem Einsetzen des ADC abhängt. Deshalb sind Radialsequenzen für Messungen von Substanzen mit kurzen Relaxationszeiten prädestiniert, wie es z. B. bei ^{23}Na der Fall ist, um eine SNR-effiziente Signalaufnahme zu ermöglichen. Zum anderen erweist sich das radiale Verfahren in Kombination mit einer iterativen Rekonstruktion als vorteilhaft, weil Unterabtastungsartefakte ein rauschähnliches Verhalten zeigen (siehe Kap. 4.5 und 5.4). Die DAPR-Sequenz verbindet eine Signalaufnahme bei kurzen Echozeiten mit einer homogenen Abtastung des k -Raums durch die dichteangepassten Gradienten und ist in Abb. 3.14 dargestellt [Nagel et al., 2009b].

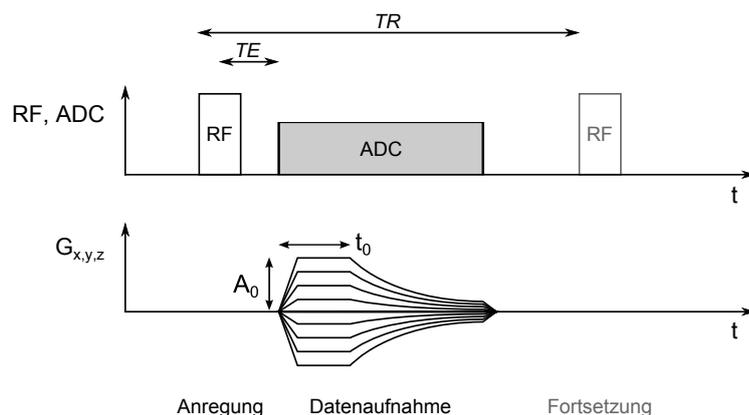


Abbildung 3.14: Schematische Darstellung der DAPR-Sequenz in Anlehnung an Nagel et al. [2009b]. Da es sich bei der DAPR-Sequenz um eine 3D radiale Auslese handelt, sind die Gradienten aller drei Raumrichtungen gleich aufgebaut und es wird nur die Amplitude moduliert. Die Dichteanpassung wird durch die Form der Gradienten ermöglicht und kann in einen *Ramp*-Bereich (aufsteigende Flanke), einen konstanten Teil (bis einschließlich t_0) und einen dichteangepassten Teil (abfallender Bereich nach t_0) untergliedert werden.

Aufgrund der radialen Auslese ist die Verteilung der Abtastpunkte bei konventionellen trapezförmigen Gradienten nicht isotrop. Stattdessen ist die Abtastdichte im Zentrum höher als in den Außenbereichen. Ein Vergleich der k -Raum-Abtastung zwischen einer konventionellen radialen Auslese und einer dichteangepassten Konfiguration ist in Abb. 3.15 illustriert. Die Dichteanpassung basiert auf der Form der Radialgradienten und wird durch die maximale Gradientenamplitude A_0 und die Gradientenpeakzeit t_0 beschrieben. Eine gleichmäßige Abtastung wird erzeugt, indem die gemittelte Dichte in jeder sphärischen Schale des k -Raums konstant bleibt. Die Gradientenstärke $A(t)$ für $t \geq t_0$ kann durch

$$A(t) = k_0^2 A_0 \left[3\gamma k_0^2 A_0 (t - t_0) + k_0^3 \right]^{-\frac{2}{3}} \quad (3.12)$$

ausgedrückt werden, wobei k_0 den Radius der nicht dichteangepassten k -Raum-Kugel charakterisiert. γ beschreibt das gyromagnetische Verhältnis dividiert durch 2π .

Die Anwendung von dichteangepassten Gradienten minimiert das Rauschen [Liao et al., 1997] und führt zu einer theoretischen SNR-Erhöhung von 34 %, verglichen mit einer konventionellen radialen Abtastung. Weiterhin ermöglicht die Dichteanpassung ein besseres Auflösungsvermögen, da höhere k -Raum-Frequenzen schneller erreicht werden und somit aufgrund des T_2^* -Zerfalls weniger abgeklungen sind. Da die Gradienten hardware-beschränkt sind (vgl. Abschnitt 3.1.1), erfolgt im *Ramp*-Bereich zunächst ein linearer Anstieg der Gradientenamplitude auf das Maximum. Nach einem kurzen, konstanten Gradientenverlauf folgt der dichteangepasste Teil.

Um Unterabtastungsartefakte bei der radialen Auslese zu vermeiden, muss die k -Raum-Abtastrate bei vorgegebenem Messfeld (FOV, engl. *field of view*) mindestens dem *Nyquist-Kriterium*

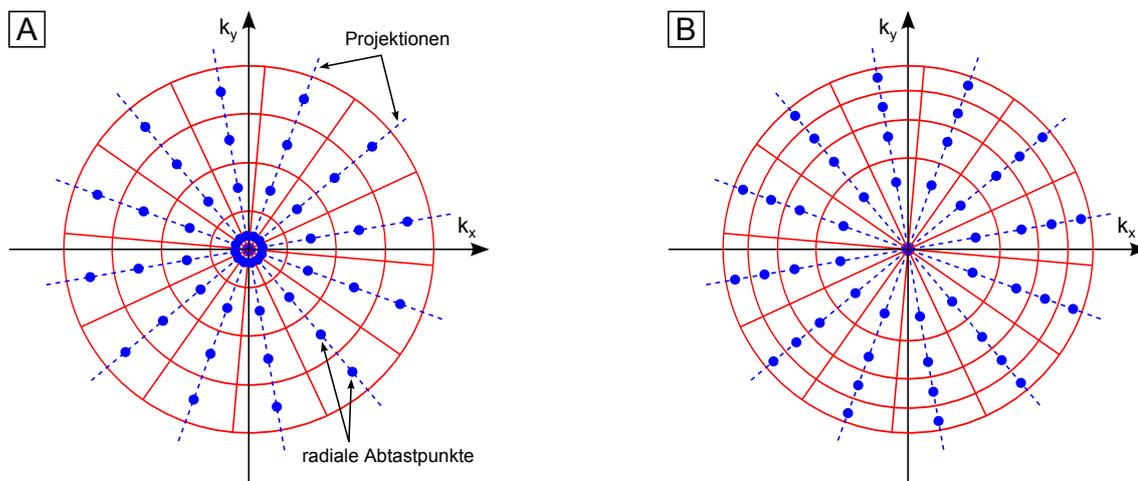


Abbildung 3.15: Schematische 2D Darstellung der Dichteanpassung bei radial abgetasteten Sequenzen in Anlehnung an Nagel [2009a]. (A) Konventionelle radiale Auslese. (B) Dichteangepasste Auslese. Jedem Abtastpunkt (blau) ist eine Fläche (rote Begrenzung) zugeordnet, sodass periphere Flächen im k -Raum bei der herkömmlichen radialen Auslese schlechter abgetastet werden als das Zentrum. Die Dichteanpassung führt dazu, dass die jeweiligen k -Raum-Positionen immer früher aufgenommen werden und die Fläche konstant bleibt.

$$P_{\text{Nyquist}} \geq 4\pi \left(\frac{N_{\text{px}}}{2} \right)^2 \quad (3.13)$$

entsprechen. Dabei gibt N_{px} die Anzahl an Bildpunkten an, die das dargestellte Objekt bei einer isotropen Auflösung in einer Dimension aufweist [Nyquist, 1928].

3.3 Bildrekonstruktionen für radiale Auslesen

Um das SNR zu erhöhen und *Gibbs-Ringing*-Artefakte zu reduzieren, werden konventionell bei radial abgetasteten Sequenzen *Gridding*-Rekonstruktionen oft in Kombination mit Glättungsfiltern angewendet [Stobbe und Beaulieu, 2008; Konstandin und Nagel, 2013b]. Allerdings wurden in den letzten Jahren auch vielversprechende Resultate mit Unterabtastungsmethoden erzielt, wie komprimierte Aufnahmen (engl. *compressed sensing*) [Candès et al., 2006; Donoho, 2006]. Insbesondere in MR-Studien, bei denen X-Kerne untersucht wurden, waren die Ergebnisse aussichtsreich [Ajraoui et al., 2010; Kampf et al., 2010]. Weiterhin ist es möglich *A-priori*-Informationen mithilfe von Regularisierungen in die Rekonstruktionen einzubeziehen [Ajraoui et al., 2013]. Auf diese Weise können MR-Bilder von verschiedenen Kernen in Bezug gesetzt werden. Dies wurde bereits für iterative Rekonstruktionen von ^{23}Na -Daten mit einer ^1H -MRT-Nebenbedingung mithilfe einer Trägerregion gezeigt, die der Form und der Position des zu rekonstruierenden Objektes entsprach [Gnahm et al., 2014b; Gnahm und Nagel, 2015]. Die Qualität der ^{23}Na -Bilder wird dabei durch die Anwendung von hochaufgelösten ^1H -Informationen verbessert.

Die Anwendung von *compressed sensing* in der MRT erfolgt, um unterabgetastete Bilder zu rekonstruieren, während inkohärente Unterabtastungsartefakte reduziert werden. Dieser Prozess minimiert die Aufnahmezeit, erfordert allerdings drei Voraussetzungen, um die komprimierten Bilder zu rekonstruieren [Lustig et al., 2008]: Erstens muss das Bild eine dünn besetzte (engl. *sparse*) Repräsentation in einem bekannten Transformationsbereich besitzen [Lustig et al., 2007]. Zweitens ist es nötig, das Bild mit einer nichtlinearen Methode zu rekonstruieren. Die dritte Voraussetzung ist, dass die Artefakte in dem *sparse* Bereich inkohärent sind. Diese Art von Inkohärenz ist bei einer radialen Abtastung des k -Raums gegenüber einer konventionellen Abtastung gegeben, da Unterabtastungsartefakte ein rauschähnliches Verhalten in dem Bildbereich zeigen [Scheffler und Hennig, 1998]. Weiterhin wird die Qualität der Rekonstruktion verstärkt, wenn ein guter Ausgleich zwischen Unterabtastung und Mittelungen gefunden wird [Behl et al., 2015].

3.3.1 Gridding-Rekonstruktion

Bei einer radialen Auslese des k -Raums befinden sich die Datenpunkte zumeist nicht auf einem kartesischen Gitter. Eine Rekonstruktion mittels diskreter Fourier-Transformation führt allerdings zu einem inakzeptabel hohen Rechenaufwand von der Ordnung $\mathcal{O}(N^2)$. Deshalb bietet sich eine Rekonstruktionsmethode an, bei der zunächst eine quellgetriebene Interpolation auf ein kartesisches Gitter erfolgt, sodass eine schnelle Fourier-Transformation (FFT, engl. *fast Fourier transform*) von der Ordnung $\mathcal{O}(N \log_2 N)$ angewendet werden kann. Bei der quellgetriebenen Interpolation wird ausgehend von den gemessenen Rohdaten den kartesischen Gitterpunkten der direkten Umgebung ein Wert zugewiesen. Das in diesem Abschnitt erläuterte Verfahren wird als *Gridding*-Algorithmus [O’Sullivan, 1985] bezeichnet und ist schematisch in Abb. 3.16 dargestellt.

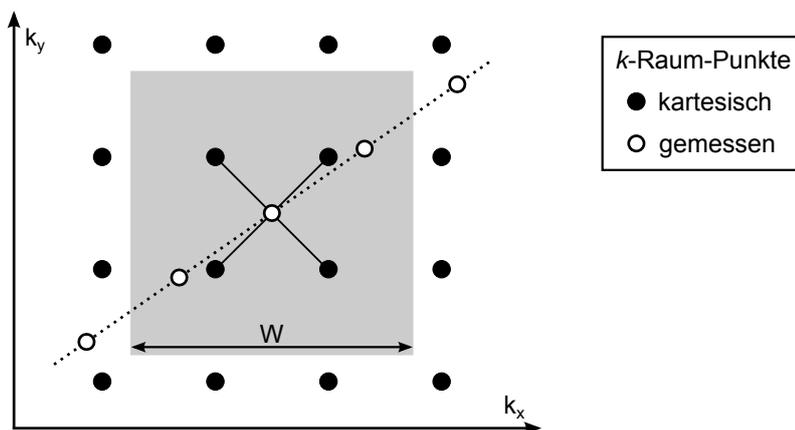


Abbildung 3.16: Schematische Darstellung des *Gridding*-Verfahrens in Anlehnung an Nagel [2009a]. Die Auslesepunkte im k -Raum (weiße Punkte) liegen bei der Anwendung einer radialen Sequenz nicht auf einem kartesischen Gitter (schwarze Punkte). Sie werden innerhalb der *Gridding*-Weite W auf die jeweils naheliegenden Gitterpunkte interpoliert, um die schnelle Fourier-Transformation (FFT) anwenden zu können. Durch den Abstand eines gemessenen Punktes mit den benachbarten Punkten des kartesischen Gitters (gekennzeichnet mittels durchgezogener Linien) wird das Gewicht der quellgetriebenen Interpolation angepasst.

Dabei wird die gemessene Signalintensität an einem Punkt im k -Raum auf die benachbarten Punkte des kartesischen Gitters interpoliert. Dies erfolgt mithilfe einer *Kaiser-Bessel-Funktion*

$$C(k) = \frac{1}{W} I_0 \left(\beta \sqrt{1 - \left(\frac{2k}{W} \right)^2} \right), \quad (3.14)$$

wobei W die Breite des Faltungskerns, I_0 die modifizierte Besselfunktion nullter Ordnung und β einen Kurvenparameter beschreiben. In dieser Arbeit wurde eine *Gridding*-Weite von $W = 4$ und ein Kurvenparameter von $\beta = 18,6$ angewendet. Für eine ausführlichere Beschreibung des Algorithmus sowie eine Untersuchung für den optimalen Parameter β wird auf die Literatur verwiesen [Nagel, 2009a].

3.3.2 Iterative Rekonstruktion

Der iterative Rekonstruktionsalgorithmus ist formuliert als ein inverses Optimierungsproblem mit Nebenbedingung [Gnahm et al., 2014b; Block et al., 2007]. Deshalb wird das rekonstruierte Bild durch die Minimierung der Zielfunktion

$$f(\vec{x}) = \frac{1}{2} \|\mathbf{M}\vec{x} - \vec{y}\|_2^2 + \sum_i \tau_i R_i \quad (3.15)$$

bestimmt, wobei \mathbf{M} die Systemmatrix kennzeichnet, die den Bildgebungsprozess beschreibt. Der Prozess bildet den Bildvektor \vec{x} auf den korrespondierenden Rohdatenvektor \vec{y} ab. Die Regularisierungsterme R_i werden mit Faktoren τ_i gewichtet, um einen manuell anpassbaren Einfluss der Regularisierung zu ermöglichen. In dieser Arbeit sind die Faktoren konstant. Während der erste Term von Gl. 3.15 die Rohdatenkonsistenz durch das Einschließen der quadrierten L_2 -Norm sicherstellt, beschreibt der zweite Teil der Objektfunktion das Vorwissen des Bildes in Form von Regularisierungssummen. Die allgemeine Formulierung der L_p -Norm für $0 < p < \infty$ lautet

$$\|x\|_p = \left(\sum_{i=1}^n |x_i|^p \right)^{\frac{1}{p}}. \quad (3.16)$$

In dieser Arbeit wurden jedoch statt *sparsen* L_0 und L_1 -Normen, die bei der Eingabe von vielen Nullen und wenigen großen Einträgen kleine Werte annehmen, ausschließlich L_2 -Normen eingesetzt. L_2 -Normen werden bei vielen kleinen Werten minimal und verstärken somit die Homogenität des Bildes.

Um die Zielfunktion zu minimieren, wurde das Verfahren konjugierter Gradienten (engl. *conjugate gradient algorithm*) [Zhang et al., 2006] angewendet. Dabei wird in jeder Iteration des Algorithmus zunächst der Gradient der Zielfunktion bestimmt und im nächsten Schritt der konjugierte Gradient berechnet. Da alle konjugierten Gradienten orthogonal zueinander sind und somit jede Suchrichtung nur einmal durchlaufen wird, erfährt dieser Algorithmus eine effizientere Minimierung. Daraufhin erfolgt eine Anpassung der Schrittweite, sodass

das neue Bild zu einer Verringerung der Zielfunktion führt. Die Implementation [Gnahm, 2014a] erfolgte in der Programmiersprache *C++*, wobei die *FFTW3*-Bibliothek [Frigo und Johnson, 2005] Verwendung fand.

Bei den hier vorliegenden Untersuchungen wurden Informationen von registrierten ^1H -Bildern verwendet, um räumlich die Trägerregion begrenzen zu können [Plevritis und Macovski, 1995]. Dies wird durch eine Binärmaske erreicht, welche nur Muskelgewebe umfasst, da angenommen wird, dass ^{31}P -Metaboliten in Lipiden oder Knochen nicht detektierbar sind. Pixelintensitäten der ^{31}P -Daten ungleich Null außerhalb des Objekts wurden unterdrückt, da sie von Rauschen oder Artefakten herrühren müssen. Die von Protonenbildern getriebene Regularisierung wird durch eine weitere quadrierte L_2 -Norm über alle Pixelintensitäten außerhalb des Objekts gegeben und kann als Matrixmultiplikation

$$R_{\text{B}}(\vec{x}) = \|\mathbf{B} \cdot \vec{x}\|_2^2 \quad (3.17)$$

ausgedrückt werden. Dabei ist \mathbf{B} eine Diagonalmatrix aus Einsen und Nullen, die auf der Binärmaske basiert.

3.3.3 Bestimmung des SNR und Anwendung von Filtern

Bei *gridding*-rekonstruierten Bildern lässt sich das SNR mittels Bildregionen (ROI, engl. *region of interest*) im zu untersuchenden Gewebe und im Bildrauschen abseits des effektiven ^{31}P -Signals bestimmen [Gudbjartsson und Patz, 1995]. Da das Rauschen in diesem Fall *Rice*-verteilt ist, ergibt sich $\text{SNR} = \frac{s_{\text{Gewebe}}}{\sigma_{\text{Rauschen}}}$, wobei s den Signalwert und σ die Standardabweichung wiedergeben.

Qualitätsabschätzungen der iterativ rekonstruierten Bilder sind schwieriger durchzuführen, weil das SNR *in vivo* für unlineare Rekonstruktionsalgorithmen nicht verlässlich berechnet werden kann. Die Unterdrückung des Hintergrundsignals aufgrund der Einbeziehung der Trägerregion führt zu unrealistisch hohen SNR-Werten [Erdogmus et al., 2004]. Daher ist der quantitative Vergleich zwischen iterativen und *Gridding*-Rekonstruktionen begrenzt auf Untersuchungen, bei denen eine *Ground Truth* vorhanden ist.

Um das SNR zu erhöhen und *Gibbs-Ringing*-Oszillationen zu verringern, können Filter in die Rekonstruktion mit einbezogen werden. In dieser Arbeit wurde teilweise ein *Hamming*-Filter angewendet, welcher das SNR um das ca. 3-fache steigert [Hamming, 1997]. Dies wird durch die Unterdrückung des ersten Nebenmaximums in der *Sinc*-Funktion (siehe Gl. 2.42) erreicht, wodurch allerdings auch die effektive Auflösung reduziert wird. Die Fensterfunktion des *Hamming*-Filters wird durch

$$w(k) = \alpha - (1 - \alpha) \cos\left(\frac{2\pi k}{W}\right) \quad (3.18)$$

beschrieben, wobei die Konstante durch $\alpha = 0,54$ gegeben ist.

4 Ergebnisse

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die Maximierung des SNR bei der ^{31}P -MRT. Deshalb werden in diesem Kapitel zunächst verschiedene Messtechniken miteinander verglichen, um Aufschluss auf deren Signal- und Auflösungsvermögen zu erhalten. Ein weiterer Abschnitt umfasst verschiedene Verfahren zur spektralen Separation von ^{31}P -enthaltenden Metaboliten. Daraufhin wird die Erhöhung des SNR mittels NOE in der Bildgebung sowie das Einbeziehen von ^1H -Vorwissen in Form einer iterativen Rekonstruktion mit MRT-Nebenbedingung untersucht, sodass zusätzliche morphologische Informationen in die Rekonstruktion der ^{31}P -Bilder einfließen können.

4.1 SNR und Auflösung bei NMR-Messungen von ^{31}P -Metaboliten

Um ^{31}P -Metaboliten *in vivo* lokalisieren zu können, ist die Entwicklung und Optimierung von Bildgebungssequenzen erforderlich. In Abb. 4.1 sind ^1H - und ^{31}P -Aufnahmen der menschlichen Wade eines gesunden Probanden in Form von Schnittbildern unterschiedlicher Ausrichtung überlagert.

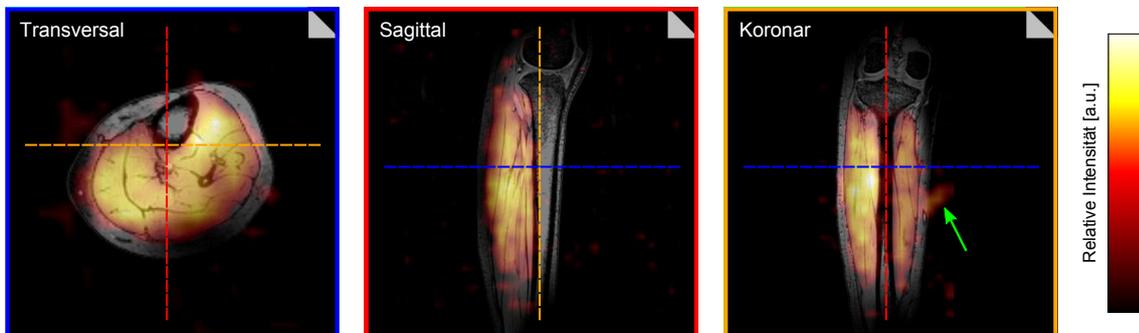


Abbildung 4.1: MR-Schnittbilder der Wade eines gesunden Probanden, aufgenommen bei einer Magnetfeldstärke von $B_0 = 7\text{ T}$. Die gestrichelten farbigen Linien verdeutlichen die unterschiedlichen Ausrichtungen der zueinander orthogonalen Schnittbilder. Morphologische ^1H -MRT-Aufnahmen mit einer isotropen Auflösung von $(1\text{ mm})^3$ sind in Graustufen dargestellt und werden von metabolischen ^{31}P -MRT-Aufnahmen in Form von PCr mit einer isotropen Auflösung von $(1\text{ cm})^3$ in Farbskala überlagert. Dabei wurden die ^{31}P -Bilder auf die Auflösung der ^1H -Bilder interpoliert. Die ^1H -Aufnahmen erfolgten mit einer Standard-FLASH-Sequenz in einer Messzeit von 6 min und die PCr-Aufnahmen mit einer Standard-bSSFP-Sequenz in 10 min. Der grüne Pfeil auf der rechten Seite des koronaren ^{31}P -Schnittbildes weist auf ein Artefakt hin, welches auf die Aufnahmetechnik bei der niedrigen Auflösung zurückzuführen ist.

Deutlich zu erkennen sind die schwache Struktur in den ^{31}P -Aufnahmen sowie das Auftreten von metabolischen Aktivitäten hauptsächlich im Muskelgewebe. Infolge der niedrigen Auflösung, welche auf das geringe ^{31}P -Signal *in vivo* zurückzuführen ist, lassen sich keine einzelnen Muskelgruppen voneinander unterscheiden. Außerdem weisen die ^{31}P -Aufnahmen keine ausgeprägten Kanteninformationen auf und werden durch Artefakte beeinträchtigt. Um diese Eigenschaften genauer zu untersuchen, werden in den folgenden Abschnitten zunächst verschiedene Basissequenzen, insbesondere bezogen auf das SNR, miteinander verglichen und räumliche Auflösungsgrenzen bestimmt.

4.1.1 Vergleich von Basissequenzen

In diesem Abschnitt folgt eine experimentelle Gegenüberstellung von verschiedenen, ^{31}P -relevanten MR-Basissequenzen. Für die Bestimmung des jeweiligen SNR wurde die Modell-Lösung # 1 (250 mM P_i) verwendet. Die Ergebnisse sind in Tab. 4.1 dargestellt. Da die Modell-Lösung nur eine ^{31}P -Resonanz aufweist, brauchte keine Separation im ^{31}P -Spektrum erfolgen. Die Parameter wurden für die jeweiligen Sequenzen auf ein möglichst hohes SNR optimiert. Wie in Kap. 3.2.2 theoretisch erläutert, weist die bSSFP-Sequenz unter den Basissequenzen die höchste SNR-Effizienz auf. Dies ist auch aus den experimentell bestimmten Werten für die hier benutzte ^{31}P -Modell-Lösung ersichtlich.

Tabelle 4.1: Messparameter und SNR-Werte unterschiedlicher 3D Basissequenzen, gemessen an Modell-Lösung # 1 mit einer isotropen Auflösung von $(1\text{ cm})^3$. Dabei werden die Aufnahme-, Repetitions- und Echozeit mit TA , TR und TE bezeichnet. Weiterhin sind der nominelle Flipwinkel α , die Bandweite des Anregungspulses BW und die Anzahl an Mittelungen nav (engl. *number of averages*) angegeben. Das normierte SNR wird durch die Bezeichnung $SNR_N = \frac{SNR \cdot \sqrt{BW}}{\sqrt{TA \cdot PSF}}$ ausgedrückt. Wie in Kap. 2.3.3 erläutert, nimmt die PSF bei kartesischen Sequenzen einen Wert von 1,21 und bei Radialsequenzen von 1,59 an. Ergänzend zu der hier aufgeführten Tabelle wurde für die TSE-Sequenz ein Turbo-Faktor von 12 angewendet. Weiterhin wurden bei der DAPR-Sequenz 1000 Projektionen sowie 32 radiale Abtastpunkte eingestellt.

	TA	TR	TE	α	BW	nav	Matrixgröße	SNR	SNR_N
	[min]	[ms]	[ms]	[°]	[kHz]	[-]	[px ³]	[-]	$\left[\frac{\sqrt{\text{kHz}}}{\sqrt{\text{min}}} \right]$
CSI	27	195	–	18	3	2	$16 \times 16 \times 16$	26	7,2
EPSI	10	180	–	30	1	32	$32 \times 32 \times 16$	90	23,1
FLASH	10	3,7	1,8	7	1	320	$32 \times 32 \times 16$	20	5,2
TSE	10	7 790	7,0	180	1	32	$32 \times 32 \times 16$	42	11,0
bSSFP	10	3,8	1,9	30	1	280	$32 \times 32 \times 16$	168	43,9
DAPR	10	5,3	0,4	30	1	95	$32 \times 32 \times 16$	135	26,8

Des Weiteren wurde eine für dynamische ^{31}P -Messungen geeignete 3D EPSI-Sequenz mit k -Raum-Gewichtung in Bezug auf das SNR mit der 3D bSSFP-Sequenz am Universalphantom verglichen. Der Ausdruck *dynamische Studie* bezeichnet die Aufnahme von Versuchsreihen über einen längeren Zeitraum mit einer hohen zeitlichen Auflösung. Für die hier beschriebenen Untersuchungen wurde die PCr-Resonanzfrequenz selektiv angeregt. Die zugehörigen Aufnahmen sind in Abb. 4.2 illustriert. Eine ausführliche Erläuterung

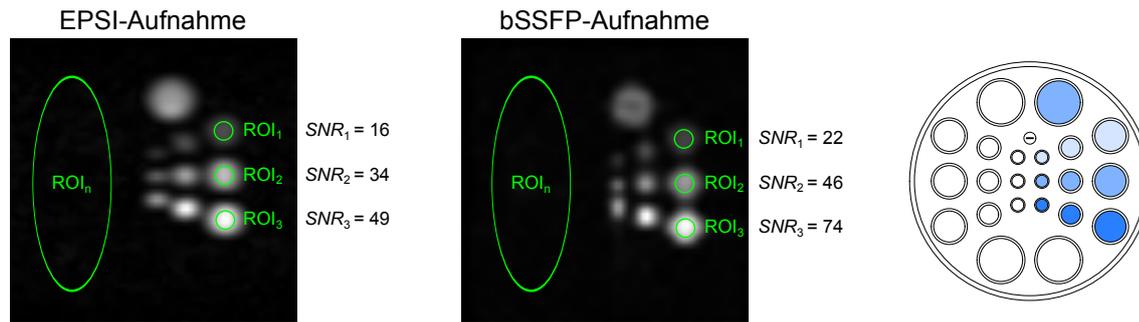


Abbildung 4.2: Transversale Schicht des Universalphantoms unter Anwendung von FreqSel auf der PCr-Resonanzfrequenz. Die grün markierten Flächen verdeutlichen die Signal- (ROI_{1-3}) und Rauschbereiche (ROI_n) für die Berechnung des SNR. Bei beiden Aufnahmen beziehen sich SNR_1 auf eine PCr-Konzentration von 50 mM, SNR_2 auf 100 mM und SNR_3 auf 150 mM. Bei den Messungen wurde eine mittlere Erhöhung des SNR von 41 % beim bSSFP-Signal gegenüber dem EPSI-Signal festgestellt. Auf der rechten Seite ist ein schematischer Querschnitt des Universalphantoms skizziert (vgl. Abb. 3.5).

Tabelle 4.2: Messparameter und SNR-Werte der EPSI-Sequenz und der bSSFP-Sequenz bei der Messung am Universalphantom. Die nominelle Auflösung betrug $7,5 \times 7,5 \times 30 \text{ mm}^3$. Der Fehler des SNR lässt sich auf $\Delta \text{SNR} = 3$ abschätzen. Die spektrale Bandbreite der EPSI-Sequenz lag bei 500 Hz und es wurden 64 Echos in einem Pulszug bei 38 gewichteten Mittelungen aufgenommen. Die Bandbreite der bSSFP-Sequenz betrug 1 kHz und die FWHM des gaußförmigen Pulses 420 Hz.

