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

vorgelegt von Dipl.-Phys. Guido Rademaker aus Schüttorf / Niedersachsen Tag der mündlichen Prüfung: 8. Mai 2002

Nichtinvasives Temperaturmonitoring mit der

Magnetresonanz-Tomographie bei medizinischen Thermotherapien mit fokussiertem Ultraschall oder Laser

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

Nichtinvasives Temperaturmonitoring mit der Magnetresonanz-Tomographie zur Überwachung medizinischer Thermotherapien mit fokussiertem Ultraschall oder Laser

Die Temperaturdarstellung mit der Magnetresonanz-Tomographie (MRT) basiert auf Änderung der longitudinalen Relaxationszeit (T_1), des Diffusionskoeffizienten (D) oder der Protonenresonanz-frequenz (PRF). Neue Hyperthermieverfahren zur Tumortherapie basieren auf hochenergetischem fokussiertem Ultraschall (HIFU) oder Laserinduzierter Thermotherapie (LITT). Für diese Verfahren ist eine genaue Kontrolle der Erwärmung mit Temperaturmessverfahren erforderlich.

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung, Optimierung und Analyse der drei unterschiedlichen Methoden (T₁, D, PRF) der MR-unterstützten Temperaturüberwachung. Die Messungen in idealen Phantomen wie Ultraschallgel zeigten in Übereinstimmung mit der Literatur eine prozentuale Änderung der Diffusionskoeffizienten von 2,22 %/°C, der T₁-Relaxationszeit von 1,98 %/°C und der PRF von -0,0101 ppm/°C. Aus der inversen Darstellung der Datensätze über den gesamten Kalibrierungsbereich wurde die Temperaturauflösung ermittelt (T₁:2,1°C; D:0,93°C; PRF:1,4°C). Es konnten Effekte wie Phasenshift, hot spots, Karbonisierung oder Nekrosen überprüft werden. Die implementierten MR-Pulssequenzen hatten eine minimale Zeitauflösung von 1s (D), 2s (T₁) und 9,7s (PRF). Tierexperimente (Hund ex-vivo, Kaninchen in-vivo) zeigten, dass Temperaturmonitoring für eine lokale Erwärmungskontrolle bei HIFU oder LITT möglich ist, und dass Applikatoren im MR-Tomographen zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung der Bildqualität führen.

Die Diffusionsmethode ist begrenzt durch ihre hohe Bewegungsanfälligkeit, die verlängerte Echozeit und die Anisotropie des Gewebes. Die Diffusionsmethode und die PRF-Methode sind nicht in Fettgewebe anwendbar. Beste Temperatursensitivität erreicht die PRF-Methode. Auf Grundlage dieser Ergebnisse kann die T_1 - oder PRF-Methode für das Temperaturmonitoring bei Thermotherapien am Menschen empfohlen werden. In einer ersten klinischen Anwendung konnte durch die T_1 -Methode eine Therapie mit HIFU am Brusttumor erfolgreich appliziert werden.

Noninvasive temperature measurement using magnetic resonance tomography for monitoring thermotherapy with focused ultrasound or laser

Temperature measurement with Magnetic Resonance Imaging (MRI) is based on the analysis of changes in longitudinal relaxation time (T_1) , diffusion coefficient (D) or water proton resonance frequency (PRF). New hyperthermia tumor therapy methods such as High Focused Ultrasound (HIFU) or Laser-induced Thermotherapy (LITT) require accurate temperature monitoring.

The purpose of this work was to develop, optimize and analyze the three different approaches of MRItemperature monitoring (T₁, D, PRF). Measurements in phantoms (e.g. ultrasound gel) resulted in the following percentage change: 2,22 %/°C (diffusion coefficient), 1,98 %/°C (T₁-relaxation time) and – 0,0101 ppm/°C (PRF). They are in good agreement with the literature. From the inverse correlation of data we calculated temperature resolution (T₁:2,1°C; D:0,93°C; PRF:1,4°C). Effects like phase shifts, hot spots, carbonisation and necrosis were studied. Our optimized MR pulse sequences provided a minimal time resolution of 1s (D), 2s (T₁) und 9,7s (PRF). Initial tests with bone and muscle tissue (dog ex-vivo, rabbit in-vivo) demonstrate that MR thermometry is feasible to monitor the local heating process induced by HIFU or LITT. The ultrasound or laser applicators in the MR scanner did not interfere with image quality.

The diffusion method is restricted due to high motion sensitivity, prolonged echo time and anisotropic diffusion in tissue. The diffusion method and the PRF method do not work in fat tissue. The highest temperature sensitivity was found for the PRF method. In summary, based on our results we recommend the T_1 -method or the PRF-method for temperature monitoring during local thermotherapy. Based on our results we were able to establish the T_1 -method to guide HIFU therapy in a patient with breast cancer.

für Patricia

"Vor zwei Dingen muß man sich nicht genug in acht nehmen: beschränkt man sich in seinem Fache, vor Starsinn, tritt man heraus, vor Unzulänglichkeit."

Johann Wolfgang von Goethe

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	1
KAPITEL 1 EINLEITUNG	
KAPITEL 2 GRUNDLAGEN	5
2.1 KERNSPIN UND MAKROSKOPISCHE MAGNETISIERUNG	5
2.2 Relaxationsprozesse	
2.2.1 Blochgleichungen	
2.2.2 Freie Relaxation	9
2.3 Grundlagen der Räumlichen Kodierungsverfahren	
2.3.1 Zusatzfelder	
2.3.2 Räumliche Kodierung	
2.3.3 Dekodierung der räumlichen Information: k-Raum	
2.4 BILDGEBUNGSSEQUENZEN	
2.4.1 Spin-Echo (SE)	
2.4.2 Gradientenecho (FLASH)	
2.4.3 Half Fourier Single Shot Turbo Spin-Echo (HASTE)	
2.5 TEMPERATURABHÄNGIGE MR-PARAMETER	
2.5.1 Curie 'sche Gesetz und T ₁ -Änderungen	
2.5.2 Bloch 'sche Gleichungen mit Diffusionsterm	
2.5.3 Änderung der Protonenresonanzfrequenz	
KAPITEL 3 MATERIAL UND METHODEN	
3.1 MR-BILDGEBUNGSSEOUENZEN UND TEMPERATURMESSUNG	
3.1.1 T ₁ -Sequenz	
3.1.2 Diffusionssequenz	
3.1.3 PRF-Sequenz	
3.2 LASERINDUZIERTE THERMOTHERAPIE (LITT)	
3.3 PRINZIPIEN DER THERMOTHERAPIE MIT ULTRASCHALL (HIFU)	
3.3.1 Einführung in die Thermotherapie mit Ultraschall	
3.3.2 Prototypen für hochenergetischen Ultraschall	
KAPITEL 4 ERGEBNISSE	
4.1 Messtechniken	
4.1.1 Seauenzen und Messgenauigkeiten	62
4.1.1.1 T ₁ -Sequenz	
4.1.1.2 Diffusionssequenzen	
4.1.1.3 PRF- Sequenz	
4.1.2 Messtechnische Probleme	
4.1.2.1 Diffusionsmethode	
4.1.2.2 PKF-Methode	
4.2 I EMPERATURABHANGIGKEIT	
4.2.1 Methodenvergieten jur 1 ₁ und D	
4.2.2 1 emperaturkalibrierungen	
4.5 ITYPERTHERMIE BEDINGTE ARTEFAKTE	

4.3.1 Artefakte durch Kalibrierung und Präparation	
4.3.2 HIFU bedingte Artefakte	
4.3.3 LITT bedingte Artefakte	
4.4 Messung in Gewebe	
4.4.1 Zeitserie	
4.4.1.1 Zeitaufgelöste temperaturbedingte Signaländerungen	
4.4.1.2 HIFO IIII Experimentaisetup an Schweinegenin	
4 4 2 Hochaufgelöste Messungen	94
4 4 3 Echozeit bedingter Phasenumbruch	96
4.4.4 Phasenshift und Langzeitstahilität	
4.4.5 Faseroptische Messungen	
4.4.5.1 Kontrolle der Laserapplikationen	
4.4.5.2 Fixierung der Sonden	
4.4.5.3 Quantitativer Vergleich	
4.5 THERAPIESPEZIFISCHE EFFEKTE	
4.5.1 Erwärmungszone und Halbwertsbreite	
4.5.1.1 Experimentalsetup	
4.5.1.2 Fatenensetup	
4 5 3 Energiesnezifische nichtlineare Effekte	110
4.5.3.1 Schallwandlerleistung	
4.5.3.2 Karbonisierung	
4.5.3.3 Gewebenekrose (in-vivo)	
4.5.4 Messungen im Knochen	
4.5.4.1 Messung mit der Bear-Fibre.	
4.5.4.2 Messung mit dem Diffusor-Tip	
4.0 ERHALTENDE THERAPIE VON BRUSTTUMOREN	
KAPITEL 5 DISKUSSION	
5.1 PULSSEQUENZEN TEMPERATURMESSUNG UND GRENZEN	123
5.1.1. T ₁ -Methode	
5.1.2 Diffusionsmethode D	
5.1.3 Phasenmethode PRF	
5.2 Vergleich der Verfahren	
5.3 THERAPIESPEZIFISCHE EFFEKTE	
5.4 Anwendungen der Hyperthermie	
5.4.1 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)	
5.4.2 Hochenergetischer Ultraschall (HIFU)	
KAPITEL 6 ZUSAMMENFASSUNG & AUSBLICK	
ANHANG A	
TECHNISCHE DATEN DES MAGNETOM VISON PLUS	
ANHANG B	
DAS FASEROPTISCHE THERMOMETER LUXTRON 3100	
ANHANG C	
Der Medizinlaser Dornier Medilas D fibertom	
ANHANG D	
Medizinische Anwendungen der LITT	
STICHWORTVERZEICHNIS	
LITERATURVERZEICHNIS	

DANKSAGUNG

Kapitel 1 Einleitung

Der Stern-Gerlach-Versuch aus dem Jahre 1921 weist nach, dass Atome im Magnetfeld nur wenige diskrete Einstellmöglichkeiten für ihr magnetisches Moment besitzen. Otto Stern erhielt 1943 den Physiknobelpreis. Nur ein Jahr später folgte der Amerikaner Rabi mit dem Nobelpreis für die Bestimmung des magnetischen Moments von Atomkernen mit seinen Experimenten von 1938. Hiermit war die Grundlage für die nachfolgende Entwicklung gelegt. Die ersten Experimente zur magnetischen Resonanz wurden 1946 von den Amerikanern Bloch und Purcell durchgeführt [Blo46], die 1952 mit dem Physiknobelpreis geehrt wurden. Während zu Beginn der 70er Jahre erste klinische Magnetresonanz-Spektrometer entwickelt wurden, konnten 1973 erste ortsaufgelöste Messungen realisiert werden [Lau73]. 1980 konnten bereits erste Tomographen für die klinische Bildgebung eingesetzt werden.

Seit der Entwicklung leistungsfähiger Ganzkörpertomographen Anfang 1990, die Bildaufnahmegeschwindigkeiten von unter 100 ms pro Bild erlauben, sind nicht nur hochaufgelöste morphologische Bilder möglich, sondern auch dynamische Prozesse wie Diffusion, Perfusion und Blutfluss mit der MR-Tomographie darstellbar geworden. Die Messparameter, die den Bildkontrast beeinflussen, können in weiten Bereichen variiert werden, so dass verschiedene morphologische und funktionelle Unterschiede der Gewebearten aufgrund der *gewebeabhängigen Relaxationszeiten* kontrastreich abgebildet werden können.

Mit fortschreitender Entwicklung der Medizin in den 90iger Jahren wuchs die Erkenntnis über die Bedeutung einer lokal begrenzten Erwärmung einzelner Körperareale. Die gezielte Erwärmung führt zu einer Erhöhung des Stoffwechsels. Falls jedoch eine kritische Temperatur überschritten wird, gerinnt das Eiweiß und das Gewebe wird zerstört (koaguliert). Diese kurzzeitige Veränderung des Stoffwechsels in der *Niedrigtemperaturhyperthermie* (<43°C) mit dem Ziel der Sensibilisierung bzw. in der *Hochtemperaturhyperthermie* (>55°C) die Zerstörung von Gewebe sind Ziele der Krebsbekämpfung durch Hyperthermie.

Die Erwärmung des Tumorgewebes wird derzeit hauptsächlich mit der Strahlung von Mikrowellen-, Lasern- oder Ultraschallgeräten erzeugt. Hierbei sind die sehr unterschiedlichen Erwärmungsmechanismen, die Temperaturgradienten im Gewebe sowie die technische Handhabung für die Anwendung und den Tumortyp von entscheidender Bedeutung.

In dieser Arbeit wird primär die Hochtemperaturhyperthermie mit dem Ziel der Gewebekoagulation durch *Laserinduzierte Thermotherapie* (LITT) und *Hochintensitäts-Ultraschalltherapie* (HIFU) betrachtet. Bei der LITT handelt es sich um ein minimal invasives Verfahren, bei dem die wenige Millimeter dicke Lasersonde durch eine kleine

Einleitung

Kanüle in den Tumor eingebracht wird. Insbesondere wird das Interesse der LITT auf Knochentumoren gelegt, da es sich um ein sehr neues Anwendungsgebiet mit jungen Patienten handelt. Dahingegen ist HIFU ein komplett nicht invasives Verfahren mit hohem technischen Aufwand und nur in wenigen Zentren der Welt verbreitet. Bei HIFU gilt das Interesse den Brusttumoren. Es gibt jährlich 45.000 neue Fälle von Brustkrebs in Deutschland und 30 % dieser Patienten versterben aufgrund der Brusterkrankung.

Alle Hyperthermieverfahren verbindet allerdings der Wunsch nach einer gleichzeitigen Verlaufskontrolle der Therapie in Form einer räumlich aufgelösten Temperaturüberwachung. Diese sollte möglichst ebenfalls nicht invasiv sein. Gleichzeitig wäre vor und nach der Therapie eine Kontrolle der Punktion sowie eine Erfolgskontrolle möglich. Aus diesen Gründen bietet sich derzeit als einzige Lösung die *MR-Tomographie* an.

Im wesentlichen haben sich drei physikalisch unterschiedliche Messtechniken der MR-Temperaturbestimmung als geeignet herausgestellt. Mit einer induzierten Temperaturerhöhung steigt die *Spin-Gitter-Relaxationszeit* (T₁), die *molekulare Diffusionskonstante* (D) steigt und die *Protonenresonanzfrequenz* (PRF) verringert sich. Im Rahmen dieser Arbeit werden in Kapitel 2 die Grundlagen der MR-Tomographie dargestellt und die Temperaturabhängigkeiten der drei Parameter T₁, D und PRF theoretisch erläutert und mit den zu erwartenden temperaturbedingten Parameteränderungen (T₁=1,5-2%/°C, DW=2-2,5%/°C, PRF=-0,01ppm/°C) dargestellt.

Im Kapitel Material & Methoden wird auf die speziellen weiterentwickelten und optimierten MR-Sequenzen und Messprotokolle für die Temperaturmessung im MR eingegangen und die technischen Verfahren der Erwärmung durch LITT und HIFU dargestellt. Das Ergebniskapitel beschreibt zuerst die für eine quantifizierte Temperaturmessung notwendigen Voraussetzungen wie Sequenztests an idealen Phantomen und Probanden, Auflösung, Bildqualität, Probleme der einzelnen Sequenzen und die Ergebnisse zu Messungen von T1, D und der Phase für verschiedene Gewebearten. Ebenfalls ist ein Methodenvergleich für die Verfahren T₁ und D am idealen Phantom durchgeführt worden. Nachdem in Kapitel 4.3 die Hyperthermie bedingten Artefakte erläutert wurden, wird im nächsten Abschnitt 4.4 auf Messungen im Gewebe mit LITT und HIFU eingegangen. Die verschiedenen MR-Temperaturverfahren werden genutzt, um Effekte während der Hyperthermie zu überprüfen. Dazu zählen Phasenumbrüche, Phasenshift durch Magnetfeldinstabilitäten oder Probleme bei der Temperaturkontrolle mit faseroptischer Messung. Im Kapitel 4.5 werden therapiespezifische Effekte vorgestellt, wieder unabhängig von der Art des Hyperthermiewerkzeuges. Zu diesen Effekten zählen die Messung der Erwärmungszone, der Halbwertsbreite sowie die Beurteilung der nichtlinearen Wirkungen einer Hyperthermie in Form einer induzierten Nekrose oder Karbonisierung. Das Kapitel wird mit der Anwendung am Knochen und der Vorstellung der ersten temperaturüberwachten HIFU-Patientin in Deutschland im Jahre 2001 beendet. In Kapitel 5 ist die Diskussion der Ergebnisse in Hinblick auf die internationale Literatur, gefolgt von der Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Arbeit.

Kapitel 2 Grundlagen

Die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) verwendet das Phänomen der Kernspinresonanz zur nichtinvasiven Abbildung der räumlichen Verteilung hauptsächlich der Wasserstoffprotonen (¹H), aber auch anderer Kerne wie ³He, ¹³C, ¹⁹F und ³¹P. Die Grundlagen der MRT auf Basis der Wasserstoffprotonen, die aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften und ihrer Häufigkeit im menschlichen Körper die beste Empfindlichkeit bietet, sollen im Folgenden kurz dargestellt werden. Eine ausführlichere Behandlung dieser Themen sowie Verweise auf weiterführende Literatur befindet sich in den Standardwerken von A. Abragam [Abr61] und C.P. Slichter [Sli89].