	TA [min]	TR [ms]	α [°]	Matrixgröße [px ³]	SNR_1 [-]	SNR_2 [-]	SNR_3 [-]
EPSI	10	180	30	$32 \times 32 \times 8$	16	34	49
bSSFP	10	6,4	30	$32 \times 32 \times 8$	22	46	74

von FreqSel befindet sich in Abschnitt 4.2.1. In Tab. 4.2 sind die Messparameter und die Ergebnisse für das ermittelte SNR ersichtlich, wobei sich eine mittlere Erhöhung des bSSFP-Signals zum EPSI-Signal von 41 % zeigt.

4.1.2 Bestimmung von Ortsauflösungsgrenzen

Um die experimentell realisierbaren Ortsauflösungsgrenzen von ^{31}P -MRT-Sequenzen abschätzen zu können, wurde das entwickelte Siemensstern-Phantom verwendet (vgl. Kap. 3.1.3). Herkömmlicherweise werden Siemenssterne benutzt, um die Auflösung bei optischen Verfahren oder Röntgengeräten zu bestimmen [Loebich et al., 2007; Takman et al., 2007]. In Abb. 4.3 A ist eine ^{31}P -Aufnahme unter Verwendung des Siemensstern-Phantoms mit einer bSSFP-Sequenz dargestellt. Die zugehörigen Messparameter sind in Tab. 4.3 aufgeführt.

Radialprofile einer ^{31}P -Aufnahme (vgl. Abb. 4.3 B) wurden berechnet, um den kritischen Radius r_k zu bestimmen, bei dem sich die Keilstücke im MR-Bild nicht mehr voneinander trennen lassen. Die Radialprofile sind in Abb. 4.4 illustriert. Die Berechnung erfolgte auf Basis der ISO-Norm 12233 (engl. *International Organization for Standardization*), welche als Standard für die Auflösungsbestimmung von Fotokameras dient. Im Gegensatz zu

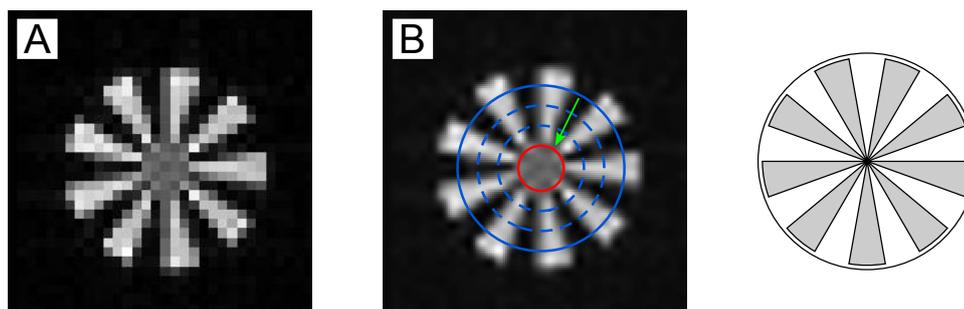


Abbildung 4.3: Transversale Schicht des Siemensstern-Phantoms. (A) Rohdaten der ^{31}P -bSSFP-Aufnahme mit einer Auflösung von $9 \times 9 \times 50 \text{ mm}^3$. (B) Auf fünffache Auflösung interpoliertes ^{31}P -bSSFP-Bild. Die farbigen Kreise verdeutlichen die Positionen der Radialprofile (vgl. Abb. 4.4). Dabei repräsentieren die blauen Kreise die variablen äußeren Radien und der rote Kreis den kritischen Radius, der zur Bestimmung der Auflösung dient. Der grüne Pfeil symbolisiert die Verringerung der Radien, bis der kritische Radius gefunden ist. Auf der rechten Seite ist ein schematischer Querschnitt des Siemensstern-Phantoms skizziert (vgl. Abb. 3.4).

Tabelle 4.3: Sequenzparameter der bSSFP-Sequenz zur Auflösungsbestimmung am Siemensstern-Phantom. nav_k gibt die Anzahl der Mittelungen für kleinere Auflösungen als $9 \times 9 \text{ mm}^2$ an und nav_g steht für Auflösungen größer oder gleich $9 \times 9 \text{ mm}^2$.

TA [min]	TR [ms]	TE [ms]	α [°]	BW [kHz]	nav_k [-]	nav_g [-]	Matrixgröße [px ³]
1	3,8	1,9	20	1	105	210	$32 \times 32 \times 32$

herkömmlichen Abbruchkriterien aus der ISO-Norm, welche Anwendung bei Aufnahmen mit räumlichen Auflösungen größer als der Pixelgröße finden, wird bei dieser Untersuchung ein unterschiedlicher Ansatz gewählt. Zur Ermittlung des kritischen Wertes wird ein äußerer Anfangsradius (blauer äußerer Kreis) in Schritten von 0,3 mm verkleinert (vgl. Abb. 4.4), bis sich eines der Maxima oder Minima zwischen dem Mittelwert der Radialprofile $\pm k$ befindet (roter Kreis). Die konstanten Abbruchbereiche liegen in der hier beschriebenen Untersuchung bei $k_1 = 0,05$, $k_2 = 0,10$ bzw. $k_3 = 0,15$. Um den Algorithmus anzuwenden, wird zunächst das Bildzentrum mit einer Schwerpunktberechnung, basierend auf den Intensitäten der Pixel, ermittelt. Die experimentell bestimmte räumliche Auflösung lässt sich anschließend mit $R_k = \frac{2\pi r_k}{2n}$ berechnen, wobei $n = 9$ die Anzahl der Keilstücke des Siemensstern-Phantoms angibt. Der Fehler der Ortsauflösung kann mithilfe von $\Delta R = 0,1 \text{ mm}$ abgeschätzt werden.

Tabelle 4.4: Reale Auflösungen R von ^{31}P -Bildern bei einer Schichtdicke von 50 mm und unterschiedlichen Pixelgrößen. Die Auflösung wird primär durch den Algorithmus beeinflusst, sodass der Fehler auf $\Delta R = 0,1 \text{ mm}$ abgeschätzt werden kann.

R_{nominell} [mm ²]	5×5	7×7	9×9	11×11	13×13
$R_{0,05}$ [mm]	6,7	9,3	11,3	13,6	16,3
$R_{0,10}$ [mm]	7,1	9,7	11,9	14,3	17,2
$R_{0,15}$ [mm]	7,2	10,1	12,7	15,1	18,0

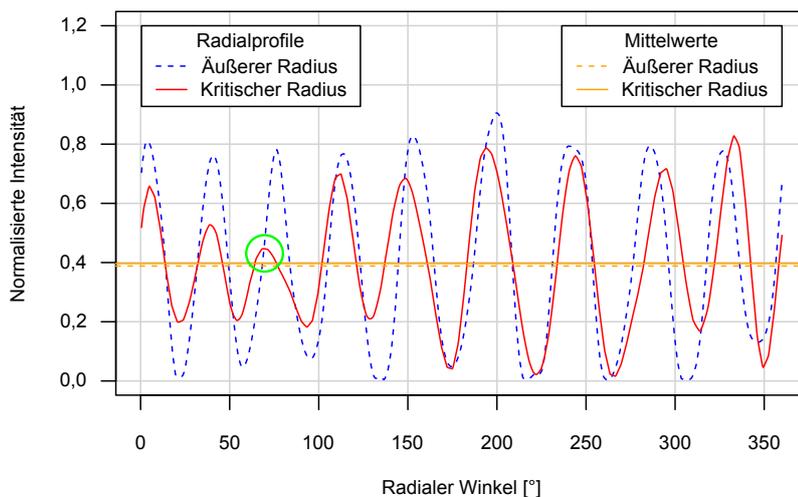


Abbildung 4.4: Charakteristische Radialprofile eines äußeren Radius (gestrichelte blaue Kurve) und des kritischen Radius (rote Kurve), normalisiert auf die maximale Pixelintensität. Die horizontalen Linien (orange gefärbt) verdeutlichen die Mittelwerte der Radialprofile. Der Algorithmus terminiert, wenn ein Minimum oder Maximum in den Bereich Mittelwert $\pm k$ fällt. In diesem Beispiel erfüllt das niedrige dritte Maximum (gekennzeichnet durch einen grünen Kreis) dieses Kriterium.

Die berechneten Auflösungen (siehe Tab. 4.4) sind um einen mittleren Faktor von $F_{0,05} = 1,28$ ($F_{0,10} = 1,35$, $F_{0,15} = 1,41$) höher als die Pixelgrößen, die in der Bildgebungssequenz eingestellt wurden. Wie zu erwarten, erhöhen sie sich annähernd linear. Die Auflösungen hängen stark von den gewählten Abbruchkriterien ab und sind durch die FWHM der PSF begrenzt. Der Wert der PSF für einen quaderförmigen k -Raum beträgt 1,22 (siehe Kap. 2.3.3) und muss bei der Angabe der tatsächlichen Auflösungen berücksichtigt werden. Allerdings wird die Darstellung der Radialprofile auch von Diskretisierungsfehlern beeinträchtigt. Eine weitere Einschränkung, besonders bei niedrigen Auflösungen, ist die Ausrichtung der Keilstücke durch eine begrenzte mechanische Präzision, sodass keine einheitlichen Radialprofile vorliegen können (vgl. Abb. 4.4).

Bei den in diesem Kapitel beschriebenen MRT-Untersuchungen mit dem Siemensstern-Phantom ist die effektive Detektorauflösung geringer gegenüber der nominell eingestellten Auflösung. Dies kann bei den hier durchgeführten Untersuchungen zu Abtastfehlern führen. Um Messungen mit höheren räumlichen Auflösungen zu ermöglichen, ist ein Siemensstern-Phantom mit einer größeren Anzahl an Keilstücken wünschenswert, was allerdings eine Herausforderung beim Herstellungsprozess darstellt. Mit der in diesem Abschnitt vorgestellten Technik können auch andere Sequenzen und andere X-Kerne untersucht werden. Ein entscheidender Vorteil bei der Auflösungsbestimmung mittels eines Siemensstern-Phantoms ist die Kontinuität des Aufbaus, im Gegensatz zum Universalphantom, bei dem diskrete Abmessungen der Probenröhrchen vorliegen.

4.2 Spektrale Separation von ^{31}P -Metaboliten

Im Folgenden werden die Ergebnisse verschiedener Methoden zur Separation von ^{31}P -Metaboliten vorgestellt. Dabei wird insbesondere auf die Anwendung der Verfahren unter Nutzung von bSSFP-Sequenzen eingegangen. Eine Möglichkeit zur spektralen Separation ist die Anwendung von Magnetisierungspräparationen, die darauf abzielen, die Longitudinalmagnetisierung in einen gewünschten Zustand zu versetzen. Da das ^{31}P -Spektrum *in vivo* aus mehr als zwei starken Resonanzlinien besteht, wird von Sättigungsverfahren, wie sie z. B. bei der ^1H -Fettsättigung angewendet werden, abgesehen.

4.2.1 Frequenzselektive Anregung (FreqSel)

In dieser Arbeit wird die Bezeichnung *FreqSel* verwendet, um einen gaußförmigen RF-Puls mit anpassbarer FWHM der Anregungsbandbreite zu beschreiben, sodass nur ein schmaler Frequenzbereich des gesamten ^{31}P -Spektrums angeregt wird. Dabei ist Folgendes in Bezug auf die Anregungsbandbreite zu beachten: Erstens darf die Anregung nicht mehrere metabolische Resonanzen einschließen, es sei denn, FreqSel wird in Kombination mit MP-Dixon angewendet. Größere Anregungsbandbreiten führen allerdings zu kürzeren Anregungspulsen, welche hinsichtlich der Repetitions- und Echozeit zu bevorzugen sind. Das SNR kann maximiert werden, wenn die Repetitions- und Echozeit minimiert werden, sodass eine höhere Anzahl an Mittelungen in der gleichen Aufnahmezeit möglich ist. Zweitens lässt sich FreqSel unkomplizierter mit NOE-Pulsen kombinieren als MP-Dixon. In Abb. 4.5 ist die Anwendung von FreqSel mit Messungen am Universalphantom illustriert. Für die Aufnahmen wurde ein gaußförmiger Anregungspuls mit einer FWHM von 3,5 ppm (entsprechend 420 Hz bei $B_0 = 7\text{ T}$) appliziert. Ein Spektrum des Universalphantoms, aufgenommen mit einer FID-Sequenz, ist in Abb. 4.6 dargestellt. Die zugehörigen Sequenzparameter können Tab. 4.5 entnommen werden. In einer bildlichen Darstellung unter Verwendung des Universalphantoms (siehe Abb. 4.5) ist die Trennung der einzelnen Metaboliten verdeutlicht. Die drei ATP-Resonanzen resultieren aus identischen Molekülen, sodass nur ein geringer Intensitätsunterschied zwischen den Metaboliten zu erkennen ist.

Tabelle 4.5: Sequenzparameter der FID-Sequenz: TA und TR bezeichnen die Aufnahmezeit und die Repetitionszeit. Die Anzahl an Mittelungen wird durch nav wiedergegeben. Weiterhin sind der nominelle Flipwinkel α , die Aufnahmebandweite des rechteckigen Anregungspulses BW_{rec} und die Vektorgröße angegeben.

TA	TR	nav	α	BW_{rec}	Vektorgröße
[s]	[ms]	[-]	[°]	[kHz]	[-]
55	550	10	30	6	1 024

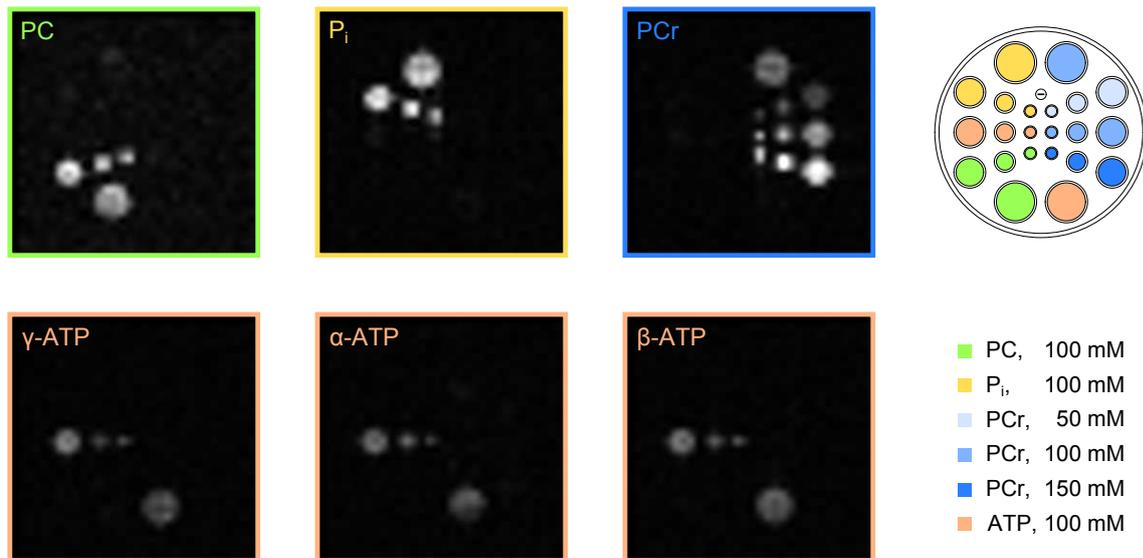


Abbildung 4.5: Darstellung der frequenzselektiven Anregung (FreqSel) am Universalphantom, gemessen mit einer bSSFP-Sequenz bei Standardeinstellungen (vgl. Tab. 4.7). Auf der rechten Seite ist das Universalphantom im schematischen Querschnitt mit Lage und Konzentration der Metaboliten (vgl. Abb. 3.5) zur sofortigen Zuordnung skizziert. Eine Trennung der Metaboliten ist in den Aufnahmen deutlich zu erkennen. Innerhalb der PCr-Abbildung (blau umrandet) sind die Intensitätsunterschiede auf die verschiedenen Konzentrationen der chemischen Lösungen zurückzuführen. Den drei ATP-Resonanzen (untere Reihe) liegt das gleiche Molekül zugrunde und deshalb sind sie in den Aufnahmen räumlich an identischen Orten zu finden.

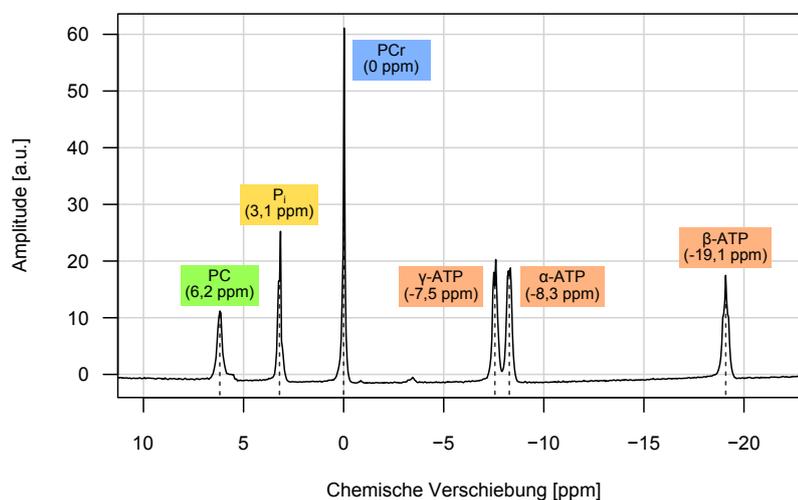


Abbildung 4.6: ^{31}P -Spektrum des Universalphantoms, aufgenommen mit einer FID-Sequenz bei $B_0 = 7\text{ T}$ und Standard-Einstellungen (vgl. Tab. 4.5). Aufgrund unterschiedlicher pH-Werte der Phantom-Lösungen weichen die chemischen Verschiebungen der Metaboliten (vgl. Abb. 4.10) von den in dieser Arbeit dargestellten *In-vivo*-Spektren ab (vgl. Abb. 4.15 und 4.29).

4.2.2 Multipunkt-Dixon-Verfahren (MP-Dixon)

Das Standard-Dixon-Verfahren wurde ursprünglich zur spektralen Separation der ^1H -Signale aus wasserhaltigen W und fetthaltigen F Geweben entwickelt [Dixon, 1984]. Da Protonen in Wasser- und Fettmolekülen eine um ca. 3,5 ppm verschobene Resonanzfrequenz aufweisen, entsteht bei einer Messung trotz gleicher Echozeit eine Verschiebung in der Phase φ . Anhand von zwei Aufnahmen mit unterschiedlichen Echozeiten ist es damit möglich, die beiden Resonanzen voneinander zu trennen, da für den Phasenunterschied der Aufnahmen

$$\Delta\varphi = (f_1 - f_2) \cdot TE = \Delta f \cdot TE \quad (4.1)$$

gilt. Eine stabile Signalseparation kann mithilfe von Aufnahmen der Signale

$$S_{\text{in}} = W + F \cdot e^{0i} = W + F, \quad (4.2)$$

$$S_{\text{out}} = W + F \cdot e^{-\pi i} = W - F \quad (4.3)$$

bei entgegengesetzten Phasen erfolgen und durch folgende Gleichungen gelöst werden [Ma, 2008]:

$$W = \frac{1}{2} (S_{\text{in}} + S_{\text{out}}), \quad (4.4)$$

$$F = \frac{1}{2} (S_{\text{in}} - S_{\text{out}}). \quad (4.5)$$

Auch bei MP-Dixon werden verschiedene Kontraste zu unterschiedlichen Echozeiten aufgenommen. Allerdings liegen in diesem Fall mehr als zwei Metaboliten vor, sodass mindestens so viele Aufnahmen erfolgen müssen, wie Metaboliten zu trennen sind. Dadurch lässt sich ein lineares Gleichungssystem aufstellen, um die Signale der einzelnen Metaboliten aufzulösen. MP-Dixon ist eine Erweiterung der IDEAL-Technik (engl. *iterative decomposition of water and fat signal with echo asymmetry and least squares estimation*), welche auf der Separation unterschiedlicher ^1H -Verbindungen beruht [Reeder et al., 2004, 2005; Yu et al., 2008]. Das Signal s eines einzelnen Voxels, welches aus einer Mischung von n Komponenten verschiedener ^{31}P -Verbindungen besteht, kann durch folgende Superposition beschrieben werden:

$$s(t) = \sum_{k=1}^n (m_k \cdot e^{-2\pi i f_k t}). \quad (4.6)$$

Die Signalintensität eines einzelnen Metaboliten k ist mit m_k angegeben. In Matrixschreibweise führt dies zu

$$\vec{S}_n = \mathbf{A} \cdot \vec{M}_n. \quad (4.7)$$

Dabei ist \mathbf{A} eine Matrix mit $m \times n$ Einträgen, den Echozeiten ΔTE_i und den chemischen Verschiebungen Δf_j [Yu et al., 2008]:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} e^{-2\pi i \cdot \Delta TE_1 \cdot \Delta f_1} & \dots & e^{-2\pi i \cdot \Delta TE_1 \cdot \Delta f_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ e^{-2\pi i \cdot \Delta TE_m \cdot \Delta f_1} & \dots & e^{-2\pi i \cdot \Delta TE_m \cdot \Delta f_n} \end{bmatrix}. \quad (4.8)$$

Die Signalintensitäten der ^{31}P -Metaboliten können nun durch die Berechnung der Penrose-Moore-Pseudoinversen $\tilde{\mathbf{A}}$ [Moore, 1920; Penrose, 1955] und den Messungen approximiert werden:

$$\vec{M}_n = \tilde{\mathbf{A}} \cdot \vec{S}_n. \quad (4.9)$$

In Abb. 4.7 ist die Anwendung von MP-Dixon am Universalphantom bei der Separation von vier Resonanzlinien illustriert. Die Aufnahmen zur Separation der Metaboliten wurden bei fünf verschiedenen Echozeiten mit einem Unterschied von jeweils $\Delta TE = 0,4 \text{ ms}$ durchgeführt. Abweichend zu der Separation mittels FreqSel (vgl. Abb. 4.5), bei der die Anregungsfrequenz auf den jeweiligen ^{31}P -Resonanzen angepasst wird, sind die Metaboliten, außer der Referenzresonanz PCr, aufgrund des *Chemical-Shift-Artefakts* geringfügig in Frequenzrichtung (hier vertikal) verschoben. Auf der einen Seite erlaubt MP-Dixon kürzere Repetitionszeiten als FreqSel, ist dadurch auf der anderen Seite jedoch limitierter in Bezug auf die SAR.

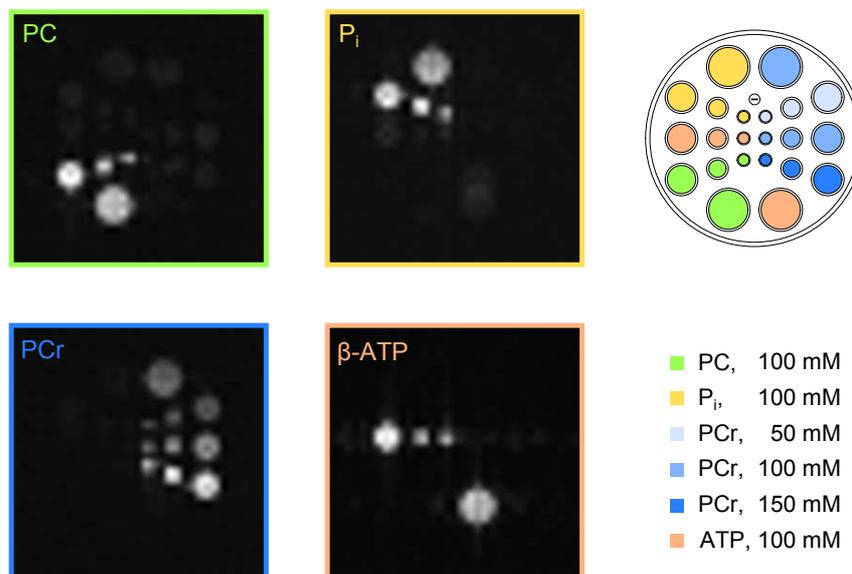


Abbildung 4.7: Darstellung des Multipunkt-Dixon-Verfahrens (MP-Dixon) am Universalphantom, gemessen mit einer 2D bSSFP-Sequenz bei Standardeinstellungen (vgl. Tab. 4.6). Wie in Abb. 4.5 zeigen die Aufnahmen eindeutig die Separation von vier Resonanzen und können mithilfe der Skizze des Universalphantoms auf der rechten Seite direkt zugeordnet werden (vgl. Abb. 3.5). Die Intensitätsunterschiede innerhalb der PCr-Aufnahme sind auf die Konzentrationsunterschiede der Lösungen zurückzuführen.

Weiterhin wurden minimal-bestimmte (Anzahl Messungen $\hat{=}$ Anzahl Metaboliten) und einfach-überbestimmte (Anzahl Messungen $>$ Anzahl Metaboliten) MP-Dixon-Bilder experimentell gegenübergestellt. Dabei zeigte sich, dass das SNR für überbestimmte Bilder um einen Faktor von ca. 2 höher ist als für minimal-bestimmte Bilder, die bei identischer Aufnahmezeit mit mehr Mittelungen erstellt wurden. Für die *In-vivo*-Untersuchungen in dieser Arbeit wurde die Matrix mit einer zusätzlichen Messung überbestimmt, um B_1 -Inhomogenitäten zu korrigieren und das SNR zu erhöhen.

4.2.3 MP-Dixon bei der ^{31}P -MRT mit bSSFP-Sequenzen

Die Trennung der Metaboliten bei Anwendung von FreqSel wird durch die Frequenzbandbreite des Anregungspulses bestimmt und ist unabhängig von der Wahl der Basissequenz. Die Qualität der Aufnahmen mittels MP-Dixon variiert bei bSSFP-Sequenzen stark mit der Wahl der Repetitionszeit aufgrund der symmetrischen Gradientenabfolge ohne *Spoiler*. Um passende Sequenzparameter zu bestimmen, wurde eine Simulation gemäß Leupold et al. [2009] durchgeführt, die in Abb. 4.8 dargestellt ist.

Diese Simulation basiert auf Gl. 3.10 und verwendet Relaxationszeiten aus der Literatur [Bogner et al., 2009; Meyerspeer et al., 2003]. Das Diagramm in Abb. 4.8 zeigt, dass die Repetitionszeit nicht nur Bandartefakte beeinflusst, sondern auch auf die Intensitätsverteilung der off-resonanten Metaboliten wirkt. Um diese Einflüsse zu reduzieren, muss die Repetitionszeit mit Bedacht gewählt werden, denn eine Minimierung kann zu einer Unterdrückung von Metaboliten führen.

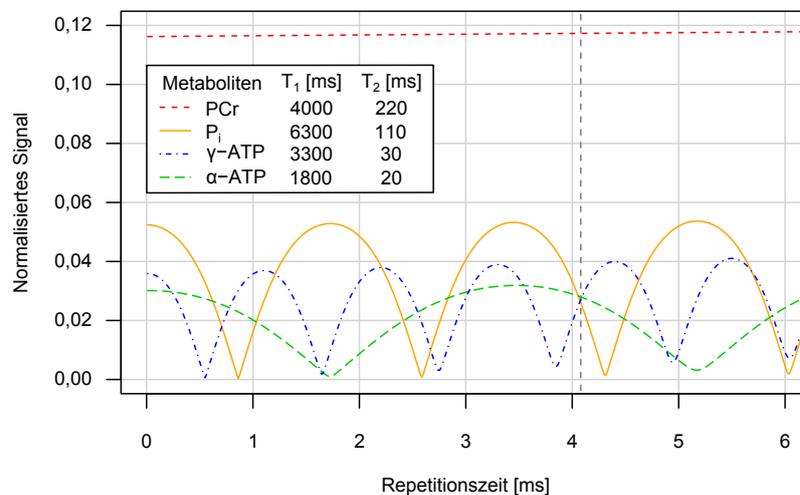


Abbildung 4.8: Simulation des Gleichgewichtssignals der bSSFP-Sequenz für verschiedene ^{31}P -Metaboliten als Funktion der Repetitionszeit gemäß Leupold et al. [2009]. Die in der Legende angegebenen Relaxationszeiten wurden der Literatur entnommen [Bogner et al., 2009]. Die vertikal gestrichelte Linie markiert $TR = 4,1$ ms. Diese Repetitionszeit wurde für die in Abb. 4.14 dargestellten *In-vivo*-Messungen angewendet. Die Resonanzfrequenz von PCr ist die konventionelle Referenz der chemischen Verschiebung ($\delta = 0$ ppm) und ist daher nahezu unabhängig von der Repetitionszeit [Rink et al., 2015b].

4.2.4 Ablauf von MP-Dixon mittels CISS-Erweiterung

In Abb. 4.9 wird der konzeptionelle Arbeitsablauf für MP-Dixon mit vier verschiedenen Modell-Lösungen # 2–5 gezeigt. Um für MP-Dixon ein hinreichendes Ergebnis zu erhalten, muss die Anzahl der Messungen bei verschiedenen Echozeiten mindestens der Anzahl der zu separierenden Resonanzen entsprechen. In diesem Fall werden die vier zu trennenden Metaboliten durch Messungen bei fünf Echozeiten separiert (siehe Tab. 4.6).

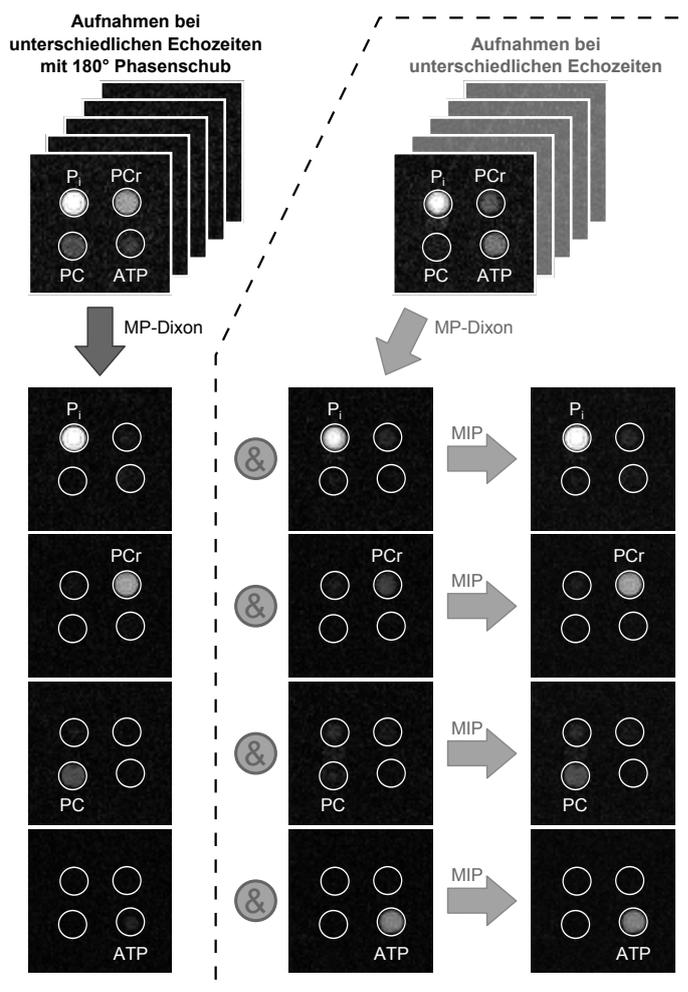


Abbildung 4.9: Arbeitsablauf des Multipunkt-Dixon-Verfahrens (MP-Dixon). Mehrere Aufnahmen werden bei unterschiedlichen Echozeiten erstellt und die Metaboliten nach Anwendung des MP-Dixon-Algorithmus aufgelöst. Die erweiterte CISS-kompatible MP-Dixon-Methode ist innerhalb der gestrichelten Fläche dargestellt. Zu Beginn werden Aufnahmen mit und ohne periodischem 180° Phasenversatz durchgeführt. Daraufhin erfolgt die separate Anwendung des MP-Dixon-Algorithmus auf beide Aufnahmedatensätze. Um Artefakte der Phasenintensität zu korrigieren, wird anschließend eine Maximumintensitätsprojektion (MIP) der Metabolitenbilder berechnet. Während P_i , PCr und PC höhere Signale mit Phasenzyklus aufweisen, führen Messungen ohne Phasenzyklus zu besseren Ergebnissen für ATP [Rink et al., 2015b].

Tabelle 4.6: Sequenzparameter der bSSFP-Messungen zur Separation der ^{31}P -Metaboliten mittels MP-Dixon.

TA_D	TR	TE_1	TE_2	TE_3	TE_4	TE_5	α
[min]	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]	[ms]	[°]
10	4,1	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	30

Für die Anregung wird ein gaußförmiger RF-Puls von 2 kHz FWHM mit einer Gesamtdauer von 960 μs appliziert. Aufgrund dieser Parameter liegt β -ATP außerhalb des spektralen Bereichs und kann daher vernachlässigt werden, was eine kürzere Repetitionszeit ermöglicht. Die Resonanzen von γ -ATP und α -ATP werden zusammengefasst und lediglich mit ATP bezeichnet. Ein unlokalisiertes ^{31}P NMR-Spektrum mit den vier simultan gemessenen Modell-Lösungen # 2–5 (vgl. Tab. 3.1), aufgenommen mit einer FID-Sequenz bei $B_0 = 7\text{ T}$, ist in Abb. 4.10 dargestellt.

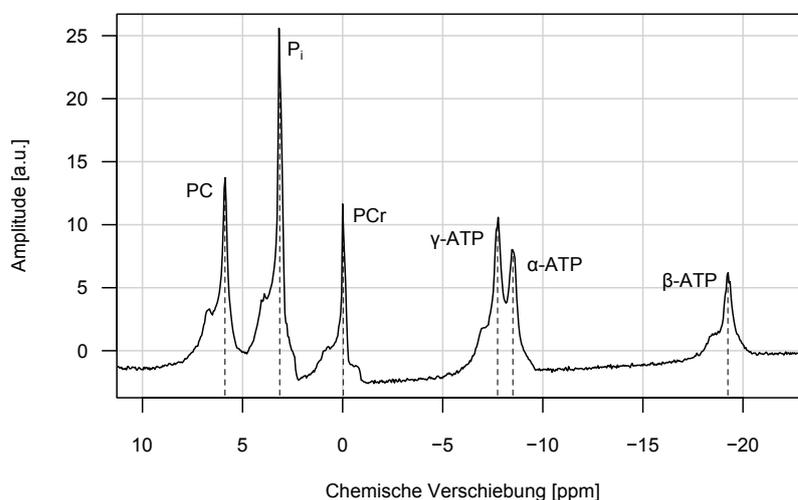


Abbildung 4.10: ^{31}P -Spektrum der vier simultan gemessenen Modell-Lösungen # 2–5 bei $B_0 = 7\text{ T}$, aufgenommen mit einer FID-Sequenz und den in Tab. 4.5 aufgeführten Standard-Einstellungen [Rink et al., 2015b].

Wenn die Relaxationsparameter der Metaboliten nicht bekannt sind, wie bei den hier verwendeten Modell-Lösungen, gibt es neben der Wahl einer geeigneten Repetitionszeit (vgl. Abschnitt 4.2.3) eine weitere Möglichkeit, Off-Resonanzen richtig darzustellen. Diese Technik ist unter dem Synonym konstruktive Interferenz im Gleichgewichtszustand (CISS) (engl. *constructive interference in steady-state*) bekannt [Casselmann et al., 1993]. Dabei werden bSSFP-Aufnahmen mit und ohne periodischem 180° Phasenversatz erstellt und im finalen Bild nur die Datenpunkte maximaler Intensität mit Hilfe einer Maximumintensitätsprojektion (MIP, engl. *maximum intensity projection*) dargestellt. Die Kombination von MP-Dixon und CISS anhand dieser Modell-Lösungen ist in Abb. 4.9 illustriert.

In den meisten Fällen führen phasenzyklische bSSFP-Aufnahmen zu einem höheren SNR [Bernstein und King, 2004]. Die Darstellung von Abb. 4.9 soll die Abhängigkeit der chemischen Verschiebung der ^{31}P -Metaboliten für die direkte MR-Bildgebung verdeutlichen. Im

ersten Schritt wird dabei eine gewünschte Anzahl an Aufnahmen zu verschiedenen Echozeiten durchgeführt, jeweils mit und ohne einer 180° alternierenden Phase des RF-Pulses und RF-Empfängers. Im zweiten Schritt folgt die Anwendung des MP-Dixon-Algorithmus separat auf beide Aufnahmeschemata. Abschließend wird die maximale Intensität der Bilder im gesamten Datensatz pixelweise projiziert. Dies geschieht nicht nur, um verbleibende Bandartefakte zu korrigieren, sondern auch, um unterdrückte Frequenzen wiederherzustellen. Letzteres ist möglich, weil Minima der normalisierten Signale verschiedener ^{31}P -Metaboliten mit Phasenzklus und Maxima ohne Phasenzklus zusammenfallen (vgl. Abb. 4.8). Nachteile von CISS sind die doppelte Messzeit und die im Betrag des Signals geringfügig unterschiedlichen Signalgleichungen M_{tr} und $M_{\text{tr,alt}}$ (vgl. Gl. 3.9 und 3.10).

4.3 Signalverstärkung mittels NOE

Dieser Abschnitt beginnt mit der Darstellung der NOE-verstärkten und segmentierten bSSFP-Sequenz (NOE-bSSFP). Es folgt eine Untersuchung von *In-vivo*-Messungen der menschlichen Wade mit der Kombination von Techniken zur Signalverstärkung und Separation der ^{31}P -Metaboliten. Weiterhin wird die NOE-Verstärkung quantifiziert und bei einer Konzentrationsabschätzung von PCr angewendet.

4.3.1 NOE-bSSFP-Sequenz

Um ein möglichst hohes SNR zu erhalten, wurde eine 3D bSSFP-Sequenz mit um 180° alternierenden RF-Pulsphasen entwickelt. Die Verfahren FreqSel, MP-Dixon oder eine Kombination aus beiden können angewendet werden, um die verschiedenen ^{31}P -Metaboliten zu trennen. Weiterhin wird das SNR über den NOE mithilfe der Einstrahlung von ^1H -Pulsen auf der Protonenfrequenz von Wasser erhöht. Die Hüllkurve des RF-Pulses entspricht einer *Gaußschen Glockenkurve* mit einer FWHM von 600 Hz. Eine Magnetisierungspräparation kommt zur Anwendung, um die Gleichgewichtsmagnetisierung entlang der longitudinalen Achse zu speichern [Scheffler et al., 2001], während NOE-Pulse eingestrahlt werden. Vor und nach den ^1H -NOE-Pulsen werden ^{31}P -Pulse mit einem Flipwinkel von $\frac{\alpha}{2}$ und einer Zeitverzögerung von $\frac{TR}{2}$ zu den ^{31}P -Anregungspulsen ausgeführt. Wenn dieser Zeitabstand zu kurz ausfällt und somit eine Überlappung von Anregung und Präparation erfolgen würde, wird die Verzögerung auf Vielfache von TR verlängert. Dies ist der Fall für α -Pulse mit Bandweiten kleiner als 1,48 kHz, kombiniert mit der kürzest möglichen Repetitionszeit. Die Sequenz beginnt außerdem mit einem $\frac{\alpha}{2}$ -Puls, um die Einschwingphase für den Gleichgewichtszustand zu verkürzen. Der Vorteil dieser Magnetisierungspräparation im Vergleich zu den NOE-Pulsen vor jedem Anregungspuls ist, dass die benötigte Repetitionszeit verkürzt wird und sich auf diese Weise auch die SAR reduziert. Dieses Vorgehen ist besonders vorteilhaft bei Ultra-Hochfeld-Systemen, bei denen die SAR-Grenze aufgrund der höheren Frequenzen deutlich schneller erreicht wird als bei klinisch eingesetzten Geräten ($B_0 \leq 3\text{ T}$). Bei der in diesem Kapitel angewendeten Sequenz wird ein NOE-Puls ausgeführt, gefolgt von elf ^{31}P -bSSFP-Anregungspulsen. Das Sequenzdiagramm der entwickelten Sequenz ist in Abb. 4.11 dargestellt und wird im Folgenden als *NOE-bSSFP* bezeichnet.

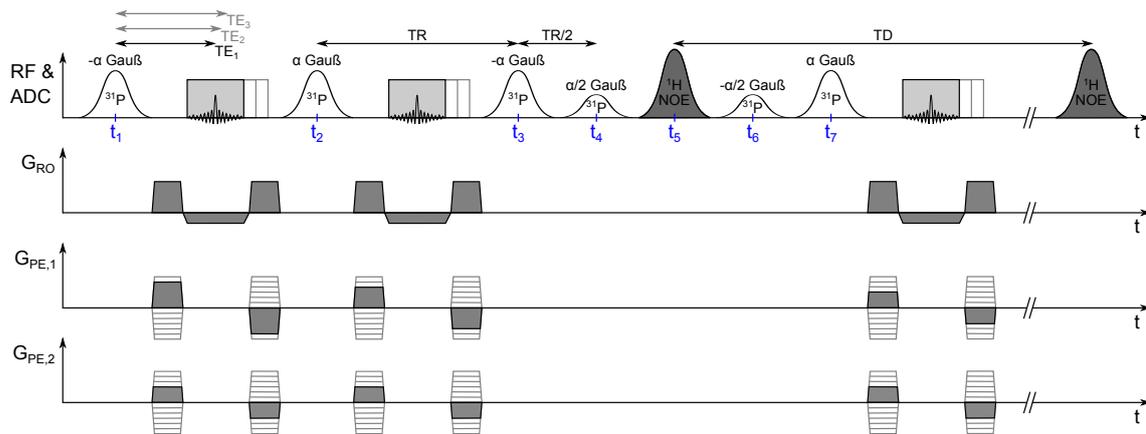


Abbildung 4.11: Sequenzdiagramm der 3D Kern-Overhauser-Effekt verstärkten und segmentierten bSSFP-Sequenz (NOE-bSSFP) mit der Tauglichkeit für FreqSel und MP-Dixon. Die Verzögerungszeit TD (engl. *delay time*) bezieht sich auf die Zeit zwischen den NOE-Präparationssegmenten. Bei der Anregung mittels FreqSel wird nur eine einzelne Echozeit benötigt, während bei MP-Dixon-Anregungen mehrere Echozeiten TE_i angewendet werden [Rink et al., 2015b].

Die Trajektorie der transversalen Magnetisierung während dieser Sequenz ist in Abb. 4.12 dargestellt. Während in diesem Beispiel ($-\alpha$)-Pulse die Magnetisierung um die x -Achse drehen, führt die T_2 -Relaxation zu einer Dephasierung in der transversalen Ebene. Aus diesem Schema resultiert eine transversale Null-Magnetisierung (theoretisch) während der Periode, in der die NOE-Pulse ausgeführt werden (Zeitpunkt t_5). Ein linear geordneter k -Raum wird gewählt, weil die Magnetisierung von der T_1 -Relaxation während der NOE-Präparationsphase beeinflusst wird. Deshalb ist das Gleichgewichtssignal nicht instantan durch die $\alpha/2$ -Pulse nach dieser Periode wiederhergestellt.

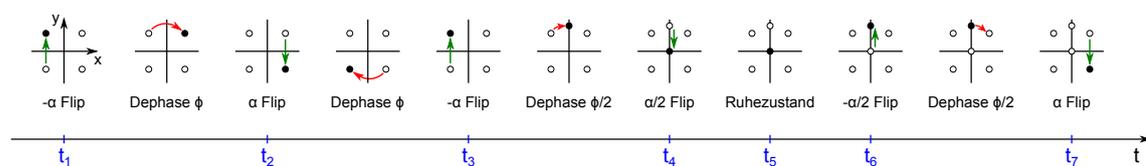


Abbildung 4.12: Trajektorien transversaler Magnetisierung der NOE-bSSFP-Sequenz in Analogie zu Scheffler et al. [2001] zu den in Abb. 4.11 markierten Zeitpunkten (t_1 – t_7 , blau gefärbt). Die grünen Pfeile repräsentieren eine Rotation der transversalen Magnetisierung um die x -Achse (Flips) und die roten Pfeile beschreiben eine Rotation um die z -Achse (Dephasierung) [Rink et al., 2015b].

Um ein möglichst hohes SNR zu erzielen, ist die Wahl des Anregungsflipwinkels entscheidend (vgl. Kap. 3.1.4). Für die bSSFP-Sequenz lässt sich die Signalstärke bei unterschiedlichen Flipwinkeln mithilfe von Gl. 3.11 simulieren, wenn die Relaxationszeiten bekannt sind. In Abb. 4.13 ist dies für verschiedene ^{31}P -Metaboliten bei experimentellen Messungen im Rahmen einer abgeschwächten SAR-Grenze mit den Modell-Lösungen #2–5 illustriert. Während besonders P_i von einem höheren Anregungsflipwinkel profitiert, ist bei den anderen ^{31}P -Metaboliten ein Abfall der SNR-Werte bei hohen Flipwinkeln beobachtbar. Aufgrund dieses Resultates und der SAR-Einschränkung wurde bei den ^{31}P -Messungen *in vivo* ein Anregungsflipwinkel von 30° gewählt.

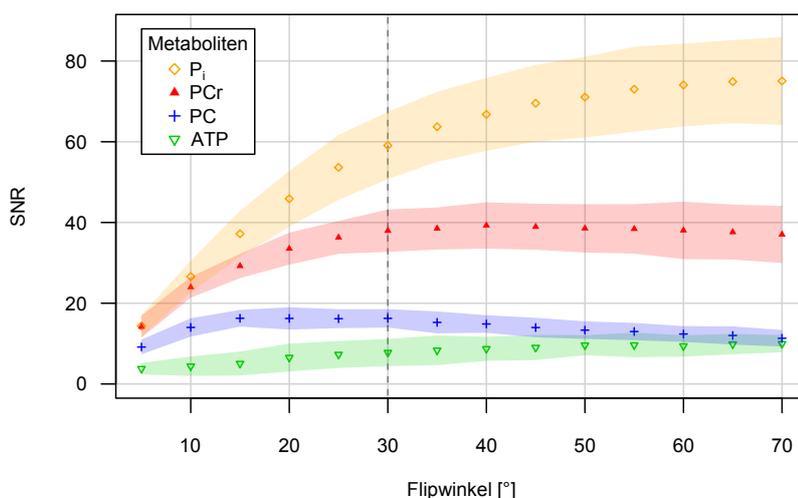


Abbildung 4.13: SNR als Funktion des Flipwinkels für verschiedene ^{31}P -Metaboliten bei Anwendung der bSSFP-Sequenz mit Standardeinstellungen (vgl. Tab. 4.1). Die vertikal gestrichelte Linie markiert den bei ^{31}P -Messungen *in vivo* gewählten Anregungsflipwinkel von 30° . Die farbigen Flächen symbolisieren die Standardfehler der Messungen.

4.3.2 NOE-Verstärkung und Separationstechniken bei *In-vivo*-Messungen

Abb. 4.14 illustriert transversale Schichten des Wadenmuskels eines gesunden Probanden, aufgenommen mit MP-Dixon sowie FreqSel bei einer isotropen Auflösung von $(15\text{ mm})^3$. Die *In-vivo*-Messungen mit MP-Dixon wurden mit angepasster Repetitionszeit und alternierendem Phasenzyklus durchgeführt. Die CISS-Technik wurde nicht angewendet, um die Aufnahmezeit zu begrenzen. Die Sequenzparameter der *In-vivo*-Messungen mit MP-Dixon sind in Tab. 4.6 und mit FreqSel in Tab. 4.7 aufgelistet. Weiterhin zeigt Abb. 4.15 ein repräsentatives Spektrum der menschlichen Wade zur Bestimmung der chemischen Verschiebungen (vgl. Tab. 4.7).

^{31}P -Metaboliten sind hauptsächlich im Muskelgewebe beobachtbar und schließen somit Knochen- und Fettgewebe sowie Blutgefäße aus. Obwohl im menschlichen Knochensystem ebenfalls ^{31}P -enthaltende Moleküle gebunden sind, werden sie in den vorliegenden MRT-Bildern nicht sichtbar, weil ihre T_2 -Relaxation aufgrund der NMR-Eigenschaften von Festkörpern zu kurz ist. Da bei $B_0 = 3\text{ T}$ nur das SNR von PCr hinlänglich verwertbar war, sind in Abb. 4.14 nur die PCr-Aufnahmen dargestellt. Wie erwartet führten PCr-Aufnahmen bei der höheren Magnetfeldstärke von $B_0 = 7\text{ T}$ auch zu einem Anstieg des SNR. Für MP-Dixon wurde ein um den Faktor 3,5 höheres SNR erzielt, für FreqSel 2,5 und für FreqSel mit NOE-Verstärkung 1,9. Der primäre Grund für das höhere SNR bei MP-Dixon ist die kürzer realisierbare Repetitionszeit aufgrund einer größeren FWHM des FreqSel-Pulses (vgl. Tab. 4.6 und 4.7). Um beide Aufnahmetechniken in Bezug auf das SNR und der gesamten Aufnahmezeit miteinander vergleichen zu können ($TA_{\text{MP-Dixon}} = 25\text{ min}$, $TA_{\text{FreqSel}} = 5\text{ min}$ für jeden Metaboliten), werden in Abb. 4.14 auch normalisierte SNR-Werte für MP-Dixon angegeben (vgl. SNR_D und SNR_F).

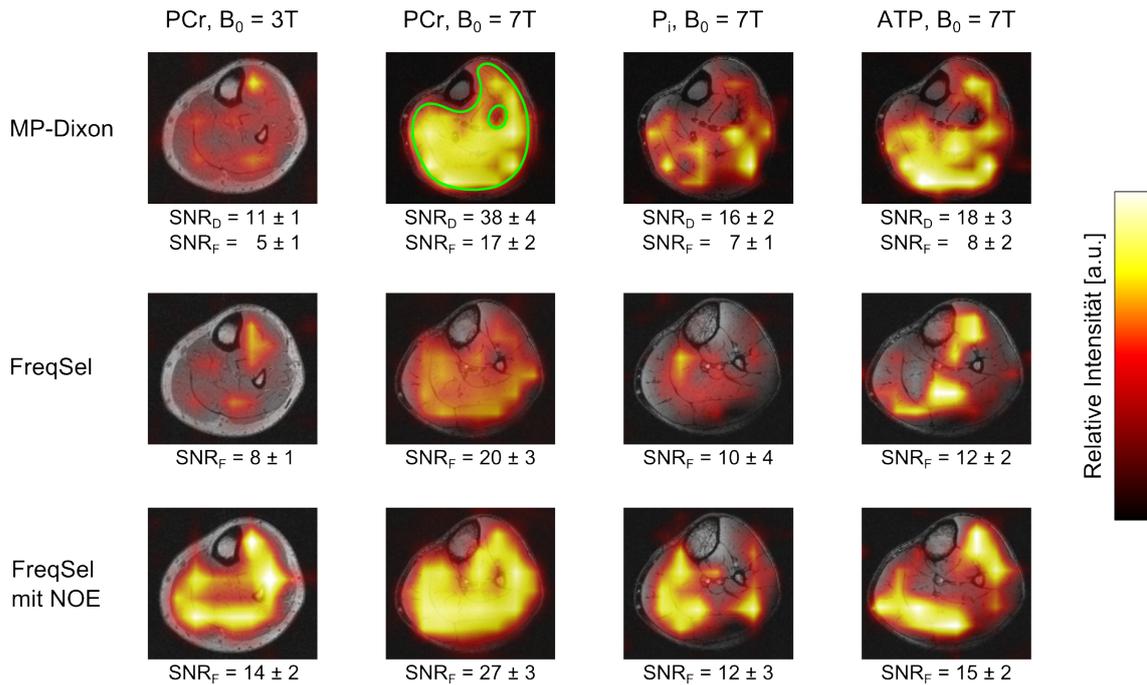


Abbildung 4.14: Transversale Schichten des menschlichen Wadenmuskels eines gesunden Probanden, aufgenommen mit MP-Dixon und FreqSel bei einer isotropen Auflösung von $(15 \text{ mm})^3$. Morphologische Informationen sind durch ^1H -FLASH-Bilder repräsentiert. Die ^{31}P -Aufnahmen sind in Farbe überlagert und wurden auf die Auflösung der ^1H - Bilder interpoliert. Das erreichte SNR ist unter den Aufnahmen angegeben. $SNR_F = \frac{SNR_D}{\sqrt{5}}$ kennzeichnet das auf eine Aufnahmezeit von 5 min normalisierte SNR, um beide Methoden miteinander vergleichen zu können. Die im Umriss grün markierte Fläche (Teilabbildung in der ersten Reihe, zweiten Spalte) verdeutlicht eine repräsentative ROI. Sie wird verwendet, um das SNR im Muskelgewebe zu bestimmen, wobei Knochen ausgeschlossen sind. Die teilweise ungleichmäßigen Verteilungen der ^{31}P -Metaboliten sind auf das geringe SNR zurückzuführen. Bei der Messung eines einzelnen Metaboliten ist FreqSel mit NOE-Verstärkung den anderen Techniken überlegen. Wenn mehr als ein Metabolit von Interesse ist, sollte MP-Dixon bevorzugt werden. MP-Dixon wurde aufgrund von SAR-Einschränkungen nicht in Kombination mit NOE-Pulsen durchgeführt, welche insbesondere für kurze Repetitionszeiten beachtet werden müssen [Rink et al., 2015b].

Die SNR-Werte der ^{31}P -Metaboliten bei unterschiedlichem bSSFP-Flipwinkel unterscheiden sich aufgrund von verschiedenen Relaxationsparametern. Grundsätzlich führen im relevanten Messbereich höhere Flipwinkel zu einem verstärkten Signal. Infolge der SAR-Einschränkung, besonders bei der Anwendung von NOE-Pulsen, wurde deshalb ein nomineller Flipwinkel von $\alpha_{\text{bSSFP}} = 30^\circ$ für alle Messungen bei $B_0 = 3 \text{ T}$ und 7 T gewählt (vgl. Abb. 4.13). Der nominelle Flipwinkel der NOE-Pulse wurde bei den *In-vivo*-Messungen auf $\alpha_{\text{NOE}} = 90^\circ$ gesetzt. Die in Abb. 4.14 illustrierten Messungen benötigten eine Aufnahmezeit von 5 min bei 210 Mittelungen und wurden bei einer isotropen räumlichen Auflösung von $(15 \text{ mm})^3$ durchgeführt (Matrixgröße $32 \times 32 \times 10 \text{ px}^3$). Zudem wurde eine Empfängerbandweite von $1 \frac{\text{kHz}}{\text{px}}$ als Kompromiss zwischen SNR-Gewinn und Minimierung der chemischen Verschiebung sowie Bandartefakten gewählt.

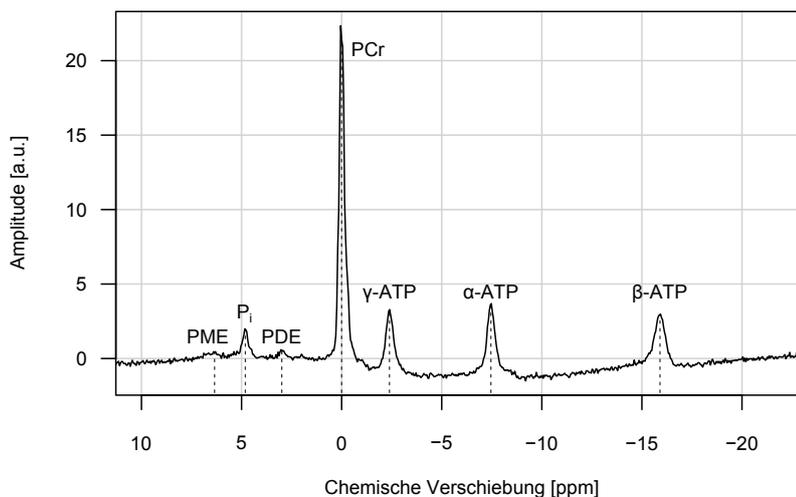


Abbildung 4.15: Unlokalisieretes ^{31}P -Spektrum des menschlichen Wadenmuskels *in vivo* bei einer Magnetfeldstärke von $B_0 = 7\text{ T}$, aufgenommen mit einer FID-Sequenz und den in Tab. 4.5 aufgeführten Standard-Einstellungen [Rink et al., 2015b].

Tabelle 4.7: Chemische Verschiebungen und Parameter der NOE-bSSFP für die Einstellungen von FreqSel-Messungen *in vivo* für vier Resonanzen des ^{31}P -NMR-Spektrums. PCr wird als konventionelle Referenz der chemischen Verschiebung deklariert ($\delta = 0\text{ ppm}$). Größere absolute chemische Verschiebungen [Hz] bei höheren Magnetfeldstärken B_0 ermöglichen breitere Pulse (FWHM) und daher kürzere Echo- und Repetitionszeiten ($TE = \frac{TR}{2}$), sodass das bSSFP-Signal erhöht wird. Die Verzögerungszeit TD ist für Messungen mit NOE-Pulsen relevant (vgl. Abb. 4.11) [Rink et al., 2015b].

	$B_0 = 3\text{ T}$				$B_0 = 7\text{ T}$			
	P_i	PCr	$\gamma\text{-ATP}$	$\alpha\text{-ATP}$	P_i	PCr	$\gamma\text{-ATP}$	$\alpha\text{-ATP}$
δ [ppm]	4,8	0	-2,4	-7,5	4,8	0	-2,4	-7,5
δ [Hz]	240	0	-120	-390	580	0	-290	-910
FWHM [ppm]	5,0	3,5	2,4	5,0	5,0	3,5	2,4	5,0
FWHM [Hz]	260	180	120	260	600	420	290	600
TE [ms]	4,5	6,1	8,5	4,5	2,4	3,1	4,1	2,4
TR [ms]	9,0	12,2	17,0	9,0	4,8	6,2	8,2	4,8
TD [ms]	136	184	255	136	73	93	125	73

Um morphologische Informationen der menschlichen Wade zu erhalten, kam eine 3D ^1H -FLASH-Sequenz mit einer isotropen Auflösung von $(1\text{ mm})^3$ zum Einsatz. Die Messparameter sind in Tab. 4.8 aufgeführt. Alle ^{31}P -Aufnahmen wurden interpoliert, um der Auflösung der ^1H -Bilder zu entsprechen.

Tabelle 4.8: Sequenzparameter der ^1H -FLASH-Messungen.