2.1 Kernspin und makroskopische Magnetisierung

Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl besitzen neben ihrem Bahndrehimpuls einen nicht verschwindenden Kernspin \vec{J} . Dieser ist verbunden mit einem magnetischen Moment $\vec{\mu}$, welches proportional zu \vec{J} ist. Die Proportionalitätskonstante wird als das gyromagnetische Verhältnis γ bezeichnet. Sie ist kernspezifisch (Protonen: 42,56 MHz pro Tesla) :

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{J} = \gamma \cdot \hbar \cdot \vec{I} \tag{2.1}$$

Der Kernspin eines Protons beträgt in Einheiten des Planck'schen Wirkungsquantums \hbar gerade $|\vec{I}| = \frac{1}{2}$. Dieser Vektor besitzt keine Vorzugsrichtung, solange kein äußeres Magnetfeld wirkt. In der MRT wird mit einem äußeren Magnetfeld \vec{B}_0 eine Vorzugsrichtung festgelegt, die eine Quantisierung in dieser Richtung bewirkt, o.B.d.A. sei dies entlang der z-Achse und somit $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$. Die entarteten Energiezustände spalten sich in $2 \cdot |\vec{I}| + 1$ äquidistante Energieniveaus auf. In Anlehnung an die Aufspaltung von Elektronenniveaus in der Atomphysik wird dieser Effekt als Zeeman-Aufspaltung bezeichnet. Mit $|\vec{I}| = \frac{1}{2}$ beim Proton ergeben sich zwei Energiezustände, die der parallelen und antiparallelen Ausrichtung zum Magnetfeld entsprechen. Die Energiedifferenz der beiden Niveaus beträgt

$$\Delta E = \gamma \cdot \hbar \cdot B_0 = \hbar \cdot \omega_0 \tag{2.2}$$

Grundlagen

und entspricht demnach einer Übergangsfrequenz $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$, die für Protonen mit $\gamma = 2.657 \cdot 10^7 rad / T / s$ bei einem Magnetfeld der Stärke 1,5 Tesla gerade 63,8 MHz beträgt. Die makroskopische Magnetisierung der Probe stellt die Messgröße des NMR-Experimentes dar und ist gemäß

$$\vec{M} = \sum_{i} \frac{\langle \vec{\mu}_i \rangle}{V}.$$
(2.3)

als die vektorielle Summe der Erwartungswerte der magnetischen Momente pro Volumen definiert. Die Besetzungswahrscheinlichkeiten p_m der beiden Energieniveaus im thermischen Gleichgewicht werden mit der Boltzmann-Statistik in Gl. 3.4 beschrieben. Z stellt die Zustandssumme, k die Boltzmann-Konstante und T die absolute Temperatur dar.

$$p_m = \frac{1}{Z} \cdot e^{-\frac{E_m}{k \cdot T}}, \text{ mit } Z = \sum_{m=-l}^{l} e^{-\frac{E_m}{k \cdot T}}$$
 (2.4)

Der energetisch niedrigere Zustand, der der parallelen Ausrichtung der Spins entspricht, besitzt eine geringfügig größere Besetzungswahrscheinlichkeit als die antiparallele Ausrichtung (Verhältnis der Besetzungszahlen ist in der Größenordnung 10⁶). Dies führt bei einer großen Spindichte zu einer messbaren makroskopischen *Netto-Magnetisierung*, die im Folgenden mit $\overline{M}(t)$ bezeichnet wird.

Die aus der Vektorsumme der magnetischen Momente aller Spins resultierende Magnetisierung ist parallel zum angelegten Magnetfeld ausgerichtet und heißt deshalb auch *Longitudinalmagnetisierung*. Wird die Magnetisierung aus dieser Längsrichtung ausgelenkt, so wird der senkrecht dazu gerichtete Anteil als *Transversalmagnetisierung* bezeichnet.

Die sich zeitlich ändernde Magnetisierung M(t) unter dem Einfluss eines äußeren Magnetfeldes B(t) lässt sich analog einem Kreisel im Schwerefeld beschreiben:

$$\frac{d\bar{M}(t)}{dt} = \gamma \cdot \bar{M}(t) \times \bar{B}(t).$$
(2.5)

Falls $\overline{M}(t)$ und $\overline{B}(t)$ parallel zueinander ausgerichtet sind, ist die zeitliche Änderung gleich Null. Bei einer Abweichung hierzu führt die makroskopische Magnetisierung eine Präzessionsbewegung um die Richtung des Magnetfelds mit einer Präzessionsfrequenz $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$ durch, die genau dem Frequenzabstand der beiden Energieniveaus entspricht. Sie wird *Larmorfrequenz* genannt.

Durch diese Präzessionsbewegung wird in einer senkrecht zum Grundfeld plazierten Antenne ein Induktionssignal verursacht, das proportional zum transversalen Anteil der Magnetisierung ist. Dies stellt die Messgröße des Magnetresonanz-Experiments dar. Um die makroskopische Magnetisierung aus der thermischen Gleichgewichtslage auszulenken und damit einen messbaren Transversalanteil zu erzeugen, muss ein Magnetfeld senkrecht zum Grundfeld geschaltet werden. Dies lässt sich durch die Einstrahlung von Hochfrequenzpulsen erreichen.

Die Bewegungsgleichung der makroskopischen Magnetisierung in diesem zeitlich variierenden Gesamtfeld

2.1 Kernspin und makroskopische Magnetisierung

$$\frac{dM(t)}{dt} = \gamma \cdot \bar{M}(t) \times (B_1 \cdot \cos(\omega_{HF} \cdot t), B_1 \cdot \sin(\omega_{HF} \cdot t), B_0)$$
(2.6)

zeigt, dass sich die Richtung des Präzessionskegels der Magnetisierung mit der Frequenz ω_{HF} um die z-Achse (Richtung des \overline{B}_0 -Feldes) dreht. Wechselt man nun mittels einer Koordinatentransformation vom (*x*, *y*, *z*)-System in dieses rotierende Koordinatensystem (*x'*, *y'*, *z'*), bei dem die *z'*-Achse mit der *z*-Achse identisch ist (Abb. 2.1), so vereinfacht sich die Bewegungsgleichung wesentlich und das \overline{B}_1 -Feld verliert seine Zeitabhängigkeit.

$$\frac{d\bar{M}(t)}{dt} = \gamma \cdot \bar{M}(t) \times \left(B_1, 0, B_0 - \frac{\omega_{HF}}{\gamma}\right)$$

$$= \gamma \cdot \bar{M}(t) \times \bar{B}_{eff}$$
(2.7)

Diese Gleichung zeigt, dass die makroskopische Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem nun um die Richtung eines effektiven Magnetfelds \vec{B}_{eff} präzediert:

$$\vec{B}_{eff} = \left(B_1, 0, B_0 - \frac{\omega_{HF}}{\gamma}\right).$$
(2.8)

Falls die Resonanzbedingung $B_0 = \omega_{HF} / \gamma$ erfüllt ist, wird der Einfluss des Grundfeldes \overline{B}_0 komplett unterdrückt und die makroskopische Magnetisierung spürt nur noch das eingestrahlte, im rotierenden Koordinatensystem konstante \overline{B}_1 -Feld.



Abb. 2.1 Effektives Magnetfeld im rotierenden Koordinatensystem: Die Feldkomponente in z-Richtung, die für die Spins wirksam wird, wird umso kleiner, je näher ω_{HF} der Resonanzfrequenz $\gamma \cdot B_0$ kommt. Im Resonanzfall verschwindet die z-Komponente und B_{eff} ist identisch mit dem eingestrahlten HF-Feld B₁.

Um dieses Magnetfeld führt sie dann für die Einstrahldauer t_p eine Präzessionsbewegung aus. Der sogenannte Flipwinkel α zwischen der makroskopischen Magnetisierung und der z'-Achse entspricht dem Präzessionswinkel und ist deswegen abhängig von der Stärke des Hochfrequenzfeldes B_I und der Einstrahldauer t_p

$$\alpha = \gamma \cdot \int_{0}^{t_{p}} B_{1}(\tau) d\tau = \gamma \cdot B_{1} \cdot t_{p} .$$
(2.9)

Bei gegebener konstanter Feldstärke B_1 bestimmt allein die Einstrahldauer t_p die Größe des Flipwinkels. Demnach ist für eine 180°-Drehung gerade die doppelte Hochfrequenzpulsdauer des notwendig wie für einen 90°-Puls.

2.2 Relaxationsprozesse

2.2.1 Blochgleichungen

Idealerweise wäre nach der Bewegungsgleichung 2.5 der Magnetisierungsvektor nach der Auslenkung im entsprechenden Winkel α zur z'-Achse erhalten und präzediert um diese und das empfangene Induktionssignal wäre zeitlich konstant. Tatsächlich ergibt sich allerdings ein exponentieller Abfall der Intensität der Transversalmagnetisierung, während sich die Longitudinalmagnetisierung nach einer Weile wieder im thermischen Gleichgewicht befindet. Zur Berücksichtigung dieses Umstandes wurde die Bewegungsgleichung 2.5 von F. Bloch [Blo46] im Jahre 1946 phänomenologisch durch Relaxationsterme erweitert:

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma \cdot \left(\vec{M} \times \vec{B}\right)_x - \frac{M_x}{T_2}$$

$$\frac{dM_y}{dt} = \gamma \cdot \left(\vec{M} \times \vec{B}\right)_y - \frac{M_y}{T_2}$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma \cdot \left(\vec{M} \times \vec{B}\right)_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1}$$
(2.10)

Die beiden Zerfallskonstanten T_1 und T_2 bestimmen die Geschwindigkeit, mit der sich das thermische Gleichgewicht nach einer Störung wieder einstellt. Die Zeit T_1 beschreibt dabei den Wiederaufbau der longitudinalen Magnetisierung proportional zur Abweichung vom Gleichgewicht aufgrund der Spin-Gitter-Wechselwirkung, während T_2 das Verschwinden der transversalen Magnetisierung aufgrund der Spin-Spin-Wechselwirkung mathematisch erfaßt. In Tabelle 2.1 sind typische Relaxationszeiten für messrelevante Gewebe aufgezeigt. T_1 und T_2 zeigen eine starke Abhängigkeit von der Art der jeweiligen Messprobe. Sie sind dadurch für den guten Weichteilkontrast der MRT verantwortlich. Durch die Wahl der Messtechnik kann der Einfluss der einzelnen Relaxationsprozesse auf das Bild gesteuert werden. Je nach Technik, welcher Relaxationsprozess gerade den hauptsächlichen Bildkontrast liefert, spricht man von T_1 - oder T_2 - gewichteten Bildern.

Gewebe	T ₁ [ms]	T ₂ [ms]
Graue Hirnsubstanz	920 ± 160	101 ± 13
Weiße Hirnsubstanz	790 ± 130	92 ± 22
Skelettmuskel	870 ± 160	47 ± 13
Herzmuskel	870 ± 140	57 ± 16
Fett	260 ± 70	84 ± 36
Leber	500 ± 110	43 ± 14

Tab.	2.1	Relaxationszeiten verschiedener	menschlicher	Gewebearten	bei '	1,5 ⁻	Tesla
und e	eine	r Temperatur von 37°C.					

Tab. 2.2 Zusammenhang des Bildkontrastes mit den Messparametern TE und TR

	TR>>T ₁	TR~T ₁
TE< <t<sub>2</t<sub>	ρ-Wichtung	T ₁ -Wichtung
TE~T ₂	T ₂ -Wichtung	Mischwichtung

2.2.2 Freie Relaxation

Die freie Relaxation beschreibt die Bewegung der makroskopischen Magnetisierung im homogenen Magnetfeld $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$. Dabei werden alle Spins als ortsfest angenommen, Prozesse wie die Diffusion finden noch keine Berücksichtigung.

Longitudinale (T₁-) Relaxation

Wie schon angedeutet ist im thermischen Gleichgewicht das niedrigere Energieniveau (parallel zum Grundfeld ausgerichteten Spins) stärker besetzt als das höhere Energieniveau mit antiparallel ausgerichteten Spins. Dies führt zu einer Netto-Longitudinalmagnetisierung. Eine Änderung dieser Besetzungszahlen führt zu einer Störung des Gleichgewichts und das System ist bemüht, wieder in den thermischen Gleichgewichtszustand zu gelangen. Diesen Vorgang, der zu den stabilen Besetzungszahlen führt, bezeichnet man als longitudinale Relaxation oder auch T_1 -Relaxation.

Um den Gleichgewichtszustand zu erreichen, müssen Übergänge zwischen den beiden Energieniveaus stattfinden. Die dabei freiwerdende bzw. benötigte Energie wird mit der Gesamtheit der magnetischen Momente in der Umgebung, dem sogenannten Gitter, ausgetauscht. Daher wird die T₁-Relaxation auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Den Hauptanteil dieser Relaxation machen fluktuierende Magnetfelder aus, die durch die

Grundlagen

thermische Bewegung der in der Probe vorhandenen elektrischen und magnetischen Momente erzeugt werden. Da nur diejenigen Frequenzkomponenten der fluktuierenden Felder Übergänge bewirken können, die der Larmorfrequenz der Spins entsprechen, ist die Zusammensetzung dieser Felder wesentlich für die Größe der T₁-Zeit. Dieser Relaxationsprozess wird mathematisch durch die Bloch'sche Gleichung 2.10 beschreiben. Löst man diese Differentialgleichung erster Ordnung $\dot{M}_z(t) = \frac{M_0 - M_z}{T_1}$, so erhält man das zeitliche Verhalten der Longitudinalmagnetisierung im rotierenden Koordinatensystem, welches in Gleichung 2.11 dargestellt ist. $M_z(0)$ ist dabei die Anfangsbedingung. Die maximal mögliche Störung des Systems entspricht einer Inversion der beiden Zeeman-Niveaus. Dies ist gleichbedeutend mit einem $M_z(0)$ von $-M_0$.

$$M_{z}(t) = M_{z}(0) \cdot e^{-\frac{t}{T_{1}}} + M_{0} \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{T_{1}}}\right)$$
(2.11)

Eine ausführliche Beschreibung weiterführender Art befindet sich in Kapitel 2.5, wo außerdem auf die Temperaturabhängigkeit eingegangen wird.

Transversale (T₂-) Relaxation

Wird die Magnetisierung mit Hilfe eines 90°-HF-Pulses vollständig in die Transversalebene geklappt, so haben alle Spins die gleichen Phase, die zur makroskopischen Magnetisierung beitragen. Da die einzelnen Spins aber miteinander wechselwirken, geht diese enge Phasenbeziehung mit der Zeit verloren. Man spricht dabei von einer Spin-Spin-Wechselwirkung. Die Spinpakete laufen auseinander und die makroskopische Magnetisierung nimmt ab (Abbildung 2.3). Der T₂-Relaxationsterm in Gleichung 2.10 ist dabei ein Maß für die Wechselwirkung zwischen den Spins. Je stärker die Beeinflussung durch die Nachbarspins ist, desto kürzer ist die T₂-Zeit.

Zusätzlich wird die Transversalmagnetisierung aber auch noch durch Dephasieren verringert, das durch lokale statische Magnetfeldinhomogenitäten ΔB_0 verursacht wird. Durch lokal unterschiedliche Magnetfelder werden benachbarten Spinpaketen abweichende Larmorfrequenzen aufgeprägt, was zu Phasenunterschieden führt und eine scheinbar verkürzte T_2 -Relaxationzeit mit sich führt. Um die verschiedenen Komponenten zu trennen, führt man die sog. T_2^* -Zeit (Gleichung 2.12) ein. In Kapitel 2.5.3 wird noch ausführlich auf die Phasenunterschiede eingegangen.

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \cdot \Delta B_0$$
 (2.12)

Hier berücksichtigt der Term ΔB_0 sämtliche statischen Abweichungen vom Grundfeld. Bei der transversalen Relaxation handelt sich um einen reinen Entropieeffekt, weshalb durch die Spin-Spin-Wechselwirkung kein Einfluss auf die T₁-Relaxationszeit entsteht. Umgekehrt gilt aber, dass bei den Niveauübergängen, die bei der longitudinalen Relaxation auftreten, im Allgemeinen die Phasenbeziehung zwischen den Spins verloren geht und T₂<T₁ ist.

T₂-Relaxationsvorgänge fasst man mathematisch so zusammen, dass die transversalen Komponenten M_x und M_y der Magnetisierung gemäß $M_{tr} = M_x + iM_y$ zur komplexen Transversalmagnetisierung M_{tr} führt. Aus der Lösung der Bloch'schen Differentialgleichung $\dot{M}_{tr} = -\frac{M_{tr}}{T_2}$ (Gl. 2.10) folgt dann für das zeitliche Verhalten der Transversalmagnetisierung:

$$M_{tr}(t) = M_{tr}(0) \cdot e^{i\omega t - t/T_2} .$$
(2.13)

Der komplexe Exponentialfaktor setzt sich aus zwei Termen zusammen. Zum einen aus dem Term i ω t, welcher die Rotation der Magnetisierung mit der Larmorfrequenz ω beschreibt, zum anderen aus dem Term t/T₂, welcher die exponentielle Abnahme der Amplitude bewirkt. In Abbildung 2.2 ist der zeitliche Verlauf der Transversalmagnetisierung, wie er im Experiment beobachtet wird, dargestellt. Er wird als "*free induction decay*" (FID) bezeichnet.



Abb. 2.2: Zeitliche Entwicklung der Transversalmagnetisierung nach einer 90°-HF-Anregung ($T_2 = 300 \text{ ms}, \omega=0$, der Schwerpunkt der Spins ist phasenstarr). Diese Kurve wird als "free induction decay" (FID) bezeichnet. Das "Auffächern" der Spinpakete und somit das Verschwinden der Transversalmagnetisierung wird durch Beeinflussung der einzelnen Spins untereinander verursacht (Spin-Spin-Wechselwirkung.

2.3 Grundlagen der Räumlichen Kodierungsverfahren

Bei der MR-Bildgebung nutzt man die Möglichkeit, über ortsabhängige Änderungen des oben beschriebenen physikalischen Phänomens der Magnetresonanz und der Resonanzfrequenz

Grundlagen

Projektionen in bestimmte Richtungen zu erzeugen. Bei dem von Lauterbur 1977 vorgeschlagenen Verfahren der Fourier-Bildgebung werden die Messdaten so kodiert, dass man ein Hologramm erhält, welches danach durch Fouriertransformation in das Schnittbild überführt werden kann. Die Grundlagen dieses Verfahrens wird hier dargestellt.

2.3.1 Zusatzfelder

Im thermischen Gleichgewicht zeigt die makroskopische Magnetisierung parallel zur Richtung des statischen Grundmagnetfeldes \overline{B}_0 . Um nun die Magnetisierung aus dieser Ruhelage auszulenken und die für die Bildgebung notwendige räumliche Informationen über die Verteilungsdichte der Protonenspins zu erhalten, werden zusätzliche Magnetfelder benötigt. Diese beeinflussen die Magnetisierung in unterschiedlicher Weise.

Mit Hilfe eines hochfrequenten Magnetfelds, das senkrecht zum Grundfeld polarisiert ist, lässt sich eine Drehung der makroskopischen Magnetisierung erreichen. Diese ist in der Regel unabhängig von der Lokalisierung der jeweiligen Spinpakete und trägt noch keine Ortsinformation. Eine Ortsabhängigkeit lässt sich jedoch erreichen, indem man das lokale Magnetfeld variiert. Dazu werden dem statischen Grundmagnetfeld sogenannte Gradientenfelder überlagert, die entlang einer Raumachse ein sich linear proportional zur Entfernung vom Isozentrum änderndes Magnetfeld erzeugen. Diese Zusatzfelder haben die gleiche Richtung wie das Grundfeld \vec{B}_0 , aber eine variierende Feldstärke. Ein Gradientenfeld \vec{G} hat demnach prinzipiell folgende Form:

$$\vec{G} = (G_x, G_y, G_z) \text{ mit } G_x = \frac{\partial B_z}{\partial x}, G_y = \frac{\partial B_z}{\partial y}, G_z = \frac{\partial B_z}{\partial z}$$
 (2.14)

Mit diesen drei Komponenten lassen sich durch entsprechende Wahl Gradientenfelder beliebiger räumlicher Orientierung und begrenzter Stärke erzeugen. Das ortsabhängige lokale Magnetfeld ist

$$\vec{B}(\vec{r},t) = \left(B_0 + \vec{r} \cdot \vec{G}(\vec{r},t)\right) \cdot \vec{e}_z \,. \tag{2.15}$$

Eine Änderung des lokalen Magnetfelds $\overline{B}(\overline{r},t)$ führt zu einer Änderung der Larmorfrequenz. Die Spins präzedieren demnach mit einer von Ort zu Ort unterschiedlichen Frequenz

$$\omega(\vec{r},t) = \gamma \cdot \left(B_0 + \vec{r} \cdot \vec{G}(\vec{r},t)\right). \tag{2.16}$$

Über eine Frequenzanalyse lässt sich dann die Spindichte entlang des Gradienten bestimmen, wobei die Häufigkeit bestimmter Frequenzen direkt der Spindichte am Ort der dazugehörigen Larmorfrequenz proportional ist.

Gradientenfelder und Hochfrequenzfeld

Die Magnetisierung \overline{M} verhält sich gemäß der Bloch-Gleichung 2.10 unter dem Einfluss eines Gradientenfeldes \overline{G} wie folgt:

$$M_{tr'}(\vec{r},t) = M_{tr'}(0) \cdot e^{-i \cdot \Phi(t)}$$

$$M_{z'}(\vec{r},t) = M_{z'}(\vec{r},0)$$
(2.17)

mit der Phase $\Phi(t)$ der komplexen Transversalmagnetisierung

$$\Phi(t) = \Phi(0) + \gamma \cdot \int_{0}^{t} \vec{r} \cdot \vec{G}(\tau) d\tau. \qquad (2.18)$$

Falls gleichzeitig Gradienten- und Hochfrequenzfeld einwirken, ist eine analytische Lösung der Bloch-Gleichungen nur für einige Spezialfälle möglich. Unter der Annahme, dass die Longitudinalmagnetisierung konstant bleibt, lässt sich eine Näherungslösung für kleine Flipwinkel angeben. Diese sogenannte Kleinwinkelnäherung ergibt für einen gleichzeitig zum Hochfrequenzfeld angelegten Gradienten G_z entlang der z-Achse eine komplexe Transversalmagnetisierung der Form:

$$M_{tr} = i \cdot \gamma \cdot M_0 \cdot e^{-i \cdot \gamma \cdot G_z \cdot z \cdot \tau} \cdot \int_0^t B_1(\tau) \cdot e^{i \cdot \gamma \cdot G_z \cdot z \cdot \tau} d\tau \,.$$
(2.19)

Dabei beschreibt $B_1(t)$ die Hüllkurve des Hochfrequenzpulses. Nach der gleichzeitigen Applikation des Gradienten- und HF-Feldes ist die Transversalmagnetisierung hiernach proportional zur Fouriertransformierten der Hüllkurve des Hochfrequenzpulses. Die Fouriertransformation eines Rechteckprofils stellt eine *sinc*-Funktion dar.

Aufgrund der Kleinwinkelnäherung entspricht die Fouriertransformierte der HF-Puls-Hüllkurve nur bei kleinen Flipwinkel dem Schichtprofil. Bei größeren Flipwinkeln, insbesondere bei 90°- und 180°-Pulsen ist eine Abweichung vom gewünschten Schichtprofil zu erwarten. Deswegen entsprechen optimale Pulse für größere Flipwinkel nicht mehr der Fouriertransformierten des Schichtprofils, sondern müssen mit numerischen Verfahren berechnet werden. Eine weitere Möglichkeit speziell für 90°- und 180°-Pulse bietet sich in der Benutzung des adiabatischen Prinzips.

Gradientenfelder finden in zahlreichen Variationen ihre Anwendung in der Bildgebung. In Kapitel 2.4 werden die für diese Arbeit relevanten verschiedenen Sequenztypen dargestellt und es wird auf die unterschiedliche Bedeutung der Gradientenfelder in Kombination mit HF-Feldern eingegangen. Mit fortschreitender Technik und dadurch bedingten homogeneren Magnetfeldern konnten zunehmend Verfahren entwickelt werden, die zugunsten einer schnelleren Bildaufnahme nicht nur auf Spinecho-Methoden basieren, sondern auch reine Gradientenecho-Methoden darstellen (vgl. Kap. 2.4.2). Besonders problematisch ist der Einsatz von sehr starken und langen Gradientenfeldern, wie sie bei der Messung der Diffusion verwendet werden (vgl. Kap. 2.5.2 und 3.1.2).

2.3.2 Räumliche Kodierung

Die komplette räumliche Kodierung durch geschickte Anwendung der Gradientenfelder findet in den drei folgenden Schritten statt, der Schichtselektion, der Phasenkodierung und der Frequenzkodierung.

Schichtselektion

Ohne zusätzliche Gradientenfelder bewirkt ein 90°-HF-Puls eine Rotation der gesamten makroskopischen Magnetisierung in die Transversalebene (vgl. Gl. 2.7). Dies entspricht einer globalen oder auch nichtselektiven Anregung. Schaltet man zeitgleich mit Einstrahlung des HF-Pulses ein sogenanntes Schichtselektions-Gradientenfeld (o.B.d.A entlang der *z*-Achse), so werden nach Gleichung 2.19 nur diejenigen Spins angeregt, deren Larmorfrequenz innerhalb des Frequenzbereichs $\omega_{HF} \pm \Delta \omega_{HF} / 2$ des Pulses liegen, wobei $\Delta \omega_{HF} = \gamma \cdot G_z \cdot \Delta z$ der Bandbreite des HF-Pulses entspricht. Die durch das Anlegen des Gradientenfeldes entstehende zusätzliche Phase aus Gl. 2.17 wird durch Rephasiergradienten rückgängig gemacht (vgl. Kap. 2.4)

Phasenkodierung

Die Schichtselektion führt zu einer Anregung von Spins in einem bestimmten Frequenzbereich und somit stammt das detektierbare Signal nur aus einer begrenzten Schicht. Die Phasenkodierung ist auf Bereiche innerhalb dieser Abbildungsschicht beschränkt. Es sind somit noch zwei Freiheitsgrade übrig.

Ein Freiheitsgrad lässt sich durch Anlegen des sogenannten Phasenkodier-Gradientenfeldes $G_{ph}(t)$ (o.B.d.A. entlang der *y*-Achse gerichtet) eliminieren. Er wird nach dem Anregungspuls aber noch vor der Datenauslese appliziert (vgl. Abb. 2.3). Dies führt dazu, dass alle Spins eine zusätzliche in *y*-Richtung ortsabhängige Phase erhalten. Das Verhalten der komplexen transversalen Magnetisierung lässt sich dabei mit

$$M_{\perp}(\vec{r},t) = |M_{\perp}(\vec{r},t_0)| \cdot e^{i\frac{\gamma' ph}{0}G_{\gamma}(\tau) \cdot y \, d\tau}$$
(2.20)

beschreiben. Die zusätzliche Phase φ_{ph} am Ort mit einer *y*-Koordinate *y* ist dabei von der Stärke $G_{ph}(t)$ und der Zeitdauer t_{ph} abhängig:

$$\varphi_{ph}(y) = \gamma \cdot \int_{0}^{t_{ph}} G_{y}(\tau) \cdot y \, d\tau \qquad (2.21)$$

Frequenzkodierung

Der letzte Freiheitsgrad wird im dritten Schritt in Richtung der *x*-Achse durch die sogenannte Frequenzkodierung eliminiert. Dabei wird während der Datenauslese ein Readout- oder Frequenzkodier-Gradient geschaltet, der für ein ortsabhängiges Magnetfeld in *x*-Richtung sorgt. Aufgrund des unterschiedlichen Magnetfelds präzedieren die Spins mit unterschiedlichen Larmorfrequenzen. Daher sammeln sie während der Datenauslese der Dauer t_{acq} eine unterschiedliche ortsabhängig Phase φ_{re} in *x*-Richtung auf:

$$\varphi_{re}(x) = \gamma \cdot \int_{0}^{t_{acq}} G_{x}(\tau) \cdot x \ d\tau \,.$$
(2.22)

Unter Berücksichtigung der Phasenverschiebungen durch die Phasen- und Frequenzkodierung erhält man das zur Zeit t_{acq} akquirierte Signal zu:

$$S(t_{acq}, G_y) = \int_{Schicht} |M_{\perp}(\vec{r}, t_0)| \cdot e^{i \cdot \gamma \cdot \int_{0}^{t_{acq}} G_x(\tau) \cdot x \, d\tau} \cdot e^{i \cdot \gamma \cdot \int_{0}^{t_{ph}} G_y(\tau) \cdot y \, d\tau} dx \, dy \,.$$
(2.23)

Ziel ist allerdings die Wiedergabe der Messdaten in Form der lokalen Spindichten. Die wesentliche Information hierzu ist in den unterschiedlichen Phasenverschiebungen verborgen, die durch die Kodierungsschritte erzeugt wurden. Diese müssen im Folgenden dekodiert werden.

2.3.3 Dekodierung der räumlichen Information: k-Raum

Die drei Arten der Kodierung, die in den vorhergehenden Abschnitten erläutert wurde, ermöglichen es, ein sogenanntes *Hologramm* aufzunehmen, das durch *eine Fouriertransformation* in das Schichtbild überführt werden kann. Das Schichtbild besitzt Koordinaten mit der Dimension einer Länge. Das Hologramm besitzt daher eine Dimension, die bis auf den Faktor 2π mit dem Kehrwert der Länge übereinstimmt: Diese nennt man Wellenzahl *k*. Der Darstellungsraum des Hologramms wird deswegen als *k-Raum* bezeichnet. Das zeitliche Integral über das Gradientenfeld sei die Wellenzahl der jeweiligen Dimension, so erhält man

$$k_{x} = \gamma \cdot \int_{0}^{t} G_{x}(\tau) d\tau$$

$$k_{y} = \gamma \cdot \int_{0}^{t} G_{y}(\tau) d\tau$$
(2.24)

Eingesetzt in Gleichung 2.23 ergibt sich eine Signalgleichung für das Hologramm. Dies bedeutet anschaulich, dass die Daten, die mit der Phasen- und Frequenzkodierung aufgenommen wurden, direkt in eine Matrix einsortiert werden können, die dem Hologramm der Magnetisierungsverteilung zum Zeitpunkt t_0 entspricht. Durch eine Fouriertransformation lässt sich demnach die räumliche Information über die Magnetisierungsverteilung, und damit bei Vernachlässigung von Relaxationseffekten über die Spindichte, gewinnen. Jede Zeile im Hologramm entspricht einer Datenaufnahmezeile mit Frequenzkodierung, die mit einem festen k_y für die Phasenkodierung aufgenommen wurde.

2.4 Bildgebungssequenzen

2.4.1 Spin-Echo (SE)

Für das sogenannte *Spin-Echo (SE)*, 1950 von E. L. Hahn veröffentlicht, ist eine präzise Realisierung von 180°-Pulsen notwendig [Hah50]. Es wird verwendet, um den Einfluss der technisch bedingten Magnetfeldinhomogenitäten und der objektabhängigen Suszeptibilitätsinhomogenitäten bei MR-Experimenten zu unterdrücken bzw. zu reduzieren.

Bei den *Spin-Echos* wird die Transversalmagnetisierung nach einer Zeit t durch einen 180°-Puls invertiert. Spins, die aufgrund höherer Larmorfrequenz eine größere Phase haben als Spins, die langsamer rotieren, eilen diesen durch die 180°-Drehung nach. Nach der Zeit 2thaben sie ihren Rückstand eingeholt und die Transversalmagnetisierung nimmt wieder ihren ursprünglichen Wert an (bis auf den Anteil, der durch Spin-Spin-Wechselwirkung dephasiert wurde). Die kohärente Überlagerung der Einzelsignale zum Zeitpunkt 2t nennt man Spin-Echo und die Zeit 2t wird als *Echozeit TE* bezeichnet. Es gibt allerdings verschiedene Bildauslesetechniken, die meist deutlich schneller sind als diese ursprüngliche Methode.

2.4.2 Gradientenecho (FLASH)

Mit fortschreitender Technik und dadurch bedingten homogeneren Magnetfeldern konnten Verfahren entwickelt werden [Haa86], die zugunsten einer schnelleren Bildaufnahme auf den 180°-Puls verzichten und mit einer Kleinwinkelanregung bei Flipwinkeln zwischen 5° und 70° die benötigte Transversalmagnetisierung erzeugen (*FLASH* = *Fast Low Angle Shot*). Hierbei bleibt ein Teil der Longitudinalmagnetisierung erhalten, der bei der nächsten Anregung verwendet wird. Ziel ist es, schnell hintereinander die einzelnen benötigten Phasen-kodierschritte aufzunehmen, was zu recht kurzen Bildakquisitionszeiten im Sekundenbereich führt. Statt der Spin-Echos werden hierbei sogenannte *Gradienten-Echos (GE)* verwendet.

Der Aufbau einer GE-Bildgebungspulssequenz mit Schichtselektion, Phasen- und Frequenzkodierung wird in Abbildung 3.3 dargestellt.

Die Transversalmagnetisierung wird durch das Schalten eines Gradienten entlang einer Raumrichtung zunächst dephasiert (gemäß Gl. 2.17). Die Verwendung eines Gradienten mit umgekehrtem Vorzeichen rephasiert die Magnetisierung wieder und erzeugt zu einem Zeitpunkt TE ein Echo, an dem die zusätzlich erzeugte Phase der Spins wieder gleich Null ist. Die zusätzliche Phase eines Spinpakets durch die Schaltung eines Gradientenfeldes ist nach Gl. 2.17 direkt proportional zum zeitlichen Integral des Gradienten. Dies bedeutet, dass das Gradienten-Echo zu dem Zeitpunkt auftritt, zu dem die Fläche unter der Gradienten-Zeit-Kurve Null ist (Echo-Bedingung).

Während Spinecho-Sequenzen eine suszeptibilitätsbedingte Dephasierung der Spinpakete kompensiert und einen reinen T₂-Kontrast liefern können, hängt bei Gradientenecho-Sequenzen die akquirierte Signalamplitude in der Regel von der effektiven Querrelaxations-

2.4 Bildgebungssequenzen

zeit T_2^* ab. Bei der FLASH-Technik wird die Longitudinal-Magnetisierung in einen dynamischen Gleichgewichtszustand getrieben, den sogenannten *steady state*. Die Magnetisierung nimmt dabei durch die Relaxation zwischen den beiden HF-Anregungen gerade um soviel zu, wie sie durch die Anregung wieder verliert.



Abb. 2.3: Aufbau einer MR-Gradientenecho-Bildgebungspulssequenz. Nach der Anregung mit einem 90° Puls und der Schichtselektion A(i) erfolgt die Phasenkodierung B(i). Der Gradient in Readout-Richtung C(i) sorgt für die Dephasierung und danach findet die Datenauslese mit der Frequenzkodierung D(i) statt. Zum Schluß wird die Phasenkodierung wieder rückgängig gemacht E(i). Die markierten Gradientenkurven einer Raumrichtung sind vom Integral gleich groß und sorgen für eine vollständige Rephasierung der Spins. Danach erfolgt dieser Zyklus i noch so oft, bis alle k-Raumzeilen gefüllt sind.

Nimmt man an, dass der transversale Anteil der Magnetisierung zwischen aufeinanderfolgenden HF-Pulsen vollständig dephasiert ist (in der Regel durch starke zusätzlich geschaltete sogenannte Spoiler-Gradienten), so lässt sich der *steady state* aus der Pulswiederholzeit *TR*, dem Flipwinkel α und der longitudinalen Relaxationszeit T₁ errechnen zu:

$$M_{\infty} = M_{0} \cdot \frac{1 - e^{-TR_{T_{1}}}}{1 - \cos(\alpha) \cdot e^{-TR_{T_{1}}}}$$
(2.25)

Einen weiteren Geschwindigkeitszuwachs bei der Bildakquisiton kann man erreichen, wenn nach einem Anregungspuls nicht nur eine Phasenkodierzeile, sondern gleich mehrere

Grundlagen

hintereinander ausgelesen werden. Dieser Technik bedient sich in extremer Weise die Echo-Planar-Imaging-Methode.

Echo Planar Imaging (EPI)

Schon Ende der 1970er Jahre wurde diese Technik von P. Mansfield erfunden, fand aber aufgrund der sehr hohen technischen Anforderungen wie hohe Schaltraten der Gradienten erst in den 1990er Jahren Verwendung auf klinischen Tomographen. Beim *Echo-Planar-Imaging-Verfahren* (EPI) wird nach einer einzigen Hochfrequenzanregung die gesamte Raumebene erfaßt. Man verwendet dafür multiple Gradientenechos (GE), die während des T_2^* -Zerfalls der Transversalmagnetisierung aufgenommen werden. Mit dem EPI-Verfahren ist es möglich, Bilder innerhalb weniger 100 Millisekunden aufzunehmen.

Allerdings führt dies zu einem schlechteren Signal-Rausch-Verhältnis als bei der SE- und FLASH-Technik, da wesentlich weniger Anregungen erfolgen. EPI ist sehr anfällig für verschiedene Arten von Artefakte wie Suszeptibilitätsartefakten und den sogenannten *N/2-Geistern*. Technische Begrenzungen und physikalische Effekte wie Suszeptibilitätsschwankungen führen dazu, dass sich die Echos nicht immer genau in der Mitte der Auslesezeile befinden. Dadurch entstehen Artefakte, die als *N/2-Geister* bezeichnet werden, da die Modulation von geradzahliger Zeile zu ungeradzahliger Zeile im *k*-Raum einer Verschiebung im Bildraum entspricht, die gerade die Hälfte der Bildgröße beträgt.