TA	TR	TE	α	BW_{rec}	Matrixgröße
[min]	[ms]	[ms]	[°]	$\left[\frac{\text{Hz}}{\text{px}}\right]$	$[\text{px}^3]$
6	8,1	4,9	10	500	$448 \times 252 \times 144$

4.3.3 Quantifizierung der NOE-Signalerhöhung

Die Signalverstärkung der in Abb. 4.11 beschriebenen NOE-bSSFP-Sequenz ist als Funktion für verschiedene NOE-Flipwinkel des RF-Pulses α_{NOE} in Abb. 4.16 bei $B_0 = 3\text{ T}$ und in Abb. 4.17 bei 7 T illustriert. Dabei ist das Signal ohne Verstärkung auf den Wert 100 normalisiert. Für diese Auswertung wurden ROIs in den Modell-Lösungen platziert, um das SNR für verschiedene α_{NOE} bestimmen zu können. Für alle untersuchten Metaboliten steigt das SNR bei höheren α_{NOE} an. Sobald das von den RF-Spulen applizierte B_1 -Feld pro Zeiteinheit stark genug ist, um die ^1H -Niveaus des $[\text{H}]\text{-}^{31}\text{P}$ -Systems annähernd zu sättigen, entsteht ein Intensitätsplateau im Diagramm. Dies kann insbesondere bei PCr beobachtet werden. Die bei $B_0 = 3\text{ T}$ aufgenommenen Daten (Abb. 4.16) zeigen, dass das Plateau gegenüber $B_0 = 7\text{ T}$ (Abb. 4.17) erst bei höheren α_{NOE} erreicht wird.

In Tab. 4.9 sind die Verstärkungsfaktoren für verschiedene Metaboliten aufgelistet, die bei $\alpha_{\text{NOE}} = 90^\circ$ auftreten. Dieser Flipwinkel der NOE-Pulse wurde für die *In-vivo*-Messungen gewählt (siehe Kap. 4.5.2).

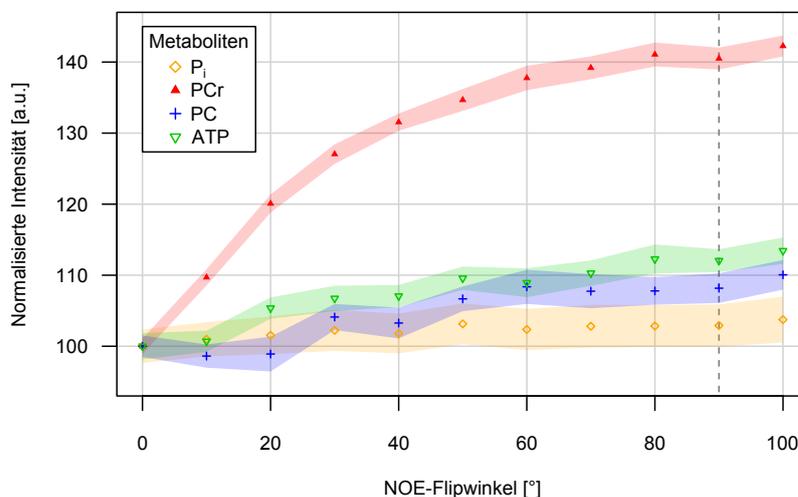


Abbildung 4.16: Signalverstärkung bei ^{31}P -Messungen durch Erhöhung des NOE-Flipwinkels bei einer Magnetfeldstärke von $B_0 = 3\text{ T}$. Die Messungen wurden mit den Modell-Lösungen # 2–5 und in Schritten von 10° durchgeführt. Es erfolgte eine Normalisierung der Messung ohne NOE-Verstärkung auf den Wert 100. Die farbigen Flächen stellen die Standardfehler dar. Die vertikal gestrichelte Linie markiert den für die *In-vivo*-Messungen verwendeten Winkel $\alpha_{\text{NOE}} = 90^\circ$ [Rink et al., 2015b].

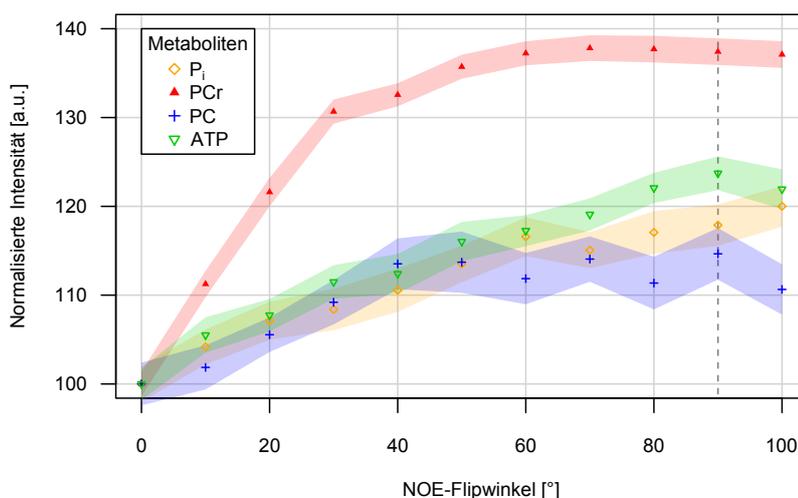


Abbildung 4.17: Signalverstärkung bei ^{31}P -Messungen durch Erhöhung des NOE-Flipwinkels bei $B_0 = 7\text{ T}$, analog zu Abb. 4.16 [Rink et al., 2015b].

Tabelle 4.9: Verstärkungsfaktoren mit Standardfehler des $[^1\text{H}]\text{-}^{31}\text{P}$ -NOE von verschiedenen ^{31}P -Metaboliten bei $B_0 = 3\text{ T}$ und 7 T . Die Daten wurden mit Modell-Lösungen und *in vivo* bestimmt (siehe Abb. 4.8 und 4.14), wobei $\alpha_{\text{NOE}} = 90^\circ$ gewählt wurde [Rink et al., 2015b].

		PC	P _i	PCr	ATP
$B_0 = 3\text{ T}$	Modell-Lösung	$1,11 \pm 0,18$	$1,06 \pm 0,25$	$1,82 \pm 0,13$	$1,24 \pm 0,15$
	<i>in vivo</i>	–	–	$1,75 \pm 0,33$	–
$B_0 = 7\text{ T}$	Modell-Lösung	$1,15 \pm 0,16$	$1,18 \pm 0,13$	$1,37 \pm 0,09$	$1,24 \pm 0,11$
	<i>in vivo</i>	–	$1,20 \pm 0,57$	$1,35 \pm 0,25$	$1,25 \pm 0,27$

4.3.4 Abschätzung der ^{31}P -Konzentration in der menschlichen Wade

Um die ^{31}P -Konzentrationen *in vivo* im menschlichen Wadenmuskel abschätzen zu können, wurden die Modell-Lösungen # 6–8 (siehe Tab. 3.1) neben dem zu messenden Objekt platziert (siehe Abb. 4.18). Dabei dienen die Modell-Lösungen als externe Referenzen. Eine Kalibrierung wurde mittels ROIs berechnet, die in den Signalfächern dieser bekannten Konzentrationen positioniert waren. Um Partialvolumeneffekte auszuschließen, bedeckten die ROIs keine peripheren Bereiche der Messobjekte. Zusätzlich kam ein *Hamming*-Filter bei den Rekonstruktionen der Bilder zur Anwendung, um *Gibbs-Ringing*-Artefakte zu reduzieren und das SNR anzuheben. Die Übereinstimmung der PCr-Resonanzfrequenzen der Modell-Lösungen # 6–8 mit der *In-vivo*-Resonanz wurde mittels MRS überprüft. Die Abhängigkeit des MR-Signals von der PCr-Konzentration ist linear. Zur Visualisierung der *In-vivo*-Konzentration im Wadenmuskel wurde eine Farbskala mittels Kalibrierung berechnet (vgl. Diagramm der Abb. 4.18). Damit konnte auf eine mittlere PCr-Konzentration von $(33 \pm 8)\text{ mM}$ geschlossen werden. Das SNR im Muskelgewebe wurde bei dieser Aufnahme auf 30 ± 4 bestimmt. Die Messung für die Abschätzung der PCr-Konzentration im Muskelgewebe wurde in einer Aufnahmezeit von 10 min bei 66 Mittelungen und einer isotropen Auflösung von $(10\text{ mm})^3$ erstellt (Matrixgröße $32 \times 32 \times 16\text{ px}^3$).

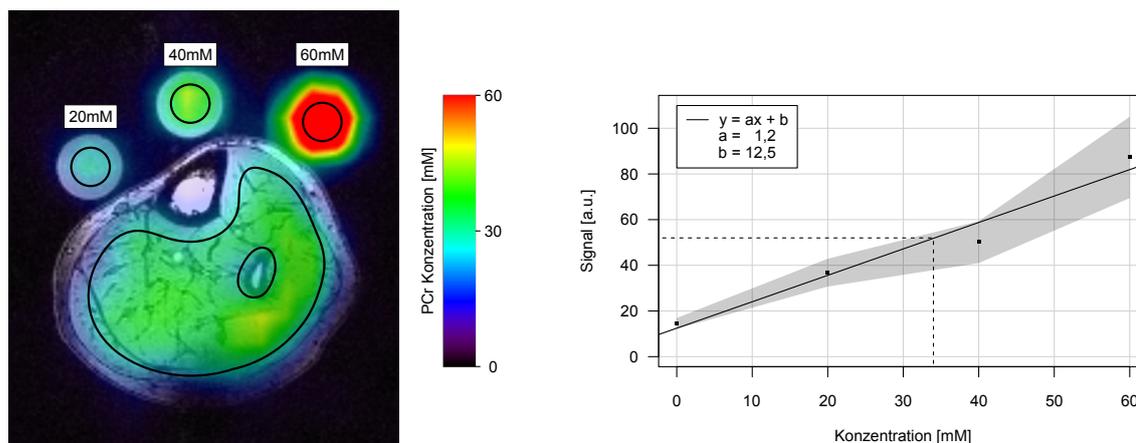


Abbildung 4.18: Abschätzung der PCr-Konzentration im menschlichen Wadenmuskel eines gesunden Probanden in einer transversalen Schicht. Die NOE-bSSFP-Sequenz wurde mit FreqSel und NOE-Verstärkung angewendet und bei einer isotropen Auflösung von $(10 \text{ mm})^3$ in einer Messzeit von 10 min durchgeführt. Oberhalb der Wade sind die drei PCr-Modell-Lösungen # 6–8 mit Konzentrationen von 20, 40 und 60 mM zu erkennen. Die Farbskala wurde mittels ROIs (schwarz umrandete Flächen) bestimmt, die innerhalb der abgebildeten Modell-Lösungen platziert wurden, um die PCr-Konzentrationen zu repräsentieren. Die Kalibrierung wurde mittels linearer Regression von ROI-Mittelwerten drei benachbarter Schichten bestimmt. Limitationen dieser Abschätzung sind verschiedene Relaxationszeiten, pH-Werte, Temperatur sowie NOE-Verstärkungen [Rink et al., 2015b]. Auf der rechten Seite der Abbildung ist die Kalibrierung der PCr-Konzentration in einem Diagramm dargestellt. Aufgrund eines durch Rauschen bedingten Offsets wurde auch bei einer Konzentration von 0 mM ein Signal gemessen. Die gestrichelten Linien verdeutlichen die mittlere *In-vivo*-Konzentration.

4.4 Vergleich radialer bSSFP-Sequenzen für die ^{31}P -MRT

Die in diesem Abschnitt dokumentierten Ergebnisse zur direkten ^{31}P -MRT wurden mit 3D dichteangepassten, radial abgetasteten bSSFP-Sequenzen (DAPR-bSSFP) durchgeführt. Im Folgenden werden zunächst die Sequenzen vorgestellt und anschließend durch *In-vivo*-Messungen der menschlichen Wade evaluiert.

4.4.1 DAPR-bSSFP-Sequenzen

Die in Abb. 4.19 illustrierten DAPR-bSSFP-Sequenzen basieren auf der DAPR-Technik, welche erweitert wurde, um die Kriterien von bSSFP-Sequenzen zu erfüllen (siehe Kap. 3.2.2). FreqSel wurde mithilfe von gaußförmigen Anregungspulsen realisiert. Die Pulslänge kann variiert werden, nicht nur um die Anregung von mehreren verschiedenen Resonanzen zu vermeiden, sondern auch um kurze Repetitionszeiten zu ermöglichen. Die komplexeren Gradientenschemata (siehe Abb. 4.19 B,C) kombinieren die Gradientenstärken $A(t)$ (siehe Gl. 3.12) mit ihren inversen Gradienten.

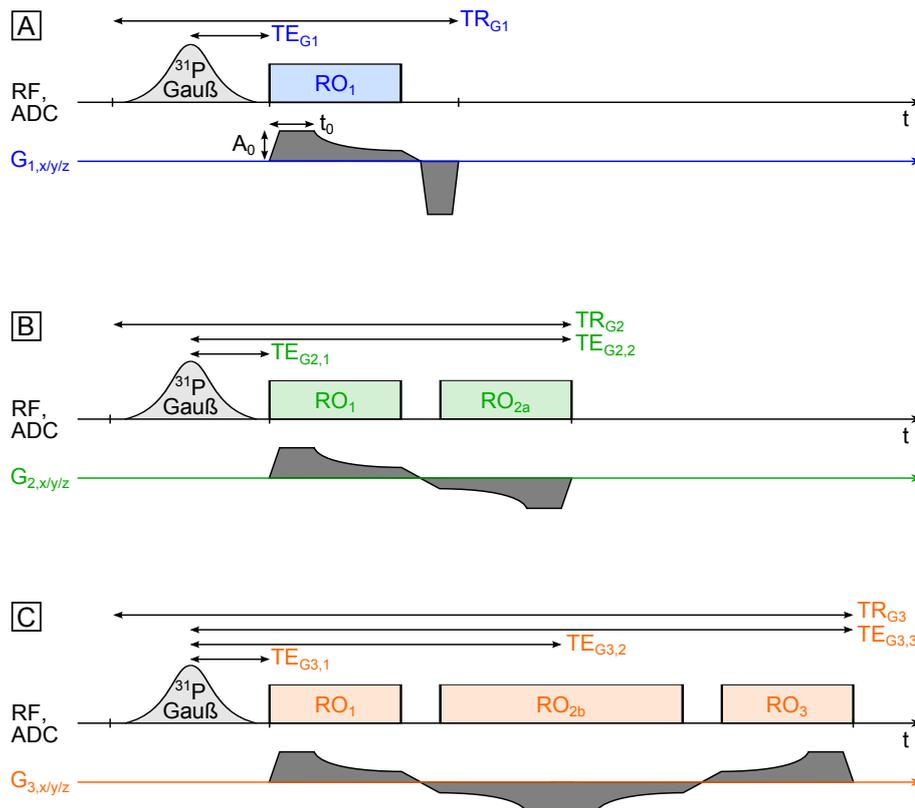


Abbildung 4.19: Sequenzdiagramme der 3D dichteangepassten, radial abgetasteten bSSFP-Sequenzen (DAPR-bSSFP) [Rink et al., 2015a]. FreqSel wird durch gaußförmige ^{31}P -Anregungspulse erreicht. (A) Das Gradientenschema G_1 weist ein geradliniges Layout mit jeweils einem Auslese- und Rephasierungsgradienten (Rewinder) auf. Der Aufbau ist Nagel et al. [2009b] nachempfunden, wobei der Rewinder hinzugefügt wurde. (B) Das Gradientenschema G_2 ist aus zwei punktgespiegelten Gradienten aufgebaut, um den k -Raum vom Zentrum zur Peripherie und zurück abzutasten, wobei zwei verschiedene Kontraste aufgenommen werden [Johnson et al., 2013]. (C) Das Gradientenschema G_3 erweitert das Schema G_2 , um zusätzliche Kontraste zu erhalten, aber zulasten einer längeren Repetitionszeit.

4.4.2 Kontraste der DAPR-bSSFP-Sequenzen bei *In-vivo*-Messungen

Transversale Schichten des menschlichen Wadenmuskels eines gesunden Probanden sind in Abb. 4.20 dargestellt. Die dazugehörigen Sequenzparameter können Tab. 4.10 entnommen werden. Gleichfarbig umrahmte, transversale Schichtaufnahmen repräsentieren die ^{31}P -Auslesen eines der DAPR-bSSFP-Gradientenschemata (vgl. Abb. 4.19 und 4.20). Bilder mit längeren Echozeiten zeigen ein niedrigeres SNR aufgrund des T_2 -Zerfalls. Die Auslese G_3 RO_{2b} besteht aus der doppelten Anzahl von Abtastpunkten im Vergleich zu den Kontrasten der anderen Gradientenschemata und weist deshalb ein erhöhtes SNR auf. Die höchsten SNR-Werte werden jedoch für das Gradientenschema G_2 erzielt.

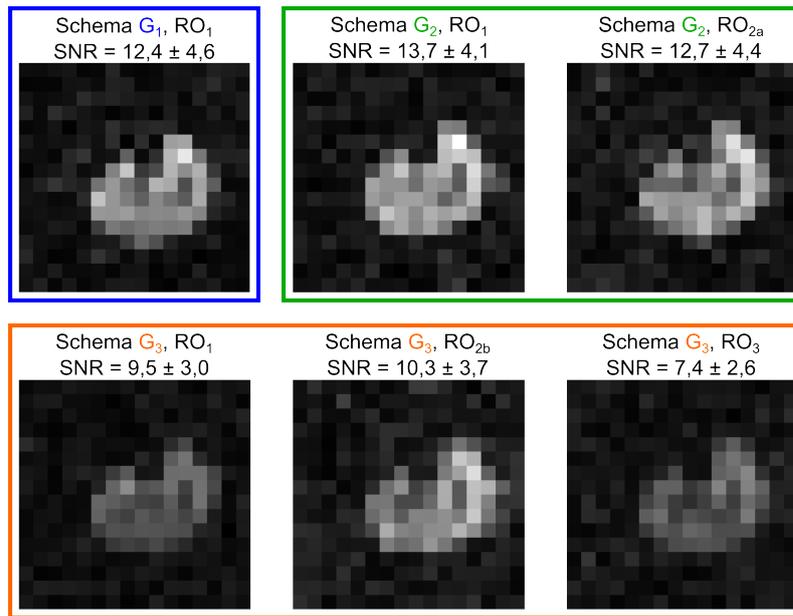


Abbildung 4.20: PCr-Kontraste des menschlichen Wadenmuskels einer transversalen Schicht, aufgenommen mit einer nominellen isotropen Auflösung von $(10 \text{ mm})^3$ in einer Aufnahmezeit von jeweils 10 min. Die angewendeten DAPR-bSSFP-Gradientenschemata sind in Abb. 4.19 dargestellt und wurden mithilfe des *Gridding*-Algorithmus rekonstruiert. Kontraste der selben Sequenz sind mit einer gleichfarbigen Umrahmung zusammengefasst. Das höchste SNR wird mit Gradientenschema G_2 (grün umrahmt) erreicht [Rink et al., 2015a].

Tabelle 4.10: Sequenzparameter für die direkte ^{31}P -MRT unter Anwendung der DAPR-bSSFP-Sequenzen bei $B_0 = 7 \text{ T}$. Die Anregungsfrequenz wurde auf die PCr-Resonanz gesetzt.

Gradientenschema	G_1	G_2	G_3
Aufnahmezeit TA [min]		10	
Isotrope Auflösung [mm^3]		$10 \times 10 \times 10$	
Matrixgröße [px^3]		$32 \times 32 \times 32$	
Flipwinkel α [$^\circ$]		30	
FWHM der Anregungspulse [Hz]		420	
Radiale Auslesezeit T_{RO} [ms]		1	
Anzahl an Projektionen [-]		1 000	
Anzahl an radialen Abtastpunkten [-]		32	
Maximale Gradientenamplitude A_0 [$\frac{mT}{m}$]		3,7	
Gradientenpeakzeit t_0 [ms]		0,5	
Echozeiten des ersten Kontrasts $TE_{x,1}$ [ms]	2,34	2,34	2,34
Echozeiten des zweiten Kontrasts $TE_{x,2}$ [ms]	–	4,87	4,87
Echozeiten des dritten Kontrasts $TE_{x,3}$ [ms]	–	–	7,20
Repetitionszeiten TR_x [ms]	6,36	7,21	9,54
Anzahl möglicher Mittelungen in TA [-]	95	84	63

4.5 Iterative Rekonstruktion von ^{31}P -Messdaten

Der konzeptionelle Arbeitsablauf zur Erzeugung von iterativen Bildern ist in Abb. 4.21 illustriert. Zunächst werden ^{31}P -Aufnahmen mit den DAPR-bSSFP-Sequenzen unter Verwendung der doppelresonanten *Birdcage*-Spule erstellt. Die Sequenzparameter können Tab. 4.10 entnommen werden. Zusätzlich erfolgt die Aufnahme von ^1H -Daten mit einer FLASH-Sequenz und den in Tab. 4.8 aufgeführten Sequenzparametern. Um Einfaltungsartefakte zu vermeiden, ist es empfehlenswert, die Phasenkodierrichtung von anterior nach posterior zu wählen. Die Kontraste der PCr-Aufnahmen (Matrixgröße $32 \times 32 \times 32 \text{ px}^3$) werden kumuliert und die Phase im k -Raum-Zentrum angepasst. Dabei wird mit dem Ausdruck *kumuliertes Bild* die Addition der Signalwerte mehrerer Kontraste bezeichnet, um eine zusätzliche Mittelung zu erhalten. Im nächsten Schritt folgt eine Fourier-Transformation. Weiterhin werden die PCr-Kontraste mit dem *Gridding*-Algorithmus rekonstruiert und auf achtfache Auflösung interpoliert (Matrixgröße $256 \times 256 \times 256 \text{ px}^3$), um eine präzisere Registrierung mit den ^1H -Bildern zu ermöglichen. Nach dem manuellen Erstellen einer binären Maske werden die kumulierten ^{31}P -Aufnahmen mit der ^1H -MRT-Nebenbedingung iterativ rekonstruiert, wobei sie ebenfalls interpoliert werden (Matrixgröße $256 \times 256 \times 256 \text{ px}^3$). Dabei erfolgt die Interpolation durch Auffüllen von Nullen für die äußeren Frequenzen im k -Raum (engl. *zero filling*). Die Binärmaske wird durch manuelle Segmentierung des Muskelgewebes im ^1H -Bild erstellt und anschließend invertiert.

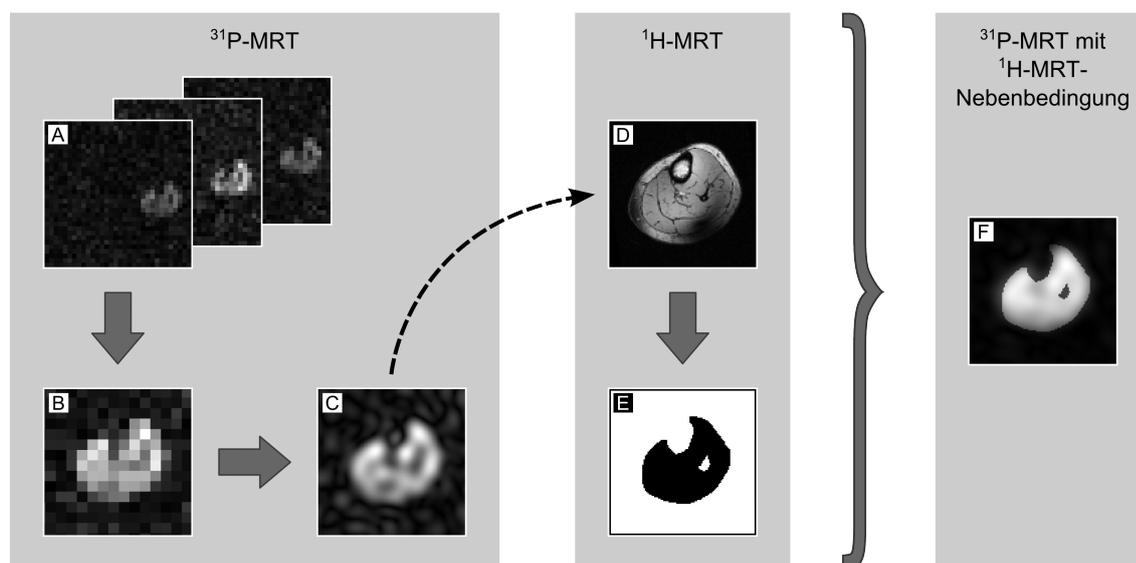


Abbildung 4.21: Konzeptioneller Arbeitsablauf der iterativ rekonstruierten ^{31}P -Bilder am Beispiel der menschlichen Wade eines gesunden Probanden. (A) Kontraste der PCr-Aufnahmen, erstellt mit den DAPR-bSSFP-Sequenzen. (B) *Gridding*-rekonstruiertes und kumuliertes PCr-Bild. (C) *Gridding*-rekonstruiertes und auf achtfache Auflösung interpoliertes PCr-Bild. (D) ^1H -FLASH-Aufnahme, die als morphologische Referenz verwendet wird und auf dem interpolierten PCr-Bild registriert ist (gestrichelter Pfeil). (E) Binärmaske, welche als Vorwissen verwendet wird. (F) Iterativ mit einer ^1H -Nebenbedingung rekonstruiertes PCr-Bild. Die Teilabbildungen A und B wurden durch den *Gridding*-Algorithmus rekonstruiert und werden lediglich zur Veranschaulichung in dieser Abbildung verwendet.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst auf die Optimierung der iterativen Rekonstruktionsparameter eingegangen. Anschließend folgen Vergleiche zwischen *Gridding*- und iterativer Rekonstruktion sowie ^{31}P -Messdaten der Wade und des Kopfes.

4.5.1 Optimierung der iterativen Rekonstruktionsparameter

Um die optimale Anzahl an Iterationen N_{it} und den optimalen Wichtungsfaktor τ zu ermitteln, wurde ein zylindrisches Phantom simuliert. Damit ist ein analytischer Vergleich der konventionellen *Gridding*-Rekonstruktion und der iterativen Rekonstruktion möglich. Das simulierte Phantom wurde in Analogie zu einem vereinfachten menschlichen Wadenmuskel entworfen. Um die radialen Aufnahmen zu repräsentieren, folgte eine Neuberechnung des Phantoms für die radialen Abtastpunkte im k -Raum [Vembu, 1961], wobei die identischen Parameter, wie schon bei den ^{31}P -Messungen *in vivo* (siehe Tab. 4.10), Anwendung fanden. Zufälliges komplexes *Gaußsches Rauschen* mit festem Mittelwert und Standardabweichung wurde zu dem simulierten Phantom addiert. Das Rauschen wurde angepasst, um ein SNR von 20 zu repräsentieren, was annähernd den gemessenen *In-vivo*-Daten entspricht.

Abb. 4.22 illustriert schematisch verschiedene Rekonstruktionen (Matrixgröße $256 \times 256 \times 256 \text{ px}^3$) des simulierten Phantoms (Matrixgröße $32 \times 32 \times 32 \text{ px}^3$). Die für die iterative Rekonstruktion benötigte Binärmaske (Matrixgröße $256 \times 256 \times 256 \text{ px}^3$) dient auch als Idealbild oder technisch formuliert als *Ground Truth*. Die iterativ rekonstruierten Bilder (siehe Abb. 4.22 F,G) lassen eine höhere Homogenität erkennen und weisen weniger Partialvolumeneffekte auf im Vergleich zu den Bildern, die mithilfe des *Gridding*-Algorithmus rekonstruiert wurden (siehe Abb. 4.22 D,E). Beide Effekte können beobachtet werden, wenn die Steigungen und die Grundintensität der Profile von Abb. 4.22 D-G betrachtet werden. Die ersten beiden sichtbaren Peaks in den Profilen der Rekonstruktionen weisen *Gibbs-Ringing*-Artefakte auf, welche stark reduziert sind, wenn die iterative Rekonstruktion angewendet wird. Die rekonstruierten Bilder wurden auf den Mittelwert aller Pixel innerhalb der Region der Binärmaske normalisiert. Abweichungen der Rekonstruktionen zur *Ground Truth* können durch eine Gegenüberstellung von Abb. 4.22 H-K zu 4.22 C quantifiziert werden. Iterativ rekonstruierte Bilder weisen geringere Abweichungen auf ($dev_{\text{it}} = 3,8\%$, $dev_{\text{it,noise}} = 3,4\%$), verglichen mit den *gridding*-rekonstruierten Bildern ($dev_{\text{grid}} = 7,1\%$, $dev_{\text{grid,noise}} = 7,6\%$). Zusätzlich sind geringere Maxima an den Außenkanten der Binärmaske zu erkennen.

Iterative Rekonstruktionen des analytischen Phantoms mit komplexem *Gaußschem Rauschen* sowie deren Abweichungen zur *Ground Truth* sind in Abb. 4.23 illustriert, wobei die Anzahl an Iterationen variiert wurde. Weiterhin wurden verschiedene Wichtungsfaktoren für die MRT-Nebenbedingung untersucht (siehe Abb. 4.24). Die Profile der Abweichungen stellen dar, dass das Rauschen bei einer höheren Anzahl an Iterationen besser unterdrückt wird, während sich die Qualität der Rekonstruktion innerhalb der Binärmaske mit der Anzahl an Iterationen verändert. Höhere Wichtungsfaktoren weisen einerseits geringere Abweichungen an den Außenkanten auf, andererseits allerdings höhere Abweichungen im Zentrum der Trägerregion. Die Untersuchungen über die Anzahl an Iterationen und der Wichtungsfaktoren sind in den Diagrammen der Abb. 4.25 zusammengefasst, wobei zusätzliche Datenpunkte der iterativen Rekonstruktionen mit eingeflossen sind.