2.4.3 Half Fourier Single Shot Turbo Spin-Echo (HASTE)

Die *HASTE Technik* beschreibt ein Sequenzverfahren [Hen86], das den *k*-Raum ebenso wie die Gradientenechotechnik EPI mit nur einer Anregung verzeichnungsarm auslesen kann. Durch die Anwendung einer sog. Half-Fourier-Technik, bei der nur der halbe *k*-Raum mit Daten gefüllt wird und die komplex-konjugiere Symmetrie des Rohdatensatzes ausgenutzt wird, können nominelle Matrixgrößen von 256×256 Pixeln erreicht werden. Die nicht aufgenommene Hälfte des k-Raumes wird rekonstruiert, in dem aufgrund der Hermitizität des k-Raumes die fehlenden Daten durch Punktspiegelung der konjugiert komplexen Messwerte gefüllt werden.

Aufgrund von Phasenvariationen der Messsignale wird eine niederfrequente Phasenkorrektur benötigt. Hierzu werden nicht 50% der k-Raumzeilen aufgenommen, sondern noch 8-15% mehr. In Abbildung 2.4-links ist dies anhand einer Matix mit 256 Phasenkodierzeilen dargestellt, die akquirierte 8te Zeile (HASTE aus dieser Arbeit) entspricht der k-Raummitte, so dass insgesamt 128+7 Zeilen für die Bildrekonstruktion verwendet werden. Es werden Die Messzeit wird um die Hälfte reduziert. Die Aufnahmezeit kann pro Bild bei dieser Multiechosequenztechnik kleiner 400 ms liegen. Der wesentliche Vorteil dieser Technik im Gegensatz zu EPI ist die Verwendung von Spin-Echos. Dies benötigt zwar eine große Anzahl an HF-Pulsen mit den entsprechenden Belastungen für den Tomographen und HF-Absorption im Gewebe, aber ist aufgrund der Spin-Echo-Technik unanfällig gegenüber Suszeptibilitätssprüngen.

2.4 Bildgebungssequenzen

Ein wesentlicher Nachteil der HASTE-Sequenzen ist die schlechte Auflösung in Phasenkodierrichtung aufgrund der langen Auslesezeit von. 300-800 ms, in der das Signal durch T_2 -Relaxation zerfällt; die äußeren Zeilen (relevant für die Auflösung) in Phasenkodierrichtung werden dadurch im Vergleich zu den inneren Zeilen unterbewertet.

Die *RARE-Technik* (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) leitet sich aus der HASTE-Technik ab und ist eine Variante, die 1986 zuerst vorgestellt wurde [Hen86]. Diese Technik wurde so modifiziert, dass die generierten Spinechos unterschiedlich phasenkodiert werden. Die RARE-Auslese beginnt in der k-Raummitte (*"centric reordering"*) und der Phasenkodierer fährt dann alternierend jeweils eine Zeile über der Mitte und eine unter der Mitte an (vgl. Abbildung 2.4-rechts). Der Bildgebungskontrast ist aufgrund der Single-shot Technik und dem damit verbundenen grossen TR nahezu immer T₂-gewichtet und stark abhängig von möglichen Echozeiten und Echoanzahl.



Abb. 2.4: Mögliches Abtastschema der hermiteschen Rohdatenmatrix. Links ist die HASTE-Technik, rechts die RARE-Technik dargestellt. Die k_x -Richtung entspricht der Frequenzkodierrichtung, k_y der Phasenkodierrichtung. Die wichtigen horizontalen k-Raumzeilen sind mit Zahlen versehen, die Auslese beginnt mit Zeile 1 (bei HASTE 7 Zeilen unter der Mitte, bei RARE k-Raummitte), insgesamt seien es 128+7 (HASTE) und 128 (RARE), mit denen die gesamte Rohdatenmatrix von 256 Zeilen gefüllt wird.

2.5 Temperaturabhängige MR-Parameter

Mit Hilfe der MR-Tomographie sind verschiedene Parameter detektierbar, die unterschiedlich stark ausgeprägte Temperaturabhängigkeiten besitzen. Die in dieser Arbeit weiterentwickelten und angewendeten Methoden basieren auf den folgenden *drei Parameteränderungen*:

- Spin-Gitter Relaxationszeit T₁
- Molekulare Diffusionskoeffizient D
- Chemische Verschiebung δ.

In diesem Kapitel werden die theoretischen Grundlagen der verschiedenen Methoden und dessen Nomenklatur und Temperatursensitivität dargestellt.

2.5.1 Curie'sche Gesetz und T₁-Änderungen

Die T₁-Zeit zeigt in vielen für die MR-Messungen relevanten Geweben eine näherungsweise lineare Abhängigkeit zum reziproken Wert der absoluten Temperatur T. Ausgehend von der Blochgleichung 2.10 soll mit Hilfe der Relaxationsprozesse in Flüssigkeiten durch Dipol-Dipol Wechselwirkung die Abhängigkeit der T1-Zeit von der Spektraldichte und somit von der Korrelationszeit τ_c hergeleitet werden, die letztlich auch die gewünschte Temperaturabhängigkeit zeigt.

Das Ensemble lässt sich mit Hilfe des Dichteoperators ρ beschreiben. Befindet sich das Ensemble im thermodynamischen Gleichgewicht mit einem Reservoir der Temperatur T, so kann von einer Boltzmann-Verteilung der Zustände ausgegangen werden:

$$\rho = \frac{1}{Z} \exp\left(-\frac{H}{kT}\right) \quad mit \quad Z = Tr\left\{\exp\left(-\frac{H}{kT}\right)\right\},\tag{2.26}$$

k ist die Boltzmann-Konstante und Tr ist die Spur des Operators. Die gemessene globale Magnetisierung entspricht der Summe aller kernmagnetischen Momente der Probe. Aufgrund der Unabhängigkeit der Spins entspricht die Magnetisierung dem Produkt aus Anzahl der Spins N und dem Erwartungswert für die kernmagnetischen Momente eines Spins. Es ergibt sich somit für die z-Komponente der Magnetisierung

$$M_{z} = N < \mu_{z} >= NTr\{\mu_{z}\rho\} = \frac{N}{Z}Tr\left\{\not n I_{z} \exp\left(-\frac{H}{kT}\right)\right\}.$$
(2.27)

Die Zeemann-Aufspaltung der Energieniveaus ist bei Zimmertemperatur klein gegenüber kT und die Exponentialfunktion lässt sich durch die 1.Ordnung approximierten.

$$M_{z} = N < \mu_{z} >= \frac{N}{Z} Tr \left\{ \gamma \hbar I_{z} \left(1 - \frac{H}{kT} \right) \right\}.$$
(2.28)

Für ein Spin-1/2 Teilchen gilt Z=2I+1=2 und $Tr\{I_z^2\} = \frac{1}{3}I(I+1)(2I+1) = \frac{1}{2}$ und somit

2.5 Temperaturabhängige MR-Parameter

$$M_{z} = M_{0} = \frac{N\gamma^{2}\hbar^{2}B_{0}}{4k}\frac{1}{T}.$$
(2.29)

Die Gleichung 2.29 entspricht dem *Curie*'schen Gesetz. Die Magnetisierung M_0 hängt von der Magnetfeldstärke B_0 und umgekehrt proportional von der Temperatur T ab.

Der Hamiltonoperator muss für ein Spinsystem mit Wechselwirkungen (WW) der Spins untereinander erweitert werden. In Flüssigkeiten sind die WW-Beiträge deutlich kleiner als die Zeemann-Aufspaltung, was zu einer störungstheoretischen Betrachtung führt. Die Dipol-Dipol-Wechselwirkung liefert einen entscheidenden Beitrag. Aus der Elektrodynamik ist die WW-Energie zweier magnetischer Momente bekannt:

$$E = \frac{\vec{\mu}_1 \vec{\mu}_2}{r^3} - \frac{3}{r^5} (\vec{\mu}_1 r) (\vec{\mu}_2 r).$$
(2.30)

Mit dem quantenmechanischen Operator $\vec{\mu} = \gamma \cdot \hbar \cdot \vec{I}$ erhält man den Hamiltonoperator

$$H_{DD} = \frac{\gamma^{2} \cdot \hbar^{2}}{r^{3}} \bigg[\vec{I}\vec{I}' - \frac{3}{r^{2}} \big(\vec{I}\vec{r} \big) \big(\vec{I}'\vec{r} \big) \bigg].$$
(2.31)

 \vec{r} sei der Verbindungsvektor der zwei magnetischen Dipole mit \vec{I} und \vec{I}' . H_{DD} kann nun in getrennte Ortsfunktionen F^q und Spinfunktionen A^q umgeformt werden, der sich wie folgt [Abr61] darstellt:

$$H_{DD} = \sum_{q=-2}^{2} F^{q} A^{q} .$$
 (2.32)

mit den Ortsfunktionen:

$$F^{0} = \frac{1}{r^{3}} \left(1 - 3\cos^{2}\theta \right); \quad F^{1} = \frac{1}{r^{3}} \left(\sin\theta \cdot \cos\theta \cdot e^{-i\phi} \right); \quad F^{2} = \frac{1}{r^{3}} \left(\sin^{2}\theta \cdot e^{-i2\phi} \right)$$
(2.33)

und den Spinfunktionen mit der Konstanten $\alpha = \frac{3}{2} \gamma_1 \gamma_2 \hbar^2$:

$$A^{0} = \alpha \left[\frac{2}{3} I_{z} I'_{z} - \frac{1}{6} (I_{+} I'_{-} + I_{-} I'_{+}) \right]; \quad A^{1} = -\alpha \left[I_{z} I'_{+} + I_{+} I'_{z} \right]; \quad A^{2} = -\frac{1}{2} \alpha I_{+} I'_{+}.$$
(2.34)

Die zeitliche Veränderung des Dichteoperators ist mit

$$\frac{d\rho}{dt} = -\frac{i}{\hbar} \left[H_0 + H_{DD}, \rho \right].$$
(2.35)

gegeben, H₀ ist hierbei $-\gamma \cdot B_0[I_z + I'_z]$. Mit Hilfe des Wechselwirkungsbildes lassen sich die schnellen Veränderungen durch H₀ ausklammern und die zeitliche Veränderung der Dichtematrix darstellen:

$$\frac{d\rho^*}{dt} = -\frac{i}{\hbar} \left[H_{DD}^*, \rho^* \right]. \tag{2.36}$$

21

Kapitel 2 Grundlagen

mit
$$H_{DD}^{*}(t) = e^{iH_{R}t/\hbar}H_{DD}(t)e^{-iH_{R}t/\hbar}$$
. (2.37)

and
$$\rho^*(t) = e^{iH_R t/\hbar} \rho(t) e^{-iH_R t/\hbar}$$
. (2.38)

Durch Näherungen der Form von Integralgleichungen [Abr61] und zeitlicher Ableitung der z-Magnetisierung erhält man mit Hilfe des Dichteoperators und H_{DD} aus Gl.2.32:

$$\frac{d}{dt}M_{Z} = -\frac{2}{3}\Omega^{2} \Big[\int d\tau G_{1}(\tau) \mathrm{e}^{-\mathrm{i}w_{0}\tau} + \int d\tau G_{2}(\tau) \mathrm{e}^{-2\mathrm{i}w_{0}\tau} \Big] M_{Z}(t) - M_{0} \Big]$$
(2.39)

mit
$$\Omega = \frac{3}{2} \gamma_1 \gamma_2 \hbar$$
. (2.40)

Die enthaltene *Korrelationsfunktion* $G_i(\tau)$ ist ein Maß für die räumliche Änderung der korrelierten Spinbewegungen. Im Folgenden definiert hierbei k die Position zum Zeitpunkt τ_c . Diese Zeit τ_c nennt man die *Korrelationszeit*. Je kürzer die Korrelationszeit τ_c ist, desto schneller ändert sich die Umgebung der Spins und desto ungeordneter ist die Bewegung. τ_c für Wassermoleküle beträgt 10^{-12} - 10^{-11} s, während in Gewebeprotonen die Zeit auf 10^{-6} s steigen kann.

Die Fouriertransformation der Korrelationsfunktion ergibt die Spektraldichte

$$J(w) = \int_{-\infty}^{+\infty} k(\tau_c) e^{-iw\tau} d\tau , \qquad (2.41)$$

$$k(\tau_{c}) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} J(w) e^{-iw\tau} dw.$$
 (2.42)

Mit der Spektraldichte J(w) lässt sich Gl. (2.39) vereinfachen zu

$$\frac{d}{dt}M_{Z} = -\frac{3}{2}\gamma^{4}\hbar^{2}[J_{1}(w_{0}) + J_{2}(2w_{0})](M_{Z}(t) - M_{0}).$$
(2.43)

und somit für die Relaxationszeit T₁ nach Vergleich mit der Blochgleichung:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{2}{3} \Omega^2 [J_1(w_0) + J_2(2w_0)].$$
(2.44)

Dies lässt sich anschaulich auffassen als Spinübergänge, die durch Dipol-Dipol-Wechselwirkung erzeugt werden. Die relative Bewegung der Spins zueinander führt zu fluktuierenden Magnetfeldern, die wiederum auf die Spins wirken. Zu einer Änderung des Spinzustandes kommt es, wenn die Frequenz der Fluktuation gerade den einfachen oder doppelten Wert der Resonanzfrequenz annimmt.

Somit ist die Abhängigkeit der Relaxationszeit von der Spektraldichte gezeigt. Mit Hilfe geeigneter Modelle für die stochastische Rotations- und Translationsbewegungen wird in einem einfachen Fall von einer exponentiell abfallenden Korrelationsfunktion

$$G(\tau) = \exp\left(-\frac{\tau}{\tau_c}\right) \tag{2.45}$$

ausgegangen. Der Betrag von τ_c ist umgekehrt proportional zur Unordnung der Bewegung und die zugehörige Spektralfunktion lässt sich als Lorenzfunktion beschreiben:

$$J(w) = \frac{2\tau_c}{1 + w^2 \tau_c^2} \,. \tag{2.46}$$

Bei $\omega = w_0$ wird die Spektralfunktion mit $\tau_c = 1/w$ maximal. Ist τ_c viel größer als $1/w_0$, gibt es nur kleine Frequenzbeiträge, die einen Übergang induzieren können. Ist jedoch τ_c sehr klein, verteilt sich das Spektrum über einen breiten Frequenzbereich so, dass nur eine kleine Intensität bei der Resonanzfrequenz übrigbleibt.



Abb. 2.5: T₁-Relaxationszeit qualitativ in Abhängigkeit der Korrelationszeit. Simuliert wurde Gl. 2.44 mit einer Darstellung aus Gl. 2.48 [Abr61] & [Nel87], Lamorfrequenz mit 10^8 , 10^7 und 10^6 s⁻¹, log-log-Darstellung und jeweilige Minima bei Übereinstimmung der Korrelationszeit mit der Resonanzfrequenz.

Um die Temperaturabhängigkeit der Korrelationszeit τ_c zu berechnen, muss die Molekülrotation und Translation von Wasser betrachtet werden.

- Im *Modell für Rotation* wird das Molekül [Winkel ϕ, ϕ , Zeit t und Wellenfunktion $\Psi(\phi, \phi, t)$] als eine Kugel mit Radius a im Medium der Viskosität η angenommen und ist durch eine Diffusionsgleichung mit Diffusionskonstante $D_{rot} = kT/8\pi \cdot a\eta$ gegeben:

Grundlagen

$$\frac{\partial}{\partial t}\Psi(\phi,\varphi,t) = \frac{D_{rot}}{a}\Delta\Psi(\phi,\varphi,t).$$
(2.47)

Die Lösungen der Diffusionsgleichungen ergeben die Korrelationsfunktionen und somit die spektrale Dichtefunktionen $J_{12}(\omega)$:

$$J_1(w) = \frac{1}{r^6} \frac{4}{15} \frac{\tau_{rot}}{\left(1 + w^2 \tau_{rot,c}^2\right)} \quad \text{und} \quad J_2(w) = \frac{1}{r^6} \frac{16}{15} \frac{\tau_{rot}}{\left(1 + w^2 \tau_{rot,c}^2\right)}$$
(2.48)

Mit der Annahme $\tau_{tor} \ll 2\pi/\varpi$ für zwei identische Spin-1/2 Teilchen folgt:

$$\left\{\frac{1}{T_1}\right\}_{rot} = 2\pi \cdot \frac{\gamma^4 \hbar^2}{r^6} \cdot \frac{a^3 \eta}{kT} = \frac{3\gamma^4 \hbar^2}{r^6} \tau_{rot} \quad \text{mit} \quad \tau_{rot} = \frac{4\pi \eta a^3}{3kT}$$
(2.49)

- Im *Modell der Translation* (Abstand r=r₁-r₂, Zeit t) ergibt sich aus der Lösung einer Diffusionsgleichung mit Diffusionskonstanten der Translation $D_{trans} = kT/6\pi \cdot a\eta$:

$$\frac{\partial}{\partial t}\Psi(r,t) = D_{trans}\Delta\Psi(r,t).$$
(2.50)

und somit für die spektrale Dichteverteilung mit der Bedingung $\tau_{trans} \ll 1/w$

$$J_{1} = \frac{4\pi}{15} \frac{N}{a^{2}} \tau_{trans} \quad \text{und} \quad J_{2} = \frac{16\pi}{15} \frac{N}{a^{2}} \tau_{trans}$$
(2.51)

und für die transversale Relaxationsrate entsprechend

$$\left\{\frac{1}{T_1}\right\}_{trans} = \frac{\pi\gamma^4\hbar^2 N}{10a^3} = \frac{6\pi^2}{5} \cdot \gamma^4\hbar^2 \cdot \frac{N\eta}{kT} \quad \text{mit} \quad \tau_{trans} = \frac{12\pi a^3\eta}{kT}$$
(2.52)

Für beide Betrachtungen wurde hier nur der Bereich für $w\tau_c <<1$ gewählt, der für Messungen an biologischem Gewebe relevant ist. Es ergibt sich, dass die T₁-Relaxationszeit im Bereich $w_0\tau_c <<1$ linear mit der Korrelationszeit sinkt (vgl. Abbildung 2.5) und die Temperatur entsprechend steigt !

Mit Hilfe der mikroskopischen Modelle der Rotation und Translation von Wasser lässt sich darstellen, dass die Korrelationszeit und darüber letztlich auch die T1-Zeit temperaturabhängig ist. Für den Temperaturbereich zwischen T=300 K und T=340 K, der primär für die Untersuchungen genutzt wird, lässt sich die folgende Temperaturabhängigkeit bei entsprechender Temperaturänderung ΔT ableiten:

$$T_1(T_0 + \Delta T) \propto \frac{1}{T_0 + \Delta T} = \frac{1}{T_0} \left(\frac{1}{1 + \Delta T/T_0} \right)$$
 (2.53)

2.5.2 Bloch'sche Gleichungen mit Diffusionsterm

Seit den Anfängen der MR-Tomographie als klinisches Untersuchungsmethode Anfang der 1970er Jahre fand auch der Einfluss der Brown'schen Molekularbewegung auf die gemessene Signalamplitude Beachtung. Eine erste kinetische molekulare Beschreibung erfolgte schon 1905 von Einstein, die erste Messung der Diffusionskonstanten von Wasser mit dem Hahn'schen Spin-Echo erfolgte 1954 [Car54]. Hieraus entwickelten sich bald zahlreiche und einfache Methoden zur Bestimmung der sogenannten Selbstdiffusionskoeffizienten, in dem gezielte aufgrund äußerer Gradientenfelder eine Signalschwächung erzeugt wird. Mit Hilfe der MRT lassen sich völlig nicht-invasiv Diffusionskoeffizienten bestimmen und zweidimensional als sogenannte Parameterbilder darstellen. In diesem Kapitel soll der Einfluss der Diffusion in Form der Brown'schen Molekularbewegung betrachtet werden. Zuerst wird hierfür die Erweiterung der Blochschen Gleichungen in geeigneter Weise benötigt und dargestellt, gefolgt von einigen Definitionen grundlegender Begriffe zur Diffusionstheorie, darüber hinaus mit anschließender Temperaturabhängigkeit, wie sie in der Magnetresonanztomographie genutzt werden kann.

Ein Molekül in Lösung erleidet infolge der thermischen Bewegungen und Schwingungen der Lösungsmittelmoleküle von diesen etwa 10^{13} bis 10^{15} (bei großen Molekülen) Stöße pro Sekunde, die eine statistische Bewegung des Moleküls bewirken. Diese Bewegung nennt man *Brown'sche Molekularbewegung*. Die Teilschritte dieser Molekülbewegung erfolgt in Zeiteinheiten der Größenordnung von μ s bei mittleren freien Weglängen von 6-8 μ m in Muskelgewebe.

Bei der Diffusion im Zusammenhang mit der Kernspintomographie ist die Brownsche Molekularbewegung von messrelevanten Kernen gemeint, die zum MR-Signal beitragen. Da in dieser Arbeit nur Wasserprotonen zur Bildgebung verwendet werden und somit nur eine Teilchensorte relevant ist, wird von *Selbstdiffusion* gesprochen. Das Ausmaß der temperaturabhängigen Brownschen Molekularbewegung wird durch die charakteristische Größe des *Diffusionskoeffizienten* D in der Einheit m²/s erfaßt. Die hier dargestellte Einführung in die Diffusionstheorie folgt im wesentlichen der Literatur [Rei87] und [Sli89]. Die Betrachtung geht von einer Substanz gleichartiger Moleküle aus, von denen ein Teil auf spezielle Weise markiert sei und entlang einer z-Achse konzentriert ist. Aufgrund der Diffusion stellt sich nach einer Zeit t eine Gleichgewichtsverteilung ein, d.h. ihre *Dichte n* ist vom Ort unabhängig (isotrop). Die mittlere Anzahl der Moleküle, die pro Zeit- und Flächeneinheit eine Fläche senkrecht zur z-Achse durchsetzt, wird als *Flußdichte F_z* bezeichnet. Mit Hilfe des ortsunabhängigen Diffusionskoeffizienten als Proportionalitäts-konstante und der markierten Moleküldichte n gilt

$$F_z = -D\frac{\partial n}{\partial z}.$$
(2.54)

Grundlagen

Durch das negative Vorzeichen wird ausgedrückt, dass der Ausgleich entgegen dem Konzentrationsgradienten erfolgt. Aufgrund der konstanten Anzahl markierter Protonen gilt die Kontinuitätsgleichung der Form

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\frac{\partial F_z}{\partial z}, \qquad (2.55)$$

die durch Einsetzen zur klassischen Diffusionsgleichung(Fick'sches Gesetz) führt:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \frac{\partial^2 n}{\partial z^2}.$$
(2.56)

Nach Multiplikation mit dem Ortsquadrat z^2 und uneigentlicher Integration über z von - ∞ bis + ∞ ergibt sich

$$\int_{-\infty}^{\infty} z^2 \frac{\partial n}{\partial t} dz = D \int_{-\infty}^{\infty} z^2 \frac{\partial^2 n}{\partial z^2} dz \qquad \Leftrightarrow \qquad \overline{z^2} = 2Dt.$$
(2.57)

Der Diffusionskoeffizient D besitzt die Einheit m^2/s und entspricht der mittleren quadratischen Verschiebung pro Zeiteinheit.

Die Diffusion kann aber auch als Zufallsbewegung markierter Moleküle angesehen werden, bei der die einzelnen Verschiebungen μ_i unabhängige Ereignisse darstellen. Nach N Verschiebungen befindet sich das Teilchen, das am Ort z=0 startet, im eindimensionalen Fall am Ort z=z₀, welches der Summe über N Verschiebungen entspricht. Der Mittelwert der Verschiebungen ist Null. Für die *mittlere quadratische Verschiebung* gilt

$$\overline{z^2} = N\overline{\mu^2} . \tag{2.58}$$

Hieraus ergibt sich mit Gleichung 3.57 und der *mittleren Zeit* τ *pro Verschiebung* für die Diffusionskonstante

$$D = \frac{1}{2} \cdot \overline{\mu^2} \frac{1}{\tau}.$$
(2.59)

 v_z sei die Geschwindigkeit, mit der die Bewegung zwischen zwei Richtungsänderungen erfolgt. $\overline{v_z^2}$ ist aufgrund der räumlichen Symmetrie gleich $\frac{1}{\sqrt{3}v^2}$. Somit ergibt sich

$$\overline{\mu^{2}} = \overline{v_{z}^{2}t^{2}} = \overline{v_{z}^{2}} \cdot \overline{t^{2}} = \frac{1}{3}\overline{v^{2}} \cdot t^{2}.$$
(2.60)

Die Wahrscheinlichkeitsdichte p(t) dafür, dass die Stöße im zeitlichen Abstand t erfolgen ist p(t)dt. Mit τ als mittlere Zeitspanne zwischen zwei Stößen ergibt sich

$$\overline{t^{2}} = \int_{0}^{\infty} t^{2} p(t) dt = \int_{0}^{\infty} t^{2} \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \frac{1}{\tau} dt = 2\tau^{2}.$$
(2.61)

Bei insgesamt N Verschiebungen in der Zeit t= $N\tau$ ergibt sich das mittlere Verschiebungsquadrat der Moleküle zu
2.5 Temperaturabhängige MR-Parameter

$$\overline{z^2} = N \cdot \overline{\mu^2} = N \cdot \frac{1}{3} \overline{v^2} \cdot \overline{t^2} = \frac{t}{\tau} \cdot \frac{1}{3} \overline{v^2} \cdot 2\tau^2 = \frac{2}{3} \overline{v^2} \cdot t \cdot \tau.$$
(2.62)

Aus Gleichung 2.62 und 2.57 erhält man

$$D = \frac{1}{3} \cdot \overline{v^2} \cdot \tau \,. \tag{2.63}$$

Auf der anderen Seite liefert die Zufallsbewegung der Diffusion eine Verteilungsfunktion, die im diskreten Fall einer Binominalverteilung entspricht und im kontinuierlichen Fall einer Gauß Verteilung entspricht. Die Gauß-Verteilung in Gleichung 2.64 gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Teilchen zur Zeit t=0 am Ursprung $z=\alpha$ gestartet ist und sich zur Zeit t>0 zwischen z und z+dz befindet.

$$P(z,\alpha)dz = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \exp\left\{-\frac{(z-\alpha)^2}{2\sigma^2}\right\}dz.$$
 (2.64)

Für die beiden Größen α und σ^2 gelten die folgenden Bedingungen:

$$\alpha = \overline{z} \quad und \quad \sigma^2 = z^2 = 2Dt \,. \tag{2.65}$$

Die Markierung der Moleküle zur Messung der Diffusionskoeffizienten kann über Isotropeneinbau erfolgen. Idealerweise sollte jedoch das zu beobachtende Molekül nicht stark durch die Magnetisierung beeinflusst werden. Aus diesem Grund wird in den Kernspinresonanzexperimenten hierzu das magnetische Moment der Wasserstoffprotonen verwendet. Setzt man in die klassische Diffusionsgleichung 2.56 anstelle der Teilchendichte n die makroskopische Magnetisierung M ein [Sli89], so lassen sich die Blochschen Gleichungen 2.10 durch sogenannte *Diffusionsterme* erweitern und ergeben

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma \cdot \left(\vec{M} \times \vec{B}\right)_x - \frac{M_x}{T_2} + D\nabla^2 M_x$$

$$\frac{dM_y}{dt} = \gamma \cdot \left(\vec{M} \times \vec{B}\right)_y - \frac{M_y}{T_2} + D\nabla^2 M_y$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma \cdot \left(\vec{M} \times \vec{B}\right)_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1} + D\nabla^2 \left(M_z - M_0\right)$$
(2.66)

Die Lösung dieses Differentialgleichungssystems führt unmittelbar zur Nomenklatur der in dieser Arbeit verwendeten Diffusionsmessungen. Für die Markierung der Moleküle sind Feldgradienten notwendig, die für ein Spinecho-Experiment beschrieben werden sollen und erstmals 1965 [Ste65] beschrieben wurden. Die beiden transversalen Magnetisierungskomponenten M_x und M_y werden zusammengefaßt zu

$$M_x + iM_y = \Psi \exp\left\{-\left(iw_0 + \frac{1}{T_2}\right)t\right\}$$
(2.67)

Grundlagen

und es gilt nach den Bloch-Gleichungen 2.66:

$$\frac{\partial \Psi}{\partial t} = -i\gamma \left(\vec{G}\vec{r}\right)\Psi + D\nabla^2 \Psi \,. \tag{2.68}$$

G sei hier ein lineares Gradientenfeld, w_0 die Lamorfrequenz der Präzession im Grundfeld und ψ eine von T₂ unabhängige Funktion. Für die Lösung wird zunächst der Diffusionsterm in Gl. 2.68 vernachlässigt. Zwei Zeitintervalle sind für die Lösungsentwicklung notwendig: die Zeit zwischen dem ersten 90°-Puls bei t=0 und dem ersten 180°-Puls bei t= τ bzw. zwischen dem 180°-Puls und dem Echo bei t= 2τ . Für die Intervalle gilt:

$$0 < t < \tau \qquad \Psi = A \cdot \exp\left(-i\gamma \vec{r}\vec{F}\right) \quad mit \quad \vec{F}(t) = \int_{0}^{t} G(t')dt'. \tag{2.69}$$

$$\tau < t < 2\tau \qquad \Psi = A \cdot \exp\left(-i\vec{\gamma}\vec{r}\left(\vec{F} - 2\vec{f}\right) + i\phi\right) \quad mit \quad \vec{f} = \vec{F}(\tau). \tag{2.70}$$

Nach dem 90°-Puls sei ψ =A. In der Sequenzprogrammierung kann die Phasenbeziehung zwischen den Hochfrequenzpulsen frei gewählt werden, was jeweils zu einem Phasenwinkel ϕ führt. Ohne Einschränkung der Allgemeinheit sei hier ϕ =0. Das Echo erscheint zum Zeitpunkt τ , zu welchem $\vec{F} = 2\vec{f}$ gilt. Unabhängig vom Ort \vec{r} gilt denn ebenfalls ψ =A. Da Gradientendauern zur Refokussierung der Phase nicht gleich sein müssen sondern nur die Integrale, gilt im allgemeinen nicht τ '=2 τ . Somit kann der Ausdruck 2.70 zusammengefaßt werden durch den Ausdruck 2.71.

$$\Psi = A \cdot \exp\left\{-i\gamma \vec{r} \left(\vec{F} + (\varepsilon - 1)\vec{f}\right)\right\}$$

$$mit \quad \varepsilon = 1 \qquad f \ddot{u} r \quad 0 < t < \tau$$

$$\varepsilon = -1 \qquad f \ddot{u} r \quad t > \tau$$

$$(2.71)$$

Ohne Vernachlässigung des Diffusionsterms in Gl. 3.45 wird für die Lösung angenommen, dass A ein Funktion der Zeit ist. Somit gilt für A(t)

$$\frac{dA}{dt} = -\gamma^2 DA \left[\vec{F} + (\varepsilon - 1)\vec{f} \right]^2$$
(2.72)

Nach Integration dieser Gleichung im relevanten Bereich $0 \le t \le \tau'$ folgt

$$\ln\frac{A(\tau')}{A(0)} = -\gamma^2 D\left[\int_{0}^{\tau'} F^2 dt - 4\vec{f} \int_{\tau}^{\tau'} \vec{F} dt + 4f^2(\tau' - \tau)\right]$$
(2.73)

Nach dem 90°-Puls ist $\psi = A(0)$, wobei $\psi = A(\tau^{\circ})$ die maximale Amplitude des Echos darstellt. Der Effekt der Diffusion wird durch den Quotienten $A(\tau^{\circ})/A(0)$ repräsentiert.

2.5 Temperaturabhängige MR-Parameter

Tab. 2.3:	Sch	naltung	eines	zusätzliche	n Gradient	enfelo	les	<i>G</i> ,	welches	zur
Messung	der	Diffusio	on dem	n Grundfeld	überlagert	wird	und	zur	gewünscl	nten
Diffusionswichtung führt.										

Zeit	$ec{G}$
$0 < t < t_1$	
$t_1 \! + \! \delta \! < \! t \! < \! t_1 \! + \! \Delta \! < \! \tau$	${ec g}_0$
$t1+\Delta+\delta < t$	
$t_1 < t < t_1 + \delta < \tau$	$\vec{g}_0 + \vec{g}$
$t_1 \! + \! \Delta \! < \! t \! < \! t_1 \! + \! \Delta \! + \! \delta \! < \! 2\tau$	



Abb. 2.6: Prinzip der Diffusionsmessung anhand eines Spin-Echo-Experimentes. Die lokale Phase der ruhenden Spins in einer Gradientenrichtung ist abhängig von den Diffusionsgradienten der Stärke g_x, der Zeitdauer δ eines Gradienten und dem Abstand Δ zum zweiten gleichgroßen inversen Gradienten. Die Phase der ruhenden Spins wird vor und nach dem 180°-Inversionspuls um den gleichen Betrag gedreht, jedoch für bewegte Spins bleibt eine Phasendifferenz übrig, die zu einem Signalabfall führt.

Nun ist dem Grundfeld ein zusätzliches Gradientenfeld \overline{G} überlagert, welches die in der Tabelle 2.3 dargestellte Form besitzt. \overline{g}_0 ist der Beitrag der Grundfeldinhomogenität und \overline{g} bezeichnet die zusätzlich eingeschalteten Gradientenfelder am MR-Gerät. Die beiden Gradientenfelder der *Stärke* \overline{G} haben den *Abstand* Δ und jeweils die *Dauer* δ . In dem einfachen Spinecho-Experiment aus Abbildung 2.6 tritt das Echo bei der Echozeit t=2 τ =TE auf.

Für die Echoamplitude gilt:

$$\ln \frac{A(2\tau)}{A(0)} = -\gamma^2 D \left\{ \frac{2}{3} \tau^3 g_0 + \delta^2 \left(\Delta - \frac{1}{3} \delta \right) g^2 \right\} - \delta \left[\left(t_1^2 + t_2^2 \right) + \delta \left(t_1 + t_2 \right) + \frac{2}{3} \delta^2 - \tau^2 \right] \vec{g} \vec{g}_0$$
(2.74)

mit $t_2 = -(t_1 + \Delta + \delta) + 2\tau$. Ist idealerweise $\vec{g}_0 = 0$, so ergibt sich

$$\ln \frac{A(2\tau)}{A(0)} = \ln A_D = -\gamma^2 \cdot D \cdot \delta^2 \cdot \left(\Delta - \frac{1}{3}\delta\right) \cdot g^2 = -b \cdot D$$

mit $b = +(\gamma \cdot \delta \cdot g)^2 \left(\Delta - \frac{1}{3}\delta\right)$
(2.75)

 A_D wird als *Signalvernichtungsfaktor* bezeichnet. Der sogenannte *b-Wert* mit der Einheit s/m² gibt an, wie stark in Abhängigkeit der Sequenzparameter Gradientenfelder, Dauer und Abstand der Gradienten die Diffusionswichtung ist.

Die meisten Messungen von Diffusionskoeffizienten werden so durchgeführt, wie es von den Sequenzparametern die Tabelle 2.3 und die Abbildung 2.6 verdeutlichen. Die vor dem 180°-Puls durch den Gradientenpuls bewirkte zusätzliche Dephasierung der Spins ist ortsabhängig. Nach erfolgter Phaseninversion durch den 180°-Puls wird die Phase für ruhende Spins durch einen weiteren Gradientenpuls gleicher Größe wieder aufgehoben. Die Brownsche Bewegung der markierten Protonen hat nun zur Folge, dass das Signal durch fehlende Spins an einem definierten Ort abgeschwächt wird. Dies erfolgt nach der Form

$$A(Echozeit) = A(2\tau) = A(0) \cdot \exp(-b \cdot D)$$
(2.76)

Im MR-Experiment jedoch wird das durch die Transversalmagnetisierung in einer Spule induzierte Signal S gemessen. Mit Gleichung 2.76 erhält man

$$\ln S(b) - \ln S(b=0) = -b \cdot D \tag{2.77}$$

Die Messung eines Bildes erfolgt sowohl ohne Diffusionsgradienten b=0 (und somit ohne Diffusionswichtung) als auch mit Wichtung b>0 (und somit G>0) bei sonst gleichen Sequenzparametern und Einstellungen. Die Bestimmung von D erfolgt dann dadurch, dass das Experiment für verschiedene b-Werte wiederholt wird und beispielsweise lnS(b) gegen b aufgetragen wird. Die Steigung der Geraden, die sich aus Gleichung 2.77 ergibt, entspricht

2.5 Temperaturabhängige MR-Parameter

dem Diffusionskoeffizienten. Für die Bestimmung von D in dieser Arbeit ist die Kenntnis der Relaxationszeiten nicht erforderlich. Werden andere Sequenztypen als Spinecho-Sequenzen verwendet, kann der Vernichtungsfaktor A_D sowohl von T_1 , T_2 als auch vom Flipwinkel abhängig sein. Für alle Messungen wird aufgrund der räumlichen Auflösung der Messung die Ortsunabhängigkeit von D vorausgesetzt. Die gemessenen Werte stellen immer "nur" Mittelwerte im betrachteten Voxel dar.