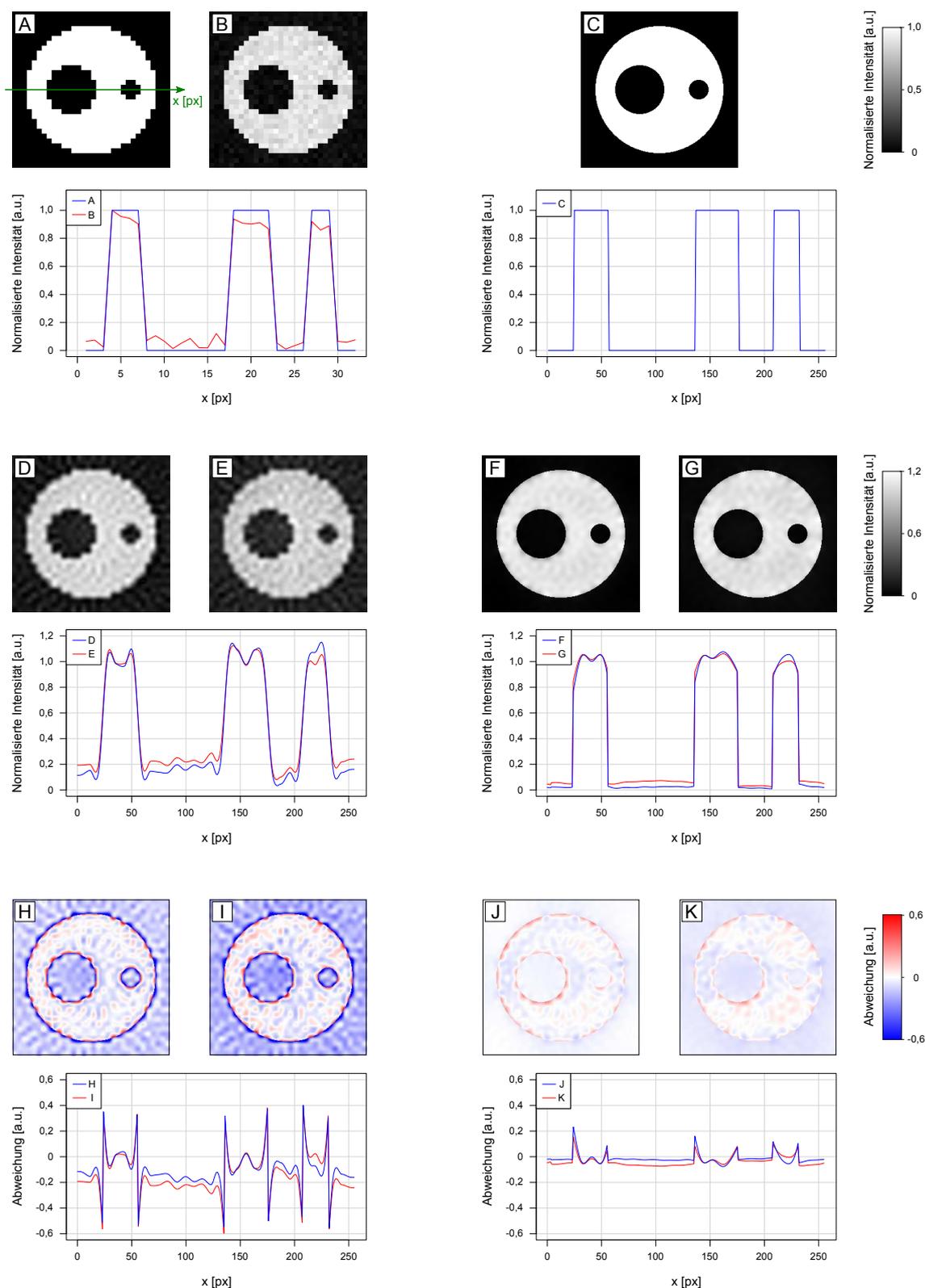


Abbildung 4.22: Zentrale Schichten und dazugehörige Profile eines simulierten Zylinderphantoms. (A) Simuliertes Phantom. (B) Simuliertes Phantom mit komplexem *Gaußschem Rauschen*. (C) Simulierte Binärmaske, welche auch die *Ground Truth* darstellt. (D,E) *Gridding*-Rekonstruktionen der radialen Aufnahme, die Teilabbildungen A und B repräsentieren. (F,G) Iterativ rekonstruierte Bilder der Teilabbildungen A und B. Mithilfe der Nebenbedingung C und einem Wichtungsfaktor von $\tau = 4$ für die Binärmaske wurden 300 Iterationen durchgeführt. (H–K) Abweichungen der rekonstruierten Bilder von Teilabbildungen D–G zur *Ground Truth* C. Profile der zentralen Reihe sind unterhalb der Simulationen dargestellt, wobei die idealen (blaue Kurven) und die rauschbehafteten Daten (rote Kurven) illustriert sind.

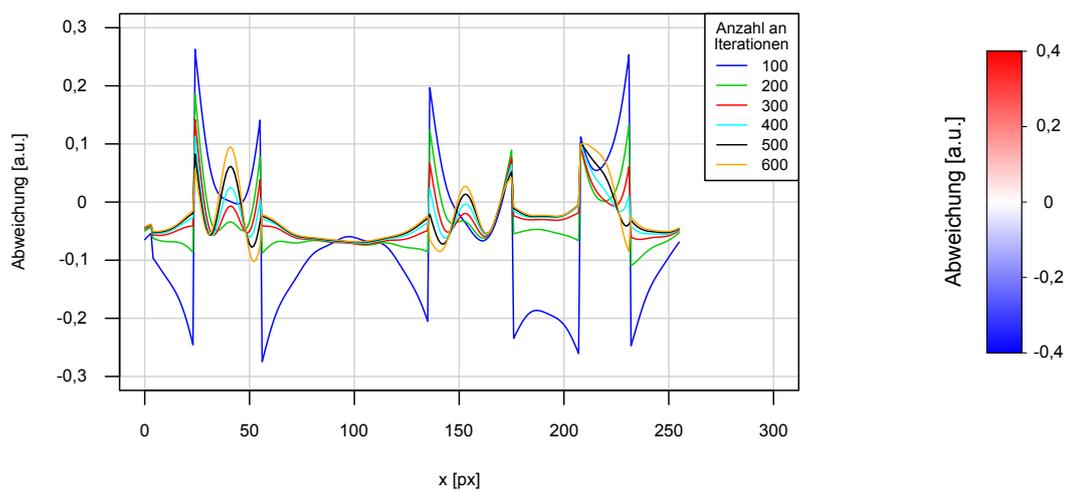
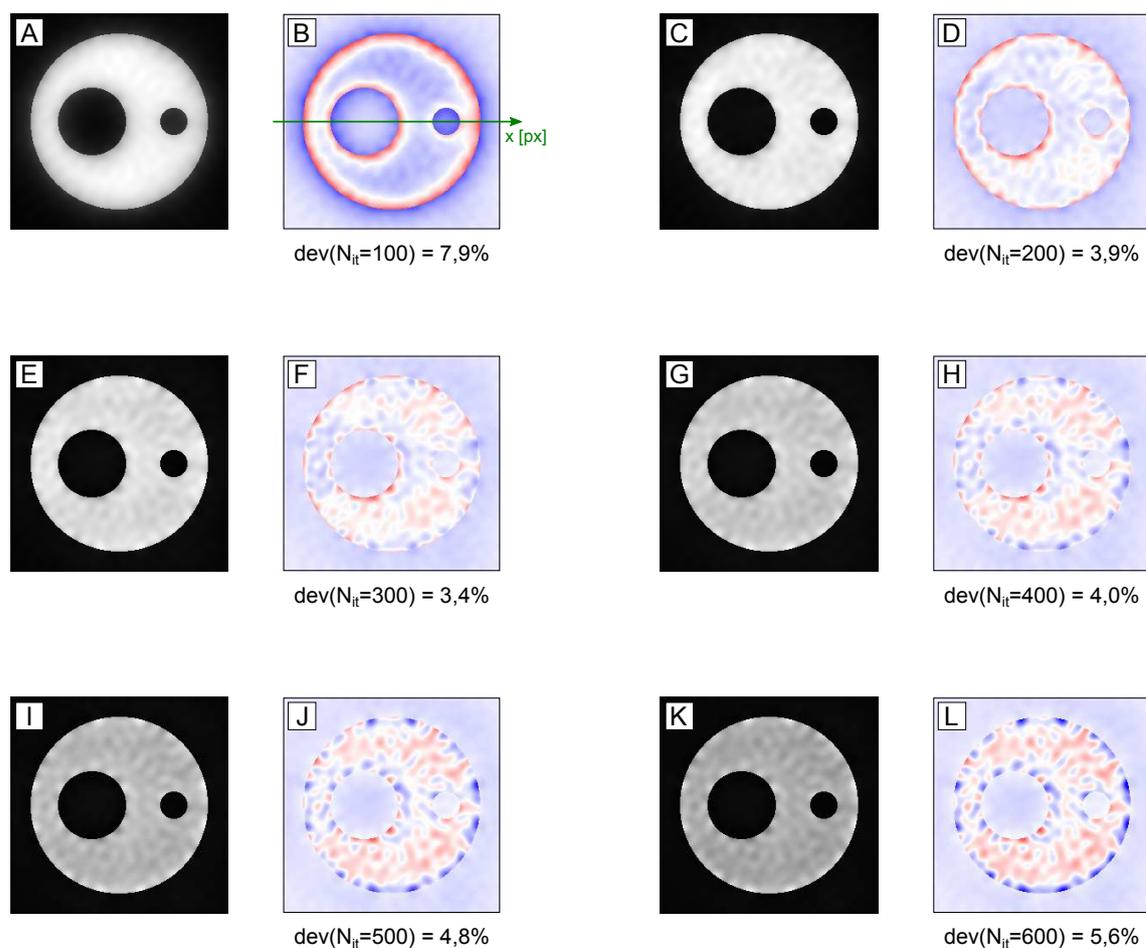


Abbildung 4.23: Iterative Rekonstruktionen (Graustufen) und deren Abweichungen dev zum simulierten Phantom (Farbskala) in Bezug auf die Anzahl der Iterationen des Algorithmus bei einem konstanten Wichtungsfaktor von $\tau = 4$. (A,B) Anzahl an Iterationen $N_{it} = 100$, (C,D) $N_{it} = 200$, (E,F) $N_{it} = 300$, (G,H) $N_{it} = 400$, (I,J) $N_{it} = 500$, (K,L) $N_{it} = 600$. Die Abweichungen wurden gegenüber der *Ground Truth* (siehe Abb. 4.22 C) bestimmt. Werte der mittleren Abweichung sind unterhalb der Abbildungen angegeben. Weiterhin sind die zentralen Profile der Abweichungen in einem Diagramm dargestellt.

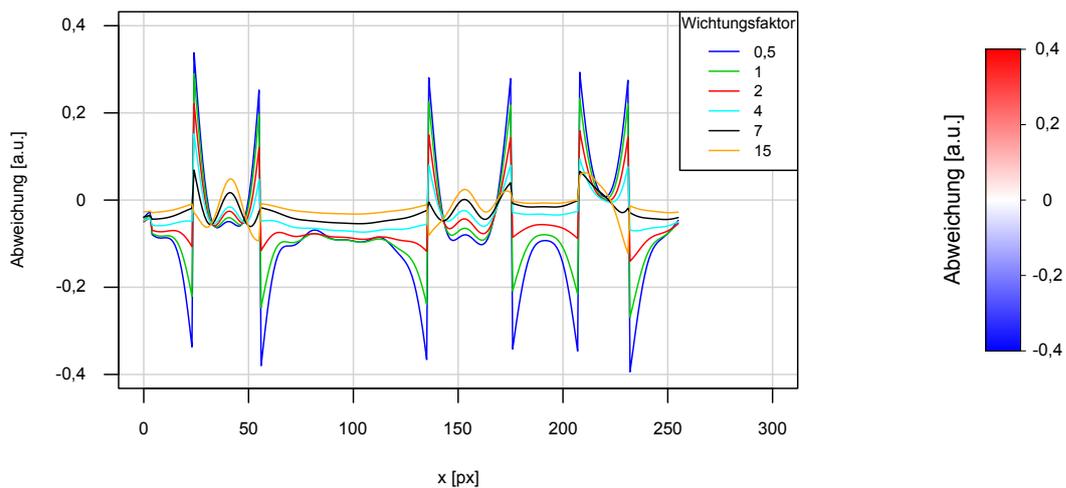
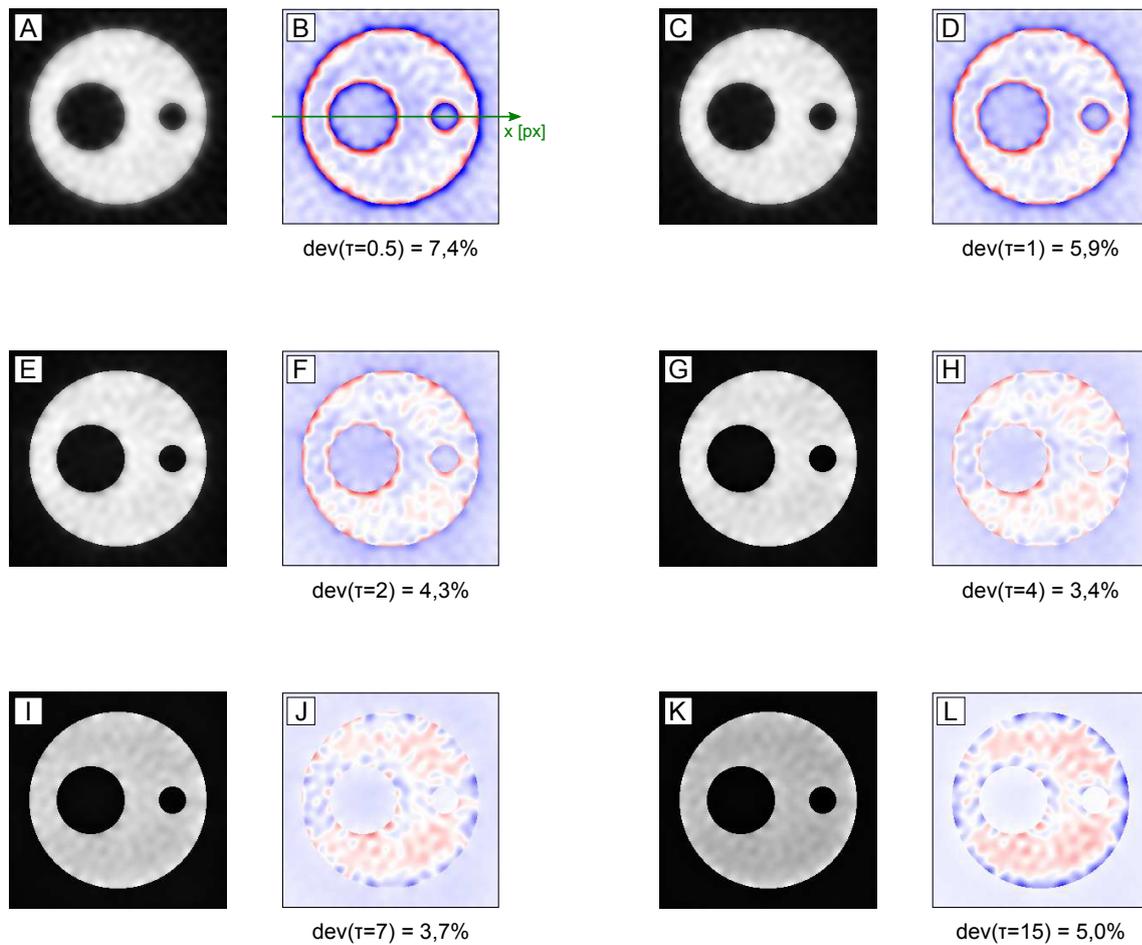


Abbildung 4.24: Iterative Rekonstruktionen (Graustufen) und deren Abweichungen zum simulierten Phantom (Farbskala) in Bezug auf den Wichtungsfaktor für die Nebenbedingung der Binärmaske bei 300 Iterationen. (A,B) Wichtungsfaktor $\tau = 0,5$, (C,D) $\tau = 1$, (E,F) $\tau = 2$, (G,H) $\tau = 4$, (I,J) $\tau = 7$, (K,L) $\tau = 15$. Während Rekonstruktionen mit Wichtungsfaktoren von $\tau \leq 1$ hauptsächlich Abweichungen an den Außenkanten der Binärmaske aufweisen, führen Rekonstruktionen von $\tau > 1$ zu Abweichungen innerhalb der Maske. Analog zu Abb. 4.23 sind die zentralen Profile der Abweichungen in einem Diagramm dargestellt.

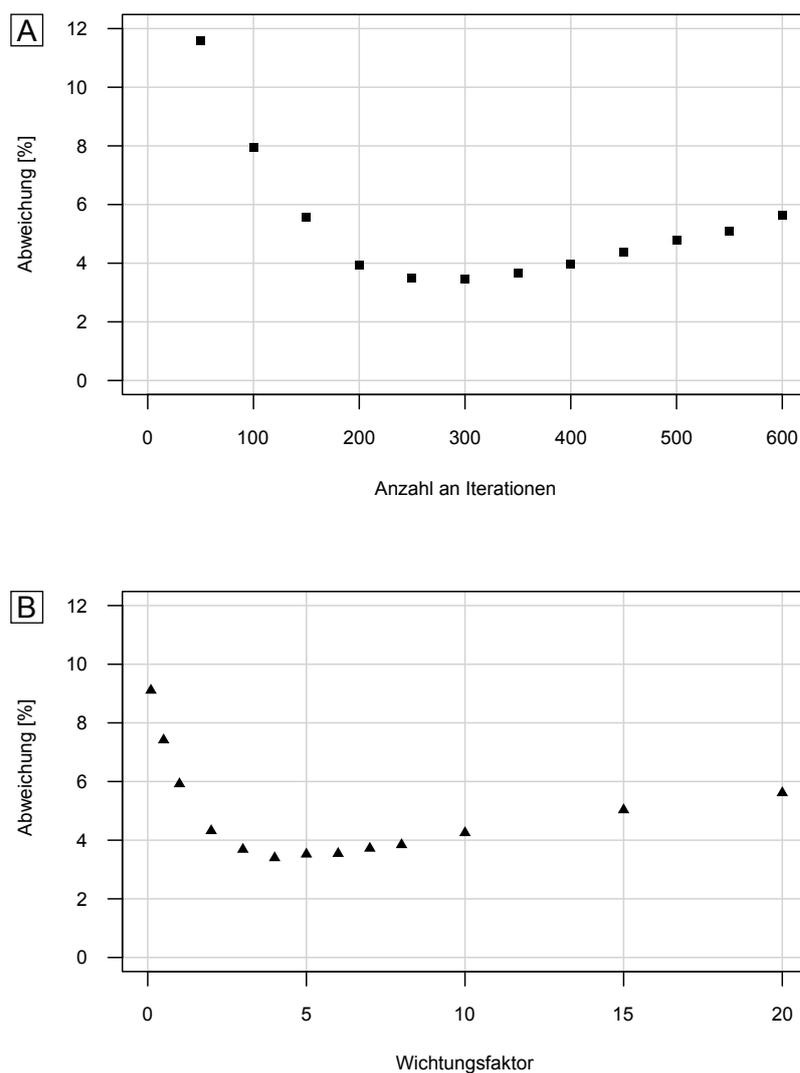


Abbildung 4.25: Abweichung der iterativen Rekonstruktion des analytischen Phantoms zur *Ground Truth* als Funktion von (A) der Anzahl an Iterationen (siehe Abb. 4.23) bei einem konstanten Wichtungsfaktor von $\tau = 4$ und (B) dem Wichtungsfaktor der Binärmaske (siehe Abb. 4.24) bei 300 Iterationen.

Die geringste Abweichung zur *Ground Truth* von 3,4% (siehe Abb. 4.23 F und 4.24 H) wurde für 300 Iterationen und einem Wichtungsfaktor von $\tau = 4$ für die Binärmaske erzielt. Beide Werte wurden für die *In-vivo*-Messungen übernommen und dienen als Kompromiss zwischen der Unterdrückung des Hintergrunds und verrauschten, rekonstruierten Bildern. Der iterative Rekonstruktionsprozess benötigt ca. zwei Stunden Rechenzeit auf einem Desktop-Computer (Intel Core i7-2600 CPU 3,4 GHz, 16 GB RAM Arbeitsspeicher).

4.5.2 Vergleich zwischen *Gridding*-Rekonstruktion und iterativer Rekonstruktion

Um ein höheres SNR zu erhalten, wurden die mit den DAPR-bSSFP-Sequenzen erzeugten Kontraste gemittelt (siehe Abb. 4.20) und vor dem Aufsummieren der Abtastpunkte auf die gleiche Phase im k -Raum-Zentrum korrigiert. Abb. 4.26 zeigt die Überlagerung dieser kumulierten ^{31}P - und ^1H -Bilder.

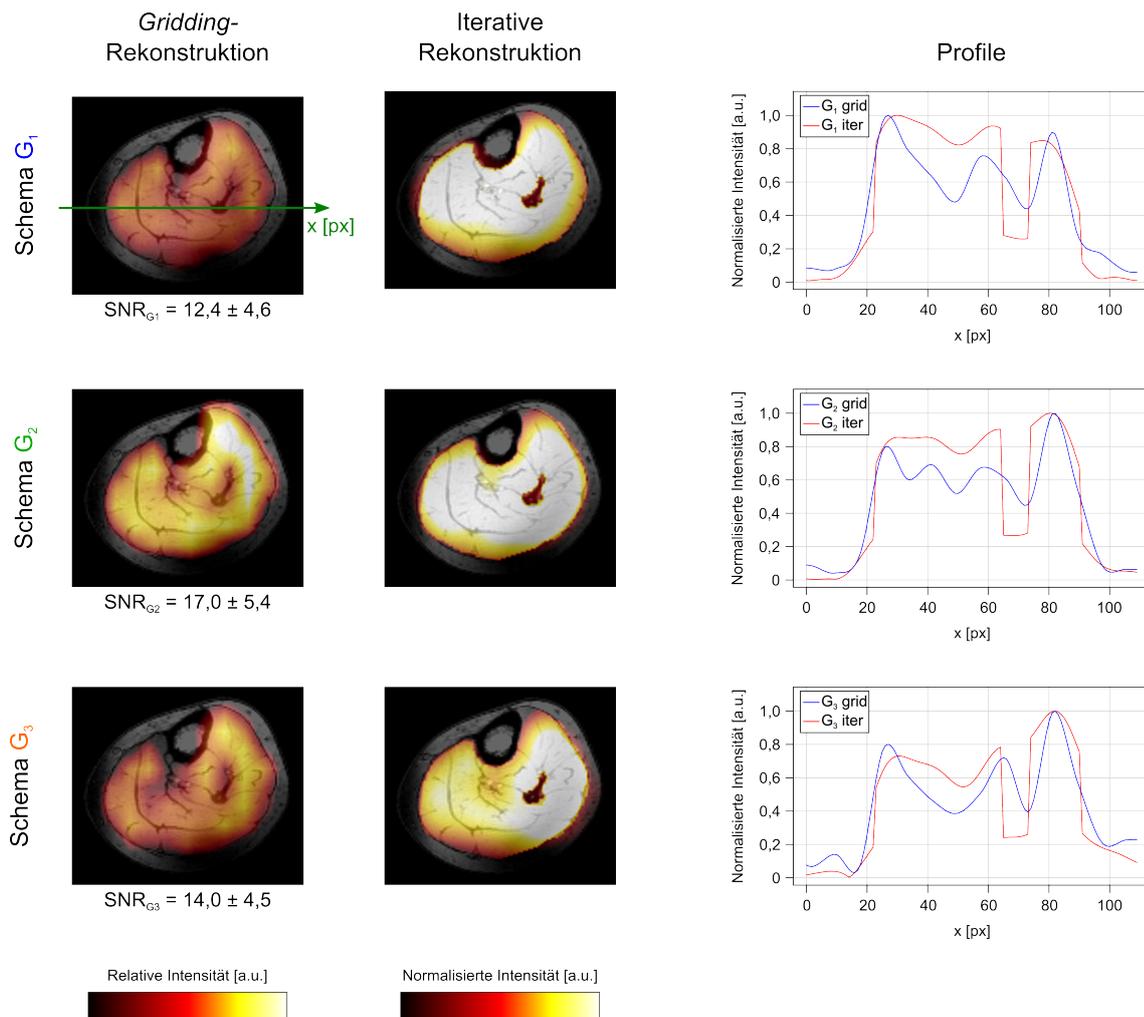


Abbildung 4.26: Überlagerung der kumulierten PCr-Aufnahmen (Farbskala) und der ^1H -Bilder (Graustufen) der Wade eines gesunden Probanden. Das höchste SNR wird mit Gradientenschema G_2 erreicht. Die mit dem *Gridding*-Algorithmus rekonstruierten Bilder zeigen, dass PCr hauptsächlich im Muskelgewebe zu finden ist und dass Lipide und Knochen nicht sichtbar sind. Aufgrund dieser Beobachtung wurden die Aufnahmen iterativ mit einer ^1H -MRT-Nebenbedingung rekonstruiert, was zu erhöhten Signalwerten, einem unterdrückten Hintergrund und schärferen Außenkanten führte. Dies ist insbesondere auf den Diagrammen mit den Profilverläufen zu erkennen. Die rekonstruierten Bilder sind in unterschiedlichen Farbskalen dargestellt, da das SNR nur bei der *Gridding*-Rekonstruktion angegeben werden kann. Für die iterativ rekonstruierten Bilder wurde deshalb die Farbskala auf die normalisierten Intensitäten angepasst, sodass eine komplette Sättigung verhindert wird.

Dabei enthalten die ^{31}P -Aufnahmen metabolische und die ^1H -Aufnahmen morphologische Informationen. Weiterhin zeigen die rekonstruierten Bilder, dass PCr hauptsächlich im Muskelgewebe auftritt und weder in Fettgeweben, noch im Schien- oder Wadenbein zu finden ist. Wird die iterative Rekonstruktion in Kombination mit der Binärmaske angewendet, tritt eine zusätzliche Verstärkung der Strukturen auf. Die SNR-Werte der mit dem *Gridding*-Algorithmus rekonstruierten Schemata G_2 und G_3 sind um die Faktoren 1,37 und 1,21 höher im Vergleich zu dem Standardschema G_1 . Die Profile demonstrieren, dass die iterativ rekonstruierten Bilder reduzierte Partialvolumeneffekte an den Kanten aufweisen.

4.5.3 Vergleich der iterativen Rekonstruktion anhand von ^{31}P -Messdaten der menschlichen Wade und des Kopfes

In Anlehnung an Abb. 4.21 ist der Arbeitsablauf der iterativen Rekonstruktion einer Kopfaufnahme eines gesunden Probanden in Abb. 4.27 dargestellt. In diesem Fall wurde für die ^{31}P -Aufnahmen ausschließlich die DAPR-bSSFP-Sequenz mit dem effizientesten Gradientenschema G_2 angewendet. Die zugehörigen Sequenzparameter sind in Tab. 4.10 zu finden, wobei die Aufnahmezeit auf 30 min und die isotrope Auflösung auf $(15\text{ mm})^3$ angepasst wurden.

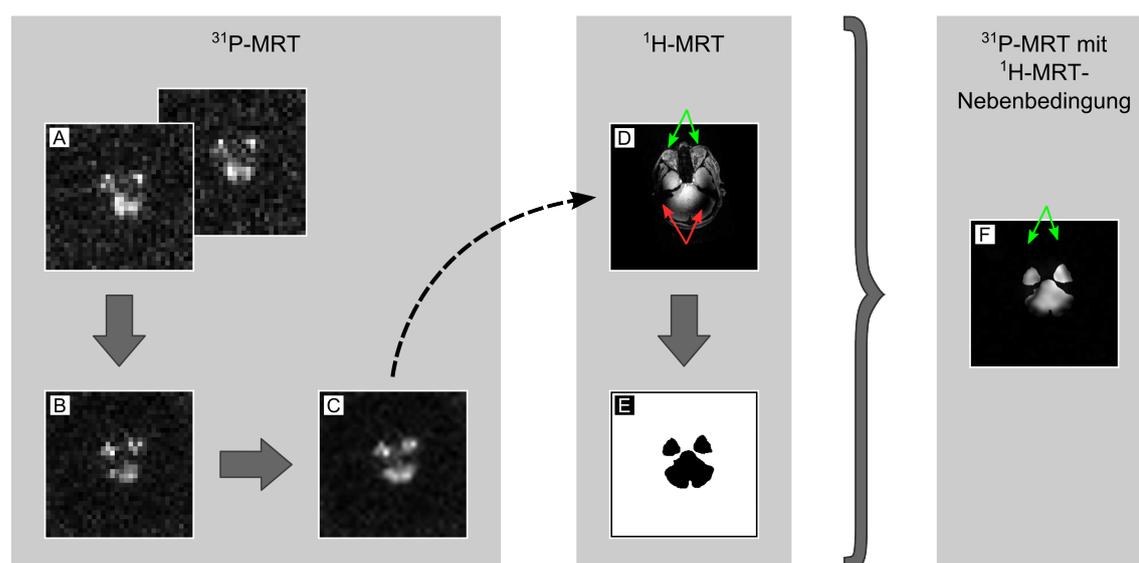


Abbildung 4.27: Konzeptioneller Arbeitsablauf für iterativ rekonstruierte ^{31}P -Bilder des menschlichen Kopfes eines gesunden Probanden (vgl. Abb. 4.21). In Teilabbildung D sind B_1 -Inhomogenitäten des ^1H -Kanals der Spule mit roten Pfeilen gekennzeichnet. Die Glaskörper, welche im PCr-Bild nicht wiedergegeben werden, sind mit grünen Pfeilen markiert [Rink et al., 2016].