Die *Stokes-Einstein-Beziehung* beschreibt den hier relevanten Zusammenhang zwischen Viskosität und dem Diffusionskoeffizienten für die Translationsbewegung. Zwischen der Temperatur T und dem Diffusionskoeffizienten D(T) besteht der folgende temperaturabhängige Zusammenhang:

$$D_{trans} \approx \exp\left(-\frac{E_a(D)}{kT}\right).$$
 (2.78)

k ist die Boltzmann-Konstante, $E_a(D)$ ist die *Aktivierungsenergie* für die translatorische Molekularbewegung von Wasser und T ist die absolute Temperatur. Durch Differenzierung der Gleichung (2.78) nach der Temperatur ergibt sich für D(T) die folgende Temperaturabhängigkeit:

$$\frac{dD}{DdT} = \frac{E_a(D)}{kT^2}.$$
(2.79)

Im Vergleich der Aktivierungsenergien von T_1 (0,6-1,5eV) mit einer Temperaturabhängigkeit von 0,8%/°C bis 2%/°C [Wlo99] ist die Aktivierungsenergie für die Diffusion von Wasser erheblich niedriger und liegt bei 0,2 eV. Der Betrag dieser Aktivierungsenergie führt zu einer theoretisch erwarteten Temperaturabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von 2,4 %/°C [Leb89].

$$\frac{1}{T} = \frac{1}{T_0} - \frac{k}{E_a} \ln \frac{D}{D_o}.$$
(2.80)

Die Aktivierungsenergie ist aus einem Graphen als Steigung ersichtlich, wenn ln(D) gegen die inverse Temperatur 1/T aufgetragen wird (*Arrhenius-Darstellung*).

Diffusionskoeffzienten werden mit dem MR durch die Messung von Signaländerungen während der Präsenz von starken Diffusionsgradienten und der schon beschriebenen Diffusionswichtung vom Wert b gemessen. Zufällige Brownsche Molekularbewegung in Richtung der zusätzlichen Gradienten führt zu einer Gaus'schen Verteilung der Verschiebungen. Die Signalvernichtung in diffusionsgewichteten Bildern ist bedingt durch Phasenänderungen, die proportional zur Verteilung der Verschiebungen ist. Die in Abbildung 2.6 durch Gradienten erzeugte Vernichtung exp(-bD) wird beobachtet, wobei der b-Wert von der Größe der Diffusionswichtung abhängt. Mit Gl. 2.79 und der Umrechnung zu Gleichung 2.80 kann die Endgleichung 2.81 für die Berechnung der Temperaturänderungen bestimmt werden.

Kapitel 2 Grundlagen

 $\Delta T = T - T_{\text{Re}f} = \frac{kT_0^2}{E_a(D)} \left(\frac{D - D_0}{D_0}\right).$ (3.81)

D und D₀ sind die Diffusionskoeffizienten während der Temperatur T (nach Erwärmung) und der Referenztemperatur T₀. Es wird vorausgesetzt, dass die Temperaturänderungen $\Delta T \ll T_0$ sind und die Aktivierungsenergie temperaturunabhängig konstant ist.

Die *Temperatursensitivität TS* zur Temperatur T des Diffusionskoeffizienten D ist durch Gleichung 3.82 gegeben und wird durch die Ungenauigkeit der Temperaturbestimmung δ T während eines bestimmten Temperaturwertes ergänzt [Mor92]. Diese ist durch die Ungenauigkeit des Diffusionskoeffizienten δ D gegeben und ebenfalls dargestellt.

$$TS = \frac{dD}{dT} = \frac{D \cdot E_a}{k \cdot T^2} \quad und \quad \delta T = \frac{\delta D}{TS}.$$
(3.82)

2.5.3 Änderung der Protonenresonanzfrequenz

Der dritte temperaturabhängige MR-Parameter ist die *Protonenresonanzfrequenz* (PRF) von Gewebe. Der 1951 von Arnold, Dharmatti und Packard als erste beobachtete Effekt zeigt für Alkohol getrennte Spektrallinien an chemisch unterschiedlichen Kernen innerhalb desselben Moleküls. Die erste Untersuchung der Temperaturabhängigkeit von intermolekularen Kräften und der Anordnung von Wasserstoffbindungen zwischen Wassermolekülen wurde 1966 von Hindman durchgeführt [Hin66]. Der Ursprung dieser sogenannten *chemischen Verschiebung* ist die unterschiedliche Elektronenwolke um jeden Kern. Die feldabschirmende Wirkung der Hüllenelektronen erzeugen leichte Unterschiede in der lokalen Magnetfeldstärke. Die Wirkung ist nach der Lenz'schen Regel dem äusseren Magnetfeld entgegengerichtet und sorgt für eine Schwächung des Magnetfeldes am Kernort. Die Kerne werden teilweise von \vec{B}_0 abgeschirmt und erfahren die lokale Magnetfeldstärke B_{loc}. Dies wird ausgedrückt durch

$$B_{loc} = B_0 (1 - \sigma), \tag{3.83}$$

wobei σ die *Abschirmkonstante* ist, unabhängig von \overline{B}_0 und stark abhängig von der chemischen Struktur des Materials ist. Die ersten Realisierungen mit der PRF-Technik ergab in der NMR-Forschung vielversprechende Ergebnisse. In den Spektroskopieanwendungen wird die Temperatur dadurch bestimmt, dass die Position des PRF-Peaks relativ zu einem Referenzpeak bestimmt wird.

Temperaturbedingte Änderungen der Resonanzfrequenz $\vec{\omega}$ sind bedingt durch Variationen in der molekularen Abschirmung der Wassermoleküle.

$$\vec{\omega} = \gamma \cdot \vec{B}_{loc} = \gamma \cdot \vec{B}_0 (1 - \sigma(T)), \qquad (3.84)$$

Die Konstante variiert linear mit einer Änderung von $10^{-8} (^{\circ}C)^{-1}$. Aufgrund dieses mikroskopischen Effekts können Temperaturänderungen der Suszeptibilitätskonstante Variationen in der magnetischen Flußdichte hervorrufen. Dieser Effekt ist abhängig vom Gewebe und nicht immer vernachlässigbar klein.

Eine absolute Bestimmung der Frequenzverschiebung ist messtechnisch schwierig. Deshalb wird auf eine relative chemische Verschiebung (chemical shift) zu einer Resonanzlinie der Frequenz ω_{ref} in ppm (*parts per million*) zurückgegriffen und wie folgt dargestellt:

$$\delta = \frac{\omega - \omega_{ref}}{\omega_{ref}} \cdot 10^{-6} \, [ppm]. \tag{3.85}$$

Die unterschiedliche Beteiligung der Hüllenelektronen an den Wasserstoffbindungen führt zu einer Störung der Elektronenkonfiguration des Moleküls. Basierend auf dieser Störung variiert die Ladungsverteilung der Moleküle und somit das am Kernort herrschende Magnetfeld. Kapitel 2

Grundlagen

Die *totale Abschirmkonstante* $\sigma_t(T)$ [Lew94] ist bestimmt durch die Summe verschiedener Einzelterme (Gl. 3.86) und ist temperaturabhängig, da sowohl der Anteil als auch die Art der Wasserstoffbindungen von der Temperatur abhängig sind. Die Abschirmkonstante reinen Wassers zeigt über eine breiten Temperaturbereich einen linearen Temperaturverlauf.

$$\sigma_t(T) = \sigma_0 + \sigma_d + \sigma_a + \sigma_W + \sigma_R + \sigma_P + \sigma_{\bar{U}}.$$
(3.86)

- σ_0 = intermolekulare Abschirmkonstante für das Atom im isolierten Molekül
- σ_d = Hauptanteil der diamagnetischen Suszeptibilität
- σ_a = Anteil, falls die molekulare Suszeptibilität der Nachbarmoleküle anisotrop ist
- σ_{W} = van der Waals-Term
- σ_R = Reaktionsfeldterm durch die Polarisation des Moleküls aufgrund von Nachbarmolekülen
- σ_P = Polarisationsanteil von O-H Elektronenbindungen durch ein externes Feld, welches sich durch die Ladungsverteilung in anderen an der Hydrogenbindung beteiligten Molekülen ergibt (dominanter Teil bei starken Wasserstoffbrückenbindungen
- $\sigma_{\ddot{u}}$ = abstoßende Überschneidungen zur Abschirmung

Die PRF an einer Position \vec{r} in einem Objekt k ist proportional zur Amplitude der *magnetischen Flussdichte* $\vec{B}_{loc,k}(\vec{r})$. Dies ist das entscheidende Feld am paramagnetischen Kern des Objektmoleküls (Abbildung 2.7). Die makroskopische Flußdichte beinhaltet nicht den Effekt von mikroskopischen Strömen, welche das Proton zusätzlich abschirmung durch die Moleküle, die sich mikroskopisch weit weg vom relevanten Proton befinden (wobei Moleküle eines großen Absands in der Größenordnung der Molekülgröße liegen). Andererseits ist ein zeitabhängiger Anteil der Abschirmung durch das Molekül selber und seine Nachbarn vorhanden. Diese Separation wird erreicht durch Konstruktion einer Kugel um das relevante Proton. Die Kugel habe einen Radius, der klein gegenüber den Objektdimensionen und gross gegenüber den mikroskopischen Strükturen des Moleküls ist. Mit Hilfe des Superpositonsprinzips ist die lokale magnetische Flußdichte die Summe von zwei Anteilen: der Anteil von makroskopischen Strömen außerhalb der Kugel (os = *outer-sphere*) und der Anteil mikroskopischer Ströme im individuellen Molekül innerhalb der Kugel (is = *inner-sphere*). Die Anteile außerhalb der Kugel entsprechen der Abschirmung des äußeren Feldes. Die

Moleküle innerhalb der Kugel schirmen ebenfalls das äußere Feld ab und werden mit Hilfe der Innenbereichs-Abschirmungskonstante σ_{is} beschrieben:

2.5 Temperaturabhängige MR-Parameter

$$\vec{B}_{loc,k}(\vec{r}) = (1 - \sigma_{tot,k})\vec{B}_{mac}(\vec{r})$$

$$= (1 - (\sigma_{os,k} + \sigma_{is,k}))\vec{B}_{mac}(\vec{r})$$

$$= \left(1 - \frac{2}{3}\chi_{0,k} - \sigma_{is,k}\right)\vec{B}_{mac}(\vec{r})$$

$$\approx \vec{B}_{mac}(\vec{r}) - \frac{2}{3}\chi_{0,k}B_{ext}\vec{e}_{z} - \sigma_{is,k}B_{ext}\vec{e}_{z}.$$
(3.87)

 σ_{os} , σ_{is} und σ_{tot} sind die Außenbereichs-, Innenbereichs- und totale Abschirmkonstante im Molekül des Objektes k. Diese Definition weicht von anderen üblichen Definitionen in der Literatur leicht ab. Höhere Ordnungen der Terme χ und σ wurden vernachlässigt und die Gleichung dem experimentellen Bedingungen angepaßt. Die makroskopische magnetische Flußdichte wird bestimmt durch die Verteilung der mikroskopischen Suszeptibilitätskonstanten im Objekt.



Abb. 2.7: Schematische Darstellung des makroskopischen und lokalen magnetischen Flußdichtefeldes für ein Objekt k, welches sich in einem externen Magnetfeld befindet. Das Objekt besteht aus Wassermolekülen.

Veränderungen in der Temperaturverteilung bewirken Änderungen der Suszeptibilität und der Abschirmung. Für beide Konstanten kann innerhalb des physiologisch interessierenden Temperaturbereiches eine näherungsweise lineare Steigung angenommen werden. Nahezu alle Implementationen der PRF-Methode verwenden die Veränderung der *Elektronenabschirmkonstanten* σ als Grundlage der Temperaturbestimmung.

Kapitel 2

Grundlagen

Ein allgemeines Verständnis dieses Sachverhaltes kann wie folgt motiviert werden:

Ein ¹H-Kern ist durch die Elektronenwolke in einem freien Wassermolekül stärker abgeschirmt (!) als wenn sich dieses Proton an einem Wassermolekül mit einer Wasserstoffbindung zu einem anderen H₂O-Molekül befindet. Mit steigender Temperatur wird die Bindung strapaziert, gedreht und letztlich gebrochen, das Wassermolekül verbringt weniger Zeit im Zustand des gebundenen Wassers [Pet98]. Konsequenter Weise ist bei steigender Temperatur eine höhere Elektronenabschirmung auf den ¹H- Kern wirksam, und somit wird ein niedrigeres lokales Magnetfeld mit geringerer Lamorfrequenz (deshalb auch eine negative *Änderung der Resonanzfrequenz*, z.B. **-0,01ppm/°C**) am Ort des Protons vorgefunden.

Mit Hilfe der nachfolgenden Darstellung von De Poorter [DeP95b] soll die Größe der Fehler durch die Suszeptibilitätskonstante für die PRF-Methode abgeschätzt werden.

Eine für die MR-Bildgebung wichtiges Medium ist freies Wasser. Die molekulare Abschirmung der Wassermoleküle nimmt mit steigender Temperatur zu. Das Ergebnis der Steigung von σ_{is} ist 10⁻⁸ (°C)⁻¹ und linear auf einem breiten Temperaturbereich von 0-100°C. Die Wassertoffkerne der Wassermoleküle werden durch das makroskopische Feld der umgebenden Elektronen und Moleküle abgeschirmt. Die Elektronenkonfiguration der Moleküle ist durch die Nachbarmoleküle verzerrt. Diese Verzerrung macht die Abschirmung weniger effektiv, führt somit bei Änderung der Temperatur zu einer Änderung des lokalen Magnetfeldes und der Resonanzfrequenz.

Die Variation der lokalen magnetischen Flussdichte mit der Temperatur ist auch bestimmt durch die Temperaturabhängigkeit der magnetischen Suszeptibilität. *Reines Wasser* ist diamagnetisch und somit ergibt sich für die magnetische Suszeptibilitätskonstante eine komplexe Funktion der Temperatur. Zwischen 30°C und 45°C variiert die Volumensuszeptibilitätskonstante von -9,04089*10⁻⁶ zu -9,00151*10⁻⁶. Dies entspricht einer Zunahme von 0,0026 ppm/°C. Diese Temperaturabhängigkeit ist nicht unwesentlich zu der von σ_{is} .

Paramagnetische Flüssigkeiten werden oft aus praktischen Gründen für Temperaturexperimente verwendet. Die paramagnetische Volumensuszeptibilitätskonstante χ_P von paramagnetischen Flüssigkeiten ist umgekehrt proportional zur absoluten Temperatur. Dies ist bekannt als Curie Gesetz. Eine Gd-DOTA Wasserlösung mit 30 mmol/l hat eine Curiekonstante von C_P =2,9714 mK. Bei 30°C wird die Temperaturabhängigkeit durch

$$\frac{d\chi_P}{dT} \{ 30^{\circ}C \} = \frac{d}{dT} \left(\frac{C_P}{T} \right) = -\frac{C_P}{T^2} = -3,23 \cdot 10^{-8} (^{\circ}C)^{-1}.$$
(2.88)

beschrieben. Die totale Suszeptibilitätskonstante ist die Summe der Suszeptibilitätskonstante von reinem Wasser und der Suszeptibilitätskonstante der paramagnetischen Komponente. Die Temperaturabhängigkeit der paramagnetischen Komponente ist nahezu dreimal höher als die der Abschirmkonstante.

Freies Wasser im menschlichen Muskel enthält paramagnetische Ionen in Form von Fe²⁺ und Fe³⁺. Die Temperaturabhängigkeit der Suszeptibilitätskonstanten σ_{tot} ist durch die Konzentration der verschiedenen Ionen gegeben:

2.5 Temperaturabhängige MR-Parameter

$$\chi_{tot} = \chi_{Wasser} + \sum_{\substack{para\\ion \ i}} \chi_{P,i} = \chi_{Wasser} \left(T\right) + \sum_{\substack{para\\ion \ i}} \frac{C_{P,i}}{T}.$$
(2.89)

Hierbei ist $C_{p,i}$ die Curiekonstante des Ions i und ist proportional zur Konzentration der Ionen in Wasser. Die Zeitabhängigkeit der Ionenkonzentration ist in einem Heiz- bzw. Abkühlprozess in biologischem Gewebe nicht notwendigerweise gegeben. Bei Erwärmung wird sogar im Muskelgewebe zusätzlich deoxygeniertes Blut zur Wärmeregulation gepumpt. Diese Effekte sind derzeit in ihrer Auswirkung auf Kalibrationen und In-vivo-Temperaturmessungen nicht geklärt.

Die temperaturbedingten lokalen B-Feldänderungen können nur relativ zu einer Referenztemperatur T_{Ref} durch Variation der Probentemperatur gemessen werden und somit die Temperaturabhängigkeit von $\sigma_{is}(T)$ und $\chi_0(T)$ an einem einfachen und optimierten Experiment bestimmt werden.

$$\chi_0(T) - \chi_0(T_{\text{Re}\,f}) = 2 \frac{\Delta B_{loc,parallel}(T) - \Delta B_{loc,senkrecht}(T)}{B_{ext}}, \qquad (2.90a)$$

$$\sigma_{is}(T) - \sigma_{is}(T_{\text{Re}f}) = -\frac{2}{3} \frac{\Delta B_{loc, parallel}(T) \cdot 0.5 - \Delta B_{loc, senkrecht}(T)}{B_{ext}}, \qquad (2.90b)$$

Für ein Experiment mit präpariertem frischen Ex-vivo-Schweinefleisch, Schweinefett, reinem Wasser und Gel wurden die Konstanten bestimmt und sind in Tab. 2.4 zusammengestellt.

Tab. 2.4: Zusammenfassung der mit optimiertem Versuchsaufbau gemessenen Elektronenabschirmkonstante $\sigma_{is}(T)$ und Suszeptibilitätskonstanten $\chi_0(T)$ für verschiedene Substanzen, die Ex-vivo-Gewebe sind vom Schwein. Die angegebene Steigung [1/°C] wurde mit einem linearen Fitalgorithmus ermittelt. Die Messungen fanden in einem Temperaturbereich von 28°C bis 44°C statt und beziehen sich hier auf 28°C [DeP95b]. (*) = Gibt nur die Größenordnung an, jedoch kein linearer Zusammenhang zur Temperatur vorhanden !!

1/°C oder	Gel	Reines Wasser	Muskelgewebe	Fettgewebe
10 ⁸ *0,01 ppm/°C				
$\sigma_{_{is}}(T)$	$1,02 \cdot 10^{-8}$	$0,97 \cdot 10^{-8}$	$0,97 \cdot 10^{-8}$	≈ 0
$\chi_0(T)$	$0,26 \cdot 10^{-8}$	$0,26 \cdot 10^{-8}$	$0,16 \cdot 10^{-8}$	$\approx 1 \cdot 10^{-8} (*)$

Das Ergebnis für Fettgewebe ist stark abweichend von dem für reines Wasser. Die chemische Verschiebung für Fett beträgt bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla 3,35 ppm, was zu einer Frequenzverschiebung von 214 Hz führt. Die Größenordnung der Abschirmkonstanten ist

Kapitel 2

Grundlagen

nahezu 330 mal geringer. Entscheidend ist jedoch, dass die lineare Steigung der Abschirmkonstanten für Fettgewebe stark unterschiedlich zur Variation der Suszeptibilität ist und es ist klar, dass temperaturbedingte Änderungen des lokalen Magnetfeldes in Fett nahezu vollständig auf Änderung der nichtlinearen Suszeptibilitätskonstanten beruhen. In allen anderen Geweben findet sich die Temperaturabhängigkeit im wesentlichen in der linearen Temperaturabhängigkeit der Elekronenabschirmkonstanten (Änderung von ca. 0,01 ppm/°C). Die Abschirmkonstante von Muskelgewebe variiert mit der Temperatur in gleicher Weise wie die von reinem Wasser. Dies macht den Muskel sehr attraktiv für nichtinvasive Thermometrie. Die Temperaturabhängigkeit der Suszeptibilitätskonstanten ist klein. Mit Anwendung und Berücksichtigung von Gleichung (2.87) und (2.88) liegt der maximale Fehler durch die Suszeptibilität zwischen -10% und +5% der Temperaturdifferenz. Dieser Fehler ist minimierbar durch dreidimensionale Messungen, Abschätzungen der möglichen Störfelder und Shim-Maßnahmen.

Die Applikation der PRF-Thermometrie in Fettgewebe ist sehr schwer, weil die PRF-Änderung hauptsächlich durch Suszeptibilitätseffekte hervorgerufen wird. Die Temperatur kann nur mit diesen Änderungen hergeleitet werden, wenn Methoden entwickelt werden, um

 $\vec{B}_{loc}(\chi_f[T_f(\vec{r},t)])$ zur Suszeptibilitätskonstanten von Fett umzustellen. Dies ist durch die Vorherrschaft der Integralterme nicht trivial. Aufgrund der hohen mathematischen Komplexität und der Kalibrationsproblematik ist derzeit eine Berücksichtigung der temperaturabhängigen Suszeptibilitätskonstanten nicht möglich und in der Literatur derzeit nicht bekannt.

Kapitel 3 Material und Methoden

3.1 MR-Bildgebungssequenzen und Temperaturmessung

Die temperaturabhängige Änderung der drei Größen T_1 , D und PRF aus Kapitel 2 kann wiederum mit unterschiedlichen messtechnischen Methoden erfasst werden, da es eine Vielzahl von Temperaturmessmethoden gibt. Die größten Probleme der Methoden liegen in der Messzeit, der Messungenauigkeit, der Kalibration auf verschiedene Anwendungsgewebe und der Stabilität der Temperaturmessung. Aufgrund der Vielzahl von Anwendungsgebieten und Hyperthermieverfahren muss die gewünschte Qualität der MR-Aufnahme immer auf die technischen Möglichkeiten des Tomographen, die verfügbare Messzeit und die medizinischen Anforderungen angepasst werden. In den folgenden Unterkapiteln werden die Verfahren einschließlich der verwendeten Sequenzen dargestellt.

3.1.1 T₁-Sequenz

Temperaturmessung

Für die Temperaturmessung mit der sogenannten T₁-Methode wurde eine *SRTF-Sequenz* (*Saturation-Recovery-TurboFLASH-Sequenz*) verwendet. Die Sättigung der Magnetisierung erfolgt mit 90°-Pulsen. In der Recovery-Zeit T_{REC} kann sich die z-Komponente aufgrund der T₁-Relaxation wieder erholen, bevor die FLASH-Auslese mit kurzem TR und TE durchgeführt wird. In Abb. 3.1 ist sowohl das Sequenzschema der SRTF-Sequenz als auch die Dynamik der Längsmagnetisierung dargestellt. Die in dieser Arbeit akquirierten Daten werden in der Regel aufgrund verschiedener Simulationen zum Signal-Rauschverhältnis (S/R), Kontrastverhalten, Einschwingverhalten und zur Messzeit [Boh99] wie in Kapitel 4 Tabelle 4.1 beschrieben, gewählt. Die Akquisitionszeit einer Schicht mit 128 Zeilen ergibt sich aus TA= 128 x TR + T_{REC}. Die Zeit T_{REC} bezeichnet ein Zeitintervall, in dem sich die z-Magnetisierung erholen kann.

Aufgrund nicht immer optimal realisierbarer 90°-Pulse werden sechs 90°-Pulse verwendet, die durch Intervalle abnehmender Länge voneinander getrennt sind und zur Präparationsphase der Sequenz gehören. Jeweils nach den Pulsen werden starke Spoilergradienten geschaltet und es wird somit trotz inhomogener Spulenprofile eine sehr gute Sättigung erreicht.



Abb. 3.1: Sequenzschema der verwendeten SRTF-Sequenz. Nach der Präparations- bzw. Sättigungsphase mit sechs 90°-Pulsen bis zum Beginn der Auslese relaxiert die Magnetisierung mit T_1 . Danach strebt die Magnetisierung dem FLASH-Gleichgewichtswert entgegen.

Der temperaturbedingten Signaländerung wird mit Hilfe einer Voraufnahme und unter Ausnutzung der Signalgleichung eine quantitative Temperaturverteilung zugeordnet. Die Signalamplitude S während der Ausgangstemperatur T_0 wird durch den folgenden Ausdruck beschrieben:

$$S(T_0) = S_{\infty}(T_0) \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{T_{REC}}{T_1(T_0)}\right) \right].$$
 (3.1)

 $T_1(T_0)$ bezeichnet die T_1 -Relaxationszeit zur Referenztemperatur, die aus der Kalibrierung hervorgeht. Eine Bedingung für die der Gleichung 3.1 zugrundeliegenden Näherung ist, dass die Magnetisierung M_0^* am Ende der Präparationsphase ausreichend groß ist. Sie wird nach Gleichung 3.1 durch $T_{REC} > T_1$ erfüllt. Eine weitere Bedingung ist die Größe des erhitzten Objektes. Dies ist bei den in dieser Arbeit gemachten Laserexperimenten (vgl. Kap. 3.2) in der Regel gegeben, jedoch bei den mit Ultraschall induzierten Erwärmungen (vgl. Kap. 3.3) handelt es sich um kleine Areale mit wenigen Pixeln. Somit kann es dort zu Verletzungen kommen.

In Gleichung 3.2 zeigen zwei Größen eine Temperaturabhängigkeit. $S_{\infty}(T_0)$ beinhaltet die Gleichgewichtsmagnetisierung, welche über das Curie'sche Gesetz aus Gleichung 2.29 umgekehrt proportional zur Temperatur ist. Für die zweite temperaturabhängige Größe T₁(T₀) gilt mit dem aus Kalibrierungen bestimmten Steigung m = dT₁/dT:

$$T_1(T_0 + \Delta T) = T_1(T_0) + m \cdot \Delta T.$$
 (3.2)

Faßt man die eben dargestellten Gleichungen in Kombination mit dem Curie'schen Gesetz zusammen, so ergibt sich ein Ausdruck für die Signalstärke bei einer Temperaturerhöhung ΔT . Die Berechnung der Temperaturveränderung und Darstellung der Farbkodierungen auf den MR-Bildern beruht auf diesem Zusammenhang. Anschauliche Simulationen dazu und der Temperaturabhängigkeit finden sich in Kapitel 4.2. Mit Hilfe des Signals S(T₀) einer Referenzaufnahme zur Temperatur T₀ und einem Bild nach der Temperaturerhöhung ΔT , welches die Signalintensität S(T₀+ ΔT) liefert, wird die relative Temperaturänderung über eine iterative Lösung innerhalb von wenigen Sekunden pro Bild mit dem Newton-Raphson-Algorithmus berechnet. Eine schematische Darstellung für die dieses Verfahren ist in der nachfolgenden Abbildung skizziert.



Abb. 3.2: Schematische Darstellung zur Berechnung der Temperaturerhöhung dT auf Grundlage von Messungen relativer lokaler Signalintensitätsänderungen mit SRTF-Bildern und Berechnung der Änderungen aus Gleichung 3.2.

T₁-Zeitbestimmung

Für eine absolute Messung der T₁-Zeit sind mehrere, jedoch mindestens zwei, unterschiedlich gewichtete Aufnahmen notwendig. Zur Bestimmung des Parameters T₁ sind Verfahren entwickelt worden, bei denen 10-15 SRTF-Bilder mit unterschiedlichen T_{REC} aufgenommen werden. Trägt man die Signalwerte der interessierenden ROI als Funktion von T_{REC} auf, so erhält man die T₁-Zeit durch einen nichtlinearen 3-Parameter-Fit (Marquardt-Fit) der Daten an die Funktion

$$S(T_{REC}) = A_0 \left(1 - A_1 e^{-T_{REC}/T_1} \right).$$
(3.3)

Kapitel 3 Material und Methoden

Die T₁-Zeit ist durch den Fitparameter T₁ in dieser Gleichung gegeben. Das Verfahren ist exemplarisch für Muskelfleisch eines Hundeoberschenkel in Abbildung 3.3 mit einer Zeitserie von Bildern und dem dazugehörigen Fit dargestellt. Die T₁-Zeit wird in dem dargestellten Fall zu T₁ = (625 ± 19) ms mit R²=0,978 ermittelt.



Abb. 3.3: T₁-Messung im Muskelgewebe mit SRTF-Bildern und Darstellung einer Zeitreihe mit Auswahl von verschiedenen T_{REC}-Zeiten im Intervall von 100 ms bis 6000 ms. Der Fit über die Signalwerte einer eingezeichneten ROI (im letzten Bild) als Funktion von T_{REC} ist dargestellt. An die Werte wurde Gleichung 3.3 gefittet und der Fitparameter T₁=625±19 ms ermittelt.

3.1.2 Diffusionssequenz

Verschiedene Diffusionswichtungen

Das Prinzip der Diffusionsmessung nach *Stejskal & Tanner* mit zwei bipolaren Gradienten ist wohl das älteste und von allen am häufigsten angewendete Verfahren. Durch die Schaltung dieser zusätzlichen Gradienten in beliebiger Raumrichtung (hier o.B.d.A. die x-Richtung) werden die einzelnen Spinpakete dephasiert und wieder rephasiert, bewegte Spins erfahren eine nicht vollständige Rephasierung und erhalten somit eine Nettophase. Wesentlich für die Stärke der Diffusionswichtung sind die Gradientenfelder der **Stärke** \vec{G} , des **Abstandes** Δ und der **Dauer** δ . Betrachtet man die Bewegung der Spinpakete als *Random-Walk Bewegung* und setzt man bei einer homogenen Probe den mathematischen Spezialfall der hier verwendeten trapezförmigen Gradienten voraus, so ergibt sich für die Diffusionswichtung entlang einer Raumrichtung i der folgende Zusammenhang:

$$b_i = \gamma^2 \cdot G^2 \left(\delta^2 \cdot \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) + \frac{\varepsilon^3}{30} - \frac{\delta \cdot \varepsilon^2}{6} \right).$$
(3.4)

Die Anstiegszeit ε des Diffusionsgradienten bis zu seinem maximalen Wert G liegt im Bereich von 0,6 bis 1 ms. Die zwei für die Diffusionswichtung verwendeten Gradientenschemata sind in Abbildung 3.4 dargestellt. Gleichzeitig ist die Formel für den b-Wert mit dem speziellen Präparationsschema dargestellt. Für die Präparation nach *Stejskal-Tanner* mit zwei bipolaren Diffusionsgradienten, die durch einen 180°-Inversionspuls getrennt sind, kann auch die dargestellte vereinfachte Gleichung für den b-Wert verwendet werden.



Abb. 3.4: Prinzip der Anordnung von Diffusionsgradienten (G) nach verschiedenen in dieser Arbeit verwendeten Methoden für die Diffusionswichtung (b-Wert) mit zusätzlicher Variation in der Auslese (HASTE und RARE-Auslese hier nur mit "Echo" angedeutet). Sowohl die Stejskal-Tanner Präparation mit zwei bipolaren Gradienten als auch die wirbelstromreduzierende Präparation nach Atkinson wird verwendet. Der b-Wert berechnet sich nach den dargestellten Gleichungen.

Aufgrund der zu erreichenden Temperaturauflösung ergeben sich Forderungen nach hoher Diffusionswichtung im Bereich von b>200*10⁶s/m². Es kommt je nach Geräteauslegung (Begrenzung der Gradientenstärke, hier max. 25 mT/m) zu langen Diffusionszeiten Δ oder langen Gradientendauern δ . Dies führt unmittelbar zu einer um diese Zeit verlängerten Präparationsphase und hat den großen Nachteil einer erheblich längeren Echozeit. Die Parameter für die hier implementierten Sequenzen sind in Kapitel 4, Tabelle 4.3 zusammengefasst.

SPLICE-HASTE-Sequenz

In dieser Arbeit wird für die Messung der Diffusion keine Standard-Sequenz wie das suszeptibilitätsanfällige EPI-Verfahren oder das zeitraubende SE-Verfahren verwendet. Diese beiden typischen Sequenzprobleme werden mit einer Sequenztechnik gelöst, die einen 90°-Puls zur Erzeugung der Quermagnetisierung verwendet und dann mit einem Multi-Echo-Auslesezug den k-Raum füllt. Eine solche modifizierte SE-Technik, erstmals 1998 vorgestellt [Sch98], wurde implementiert.

Der Sequenztyp verwendet eine *SPLICE-Doppelechotechnik* (**Spli**t Aquisition of fast Spin-Echo Signals for Diffusion Imaging) mit anschließender *HASTE-Auslese* (**Half-Fourier** Acquisition **Single-Shot Turbo Spin-Echo**). Die Akquisitionszeit pro HASTE-Bild liegt aufgrund der einmaligen 90°-Anregung und danach erfolgenden kompletten k-Raumfüllung bei unter 800 ms. Die Erweiterung durch die SPLICE-Technik ermöglicht die Trennung des *Spin-Echos* (SE) vom sogenannten *Stimulierten Echo* (STE). Dies wird deutlich gemacht in Abbildung 3.5. Es handelt sich um ein Phasendiagramm, bei dem die Phasen der transversalen Magnetisierungskomponenten dargestellt sind. Bei einem Nullgang des Echopfades ist die Phase vollständig rephasiert und es entsteht ein Echo. Von einem Stimulierten Echo spricht man, wenn der Echopfad irgendwann in seiner Entwicklung unabhängig von der schon applizierten Anzahl von HF-Pulsen horizontal verlaufende Echopfade durchlaufen hat.



Abb. 3.5: Phasendiagramm der SPLICE-HASTE Bildgebungstechnik zur Akquisition diffusionsgewichteter Bilder und Darstellung der Echoentstehung.

Stimulierte Echos sind in der Regel störend, wenn sie nicht exakt mit dem Spin-Echos zusammenfallen. Das reine SE wird in Abbildung 3.5 mit E1 bezeichnet. Durch eine

3.1 MR-Bildgebungssequenzen und Temperaturmessung

Verschiebung des zweiten 180°-Pulses werden verschieden große Komponenten der Magnetisierung invertiert, die bei völlig symmetrischem Aufbau der Sequenz ohne eine Verschiebung zusammenfallen würden.

Die verschiedenen Komponenten des STE- und SE-Pfades ergeben dann zwei Echopfade E1 und E2 und entsprechen zwei Nulldurchgängen zu verschiedenen Zeitpunkten. Wird genau zu diesen Zeitpunkten das Signal ausgelesen, können zwei Echoauslesen zwei k-Räume füllen. Es wird immer das erste Echo, unabhängig von dessen Entstehungsart, in den ersten k-Raum einsortiert und das zweite Echo in den zweiten. Nach den nächsten 180°-Pulsen setzt sich dieses Pulsschema fort und zwei Amplitudenbilder entstehen, die dann für ein $\sqrt{2}$ besseres Signal Rauschverhältnis addiert werden und das Endbild ergeben (SPLICE engl.: verbinden). Die anfänglichen Signalunterschiede in den beiden Echopfaden E1 und E2 haben sich aufgrund immer neuer dazukommender SE und STE höherer Ordnungen nach ca. fünf Inversionspulsen komplett angeglichen und sind von ihrer Intensität nicht mehr unterscheidbar. Die für die Gesamtintensität und den Hauptkontrast des Bildes wichtige zentrale k-Raumzeile ist bei der HASTE-Auslese die achte Zeile. Somit sind die beiden akquirierten Bilder aus den Echopfaden E1 und E2 nahezu gleich in ihrer Intensität. Dieses Verfahren führt zu einer erheblich geringeren Anfälligkeit gegenüber Störungen aus nicht optimierten Inversionspulsen und daraus resultierenden Stimulierten Echos. Wir werden später sehen, dass dieses Prinzip gewinnbringend bei der Messung der Diffusion eingesetzt werden kann. Die Diffusionswichtung, die aus Gründen der Übersicht nicht in Abbildung 3.5 enthalten ist, wird nach dem Präparationsschema von Stejskal & Tanner mit zwei bipolaren Gradienten vor und nach dem ersten 180°-Puls eingebaut. Die verwendeten Werte finden sich in Kapitel 4.1.