Um den Vorteil der Kantenberücksichtigung durch die Binärmaske hervorzuheben, wurde eine transversale Schicht in Höhe der Augen gewählt. In Teilabbildung 4.27 D sind Auslöschungen an den Außenseiten des Kopfprofils zu erkennen (rote Pfeile). Diese sind auf B_1 -Inhomogenitäten des ^1H -Kanals der doppelresonanten 7 T-Spule zurückzuführen, die auf den ^{31}P -Kanal optimiert ist. Weiterhin ist anzumerken, dass die Glaskörper der Augen

kein messbares PCr-Signal aufweisen (grüne Pfeile), was auch bei anderen ^{31}P -Studien beobachtet wurde [Lu et al., 2013].

Die Überlagerung der Teilabbildungen 4.27 B, C und F mit dem morphologischen ^1H -Bild sind in Abb. 4.28 illustriert. Den Aufnahmen kann entnommen werden, dass eine gegenüber der Peripherie erhöhte PCr-Konzentration im Zentrum gemessen wurde. Besonders in der posterioren Region des Kleinhirns (blaue Pfeile) ist anders als erwartet bei den *gridding*-rekonstruierten Bildern (Abb. 4.28 A,B) kein ^{31}P -Signal zu erkennen, was mithilfe der iterativen Rekonstruktion (Abb. 4.28 C) korrigiert werden konnte.

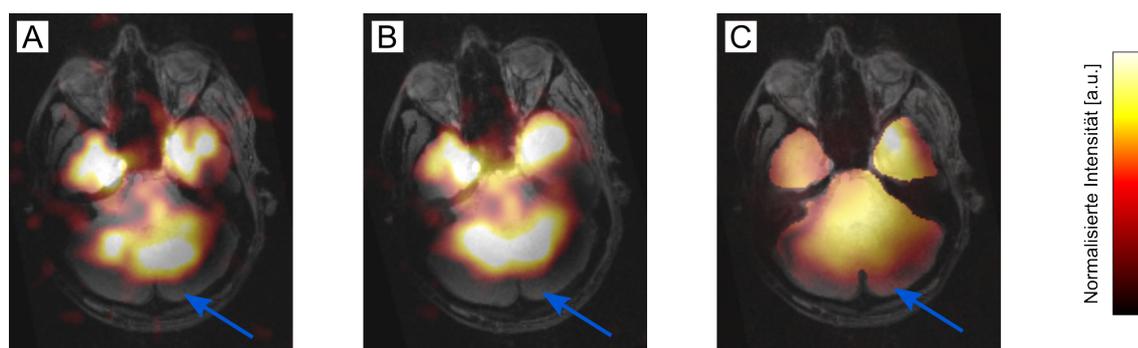


Abbildung 4.28: Überlagerung der kumulierten PCr-Aufnahmen (Farbskala) und der ^1H -Bilder (Graustufen) des Kopfes eines gesunden Probanden. (A) *Gridding*-rekonstruiertes PCr-Bild mit einer auf $(256 \text{ px})^2$ interpolierten Auflösung. (B) *Gridding*-rekonstruiertes PCr-Bild kombiniert mit einem *Hamming*-Filter. (C) Iterativ rekonstruiertes PCr-Bild. Die blauen Pfeile markieren eine Region des Kleinhirns, in der nur in dem iterativ rekonstruierten Bild ein PCr-Signal erkennbar ist [Rink et al., 2016].

Wie bei den ^{31}P -Aufnahmen der Wade, bei denen sich unterschiedliche Muskelgruppen nicht voneinander trennen lassen, erfolgt auch bei den Kopfaufnahmen lediglich eine Abgrenzung zwischen Gehirn und umliegendem Gewebe. Ein ^{31}P -Signal im Kopf zu detektieren ist gegenüber der Wade mit weiteren Herausforderungen verbunden. Dies liegt zum einen an den weitaus niedrigeren ^{31}P -Konzentrationen (vgl. Kap. 2.4.4) und zum anderen an der ausgeprägten *Baseline*. Die *Baseline* setzt sich hauptsächlich aus immobilen Phosphaten wie z. B. Phospholipiden zusammen und ist im menschlichen Kopf wesentlich ausgeprägter als in der Wade [Graaf, 2007]. Dadurch lässt sich die Separation der Metaboliten erschwert durchführen (vgl. Kap. 4.2). Ein Spektrum des menschlichen Kopfes eines gesunden Probanden ist in Abb. 4.29 dargestellt und die zugehörigen Parameter sind in Tab. 4.11 aufgelistet.

Tabelle 4.11: Sequenzparameter der FID-Sequenz bei Messungen am Kopf des Menschen.

TA	TR	nav	α	BW_{rec}	Vektorgröße
[s]	[ms]	[-]	[°]	[kHz]	[-]
65	250	260	20	10	2048

Im Vergleich zum ^{31}P -Spektrum der Wade (vgl. 4.15) wird deutlich, dass am Kopf mehr Resonanzen detektierbar sind. Allerdings weist die PCr-Resonanz auch im Kopf die höchste Signalintensität auf.

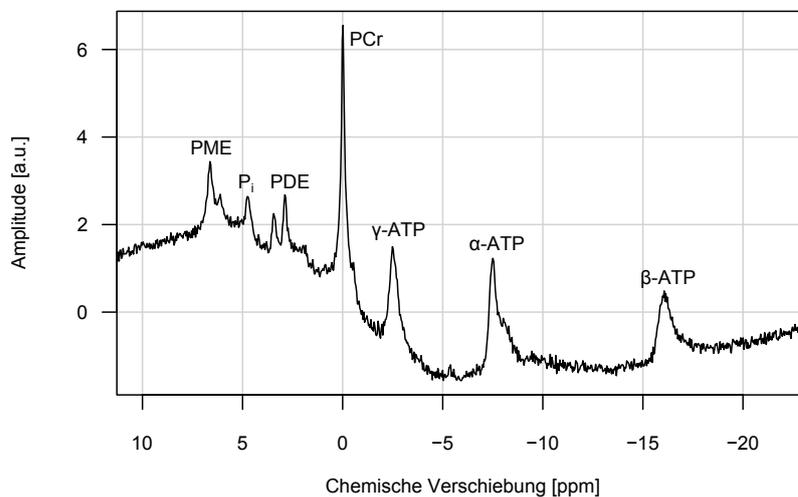


Abbildung 4.29: Unlokalisierendes ^{31}P -Spektrum des menschlichen Kopfes *in vivo* bei $B_0 = 7\text{ T}$, aufgenommen mit einer FID-Sequenz und den in Tab. 4.11 aufgeführten Parametern.

5 Diskussion

In diesem Kapitel wird zuerst auf die Wahl der Basismesstechnik für die ^{31}P -MRT eingegangen. Anschließend wird die spektrale Trennung von ^{31}P -Metaboliten und die Signalverstärkung durch den NOE für die unterschiedlichen Separationsverfahren erörtert. Nach der Diskussion zur Technik der Abtastung des k -Raums sowie einer Gegenüberstellung von Anwendungen der *Gridding*- und der iterativen Rekonstruktion, erfolgt abschließend eine Bewertung der ^{31}P -Konzentrationsabschätzung *in vivo* sowie ein kurzer Ausblick.

5.1 Wahl der Bildgebungssequenz bei der ^{31}P -MRT

Um ^{31}P -enthaltende Moleküle im menschlichen Körper mit hoher räumlicher und spektraler Auflösung messen zu können, stellt sich die Frage nach einer geeigneten MR-Grundsequenz. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das *In-vivo*-Signal von ^{31}P um vier Größenordnungen geringer ist als das der Gewebewasserprotonen [Friebolin, 2013]. Des Weiteren sollte eine Trennung der ^{31}P -Metaboliten in unterschiedlichen Bildern erfolgen, um Aussagen über den Energiestoffwechsel treffen zu können. Deshalb ist zunächst eine Abgrenzung zwischen Spektroskopie und Bildgebung sinnvoll.

Während die Spektroskopie spektrale Informationen bei Voxelgrößen $> (1,5\text{ cm})^3$ effektiver liefert, gewinnt die Bildgebung bei höheren Auflösungen in Bezug auf das SNR und die Messzeit an Bedeutung. Somit lässt sich mit der Bildgebung eine quantitative Konzentrationsbestimmung *in vivo* effizienter durchführen. Dynamische Studien hingegen sind aufgrund der geringen *In-vivo*-Sensitivität von ^{31}P bisher der Spektroskopie vorbehalten. Wegen der unterschiedlichen Auslesetechniken erweisen sich Vergleiche jedoch als schwierig. Bereits die Auflösung in beiden Verfahren anzupassen, erfordert entweder lange Messzeiten für die Spektroskopie oder inakzeptabel große Voxel für die Bildgebung. Ein weiterer Aspekt ist die Auslese des Spektrums. Bei Spektroskopiesequenzen wird das gesamte Spektrum aufgenommen. Bei der Bildgebung müssen zunächst Methoden zur selektiven Anregung von Meta-Resonanzen der Metaboliten implementiert werden, da bei herkömmlichen Fragestellungen eine ^{31}P -Dichtewichtung nicht ausreichend ist (siehe Kap. 5.2). Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit bei der Wahl der MR-Sequenz der Fokus auf das Erreichen des maximal möglichen SNR pro Zeit gelegt.

Weiterhin sind Vergleiche zwischen unterschiedlichen Auslesetechniken des k -Raums kompliziert, weil nicht nur die nominelle Auflösung mit der PSF gewichtet werden muss, sondern auch unterschiedliche Kontraste erzeugt werden. Die Anwendung von Radialsequenzen ermöglicht Messungen mit kurzen Echozeiten. Allerdings wird dabei das k -Raum-Zentrum stärker abgetastet [Nagel et al., 2009b]. Mit Spiralsequenzen lassen sich kürzere Gesamt-messzeiten realisieren, da der k -Raum durch wenige Trajektorien ausgelesen wird. Wegen der variablen Gradientenstärken spielt bei dieser Methode die technische Realisierbarkeit

eine entscheidende Rolle [Boada et al., 1997; Qian und Boada, 2007].

Die Aufnahme von Spektren erfolgte in dieser Arbeit mittels einer FID-Sequenz. Um räumlich aufgelöste spektroskopische Informationen zu gewinnen, wurden vorhandene CSI- und EPSI-Sequenzen angewendet. Die CSI-Sequenz kann als *Goldstandard* für die MR-spektroskopische Bildgebung angesehen werden, liefert jedoch bei einem Sequenzvergleich nur ein Drittel des SNR der EPSI-Sequenz mit effizienter k -Raum-Gewichtung (vgl. Tab. 4.1). Dies macht EPSI-Aufnahmen interessant für multiparametrische 3D-Bildgebung, um z. B. bei ^{31}P -Messungen den Energiestoffwechsel durch Reaktionsraten der ATP-Ase oder Kreatin-Kinase beschreiben zu können. Zusätzlich ist die EPSI-Sequenz gut geeignet für die pH-Bildgebung [Korzowski, 2015].

Die Bildgebung und insbesondere die bSSFP-Sequenz profitiert von der effizienten Nutzung der Magnetisierung. Spektrale Informationen müssen allerdings über zusätzliche Techniken wie vorausgehende Präparationen gewonnen werden. In dieser Arbeit wurde dies entweder durch selektive Anregung einzelner Resonanzen mittels FreqSel (vgl. Kap. 4.2.1) oder durch Analyse der Phaseninformation mehrerer Aufnahmen mittels MP-Dixon (vgl. Kap. 4.2.2) erreicht. Im Gegensatz zu den Basissequenzen der Bildgebung, FLASH und TSE, erweist sich die bSSFP-Sequenz als besonders SNR-effizient, da die Echopfade wegen der symmetrischen Gradienten im Phasendiagramm zusammenlaufen. Dadurch addieren sich die FID-Signale, Echo-Signale und Signale der stimulierten Echos. Wie in Kap. 4.1.1 gezeigt, ist das erreichbare SNR der bSSFP-Sequenz in Phantomstudien um 41 % höher als das der gewichteten EPSI-Sequenz. Dies erfolgt jedoch auf Kosten der Bildhomogenität: Es entstehen Bandartefakte, die jedoch durch die Wahl von kurzen Repetitionszeiten oder der Anwendung des CISS-Verfahrens unterdrückt werden können.

Verschiedene andere Strategien, um die Limitationen aufgrund des niedrigen SNR und der Breite der chemischen Verschiebung zu minimieren, sind in der Literatur zu finden. In den meisten dieser Ansätze werden TSE-Sequenzen in Kombination mit FreqSel-Pulsen angewendet. Eine der Pionierarbeiten auf dem Gebiet der klinischen ^{31}P -MRT wurde bereits vor zwei Jahrzehnten durchgeführt [Ernst et al., 1993]. Die Studie konzentriert sich auf die Realisierbarkeit von PCr-Bildern des menschlichen Oberschenkels und des Gehirns unter Anwendung von FreqSel bei gesunden Probanden wie auch bei Diabetes- und Tumorpatienten. Andere ^{31}P -MRT-Studien zeigen die Detektion von PCr und P_i im menschlichen Unterarm [Greenman et al., 2011] sowie PCr und γ -ATP im menschlichen Gehirn [Lu et al., 2013] mit verschachtelten Anregungen. ^{31}P -MR-Bilder mit einer räumlichen Auflösung von $4,6 \times 4,6 \times 25 \frac{\text{mm}^3}{\text{vx}}$ wurden in einer weiteren Studie über quantitative PCr-Bildgebung der menschlichen Wade durchgeführt [Parasoglou et al., 2013a]. Hierfür wurde eine frequenzselektive 3D-TSE-Sequenz [Parasoglou et al., 2013b] angewendet, die zu einem SNR-Gewinn von 2,7 beim Vergleich der Resultate von $B_0 = 3 \text{ T}$ zu 7 T führte. Ein anderer Ansatz zur Bildgebung von Metaboliten, die durch die chemische Verschiebung in einem begrenzten Frequenzbereich getrennt sind, benutzt eine multi-Echo bSSFP-Sequenz [Leupold et al., 2006b]. Die Generierung von mehreren Kontrasten in einer einzelnen Aufnahme erlaubt die Separation von verschiedenen Metaboliten nach der Bearbeitung mit MP-Dixon. Metabolische Bildgebung mit einer hohen zeitlichen Auflösung für dynamische ^{31}P -MRT-Studien wurde mithilfe einer FLASH-Sequenz mit multi-FreqSel *Shinnar-Le-Roux*-Pulsen erreicht [Steinseifer et al., 2013].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Wahl der Bildgebungssequenz von der Fragestellung abhängt und dass keine Universallösung existiert. Bei einer angestrebten Verringerung der Gesamtmesszeit oder bei der Erhöhung des SNR muss abgewogen werden, zu welchen Prämissen die Bildgebungssequenz verändert wird. Im Allgemeinen führt dies zu einem höheren SAR-Wert oder zu einer geringeren Robustheit gegenüber Artefakten. Dies wird insbesondere durch die Verwendung von Ultra-Hochfeld-Tomographen weiter verstärkt. Höhere Magnetfeldstärken von $B_0 > 3\text{ T}$ sind für die ^{31}P -Bildgebung allerdings essentiell.

5.2 Spektrale Separation von ^{31}P -Metaboliten

In dieser Arbeit wurden die beiden Verfahren MP-Dixon und FreqSel für die Separation von Metaboliten in der ^{31}P -MRT untersucht. Bei der Wahl der Methode ist zu unterscheiden, ob für die anstehende Untersuchung das SNR oder die Anzahl an unterscheidbaren Metaboliten von höherer Bedeutung ist (siehe Abb. 4.14). Einerseits ermöglicht FreqSel das Signal eines einzelnen Metaboliten zu extrahieren, wenn der Anregungspuls eine geeignete FWHM aufweist. Andererseits führt MP-Dixon zu höheren absoluten SNR-Werten, benötigt jedoch die Aufnahme mehrerer Kontraste bei unterschiedlichen Echozeiten, abhängig von der Anzahl der angeregten Metaboliten. Deshalb ist es sinnvoll, FreqSel mit NOE-Verstärkung anzuwenden, wenn nur ein Metabolit von Interesse ist.

Für die Unterscheidung von verschiedenen Metaboliten ist MP-Dixon aufgrund des höheren SNR zu bevorzugen. MP-Dixon wurde allerdings wegen SAR-Einschränkungen durch kürzere Repetitionszeiten nicht mit NOE-Verstärkung durchgeführt. Während MP-Dixon in 2D und 3D angewendet werden kann, ist FreqSel auf 3D-Aufnahmen beschränkt. Die Anregung einer einzelnen Resonanz ist mit FreqSel in 2D nicht möglich, da der Schichtselektionsgradient eine Frequenzverbreiterung über das Objekt mit sich bringt. Wenn ein schmales Frequenzband angeregt wird, verlängert sich der RF-Puls und damit die Repetitionszeit sowie die Echozeit. Eine weitere Besonderheit von MP-Dixon ist eine intrinsische Mittelung des Signals. Dennoch muss die Separation für den gesamten angeregten Frequenzbereich berechnet werden. Darüber hinaus kann bei MP-Dixon die räumliche Auflösung nicht für jeden Metaboliten getrennt verändert werden. Eine Einschränkung bei der Separation von P_i unter Anwendung von FreqSel ist die relativ große Bandbreite von 5 ppm des Anregungspulses, um eine kurze Repetitionszeit zu erlauben. Dadurch wird nicht nur P_i in den Aufnahmen gemessen, sondern auch die PDE-Resonanzen, welche nur eine geringe chemische Verschiebung von 1,7 ppm gegenüber P_i aufweisen. Dennoch werden die PDE-Resonanzen bei den Untersuchungen der Wadenmuskulatur des Menschen nicht berücksichtigt, da ihre Intensitäten im Spektrum und damit das SNR sehr gering sind (vgl. Abb. 4.15).

Die Anwendung der bSSFP-Sequenz in Kombination mit MP-Dixon ist aufgrund der alternierenden Signalstärken der off-resonanten Metaboliten (vgl. Abb. 4.8) nur bedingt geeignet. Im Vergleich zu anderen Basissequenzen ist das hohe SNR primär auf den resonanten Metaboliten bezogen. Die Nutzsignale der off-resonanten Metaboliten sind jedoch stark von den gewählten Sequenzparametern abhängig und müssen für jede Anwendung separat betrachtet werden. Für die Separation der Modell-Lösungen mit MP-Dixon wurde

keine Simulation (basierend auf Abb. 4.8) erstellt, weil die Relaxationszeiten nicht bekannt waren. Dadurch konnte keine Repetitionszeit bestimmt werden, bei der alle off-resonanten Metaboliten messbar sind. Aus diesem Grund erfolgte die Erweiterung mit dem CISS-Verfahren (vgl. Abb. 4.9).

Auch die Anwendung von monopolen und bipolaren Auslesegradienten wurde für MP-Dixon in Betracht gezogen [Leupold et al., 2006a]. Der Vorteil ist eine kürzere Aufnahmezeit, weil die implementierten Kontraste bei diesen Auslesegradienten verschachtelt sind. Im Vergleich zu der angewendeten Sequenz muss allerdings aufgrund längerer Echozeiten von verzerrten Bildern ausgegangen werden. Weitere Nachteile sind das geringere SNR sowie Bandartefakte durch eine verlängerte Repetitionszeit gegenüber den Aufnahmen mit einer einzelnen Auslese. Bipolare Auslesegradienten führen zu alternierenden räumlichen chemischen Verschiebungen und sind damit unzureichend für die Separation der Metaboliten. Der Effekt kann jedoch durch die Wahl einer hohen Bandbreite gering gehalten werden. Diese Art von räumlichen Verschiebungen wird z. B. in Abb. 4.7 in vertikaler Richtung (Frequenzkodierichtung) deutlich. Hier liegt zwischen den Metaboliten P_i und γ -ATP eine chemische Verschiebung von 14 ppm vor. Dies entspricht für ^{31}P ($f_{\text{Larmor}} = 17,2 \frac{\text{MHz}}{\text{T}}$) bei einer Feldstärke von $B_0 = 7\text{T}$ und einer Bandbreite von $1 \frac{\text{kHz}}{\text{px}}$ einer räumlichen Verschiebung von 1,7 px. Die angesprochene Aufnahme weist eine planare Auflösung von $(7,5\text{ mm})^2$ auf, sodass sich die räumliche Verschiebung auf 1,3 cm beläuft. Eine Umsetzung der Korrektur kann mithilfe des Verschiebungstheorems für Fourier-Transformationen berechnet werden:

$$M_x(y - a) = \mathcal{F} \left[\mathcal{F}^{-1}(M_x) \cdot e^{2\pi i \frac{ay}{N}} \right] . \quad (5.1)$$

Dabei beschreibt a die räumliche Verschiebung in Einheiten von Pixeln und N die Gesamtanzahl an vertikalen Pixeln im Bild. Eine Korrektur der Verschiebungen kann nur erfolgen, wenn die Metaboliten vorher bereits getrennt wurden, was bei bipolaren Gradienten nicht möglich ist.

Des Weiteren wurden in dieser Arbeit sowohl monobasisches P_{im} (z. B. in Modell-Lösung #3 oder im Universalphantom) wie auch dibasisches P_{id} (z. B. in Modell-Lösung #1 und im Siemensstern-Phantom) verwendet. Aufgrund der verschiedenen pH-Werte und somit unterschiedlichen Abschirmung der Moleküle vom äußeren Magnetfeld ergibt sich eine chemische Verschiebung zwischen diesen Resonanzen von 2,6 ppm. Infolgedessen fällt die Resonanz der dibasischen P_{id} -Lösung mit der Resonanz der PC-Lösung annähernd zusammen. Aus diesem Grund erfolgten die Versuchsreihen zur spektralen Separation der ^{31}P -Metaboliten ausschließlich mit monobasischem P_{im} . Die Auflösungs- und SNR-Bestimmungen (Kap. 4.1) wurden lediglich mithilfe eines Metaboliten durchgeführt und sind deshalb unabhängig von den Separationstechniken.

5.3 ^{31}P -Signalverstärkung mittels NOE

Die Signalverstärkung mittels NOE-Pulsen ist eine geeignete Möglichkeit, das SNR bei unveränderter Messzeit weiter zu erhöhen. Der theoretisch maximal mögliche NOE-Verstärkungsfaktor für ein $[^1\text{H}]\text{-}^{31}\text{P}$ -Zweispinsystem wird in der Literatur mit 2,2 angegeben und ist damit mindestens 40 % höher als die in dieser Arbeit experimentell ermittelten Werte (siehe Tab. 4.9). Zusätzlich sind die für eine Magnetfeldstärke von $B_0 = 3\text{ T}$ bestimmten NOE-Faktoren höher als die für 7 T. Dies ist in den Eigenschaften der ^{31}P -Metaboliten begründet. Zumeist dominieren intermolekulare Dipol-Dipol-Kopplungen die Relaxation. Eine Verringerung der NOE-Verstärkung bei höheren Magnetfeldstärken entsteht infolge einer erhöhten Anisotropie der chemischen Verschiebung (CSA, engl. *chemical shift anisotropy*) der ^{31}P -Moleküle. Dieser Effekt steigt bei höheren Magnetfeldstärken quadratisch an. Aufgrund der Anisotropie erfahren die Moleküle eine Veränderung des lokalen Feldes, was wiederum ihre Relaxation stimuliert [Neuhaus, 2000]. Verglichen mit den *In-vivo*-Messungen führten Phantomstudien in dieser Arbeit zu ähnlichen NOE-Verstärkungsfaktoren. Die hohen Standardfehler sind auffällig in Bezug auf die *In-vivo*-Messungen und sind eine Konsequenz der niedrigen räumlichen Auflösung sowie der Partialvolumeneffekte. Weitere Einschränkungen können aufgrund von räumlich invarianten Relaxationsraten oder durch Mittelung mehrerer Muskelgewebe entstehen.

Bei der Diskussion über die Bildgebungssequenz müssen noch weitere Effekte angesprochen werden. Hierzu zählt die segmentierte NOE-Magnetisierungspräparation. Sie führt zu einer reduzierten ^1H -Sättigung und somit zu einer leicht geringeren NOE-Verstärkung im Vergleich zu NOE-Pulsen, die direkt vor jedem ^{31}P -Anregungspuls eingestrahlt werden. Das Ziel dieser Arbeit war es jedoch, ein möglichst hohes ^{31}P -Signal zu erzielen und nicht ein vollständig gesättigtes ^1H -Spinsystem zu untersuchen. Dies erschwert wiederum den Vergleich zu anderen MRS-Studien, in denen die NOE-Verstärkung im Mittelpunkt steht [Brown et al., 1995; Lei et al., 2003; Lagemaat et al., 2015].

Neben der SAR-Reduzierung ist die erhaltene Symmetrie der bSSFP-Sequenz ein weiterer Vorteil der Magnetisierungspräparation. Die bSSFP-Bedingungen wären auch erhalten, wenn die NOE-Pulse symmetrisch um die Anregungspulse verteilt lägen. Als Konsequenz würde sich eine Erhöhung der SAR ergeben, obwohl die Repetitionszeit verlängert wäre, was wiederum zu verstärkten Bandartefakten führt. Ein weiterer Aspekt, der die Symmetrie der bSSFP-Sequenz betrifft, entsteht durch Inhomogenitäten des Signals bei der Anwendung von MP-Dixon. Der Kontrast mit der intermediären Echozeit führt zum höchsten hier erreichbaren Nutzsignal, da die Symmetriebedingung der bSSFP-Sequenz, gegeben durch $TE = \frac{TR}{2}$, nur exakt für diesen Kontrast erfüllt ist. Je länger ΔTE gewählt wird, desto schlechter ist die Symmetriebedingung für periphere Kontraste erfüllt, was ein reduziertes Signal für MP-Dixon impliziert.

Die Implementierung von NOE-Pulsen wurde auch an einer FLASH-Sequenz untersucht, da diese stabiler gegen Artefakte ist und keine Puls- und Gradientensymmetrie wie die bSSFP-Sequenz erfordert. Es stellte sich heraus, dass eine höhere Anzahl an NOE-Pulsen einen vernachlässigbaren Einfluss auf das SNR hat und die zur Verfügung stehende Messzeit besser in Mittelungen investiert werden sollte.

5.4 Abtastung des k -Raums und Rekonstruktionsmöglichkeiten

In dieser Arbeit wurden nicht nur Sequenzen untersucht, die den k -Raum kartesisch abtasten, sondern insbesondere auch 3D radial abgetastete bSSFP-Sequenzen mit Dichteanpassung. Für diese Art von Sequenzen wurden verschiedene Abtastmuster für die direkte ^{31}P -MRT miteinander verglichen (vgl. Kap. 4.4). Radial abgetastete Sequenzen wurden bereits für MRT-Verfahren anderer X-Kerne neben ^{31}P angewendet. Besonders Isotope mit einem Kernspin von $I > \frac{1}{2}$ erfordern Sequenzen mit kurzen Echozeiten aufgrund schnellerer Relaxation [Konstandin und Nagel, 2013a]. Ähnliche Ansätze zur Untersuchung der Dichteanpassung für die ^1H -MRT [Johnson et al., 2013] oder ^{19}F -MRT mit einer bSSFP-Sequenz [Goette et al., 2015] führten bereits zu vielversprechenden Resultaten. Obwohl ^{31}P -Metaboliten längere Relaxationszeiten aufweisen, kann eine radiale Aufnahmetechnik in Kombination mit einer iterativen Rekonstruktion von Vorteil sein. Darüber hinaus ist die Repetitionszeit radialer Aufnahmen leicht reduziert, weil Rephasierungsgradienten nicht benötigt werden.

Abb. 4.20 zeigt die individuellen Kontraste der *gridding*-rekonstruierten Bilder der Radialsequenzen sowie die zugehörigen SNR-Werte. Eine Mittelung der Kontraste wurde wegen relativ langen PCr-Relaxationszeiten (vgl. Tab. 2.2) in Betracht gezogen. Die resultierenden Bilder sind in der ersten Spalte von Abb. 4.26 in Farbstufen dargestellt. Abb. 4.20 zeigt auch, dass das SNR der Auslese $G_1 \text{RO}_1$ geringer ist als das der Auslese $G_2 \text{RO}_1$, obwohl mehr Mittelungen durchgeführt wurden. Dies geschieht aufgrund der zeitlichen Asymmetrie der Gradientenschemata, was in einen geringeren dynamischen Gleichgewichtszustand resultiert, obwohl das nullte Gradientenmoment in beiden Fällen egalisiert ist. Wenn die Repetitionszeit von Gradientenschema G_1 auf die gleiche Repetitionszeit wie bei G_2 verlängert wird, führt dies in beiden Fällen zu einem ähnlichen SNR-Wert für den ersten Kontrast. Das Gradientenschema G_1 sollte die bevorzugte Methode für Aufnahmen mit kurzen Echozeiten sein, während Schema G_3 für Sequenzen, bei denen lange Repetitionszeiten benötigt werden, von Vorteil sein kann. Bei den hier betrachteten Untersuchungen der ^{31}P -MRT erweist sich das Gradientenschema G_2 als beste Wahl, weil bei diesem Schema das höchste SNR pro Messzeit erzielt wird.

Aufgrund der geringen erreichbaren Auflösung wird die ^{31}P -MRT stark von Partialvolumeneffekten beeinflusst. Um diese Effekte untersuchen zu können, wurden Simulationen durchgeführt, mit denen es möglich ist, unterschiedlich rekonstruierte Bilder mit einer *Ground Truth* zu vergleichen. Abb. 4.22 illustriert, dass iterativ rekonstruierte Bilder unter der Nutzung von hochaufgelöstem ^1H -Vorwissen näher an der realen ^{31}P -Verteilung liegen als Bilder, die mit dem *Gridding*-Prozess rekonstruiert wurden. Mit dem iterativen Verfahren werden eine gleichmäßigere Homogenität und weniger Rauschen erreicht, da Partialvolumeneffekte an den Gewebegrenzen korrigiert werden. Wenn die ^{31}P -Konzentration im menschlichen Wadenmuskel als homogen angenommen wird, vermindern Partialvolumeneffekte hauptsächlich die Bildqualität an den Außenkanten. Die Annahme resultiert aus biologischen Überlegungen, welche Stoffwechselforgänge hauptsächlich im Muskelgewebe beschreiben. Trotz der geringen Auflösung ist es möglich, Außenkanten zu betonen, was durch niedrigere Abweichungen demonstriert wird (siehe Abb. 4.22 H-K). Typischerweise sollten iterative Rekonstruktionen ohne zufälliges Rauschen geringere Abweichungen aufweisen. Wegen der angewendeten Rekonstruktionsparameter, die für die verrauschten Daten

optimiert wurden (siehe Abb. 4.23 und 4.24), ist die Abweichung der iterativ rekonstruierten Bilder mit Rauschen jedoch niedriger ($\text{dev}_{\text{it,noise}} < \text{dev}_{\text{it}}$, siehe Abb. 4.22 J,K).

Die Qualität der iterativen Rekonstruktion ist abhängig von der Anzahl an durchgeführten Iterationen (siehe Abb. 4.23) und auch von der Wahl des Wichtungsfaktors für die Binärmaske (siehe Abb. 4.24). Die Diagramme beider Abbildungen zeigen, dass eine quantitative Vorhersage der Resultate der iterativen Rekonstruktion stark von den zu messenden Strukturen abhängt. Deshalb ist es kaum möglich, allgemein gültige Rekonstruktionsparameter zu finden, die für alle Messungen optimal sind. Das simulierte Phantom bei dieser Untersuchung soll den menschlichen Wadenmuskel repräsentieren. Die zugehörigen Rekonstruktionen wurden mit den gleichen Parametern durchgeführt wie die *In-vivo*-Messungen. Allerdings führt bei der Anwendung einer Binärmaske mit kleineren Strukturen ein höherer Wichtungsfaktor zu besseren Ergebnissen, weil Korrekturen der Partialvolumeneffekte an den Außenkanten mehr betont sind.

Die Resultate von Abb. 4.23 sind überraschend, da erwartet wurde, dass die Qualität der Rekonstruktionen mit einer höheren Anzahl an Iterationen verbessert werden kann. Aber aufgrund eines hohen Unterabtastungsfaktors der Ursprungsdaten stehen dem Algorithmus viele Freiheitsgrade im Rekonstruktionsprozess zur Verfügung. Bei den hier vorliegenden Messungen nimmt der Unterabtastungsfaktor

$$U = \frac{4\pi}{N_{\text{proj}}} \left(\frac{N_{\text{px}}}{2} \right)^2 \quad (5.2)$$

bei einer isotropen Matrixgröße von $N_{\text{px}} = 32$ und einer Anzahl an Projektionen von $N_{\text{proj}} = 1000$ einen Wert von $U \approx 3,2$ an (vgl. Gl. 3.13). Daher kann sich die Abweichung auch für eine höhere Anzahl an Iterationen vergrößern, obwohl die Zielfunktion und die Datenkonsistenz verbessert werden. Ähnliche Sachverhalte wurden in Block et al. [2007] festgestellt. Allerdings ist zu beachten, dass der iterative Algorithmus nicht in Bezug auf die geringste Abweichung zur *Ground Truth* nach einer bestimmten Anzahl an Iterationen konvergiert, sondern eine Minimierung der Zielfunktion ausführt. Um ein konstantes Abbruchkriterium zu realisieren, wäre es sinnvoll, eine zusätzliche Regularisierung in die iterative Rekonstruktion mit einfließen zu lassen. Die zusätzliche Regularisierung könnte auf Basis einer totalen Variation [Rudin et al., 1992] erfolgen, bei der die Signalunterschiede benachbarter Voxel minimiert werden. Dabei wird ein homogenes Bild angenommen, was bei einer höheren Anzahl an Iterationen dem Rauschen innerhalb der Maske vorbeugen könnte. Dieser Ansatz nutzt die *sparse* Aufnahme von MR-Bildern und benötigt kein Vorwissen morphologischer Daten.

Des Weiteren wurde die Leistungsfähigkeit einer iterativen Rekonstruktion mit einer ^1H -MRT-Nebenbedingung für die ^{31}P -MRT *in vivo* demonstriert. Für die Wade des Menschen sind die Rekonstruktionen in der zweiten Spalte der Abb. 4.26 und für das Gehirn des Menschen in Abb. 4.28 C zu finden. Diese Art von iterativer Rekonstruktion wurde bereits für die signalreichere ^{23}Na -Bildgebung angewendet [Gnahm et al., 2014b] und ist vielversprechend in Fällen, bei denen die Position des X-Kern-Vorkommens abgegrenzt werden kann. In pathologischen Fällen, wie z. B. bei der Infiltration eines Knochens durch einen Tumor, kann jedoch das Einbeziehen von ^1H -Vorwissen mithilfe einer Trägerregion die ursprünglich

gewonnene ^{31}P -Information reduzieren. Somit ist die in diesem Fall manuelle Segmentierung des ^{31}P -Referenzbildes vor der Rekonstruktion entscheidend, um systematischen Fehlern vorzubeugen.

5.5 Abschätzung von ^{31}P -Konzentrationen *in vivo*

Eine wichtige Anwendung der ^{31}P -MRT ist die Darstellung von *In-vivo*-Aufnahmen in Kombination mit einer ^{31}P -Konzentrationsbestimmung, sodass Konzentrationsunterschiede zwischen Geweben direkt aus einem ^{31}P -Bild ersichtlich sind. Eine Abschätzung der PCr-Konzentration im menschlichen Wadenmuskel (siehe Abb. 4.18), die mit FreqSel und NOE-Verstärkung bei 7 T erfolgte, führte zu einer homogenen Metabolitenverteilung mit einer gemittelten Konzentration von (33 ± 8) mM. Dies ist mit der Literatur konform und verdeutlicht, dass NOE-Pulse mit den vorliegenden Modell-Lösungen als Referenz für eine Konzentrationsabschätzung angewendet werden können. In Kemp et al. [2007] wurde unter Anwendung von MRS eine mittlere PCr-Konzentration von (34 ± 1) mM bestimmt.

Die Abschätzung von *In-vivo*-Konzentrationen anderer ^{31}P -Metaboliten neben PCr ist schwierig. Das liegt einerseits an einem geringeren SNR der Metaboliten und andererseits an den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der ^{31}P -Resonanzen im Spektrum der Modell-Lösungen (vgl. Abb. 4.10) im Vergleich zu dem *In-vivo*-Spektrum (vgl. Abb. 4.15). Im Spektrum der Modell-Lösungen, die als externe Referenzen dienen, sind die pH-Werte der P_i -, PC- sowie der ATP-Lösung niedriger als im *In-vivo*-Spektrum. Die Lösungen wurden auf der Basis von destilliertem Wasser angefertigt. Bei PCr hat der vorliegende pH-Unterschied nur wenig Einfluss auf die Resonanzfrequenz, was mittels MRS überprüft wurde (vgl. Abschnitt 4.3.4) und somit bei der PCr-Konzentrationsbestimmung vernachlässigt werden kann. Die Abweichung der chemischen Verschiebung der ATP-Modell-Lösung ist zusätzlich auf das Fehlen von Magnesium im Vergleich zum Muskelgewebe *in vivo* zurückzuführen. Im Muskelgewebe sind 70 % der ATP-Moleküle an Magnesium-Ionen (Mg^{++}) angelagert [Graaf, 2007].

Bei den systematischen Limitationen der Konzentrationsabschätzung ist neben den unterschiedlichen pH-Werten und Relaxationszeiten auch die Temperatur mit einzubeziehen. Konzentrationsabschätzungen für das menschliche Gehirn erfolgten wegen des zu geringen SNR nicht in dieser Arbeit, da selbst die Konzentration des am häufigsten zu findenden ^{31}P -Metaboliten (PCr) um eine Größenordnung geringer ist als in der Wade (vgl. Kap. 2.4). Die am wenigsten fehlerbehaftete Konzentrationsbestimmung bei ^{31}P -Messungen *in vivo* lässt sich mit ATP durchführen. Dies ist der Fall, weil bei Belastungsänderungen der Muskulatur Regulationsmechanismen in der Zelle die ATP-Konzentration sofort nachregeln und damit annähernd konstant halten. Nach Kemp et al. [2007] beträgt die ATP-Konzentration in der Wade des Menschen $(8,1 \pm 0,2)$ mM. Da externe Referenzlösungen, wie sie z. B. bei der Untersuchung von ^{23}Na verwendet werden, aufgrund von fehlenden Enzymen in den ^{31}P -Modell-Lösungen nur bedingt die Konzentrationen im Körper repräsentieren, kann ATP durch die ständige Nachregulierung auch als interne Referenz genutzt werden [Berg et al., 2011].

Bei der Bewertung der in dieser Arbeit untersuchten Bildgebungsverfahren sollte die Anwendbarkeit in Bezug auf den physiologischen Nutzen im Vordergrund stehen. Für die

^{31}P -Bildgebung sind neben der Konzentrationsbestimmung von ^{31}P -Metaboliten insbesondere dynamische Studien von Relevanz. Die angesprochenen Limitationen sind oftmals für Abschätzungen von relativen Konzentrationsunterschieden, wie es bei dynamischen Studien der Fall ist, vernachlässigbar. Dazu muss jedoch die Gesamtmesszeit der ^{31}P -MRT weiter verkürzt werden. Viel Potential ist bei der Anwendung von iterativen Rekonstruktionen unter Einbeziehung von Vorwissen vorhanden. Allerdings müssen die iterativ rekonstruierten Bilder im Gegensatz zu konventionell rekonstruierten Bildern aufgrund der verschiedenartigen Darstellung unter anderen Kriterien bewertet werden (vgl. Abb. 4.26). Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass sich die iterativ rekonstruierten Bilder im Hinblick auf die binäre Form des Vorwissens insbesondere in den Kantenregionen unterscheiden.

Mit der aktuell verfügbaren Hard- und Software und dem damit erreichbaren SNR sowie der Auflösung bei ^{31}P -Aufnahmen von der menschlichen Wade ist keine ausgeprägte Struktur im Gewebe erkennbar, sodass zwischen verschiedenen Muskelgeweben nicht differenziert werden kann. Aus diesem Grund ist es bisher bei der ^{31}P -Konzentrationsbestimmung nicht möglich, zwischen Funktionsweisen einzelner Muskelgruppen zu unterscheiden und es kann nur eine mittlere ^{31}P -Konzentration angegeben werden. Obwohl die in dieser Arbeit implementierte NOE-bSSFP-Sequenz (vgl. 4.11) mit konventioneller Rekonstruktion in Bezug auf Messzeit und SAR limitiert ist, erwies sie sich bei der Untersuchung eines einzelnen Metaboliten mittels FreqSel insbesondere bei der Konzentrationsbestimmung als stabile und SNR-effiziente Bildgebungstechnik.

5.6 Ausblick

Für die nahe Zukunft ist es weiterhin eine Herausforderung, die Aufnahmezeiten herabzusetzen, sodass dynamische Studien unter klinischen Bedingungen nicht nur mit spektroskopischen, sondern auch mit Bildgebungsverfahren möglich sind. Dabei wäre interessant zu untersuchen, ob das SNR bei der Implementierung von segmentierten NOE-Pulsen in den DAPR-bSSFP-Sequenzen noch weiter gegenüber der NOE-bSSFP-Sequenz angehoben werden kann. Aufgrund der längeren Repetitionszeiten der DAPR-bSSFP-Sequenzen wäre es möglich, die NOE-Pulse häufiger auszuführen, ohne die SAR-Grenze zu verletzen. Außerdem könnte die Intensivierung von Studien zur ^{31}P -Konzentrationsbestimmung auf iterativer Basis eine Option sein. Dafür sollten zusätzliche Regularisierungen wie die totale Variation zur Anwendung kommen, sodass ^{31}P -Bilder mit einer höheren Auflösung realisierbar sind. Eine zusätzliche Regularisierung erfordert allerdings die Optimierung eines weiteren Parameters.

Darüber hinaus ist zu erwarten, dass die X-Kern-Bildgebung aufgrund verbesserter Hardware in Form von Signal-sensitiveren Anregungs- und Empfangsantennen an Bedeutung gewinnen wird. Um das SNR weiter zu erhöhen, könnte einerseits die Optimierung der Spulen auf die zu messende Körperregion und andererseits auch die Entwicklung von ^{31}P -Mehrkanaalspulen zu vielversprechenden Studien in der Ultra-Hochfeld-MRT ($B_0 \geq 7\text{ T}$) führen. Langfristig ist zu hoffen, dass metabolische Zusatzinformationen zur Unterstützung einer individuellen Diagnose bei Tumorpatienten und Patienten mit Muskelerkrankungen gewonnen werden können.

6 Schlussfolgerung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Bildgebungsverfahren für die multispektrale ^{31}P -MRT zu entwickeln und zu optimieren. Dabei spielte besonders die Erhöhung des SNR eine zentrale Rolle. Erste Messungen zeigten, dass die Anwendung einer bSSFP-Sequenz das SNR im Vergleich zu einer FLASH- oder TSE-Sequenz um ein Vielfaches steigert. Auch im Vergleich zu einer EPSI-Sequenz mit k -Raum-Gewichtung erhöhte sich das SNR der bSSFP-Sequenz um 41 %. NOE-Pulse, die zwischen segmentierten k -Raum-Aufnahmen angewendet wurden, führten zu einem zusätzlichen SNR-Gewinn von bis zu $(82 \pm 13) \%$ bei einer Magnetfeldstärke von $B_0 = 3 \text{ T}$ und bis zu $(37 \pm 9) \%$ bei 7 T. Die geringere NOE-Signalverstärkung bei der höheren Magnetfeldstärke ist auf die Anisotropie der chemischen Verschiebung zurückzuführen. Abschätzungen zeigten, dass die Verwendung eines Ultra-Hochfeld-Systems mit $B_0 = 7 \text{ T}$ bereits ein ca. 2,5-fach höheres SNR im Vergleich zu einem 3 T-System liefert. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass bei ^{31}P -Messungen trotz einiger Nachteile, wie B_0 -Inhomogenitäten oder SAR-Einschränkungen, der Vorteil des größeren SNR bei der höheren Magnetfeldstärke überwiegt.

Um das konventionell erreichbare SNR der *Gridding*-Rekonstruktion weiter zu erhöhen, wurde ein iterativer Algorithmus mit einer Nebenbedingung aus ^1H -MRT-Daten zur Rekonstruktion der Messdaten angewendet. Dabei konnte das Vorwissen genutzt werden, dass PCr hauptsächlich im Muskelgewebe zu finden ist. So wurde anhand von registrierten ^1H -MRT-Aufnahmen eine binäre Maske erstellt, welche ausschließlich Regionen umfasst, in denen hohe ^{31}P -Metaboliten-Konzentrationen vorliegen. Der iterative Algorithmus ist besonders wirkungsvoll bei einem unterabgetasteten k -Raum, sodass für ^{31}P -Aufnahmen radial abgetastete 3D bSSFP-Sequenzen eingesetzt wurden. Das höchste SNR konnte dabei für ein Gradientenschema mit zwei punktsymmetrisch angeordneten und dichteangepassten Gradienten erzielt werden. Im Vergleich zum radialen Standard-Verfahren wurde eine SNR-Erhöhung um 37 % erreicht. Um die Parameter der iterativen Rekonstruktion zu optimieren, wurde ein analytisches Phantom simuliert, welches die menschliche Wade repräsentiert und als *Ground Truth* dient. Es stellte sich heraus, dass bei 300 Iterationsschritten und einem Wichtungsfaktor der Binärmaske von $\tau = 4$ die geringste Abweichung des iterativen Bildes zur *Ground Truth* auftritt. Darüber hinaus konnten Partialvolumeneffekte und *Gibbs-Ringing*-Artefakte in ^{31}P -Bildern mithilfe der iterativen Rekonstruktion reduziert werden.

Im zweiten Schwerpunkt dieser Arbeit wurden die Sequenzen in Bezug auf die Separation von ^{31}P -Metaboliten angepasst. Sind spektrale Informationen mehrerer Metaboliten von Interesse, bietet sich die Anwendung des Multipunkt-Dixon-Verfahrens an, mit der höhere SNR-Werte gegenüber der frequenzselektiven Anregung erzielt werden konnten. Damit keine off-resonanten Metaboliten-Signale durch bSSFP-Artefakte unterdrückt werden, wurde die optimale Repetitionszeit mithilfe von Simulationen bestimmt. Eine weitere Möglichkeit zur

Vermeidung von bSSFP-Artefakten ist die Anwendung des CISS-Verfahrens, das zwei um 180° phasenversetzte ^{31}P -Aufnahmen erfordert. Wegen der dabei entstehenden relativ langen Messzeiten erwies sich dieses Verfahren jedoch als ungeeignet. Da die Repetitionszeiten bei MP-Dixon aufgrund der schmalen Anregungspulse kürzer sind als bei FreqSel, lag die SAR bereits an der oberen Grenze. Deshalb war bei MP-Dixon und $B_0 = 7\text{ T}$ keine Kombination mit NOE-Pulsen möglich. FreqSel in Kombination mit NOE-Pulsen ist daher vorzuziehen, wenn nur ein bestimmter ^{31}P -Metabolit detektiert werden soll. Bei einer Abschätzung der *In-vivo*-Konzentration von PCr im Muskelgewebe unter Anwendung von FreqSel mit NOE-Verstärkung wurde ein Mittelwert von $(33 \pm 8)\text{ mM}$ bestimmt, was mit den Literaturwerten gut übereinstimmt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass trotz der niedrigen ^{31}P -Konzentration *in vivo* sowie der geringen ^{31}P -MR-Sensitivität das SNR auf beachtliche Werte gesteigert werden konnte. Außerdem wurde die spektrale Separation der für den Energiestoffwechsel essentiellen ^{31}P -Metaboliten eindeutig nachgewiesen. Ausschlaggebend für die Signalerhöhung waren geeignete Bildgebungsverfahren in Form von effektiven Sequenzen und Rekonstruktionen, die auf morphologischem Vorwissen aus hochauflösenden ^1H -Bildern basieren. So ist es bei $B_0 = 7\text{ T}$ gelungen, mit der direkten ^{31}P -Bildgebung die Wadenmuskulatur des Menschen in klinisch realisierbaren Messzeiten von 10 min bei einer isotropen Auflösung von $(1\text{ cm})^3$ mit dem verwendeten Aufbau *in vivo* darzustellen. Zusätzlich erfolgten Aufnahmen des menschlichen Kopfes aufgrund der geringeren ^{31}P -Konzentration *in vivo* bei einer Aufnahmezeit von 30 min und einer isotropen Auflösung von $(1,5\text{ cm})^3$. Somit haben die implementierten Techniken das Potential, die Erforschung des Energiestoffwechsels bei $B_0 \geq 7\text{ T}$ zu unterstützen.

Literaturverzeichnis

- Abragam, A. [1983], *Principles of Nuclear Magnetism*, Oxford University Press.
- Ajraoui, S., Lee, K. J., Deppe, M. H., Parnell, S. R., Parra-Robles, J. und Wild, J. M. [2010], 'Compressed sensing in hyperpolarized ^3He lung MRI', *Magnetic Resonance in Medicine* 63(4), 1059–1069.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.22302/abstract>
- Ajraoui, S., Parra-Robles, J. und Wild, J. M. [2013], 'Incorporation of prior knowledge in compressed sensing for faster acquisition of hyperpolarized gas images', *Magnetic Resonance in Medicine* 69(2), 360–369.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24252/abstract>
- Anet, F. A. L. und Bourn, A. J. R. [1965], 'Nuclear Magnetic Resonance Spectral Assignments from Nuclear Overhauser Effects', *Journal of the American Chemical Society* 87(22), 5250–5251.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja00950a048>
- Attwell, D. und Laughlin, S. B. [2001], 'An energy budget for signaling in the grey matter of the brain', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 21(10), 1133–1145.
<http://jcb.sagepub.com/content/21/10/1133>
- Bachert-Baumann, P., Ermark, F., Zabel, H.-J., Sauter, R., Semmler, W. und Lorenz, W. J. [1990], 'In vivo nuclear Overhauser effect in ^{31}P - ^1H double-resonance experiments in a 1.5T whole-body MR system', *Magnetic Resonance in Medicine* 15(1), 165–172.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.1910150119/abstract>
- Bachert, P. und Bellemann, M. E. [1992], 'Kinetics of the in vivo ^{31}P - ^1H nuclear Overhauser effect of the human-calf-muscle phosphocreatine resonance', *Journal of Magnetic Resonance* 100(1), 146–156.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002223649290372E>
- Behl, N. G., Gnahn, C., Bachert, P., Ladd, M. E. und Nagel, A. M. [2015], 'Three-dimensional dictionary-learning reconstruction of ^{23}Na MRI data', *Magnetic Resonance in Medicine*.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.25759/abstract>
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L. und Stryer, L. [2011], *Stryer Biochemie*, 6. Auflage, Springer Spektrum.
- Bernstein, M. A. und King, K. F. [2004], *Handbook of MRI pulse sequences*, Elsevier Academic Press.

- Bille, J. und Schlegel, W. [2001], *Medizinische Physik 2: Medizinische Strahlenphysik*, Springer.
- Bloch, F., Hansen, W. W. und Packard, M. [1946], 'The Nuclear Induction Experiment', *Physical Review* 70(7-8), 474–485.
<http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.70.474>
- Block, K. T., Uecker, M. und Frahm, J. [2007], 'Undersampled radial MRI with multiple coils. Iterative image reconstruction using a total variation constraint', *Magnetic Resonance in Medicine* 57(6), 1086–1098.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.21236/abstract>
- Boada, F. E., Gillen, J. S., Shen, G. X., Chang, S. Y. und Thulborn, K. R. [1997], 'Fast three dimensional sodium imaging', *Magnetic Resonance in Medicine* 37(5), 706–715.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.1910370512/abstract>
- Bogner, W., Chmelik, M., Schmid, A., Moser, E., Trattinig, S. und Gruber, S. [2009], 'Assessment of 31P relaxation times in the human calf muscle: A comparison between 3T and 7T in vivo', *Magnetic Resonance in Medicine* 62(3), 574–582.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.22057/abstract>
- Bottomley, P. A., Charles, H. C., Roemer, P. B., Flamig, D., Engeseth, H., Edelstein, W. A. und Mueller, O. M. [1988], 'Human in vivo phosphate metabolite imaging with 31P NMR', *Magnetic Resonance in Medicine* 7(3), 319–336.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.1910070309/abstract>
- Brown, T. R., Kincaid, B. M. und Ugurbil, K. [1982], 'NMR chemical shift imaging in three dimensions.', *In: Proc. PNAS* 79(11), 3523–3526.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC346453/>
- Brown, T. R., Stoyanova, R., Greenberg, T., Srinivasan, R. und Murphy-Boesch, J. [1995], 'NOE Enhancements and T1 Relaxation Times of Phosphorylated Metabolites in Human Calf Muscle at 1.5 Tesla', *Magnetic Resonance in Medicine* 33(3), 417–421.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.1910330316/abstract>
- Buchli, R., Martin, E., Boesiger, P. und Rumpel, H. [1994], 'Developmental Changes of Phosphorus Metabolite Concentrations in the Human Brain: A 31P Magnetic Resonance Spectroscopy Study In Vivo', *Pediatric Research* 35(4), 431–435.
<http://www.nature.com/pr/journal/v35/n4/abs/pr1994243a.html>
- Candès, E., Romberg, J. und Tao, T. [2006], 'Robust uncertainty principles: exact signal reconstruction from highly incomplete frequency information', *IEEE Transactions on Information Theory* 52(2), 489–509.
<http://statweb.stanford.edu/~candes/papers/ExactRecovery.pdf>
- Casselmann, J. W., Kuhweide, R., Deimling, M., Ampe, W., Dehaene, I. und Meeus, L. [1993], 'Constructive interference in steady state-3DFT MR imaging of the inner ear and cerebellopontine angle.', *American Journal of Neuroradiology* 14(1), 47–57.
<http://www.ajnr.org/content/14/1/47>

- Chance, B., Eleff, S., Leigh, J. S., Sokolow, D. und Sapega, A. [1981], ‘Mitochondrial regulation of phosphocreatine/inorganic phosphate ratios in exercising human muscle: a gated 31P NMR study.’, *In: Proc. PNAS* 78(11), 6714–6718.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC349120/>
- Chen, W. und Zhu, X.-H. [2005], ‘Dynamic study of cerebral bioenergetics and brain function using in vivo multinuclear MRS approaches’, *Concepts in Magnetic Resonance Part A* 27A(2), 84–121.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmr.a.20046/abstract>
- Dixon, W. T. [1984], ‘Simple proton spectroscopic imaging.’, *Radiology* 153(1), 189–194.
<http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.153.1.6089263>
- Donoho, D. [2006], ‘Compressed sensing’, *IEEE Transactions on Information Theory* 52(4), 1289–1306.
<http://ieeexplore.ieee.org/xpl/articleDetails.jsp?reload=true&arnumber=1614066>
- Dunn, J. F., Kemp, G. J. und Radda, G. K. [1992], ‘Depth selective quantification of phosphorus metabolites in human calf muscle’, *NMR in Biomedicine* 5(3), 154–160.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nbm.1940050309/abstract>
- Erdogmus, D., G. Larsson, E., Yan, R., C. Principe, J. und R. Fitzsimmons, J. [2004], ‘Measuring the signal-to-noise ratio in magnetic resonance imaging: a caveat’, *Signal Processing* 84(6), 1035–1040.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165168404000428>
- Ernst, R. R. und Anderson, W. A. [1966], ‘Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance’, *Review of Scientific Instruments* 37(1), 93–102.
<http://scitation.aip.org/content/aip/journal/rsi/37/1/10.1063/1.1719961>
- Ernst, T., Lee, J. H. und Ross, B. D. [1993], ‘Direct 31P imaging in human limb and brain’, *Journal of Computer Assisted Tomography* 17(5), 673–680.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8370818>
- Friebolin, H. [2013], *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie: Eine Einführung*, Wiley-VCH.
- Frigo, M., Johnson, S. G. [2005], ‘The design and implementation of FFTW3’, *In: Proc. IEEE* 216–231.
http://ieeexplore.ieee.org/xpl/freeabs_all.jsp?arnumber=1386650&abstractAccess=no&userType=inst
- Gnahm, C. [2014a], ‘Entwicklung eines iterativen Rekonstruktionsalgorithmus mit Einbeziehung anatomischen Vorwissens für die 23Na-Magnetresonanztomographie’.
<http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/16844>
- Gnahm, C., Bock, M., Bachert, P., Semmler, W., Behl, N. G. R. und Nagel, A. M. [2014b], ‘Iterative 3D projection reconstruction of 23Na data with an 1H MRI constraint’, *Magnetic Resonance in Medicine* 71(5), 1720–1732.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24827/abstract>

- Gnahm, C. und Nagel, A. M. [2015], ‘Anatomically weighted second-order total variation reconstruction of ^{23}Na MRI using prior information from ^1H MRI’, *NeuroImage* 105, 452–461.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914009082>
- Goette, M. J., Keupp, J., Rahmer, J., Lanza, G. M., Wickline, S. A. und Caruthers, S. D. [2015], ‘Balanced UTE-SSFP for ^{19}F MR imaging of complex spectra’, *Magnetic Resonance in Medicine* 74(2), 537–543.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.25437/abstract>
- de Graaf, R. A. [2007], *In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques*, Wiley.
- Greenman, R. L. [2004], ‘Quantification of the ^{31}P metabolite concentration in human skeletal muscle from RARE image intensity’, *Magnetic Resonance in Medicine* 52(5), 1036–1042.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.20258/abstract>
- Greenman, R. L., Axel, L., Ferrari, V. A. und Lenkinski, R. E. [2002], ‘Fast imaging of phosphocreatine in the normal human myocardium using a three-dimensional RARE pulse sequence at 4 Tesla’, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 15(4), 467–472.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.10081/abstract>
- Greenman, R. L., Elliott, M. A., Vandendorpe, K., Schnall, M. D. und Lenkinski, R. E. [1998], ‘Fast imaging of phosphocreatine using a RARE pulse sequence’, *Magnetic Resonance in Medicine* 39(5), 851–854.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9581617>
- Greenman, R. L., Wang, X. und Smithline, H. A. [2011], ‘Simultaneous acquisition of phosphocreatine and inorganic phosphate images for Pi:PCr ratio mapping using a RARE sequence with chemically selective interleaving’, *Magnetic Resonance Imaging* 29(8), 1138–1144.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X11001482>
- Gudbjartsson, H. und Patz, S. [1995], ‘The rician distribution of noisy mri data’, *Magnetic Resonance in Medicine* 34(6), 910–914.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.1910340618/abstract>
- Haacke, E. M. [1999], *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*, J. Wiley & Sons.
- Haase, A., Frahm, J., Matthaei, D., Hancicke, W. und Merboldt, K.-D. [1986], ‘FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses’, *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 67(2), 258–266.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022236486904336>
- Hahn, E. L. [1950], ‘Nuclear Induction Due to Free Larmor Precession’, *Physical Review* 77(2), 297–298.
<http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.77.297.2>

- Haken, H. und Wolf, H. C. [2004], *Atom- und Quantenphysik: Einführung in die experimentellen und theoretischen Grundlagen*, 8. Auflage, Springer.
- Hamming, R. W. [1997], *Digital Filters*, Dover Publications Inc.
- Harris, R. K., Becker, E. D., Cabral de Menezes, S. M., Goodfellow, R. und Granger, P. [2002], ‘NMR Nomenclature: Nuclear Spin Properties and Conventions for Chemical Shifts: IUPAC Recommendations 2001’, *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* 22(4), 458–483.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926204002900639>
- Hennig, J., Nauerth, A. und Friedburg, H. [1986], ‘RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR’, *Magnetic Resonance in Medicine* 3(6), 823–833.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.1910030602/abstract>
- Hoffmann, S. H., Radbruch, A., Bock, M., Semmler, W. und Nagel, A. M. [2014], ‘Direct 17O MRI with partial volume correction: first experiences in a glioblastoma patient’, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 27(6), 579–587.
<http://link.springer.com/article/10.1007/s10334-014-0441-8>
- Hollingsworth, K. G. und Weber, M.-A. [2013], *Advanced and Quantitative Magnetic Resonance Imaging Techniques*, Springer.
- Hoult, D. I. [2000], ‘Sensitivity and Power Deposition in a High-Field Imaging Experiment’, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 12(1), 46–67.
[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1522-2586\(200007\)12:1<46::AID-JMRI6>3.0.CO;2-D/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1522-2586(200007)12:1<46::AID-JMRI6>3.0.CO;2-D/abstract)
- International Electrotechnical Commission (IEC) [2015], ‘Medical electrical equipment: Particular requirements for the safety of magnetic resonance equipment for medical diagnosis’, *IEC 60601-2-33:2015, Amendment 2 (Ed. 3.2)*.
- Johnson, K. M., Fain, S. B., Schiebler, M. L. und Nagle, S. [2013], ‘Optimized 3D ultrashort echo time pulmonary MRI’, *Magnetic Resonance in Medicine* 70(5), 1241–1250.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24570/abstract>
- Kampf, T., Fischer, A., Basse-Lüsebrink, T. C., Ladewig, G., Breuer, F., Stoll, G., Jakob, P. M. und Bauer, W. R. [2010], ‘Application of compressed sensing to in vivo 3D 19F CSI’, *Journal of Magnetic Resonance* 207(2), 262–273.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090780710002855>
- Kemp, G. J., Meyerspeer, M. und Moser, E. [2007], ‘Absolute quantification of phosphorus metabolite concentrations in human muscle in vivo by 31P MRS: a quantitative review’, *NMR in Biomedicine* 20(6), 555–565.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nbm.1192/abstract>
- Kemp, G. J. und Radda, G. K. [1994], ‘Quantitative interpretation of bioenergetic data from 31P and 1H magnetic resonance spectroscopic studies of skeletal muscle: an analytical review’, *Magnetic Resonance Quarterly* 10(1), 43–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8161485>

- Klomp, D. W. J., van de Bank, B. L., Raaijmakers, A., Korteweg, M. A., Possanzini, C., Boer, V. O., van de Berg, C. A. T., van de Bosch, M. A. A. J. und Luijten, P. R. [2011], ‘31P MRSI and 1H MRS at 7T: initial results in human breast cancer’, *NMR in Biomedicine* 24(10), 1337–1342.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nbm.1696/abstract>
- Konstandin, S. und Nagel, A. M. [2013a], ‘Measurement techniques for magnetic resonance imaging of fast relaxing nuclei’, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 27(1), 5–19.
<http://link.springer.com/article/10.1007/s10334-013-0394-3>
- Konstandin, S. und Nagel, A. M. [2013b], ‘Performance of sampling density-weighted and postfiltered density-adapted projection reconstruction in sodium magnetic resonance imaging’, *Magnetic Resonance in Medicine* 69(2), 495–502.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24255/abstract>
- Korzowski, A. [2015], ‘Echo-planare 31P-NMR-spektroskopische Bildgebung in vivo bei 7T’.
<http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/18978/>
- Kraff, O., Fischer, A., Nagel, A. M., Mönninghoff, C. und Ladd, M. E. [2015], ‘MRI at 7 Tesla and above: Demonstrated and potential capabilities’, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 41(1), 13–33.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.24573/abstract>
- Lagemaat, M. W., Maas, M. C., Vos, E. K., Bitz, A. K., Orzada, S., Weiland, E., van Uden, M. J., Kobus, T., Heerschap, A. und Scheenen, T. W. [2015], ‘31P MR spectroscopic imaging of the human prostate at 7T: T1 relaxation times, Nuclear Overhauser Effect, and spectral characterization’, *Magnetic Resonance in Medicine* 73(3), 909–920.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.25209/abstract>
- Lauterbur, P. C. [1973], ‘Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance’, *Nature* 242(5394), 190–191.
<http://www.nature.com/nature/journal/v242/n5394/abs/242190a0.html>
- Lee, J.-H., Komoroski, R. A., Chu, W.-J. und Dudley, J. A. [2012], Methods and Applications of Phosphorus NMR Spectroscopy In Vivo, *Annual Reports on NMR Spectroscopy* 75, 115–160.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012397018300003X>
- Lei, H., Zhu, X.-H., Zhang, X.-L., Ugurbil, K. und Chen, W. [2003], ‘In vivo 31P magnetic resonance spectroscopy of human brain at 7T: An initial experience’, *Magnetic Resonance in Medicine* 49(2), 199–205.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.10379/abstract>
- Leupold, J., Hennig, J. und Scheffler, K. [2006a], ‘Alternating repetition time balanced steady state free precession’, *Magnetic Resonance in Medicine* 55(3), 557–565.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.20790/abstract>

- Leupold, J., Månsson, S., Petersson, J. S., Hennig, J. und Wieben, O. [2009], ‘Fast multiecho balanced SSFP metabolite mapping of ^1H and hyperpolarized ^{13}C compounds’, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 22(4), 251–256.
<http://link.springer.com/article/10.1007/s10334-009-0169-z>
- Leupold, J., Wieben, O., Månsson, S., Speck, O., Scheffler, K., Petersson, J. S. und Hennig, J. [2006b], ‘Fast chemical shift mapping with multiecho balanced SSFP’, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 19(5), 267–273.
<http://link.springer.com/article/10.1007/s10334-006-0056-9>
- Levitt, M. H. [2001], *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance*, Wiley.
- Liao, J.-R., Pauly, J. M., Brosnan, T. J. und Pelc, N. J. [1997], ‘Reduction of motion artifacts in cine MRI using variable-density spiral trajectories’, *Magnetic Resonance in Medicine* 37(4), 569–575.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.1910370416/abstract>
- Loebich, C., Wueller, D., Klingens, B. und Jaeger, A. [2007], ‘Digital camera resolution measurement using sinusoidal Siemens stars’, In: *Proc. SPIE* 6502, *Digital Photography III*, 65020N.
<http://dx.doi.org/10.1117/12.703817>
- Lu, A., Atkinson, I. C., Zhou, X. J. und Thulborn, K. R. [2013], ‘PCr/ATP ratio mapping of the human head by simultaneously imaging of multiple spectral peaks with interleaved excitations and flexible twisted projection imaging readout trajectories at 9.4T’, *Magnetic Resonance in Medicine* 69(2), 538–544.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24281/abstract>
- Lustig, M., Donoho, D. und Pauly, J. M. [2007], ‘Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging’, *Magnetic Resonance in Medicine* 58(6), 1182–1195.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.21391/abstract>
- Lustig, M., Donoho, D., Santos, J. und Pauly, J. [2008], ‘Compressed Sensing MRI’, *IEEE Signal Processing Magazine* 25(2), 72–82.
<http://ieeexplore.ieee.org/xpl/articleDetails.jsp?arnumber=4472246&tag=1>
- Ma, J. [2008], ‘Dixon techniques for water and fat imaging’, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 28(3), 543–558.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.21492/abstract>
- McRobbie, D. W., Moore, E. A., Graves, M. J. und Prince, M. R. [2007], *MRI from Picture to Proton*, 2. Auflage, Cambridge University Press.
- Meyerspeer, M., Krššák, M. und Moser, E. [2003], ‘Relaxation times of ^{31}P -metabolites in human calf muscle at 3 T’, *Magnetic Resonance in Medicine* 49(4), 620–625.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.10426/abstract>
- Moon, R. B. und Richards, J. H. [1973], ‘Determination of intracellular pH by ^{31}P magnetic resonance’, *The Journal of Biological Chemistry* 248(20), 7276–7278.
<http://www.jbc.org/content/248/20/7276.long>

- Moore, E. H. [1920], ‘On the Reciprocal of the General Algebraic Matrix’, *Bulletin of the American Mathematical Society* 26, 394–395.
<http://www.ljemail.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1120770>
- Morneburg, H. [1995], *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik*, 3. Auflage, Publicis Publishing.
- Nagel, A. M. [2009a], ‘Natrium-Magnetresonanztomographie: Entwicklung einer 3D radialen Messtechnik mit optimierter k-Raum-Abtastdichte und hoher SNR-Effizienz’.
<http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/9339/>
- Nagel, A. M., Laun, F. B., Weber, M.-A., Matthies, C., Semmler, W. und Schad, L. R. [2009b], ‘Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique’, *Magnetic Resonance in Medicine* 62(6), 1565–1573.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.22157/abstract>
- Naressi, A., Couturier, C., Castang, I., de Beer, R. und Graveron-Demilly, D. [2001], ‘Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of in vivo/medical magnetic resonance spectroscopy signals’, *Computers in Biology and Medicine* 31(4), 269–286.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482501000063>
- Neuhaus, D. [2000], *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, 2. Auflage, Wiley-VCH.
- Niesporek, S. C., Hoffmann, S. H., Berger, M. C., Benkhedah, N., Kujawa, A., Bachert, P. und Nagel, A. M. [2015], ‘Partial volume correction for in vivo ^{23}Na -MRI data of the human brain’, *NeuroImage* 112, 353–363.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811915002074>
- Nolden, M., Zelzer, S., Seitel, A., Wald, D., Müller, M., Franz, A. M., Maleike, D., Fangerau, M., Baumhauer, M., Maier-Hein, L., Maier-Hein, K. H., Meinzer, H.-P. und Wolf, I. [2013], ‘The Medical Imaging Interaction Toolkit: challenges and advances’, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 8(4), 607–620.
<http://link.springer.com/article/10.1007/s11548-013-0840-8>
- Nyquist, H. [1928], ‘Thermal Agitation of Electric Charge in Conductors’, *Physical Review* 32(1), 110–113.
<http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.32.110>
- Oppelt, A. [2005], *Imaging Systems for Medical Diagnostics*, 2. Auflage, Publicis Publishing.
- Oppelt, A., Graumann, R., Barfuß, H., Fischer, H., Hartl, W., Schajor, W. [1986], ‘FISP – a new fast MRI sequence.’, 54(1), 15–18.
http://mri-q.com/uploads/3/2/7/4/3274160/oppelt_fisp_1986.pdf
- O’Sullivan, J. [1985], ‘A Fast Sinc Function Gridding Algorithm for Fourier Inversion in Computer Tomography’, *IEEE Transactions on Medical Imaging* 4(4), 200–207.
<http://ieeexplore.ieee.org/xpl/articleDetails.jsp?arnumber=4307723>

- Overhauser, A. W. [1953], ‘Polarization of Nuclei in Metals’, *Physical Review* 92(2), 411–415.
<http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.92.411>
- Parasoglou, P., Xia, D., Chang, G. und Regatte, R. R. [2013a], ‘3D-mapping of phosphocreatine concentration in the human calf muscle at 7T: Comparison to 3T’, *Magnetic Resonance in Medicine* 70(6), 1619–1625.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24616/abstract>
- Parasoglou, P., Xia, D. und Regatte, R. R. [2013b], ‘Spectrally selective 3D TSE imaging of phosphocreatine in the human calf muscle at 3T’, *Magnetic Resonance in Medicine* 69(3), 812–817.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24288/abstract>
- Penrose, R. [1955], ‘A generalized inverse for matrices’, *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* 51(03), 406–413.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0305004100030401>
- Plevritis, S. und Macovski, A. [1995], ‘Spectral extrapolation of spatially bounded images [MRI application]’, *IEEE Transactions on Medical Imaging* 14(3), 487–497.
<http://ieeexplore.ieee.org/xpl/articleDetails.jsp?arnumber=414614>
- Posse, S., DeCarli, C. und Le Bihan, D. [1994], ‘Three-dimensional echo-planar MR spectroscopic imaging at short echo times in the human brain.’, *Radiology* 192(3), 733–738.
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.192.3.8058941>
- Purcell, E. M., Torrey, H. C. und Pound, R. V. [1946], ‘Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid’, *Physical Review* 69(1-2), 37–38.
<http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.69.37>
- Qian, Y. und Boada, F. E. [2007], ‘AWSOS Pulse Sequence and High-resolution UTE Imaging’, *eMagRes*, J. Wiley & Sons.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470034590.emrstm1297/abstract>
- Raichle, M. E. und Mintun, M. A. [2006], ‘Brain work and brain imaging’, *Annual Review of Neuroscience* 29, 449–476.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16776593>
- Reeder, S. B., Pineda, A. R., Wen, Z., Shimakawa, A., Yu, H., Brittain, J. H., Gold, G. E., Beaulieu, C. H. und Pelc, N. J. [2005], ‘Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL): Application with fast spin-echo imaging’, *Magnetic Resonance in Medicine* 54(3), 636–644.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.20624/abstract>
- Reeder, S. B., Wen, Z., Yu, H., Pineda, A. R., Gold, G. E., Markl, M. und Pelc, N. J. [2004], ‘Multicoil Dixon chemical species separation with an iterative least-squares estimation method’, *Magnetic Resonance in Medicine* 51(1), 35–45.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.10675/abstract>

- Reiser, M. F. und Semmler, W. [2002], *Magnetresonanztomographie*, 3. Auflage, Springer.
- Rink, K., Berger, M. C., Benkhedah, N., Gnahn, C., Bachert, P. und Nagel, A. M. [2016], ‘31P MR Imaging with Radial bSSFP Data Acquisition and 1H Constraint Iterative Reconstruction’, *In: Proc. ISMRM 24*, (angenommen).
- Rink, K., Benkhedah, N., Berger, M. C., Bachert, P. und Nagel, A. M. [2015a], ‘Comparison of Radially Sampled fbSSFP Sequences for Direct 31P MRI’, *In: Proc. ISMRM 23*, 2015.
- Rink, K., Berger, M. C., Korzowski, A., Bachert, P. und Nagel, A. M. [2014], ‘Direct 31P Magnetic Resonance Imaging Applying the Nuclear Overhauser Effect’, *In: Proc. ISMRM 22*, 3165.
- Rink, K., Berger, M. C., Korzowski, A., Breithaupt, M., Biller, A., Bachert, P. und Nagel, A. M. [2015b], ‘Nuclear-Overhauser-enhanced MR imaging of 31P-containing metabolites: multipoint-Dixon vs. frequency-selective excitation’, *Magnetic Resonance Imaging* 33(10), 1281–1289.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X15001939>
- Rodgers, C. T., Clarke, W. T., Snyder, C., Vaughan, J. T., Neubauer, S. und Robson, M. D. [2014], ‘Human cardiac 31P magnetic resonance spectroscopy at 7 Tesla’, *Magnetic Resonance in Medicine* 72(2), 304–315.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24922/abstract>
- Rousset, O., Ma, Y. und Evans, A. [1998], ‘Correction for partial volume effects in PET: Principle and validation’, *Journal of Nuclear Medicine* 39(5), 904–911.
<http://jnm.snmjournals.org/content/39/5/904.long>
- Rudin, L. I., Osher, S. und Fatemi, E. [1992], ‘Nonlinear total variation based noise removal algorithms’, *Physica D: Nonlinear Phenomena* 60(1–4), 259–268.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016727899290242F>
- Santos, C. R. und Schulze, A. [2012], ‘Lipid metabolism in cancer’, *FEBS Journal* 279(15), 2610–2623.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-4658.2012.08644.x/abstract>
- Schäfer, U., Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. und Walter, P. [2011], *Molekularbiologie der Zelle*, 5. Auflage, Wiley-VCH.
- Scheffler, K. [2003a], ‘On the transient phase of balanced SSFP sequences’, *Magnetic Resonance in Medicine* 49(4), 781–783.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.10421/abstract>
- Scheffler, K., Heid, O. und Hennig, J. [2001], ‘Magnetization preparation during the steady state: Fat-saturated 3D TrueFISP’, *Magnetic Resonance in Medicine* 45(6), 1075–1080.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.1142/abstract>
- Scheffler, K. und Hennig, J. [1998], ‘Reduced circular field-of-view imaging’, *Magnetic Resonance in Medicine* 40(3), 474–480.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.1910400319/abstract>

- Scheffler, K. und Hennig, J. [2003b], ‘Is TrueFISP a gradient-echo or a spin-echo sequence?’, *Magnetic Resonance in Medicine* 49(2), 395–397.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.10351/abstract>
- Schmidt, R. F., Lang, F. und Heckmann, M. [2010], *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, 31. Auflage, Springer.
- Schmitt, P., Griswold, M. A., Gulani, V., Haase, A., Flentje, M. und Jakob, P. M. [2006], ‘A simple geometrical description of the TrueFISP ideal transient and steady-state signal’, *Magnetic Resonance in Medicine* 55(1), 177–186.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.20738/abstract>
- Slichter, C. P. [1990], *Principles of Magnetic Resonance*, Springer Series in Solid-State Sciences 1.
<http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-09441-9>
- Soret, M., Bacharach, S. L. und Buvat, I. [2007], ‘Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging’, *Journal of Nuclear Medicine* 48(6), 932–945.
<http://jnm.snmjournals.org/content/48/6/932>
- Steinseifer, I. K., Wijnen, J. P., Hamans, B. C., Heerschap, A. und Scheenen, T. W. J. [2013], ‘Metabolic imaging of multiple X-nucleus resonances’, *Magnetic Resonance in Medicine* 70(1), 169–175.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.24456/abstract>
- Stobbe, R. und Beaulieu, C. [2008], ‘Advantage of sampling density weighted apodization over postacquisition filtering apodization for sodium MRI of the human brain’, *Magnetic Resonance in Medicine* 60(4), 981–986.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.21738/abstract>
- Takman, P. a. C., Stollberg, H., Johansson, G. A., Holmberg, A., Lindblom, M. und Hertz, H. M. [2007], ‘High-resolution compact X-ray microscopy’, *Journal of Microscopy* 226(2), 175–181.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2818.2007.01765.x/abstract>
- Trattnig, S., Bogner, W., Gruber, S., Szomolanyi, P., Juras, V., Robinson, S., Zbýř, S. und Haneder, S. [2015], ‘Clinical applications at ultrahigh field (7T). Where does it make the difference?’, *NMR in Biomedicine*.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nbm.3272/abstract>
- Trattnig, S., Friedrich, K., Bogner, W., Scheffler, K., Bieri, O. und Welsch, G. H. [2012], ‘Advanced musculoskeletal MRI at ultra-high field (7T)’, *Imaging in Medicine* 2(1), 99–114.
<http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/iim.09.26>
- Ulrich, M., Wokrina, T., Ende, G., Lang, M. und Bachert, P. [2007], ‘³¹P-1H echo-planar spectroscopic imaging of the human brain in vivo’, *Magnetic Resonance in Medicine* 57(4), 784–790.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.21192/abstract>

- Vanhamme, L., van den Boogaart, A. und Van Huffel, S. [1997], ‘Improved Method for Accurate and Efficient Quantification of MRS Data with Use of Prior Knowledge’, *Journal of Magnetic Resonance* 129(1), 35–43.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090780797912441>
- Vembu, S. [1961], ‘Fourier transformation of the n-dimensional radial delta function’, *The Quarterly Journal of Mathematics* 12(1), 165–168.
<http://qjmath.oxfordjournals.org/content/12/1/165>
- Yu, H., Shimakawa, A., McKenzie, C. A., Brodsky, E., Brittain, J. H. und Reeder, S. B. [2008], ‘Multiecho water-fat separation and simultaneous R2* estimation with multifrequency fat spectrum modeling’, *Magnetic Resonance in Medicine* 60(5), 1122–1134.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.21737/abstract>
- Zhang, L., Zhou, W. und Li, D.-H. [2006], ‘A descent modified Polak–Ribière–Polyak conjugate gradient method and its global convergence’, *IMA Journal of Numerical Analysis* 26(4), 629–640.
<http://imajna.oxfordjournals.org/content/26/4/629>

Abbildungsverzeichnis

2.1	Aufspaltung von Energieniveaus durch den <i>Zeeman-Effekt</i>	7
2.2	Schematische Darstellung des NOE.	8
2.3	Die drei elementaren MRT-Kontraste.	13
2.4	Verschiedene Trajektorien bei der <i>k</i> -Raum-Abtastung.	13
2.5	PSF eines quaderförmigen und kugelförmigen Volumens.	14
2.6	Strukturformeln verschiedener ³¹ P-Metaboliten.	18
2.7	Schematischer Aufbau des bioenergetischen Netzwerks.	20
2.8	Aufbau der menschlichen Wadenmuskulatur.	21
2.9	Aufbau des menschlichen Gehirns.	22
3.1	MR-Scanner mit $B_0 = 3$ T und 7 T.	24
3.2	Doppelresonante (³¹ P/ ¹ H) Birdcage-Spulen.	24
3.3	³¹ P-Modell-Lösungen.	25
3.4	Siemensstern-Phantom.	27
3.5	Universalphantom.	28
3.6	Schematische Darstellung der FID-Sequenz.	31
3.7	Schematische Darstellung der CSI-Sequenz.	31
3.8	Schematische Darstellung der EPSI-Sequenz.	32
3.9	Schematische Darstellung der FLASH-Sequenz.	34
3.10	SNR-Vergleich bei 2D- und 3D-Sequenzen.	35
3.11	Schematische Darstellung der TSE-Sequenz.	36
3.12	Schematische Darstellung der bSSFP-Sequenz.	37
3.13	bSSFP-Signal vs. Phasen-Präzession.	38
3.14	Schematische Darstellung der DAPR-Sequenz.	39
3.15	Darstellung der Dichteanpassung.	40
3.16	Schematische Darstellung des <i>Gridding</i> -Verfahrens.	41
4.1	MR-Schnittbilder der Wade eines gesunden Probanden.	45
4.2	SNR-Bestimmung am Universalphantom.	47
4.3	bSSFP-Aufnahmen des Siemenssterns.	48
4.4	Radialprofile des Siemenssterns.	49
4.5	FreqSel am Universalphantom.	51
4.6	³¹ P-Spektrum des Universalphantoms bei $B_0 = 7$ T.	51
4.7	MP-Dixon am Universalphantom.	53
4.8	Simulation des bSSFP Gleichgewichtssignals verschiedener ³¹ P-Metaboliten.	54
4.9	Arbeitsablauf von MP-Dixon.	55
4.10	³¹ P-Spektrum der Modell-Lösungen bei $B_0 = 7$ T.	56
4.11	Sequenzdiagramm der NOE-bSSFP-Sequenz.	58
4.12	Trajektorien transversaler Magnetisierung der NOE-bSSFP-Sequenz.	58

4.13	SNR vs. Flipwinkel der bSSFP-Sequenz.	59
4.14	Aufnahmen des Wadenmuskels mithilfe von MP-Dixon und FreqSel.	60
4.15	^{31}P -Spektrum des menschlichen Wadenmuskels <i>in vivo</i> bei $B_0 = 7\text{ T}$	61
4.16	NOE-Verstärkung bei $B_0 = 3\text{ T}$	62
4.17	NOE-Verstärkung bei $B_0 = 7\text{ T}$	63
4.18	Abschätzung der PCr-Konzentration im menschlichen Wadenmuskel.	64
4.19	Sequenzdiagramme der DAPR-bSSFP-Sequenzen.	65
4.20	PCr-Kontraste der Wade verschiedener DAPR-bSSFP-Gradientenschemata.	66
4.21	Arbeitsablauf für iterativ rekonstruierten ^{31}P -Bilder der Wade.	67
4.22	Schichten und Profile eines simulierten Zylinderphantoms.	69
4.23	Untersuchung der Anzahl an Iterationen.	70
4.24	Untersuchung des Wichtungsfaktors bei iterativen Rekonstruktionen.	71
4.25	Diagramme zur Abweichung der iterativen Rekonstruktion.	72
4.26	Überlagerung der kumulierten PCr-Wade-Aufnahmen und der ^1H -Bilder.	73
4.27	Arbeitsablauf für iterativ rekonstruierte ^{31}P -Bilder des Kopfes.	74
4.28	Überlagerung der kumulierten PCr-Kopf-Aufnahmen und der ^1H -Bilder.	75
4.29	^{31}P -Spektrum des menschlichen Kopfes bei $B_0 = 7\text{ T}$	76

Tabellenverzeichnis

2.1	NMR-Eigenschaften verschiedener X-Kerne.	17
2.2	Eigenschaften verschiedener ^{31}P -Metaboliten in der menschlichen Wade. . .	21
3.1	Spezifikationen der ^{31}P -Modell-Lösungen.	26
3.2	Angaben zur Befüllung des Universalphantoms.	28
4.1	SNR-Werte unterschiedlicher Basissequenzen an ^{31}P -Modell-Lösungen. . . .	46
4.2	SNR-Werte unterschiedlicher Basissequenzen am Universalphantom.	47
4.3	Sequenzparameter der bSSFP-Sequenz zur Auflösungsbestimmung.	48
4.4	Reale Auflösungen von ^{31}P -Bildern.	48
4.5	Sequenzparameter der FID-Sequenz.	50
4.6	Sequenzparameter der bSSFP-Messungen bei Anwendung von MP-Dixon. . .	56
4.7	Chemische Verschiebungen und Messparameter der NOE-bSSFP-Sequenz. . .	61
4.8	Sequenzparameter der ^1H -FLASH-Messungen.	62
4.9	Verstärkungsfaktoren des $[^1\text{H}]\text{-}^{31}\text{P}$ NOE von verschiedenen ^{31}P -Metaboliten. .	63
4.10	Sequenzparameter der DAPR-bSSFP-Sequenzen.	66
4.11	Sequenzparameter der FID-Sequenz bei Kopfmessungen.	75

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Zeitschriftenartikeln und Konferenzbeiträgen veröffentlicht:

Zeitschriftenartikel

- Kristian Rink, Moritz C. Berger, Andreas Korzowski, Mathies Breithaupt, Armin Biller, Peter Bachert und Armin M. Nagel. *Nuclear-Overhauser-enhanced MR imaging of ^{31}P -containing metabolites: multipoint-Dixon vs. frequency-selective excitation*. Magnetic Resonance Imaging (MRI) [Rink et al., 2015b].

Konferenzbeiträge

- Kristian Rink, Moritz C. Berger, Andreas Korzowski, Peter Bachert und Armin M. Nagel. *Direct ^{31}P Magnetic Resonance Imaging Applying the Nuclear Overhauser Effect*. Proceedings of the 22nd scientific meeting (Milan), International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) [Rink et al., 2014].
Die Kosten für die Teilnahme am ISMRM-Kongress 2014 wurden von der *Graduiertenakademie* der Universität Heidelberg übernommen.
- Kristian Rink, Nadia Benkhedah, Moritz C. Berger, Peter Bachert und Armin M. Nagel. *Comparison of Radially Sampled fbSSFP Sequences for Direct ^{31}P MRI*. Proceedings of the 23rd scientific meeting (Toronto), ISMRM [Rink et al., 2015a].
Die Kosten für die Teilnahme am ISMRM-Kongress 2015 wurden vom *Deutschen Akademischen Austauschdienst* (DAAD) übernommen.
- Kristian Rink, Moritz C. Berger, Nadia Benkhedah, Christine Gnahn, Peter Bachert und Armin M. Nagel. *^{31}P MR Imaging with Radial bSSFP Data Acquisition and ^1H Constraint Iterative Reconstruction*. Proceedings of the 24th scientific meeting (Singapore), ISMRM [Rink et al., 2016].

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt:

- Prof. Dr. Peter Bachert für die Vertretung meiner Arbeit gegenüber der Fakultät sowie die zu jeder Zeit freundlich fördernde Betreuung mit wertvollen und entscheidenden Anregungen.
- Prof. Dr. Wolfgang Schlegel für die Übernahme des Zweitgutachtens.
- Prof. Dr. Armin Nagel für die Ermöglichung meiner interessanten Dissertation in seiner Arbeitsgruppe, für die zu jeder Zeit hervorragende Unterstützung bei allen anfallenden Fragen und Problemen sowie den lehrreichen Diskussionen, die mich oft zu zielführenden Erkenntnissen gebracht haben. Zusätzlich möchte ich mich herzlich für seine selbstverständliche Hilfsbereitschaft bedanken, mit der er mich trotz seiner beruflichen Veränderung bis zur Abgabe meiner Arbeit begleitete.
- Moritz Berger für seine große Hilfe und die angenehme Büroatmosphäre. Mit seinen Erfahrungen und fachlichen Anregungen stand er mir stets tatkräftig zur Seite.
- Nadia Benkhedah, Christine Gnahm, Nicolas Behl, Mathies Breithaupt und Andreas Korzowski für die große fachliche Unterstützung und die vielen hilfreichen Diskussionen.
- allen MitarbeiterInnen der Abteilung *Medizinische Physik in der Radiologie*, insbesondere der Arbeitsgruppe *7 Tesla MR*, für die kollegiale Hilfsbereitschaft sowie die freundliche und kommunikative Arbeitsatmosphäre, in der es Freude macht zu forschen.
- allen Probanden für ihre Zeit im Magnetfeld.
- Heinrich Rühle und den Mitarbeitern der mechanischen Werkstatt für die Hilfe beim Bau der MR-Phantome.
- allen Korrekturlesern für ihre mühevollen Arbeit.
- der Helmholtz-Allianz *Imaging and Curing Environmental Metabolic Diseases* (ICEMED) für die finanzielle Unterstützung.

Mein herzlichster Dank geht an meine Eltern für ihre liebevolle Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

Erklärung

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Heidelberg, den 13. März 2016

.....