RARE-Sequenz

Desweiteren wurde die RARE-Technik verwendet, dessen spezielle k-Raumfüllung in Kapitel 2.4 beschrieben wurde. Diese Technik hat aufgrund einer anderen *"centric reordering"* Einsortierung der Daten in den k-Raum den Vorteil der kürzeren effektiven Echozeit TE_{eff}, bis die zentrale k-Raumzeile bei dieser *Singel-shot-Technik* aufgenommen wird. Sie beträgt derzeit mit der Diffusionspräparation (nicht in Abbildung 3.6 dargestellt, jedoch nach Abbildung 3.4 unteres Schema implementiert) TE_{eff} = 66 ms. Die Echozeit TE zwischen den 180°-Pulsen kann aufgrund der Tatsache, das keine Doppelchotechnik verwendet wird, auf 5,2 ms mit einer Auslesezeit von 2,56 ms (390 Hz/Pixel) reduziert werden. Das entsprechende Phasendiagramm, hier ohne Berücksichtigung der Diffusionspräparation, ist in Abbildung 3.6 dargestellt. Die Einschwinger in der Präparationsphase sind notwendig, um in der Auslesephase eine möglichst stabile Magnetisierungskomponente zu erzeugen. Wir konnten die Anzahl der Einschwingvorgänge auf 3 Zyklen reduzieren. Eine weitere Reduzierung der Einschwinger führt aufgrund der Überlagerung mit Stimulierten Echos aus unerwünschten Echopfaden zu einer erheblichen Verschlechterung des S/R, die durch nicht exakte 180°-Pulse entstehen.



Abb. 3.6: Phasendiagramm der RARE Bildgebungstechnik für die diffusionsgewichteten Bilder (Gradienten nicht dargestellt, jedoch ca. 24 ms dafür verwendet) mit effektiver Echozeit von 66 ms und Auslesezeit pro Echozug von TE= 5,2 ms. Es werden drei Einschwingzyklen für eine stabilere Magnetisierungskomponente verwendet.

Diffusionskoeffizienten

Für die Bestimmung der Temperaturabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten ist es notwendig, zu jeweils definierter Temperatur die Diffusionskoeffizienten von Gewebe zu messen. Dieses Verfahren der Bestimmung des Diffusionskoeffizienten wird hier exemplarisch in Abbildung 3.7 anhand der Signalwerte einer Bildserie dargestellt. Das auf den Bildern dargestellte Wasserbad, akquiriert mit der SPLICE-HASTE-Sequenz, enthält drei runde Gefäße, die jeweils unterschiedliche Proben beinhalten. Im mittleren Gefäß befindet sich Aceton, im unteren Wasser. Aceton, das sich sehr gut als Flüssigkeit für Diffusionsmessungen eignet, besitzt einen etwa doppelt so großen Diffusionskoeffizienten wie Wasser. Die dargestellte Bildreihe mit fünf Aufnahmen ist durch unterschiedlich starke Diffusionswichtung mit b-Werten von 0, 250, 500, 750 und 1000 s/mm² entstanden.

Sichtbar ist der Signalabfall der verschiedenen Proben mit steigender Diffusionswichtung. Dies wird deutlich im Kurvenverlauf der Signalwerte aufgetragen gegen die b-Werte. Als Fehlerbalken dienen wie auch bei den anderen Methoden T₁ und PRF die Standardabweichungen der Messwerte innerhalb der ROI. Als exponentielle Funktion wird Gleichung 2.76 verwendet. Aus den Berechnung ergibt sich bei einer Temperatur von 22,4°C für Wasser der Wert D = $(2,22\pm0,25)\cdot10^{-9}m^2s^{-1}$ und für Aceton D = $(4,63\pm0,65)\cdot10^{-9}m^2s^{-1}$. Im oberen Gefäß befindet sich Muskelfleisch, welches hier nicht graphisch aufgetragen wurde.



Abb. 3.7: Signalwerte (aus ROI von 100 Pixeln) der Bildserie für die Messung des Diffusionskoeffizienten D(T) in Wasser und Aceton mit der SPLICE-HASTE-Sequenz und Darstellung einer Serie mit Auswahl von verschiedenen Diffusionswichtungen im Intervall von $b=0*10^6 s/m^2$ bis $b=1000*10^6 s/m^2$. Die Fitanpassung über die Signalwerte ist als Funktion des b-Wertes exponentiell aufgetragen dargestellt. Als Fitfunktion wurde Gleichung 2.76 verwendet.

Die Bestimmung der Temperatur ergibt sich aus zwei diffusionsgewichteten Bildern, die vor und nach einer Erwärmung akquiriert werden. Das Verfahren ist identisch zu dem aus Abbildung 3.2. Für die Berechnung wird Gleichung 2.81 aus Kapitel 2 verwendet. Voraussetzung ist das Wissen des gewebeabhängigen Diffusionskoeffizienten D(T) aus der oben beschriebenen Kalibrierung und die Änderung von D mit der Temperatur.

ADC-Karten

Kapitel 3 Material und Methoden

Aus der dargestellten Bildserie der Abbildung 3.7 mit fünf diffusionsgewichteten MR-Aufnahmen kann pixelweise eine sogenannte *ADC-Karte* berechnet werden, bei denen die Grauwerte dem Wert des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) entsprechen. Mit Hilfe der Signalgleichung 2.76 kann aus (mindestens zwei) Bildern nach Gleichung 3.5 pixelweise der ADC berechnet werden.

$$ADC_{Pixel} = \frac{\ln(S_0/S_1)}{b_1 - b_0}.$$
(3.5)

In der Karte können dann Regionen ausgewählt werden, die anhand anatomischer Strukturen interessant oder charakteristisch sind und nochmals mit einem mittleren ADC ausgewertet werden. Falls während der Berechnung Werte des Diffusionskoeffizienten einen vorher definierten Wert überschreiten, werden diese als weißer Maximalwert dargestellt. Schwarze Punkte innerhalb der in der Regel hyperintensen Gebiete entsprechen Pixeln, an denen die Anpassung des Algorithmus nicht konvergierte. Eine Erhöhung des ADC-Grenzwertes bringt in der Regel keine weiteren Vorteile.

3.1.3 PRF-Sequenz

Sequenz,

Für die Phasenmethode wird die konventionelle MR-Gradientenecho-Bildgebungspulssequenz FLASH verwendet, wie sie in Kapitel 2.4.2 skizziert dargestellt wurde. Die Parameter Echozeit (TE), Schichtdicke (TH) und Bandbreite (BW) wurden für die Anwendungen optimiert. Eine weitergehende Beschreibung hierzu findet sich in den Ergebnissen Kapitel 4.1. Ein Schema der verwendeten FLASH-Sequenz mit Optimierung für Messungen von temperaturbedingten Phasenunterschieden (durch Änderung der Protonenresonanzfrequenz PRF, deshalb PRF-FLASH Sequenz) zeigt Abbildung 2.3.

Phasenänderung

Zunächst wird die Methode dargestellt, die aus den pixelweise berechneten temperaturbedingten Phasendifferenzen der zwei zeitlich verschiedenen Phasenbildern die Temperaturänderung berechnet. So ergibt sich aus dem Produkt der Frequenz mit der Echozeit der Gradientenechosequenz die Phasendifferenz

$$\Delta \varphi = \varphi_2 - \varphi_1 = 2\pi \cdot v \cdot TE . \tag{3.6}$$

Da in der MR-Bildgebung pixelweise Signalintensitäten S_i über die darstellbaren 4096 Graustufen verrechnet werden, muss die Phase eines Phasenbildes von 0 bis 2π verrechnet werden.

Dieses Ergebnis der detektierten Phasenänderung ist in der Einheit des Bogenmaßes Radiant [rad] ausgedrückt. Um nun von Radiant zum Winkel in Grad [°] zu kommen, muss der Winkelwert in rad mit dem Faktor (180/ π) multipliziert werden.

Für Temperaturmessungen müssen alle anderen Quellen von Phasenänderungen wie beispielsweise Suszeptibilitätsänderungen oder Schwankungen des Magnetfeldes ausgeschlossen werden. Dann gilt für die temperaturbedingte Änderung der Phase φ in Grad der folgende Zusammenhang [Pet00]:

$$\frac{\Delta \varphi[^{\circ}]}{\Delta T[^{\circ}C]} = \alpha \cdot \gamma B_0 \cdot \left(\frac{360}{2\pi}\right) \cdot TE.$$
(3.7)

Hierbei bezeichnet $\gamma/2\pi = 42,58 MHzT^{-1}$ das gyromagnetische Verhältnis der Wasserprotonen, B₀ ist die magnetische Feldstärke in Tesla. Die Kalibrationskonstante α bezeichnet die temperaturabhängige Phasenänderung der PRF in Einheiten ppm/°C und TE ist die Echozeit als Sequenzparameter für die Phasenanhäufung. Bei 1,5 T und einem linearen Temperaturkoeffizienten von -0,01 ppm/°C [DeP94] ergeben sich abhängig von der Echozeit beispielsweise folgende Phasenänderungen: 3,44° (TE=15 ms) und 4,6° (TE=20 ms). Durch Umstellung der Gleichung 3.7 zu den bekannten Größen ergibt sich die zu bestimmende Temperatur. Dies ist Grundlage der farbkodierten PRF-Differenzbilder.

Um aus zwei Bildern und den zugehörigen Signaldifferenzen (S₂-S₁) die Temperaturdifferenz zu berechnen, ist die Gleichung 3.8 notwendig, die ebenfalls den Fehler dT der Messung berücksichtigt, wenn über zwei gleich große ROI vor und nach Temperaturerhöhung ΔT die mittleren Signalintensitäten und dessen Standardabweichung σ_i innerhalb der ROI ausgewählt wird.

$$\Delta T + dT = \varphi_2 - \varphi_1 = (S_2 - S_1) \cdot \frac{360}{4096} \cdot \frac{1}{\alpha \cdot TE} \pm \sqrt{2} \cdot \sigma_i \cdot \frac{360}{4096} \cdot \frac{1}{\alpha \cdot TE} \,. \tag{3.8}$$

Die Subtraktion zweier Bilder mit identischem Rauschen führt zu einem zusätzlichen Faktor $\sqrt{2}$. Die Rechnung im Komplexen der Phasenbilder [Pet98] im Hinblick auf Realteil und Imaginärteil der Phasenbilder liefert für den Nachverarbeitungsalgorithmus

$$\Delta \varphi(x, y) = \arctan\left\{\frac{\operatorname{Re}_{REF}(x, y)\operatorname{Im}(x, y) - \operatorname{Re}(x, y)\operatorname{Im}_{REF}(x, y)}{\operatorname{Re}(x, y)\operatorname{Re}_{REF}(x, y) + \operatorname{Im}(x, y)\operatorname{Im}_{REF}(x, y)}\right\}.$$
(3.9)

Die Phasendifferenzbilder werden über die komplexen Daten auf einem Pixel bei Pixel (x,y)Algorithmus berechnet, wobei Re(x,y) und Im(x,y) Real- und Imaginärteile des Referenzbildes bzw. des der Temperaturänderung unterliegende Nachfolgebildes sind. Um Phasenumbrüche durch hohe Temperaturänderungen zu vermeiden und noch berechnen zu können, muß über die Echozeit die voraussichtliche Phasenänderung abgeschätzt werden oder eventuelle Umbrüche können durch die Anwendung der Gleichung 3.9 berücksichtigt werden.

Für die Auswertungen ist es sinnvoll, die induzierte Phasenänderung in Einheiten von ppm/°C auszudrücken, weil sich beispielsweise diese Größe in den Spezifikationen des Gerätes wiederfindet und für den Tomographen mit <0,1 ppm /Stunde angegeben wird (vgl. Anhang A). Die Phasenänderung von 0,01 ppm entspricht bei 1,5 T und 63,598 MHz den Werten

4,0 rad/s = 229,9°/s und mit Berücksichtigung der Echozeit in Millisekunden 0,2299°/°C pro einer Millisekunde Echozeit. Die in dieser Arbeit verwendete Umrechnung für die Phasenänderung $\Delta \varphi$ kann mit Gleichung 3.10 zusammengefaßt werden. Um die Phasenänderung pro Echozeit (in ms) zu bekommen, muss noch durch die Echozeit in Millisekunden dividiert werden.

$$\Delta \varphi [ppm] = \Delta \varphi [^{\circ}] \cdot \frac{0.01 ppm}{0.63598 s^{-1}} \cdot \frac{10^3}{360}$$
(3.10)

Methode

Ein wesentlicher Aspekt für die korrekte Berechnung der Temperaturänderungen aus den Phasenbildern ist die Akquisition nicht phasenkorrigierter Bilder. Der MR-Tomograph liefert standardmäßig für die gewöhnlichen Bildgebung phasenkorrigierte Bilder. Diese *Phasenkorrektur* entspricht einem Hochpassfilter des Phasenbildes. Die Korrektur muss für eine korrekte Phasenberechnung ausgeschaltet sein und die Bilder im Orginalzustand verwendet werden.

Abbildung 3.8 zeigt die Anwendung der Phasenkorrektur im optimalen Phantomexperiment. Das Phantom besteht aus einem wassergefüllten homogenen Plexiglaszylinder, in dem mit unterschiedlichen Durchmessern und Abständen Plexiglasstäbe eingearbeitet sind, die für Messungen der räumlichen Auflösung zu einer Seite hin kleiner werden.



Abb. 3.8: Auswirkungen der Phasenkorrektur des MR-Tomographen auf die Phasensprünge. Amplitudenbild (links), Phasenbild mit automatischer Phasenkorrektur (mitte) und Phasenbild ohne Phasenkorrektur (rechts) mit deutliche sichtbaren Phasensprüngen von 0 auf 2π . In der Graustufenskalierung ist die mittlere Phase gleich π .

Das Phantom mit seinen Plexiglasstäben ist im Amplitudenbild (FOV=220 mm) sichtbar. Erst nach Ausschalten des Korrekturverfahrens wird ein Phasendrift aufgrund eines magnetfeldabhängigen Frequenzdriftes über das Bild in horizontaler Richtung deutlich. In dem dargestellten Fall ergeben sich zwei Phasenumbrüche von 0 (schwarz, Grauwert 0) auf 2π (weiß, Grauwert 4096). In Abbildung 3.9 ist die Methode zur Berechnung der Parameterbilder aus zwei zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommenen Amplituden- und Phasenbildern gezeigt.



Abb. 3.9: Schema zur MR-Datenakquisition und Auswertung der Phasenbilder. Es wird ein Referenzbild aus Amplitudenbild und Phasenbild zu einer definierten Ausgangstemperatur T gemacht, danach erfolgt lokal begrenzt eine Erwärmung dT und gleichzeitig oder danach wird eine Serie von Kontrollaufnahmen akquiriert. Ein Phasendifferenzbild entsteht durch Subtraktion der komplexen Phasenbilder mit definiertem Zeit- und Temperaturunterschied. Amplitudenbilder dienen der morphologischen Kontrolle. Die Pfeile im Parameterbild weisen auf Gebiete mit veränderter Phase hin.

Ein Referenzbild, bestehend aus Amplitudenbild und dem komplexen Phasenbild wird zu einer Referenztemperatur T akquiriert. Danach kann die lokale Erwärmung dT in der Bildschicht erzeugt werden und gleichzeitig die sogenannten Kontrollaufnahmen (z.B. als Zeitserie mit mehreren Bildern) gestartet werden. Das Phasensubtraktionsbild oder auch *Parameterbild* (der Parameter Phasenänderung ist als Graustufe im Bild dargestellt) kann durch die gezielte Verrechnung der jeweiligen Kontrollphasenbilder mit dem Referenzphasenbild erzeugt werden. Hierzu wird Gleichung 3.9 verwendet. Das Verfahren der Parameterbilderzeugung ist in Abbildung 3.9 skizziert.

Signal zu Rauschen in Phasenbildern

Eine wichtige Größe für die Qualität der MR-Aufnahmen ist das Signal-Rauschverhältnis *SNR bzw. S/R* (Signal to Noise Ratio). Es wird für das Rauschen der Bilder eine Normalverteilung der Messwerte um den Mittelwert vorausgesetzt. Diese Annahme ist bei großen Signalintensitäten erfüllt. Für alle Amplitudenbilder dieser Arbeit wird das folgende Auswerteverfahren durchgeführt. In einem möglichst homogenen Bildausschnitt des Messobjektes wird der Signalmittelwert S_{Objekt} einer ROI bestimmt. Gleiches wird für das reine Rauschen S_{Rauschen} außerhalb des Messobjektes gemacht. Anschließend bildet der Quotient dieser beiden Signalmittelwerte das S/R.

Darüber hinaus ist das S/R bei konstanter Nachweisbandbreite proportional zum Grundmagnetfeld und kann somit durch stärkere Magnetfelder erhöht werden. Eine weitere Verbesserung des S/R ergibt sich durch die Anzahl der Messungen ACQ, das statistisch unkorrelierte Rauschen nimmt nur mit \sqrt{ACQ} zu. Eine Verringerung der Auslesebandbreite BW führt aufgrund der Abtastung des Signals während der Auslesezeit t=1/BW zu einem erhöhten S/R. Dies ist in Gleichung 3.11 zusammengestellt.

$$SNR_{2D-Verfahren} = \frac{S_{Objekt}}{S_{Rauschen}} \propto B_0 \frac{\sqrt{ACQ}}{\sqrt{BW}}$$
(3.11)

Die Bestimmung des Rauschens in Phasenbildern ist schwierig, da Phasenbilder wie in Gleichung 3.9 dargestellt über den Arcustangens aus Imaginärteil und Realteil des komplexen Bildes berechnet werden. Man kann aufgrund der Näherung, dass die Signalamplitude im Objekt sehr viel größer ist als das Rauschen des Untergrundes, das S/R abschätzen durch das S/R des dazugehörigen Amplitudenbildes.

3.2 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Die LITT (*Laser-induzierte Thermotherapie*) ist ein durch den Laserfortschritt neues minimal-invasiven Therapieverfahren zur Behandlung von Tumoren bzw. Metastasen. Bei dieser Behandlungsmethode wird eine Glasfaser über einen Katheter direkt in das zu behandelnde Gewebe (z.B. Tumor, Metastase) eingeführt. Das Gewebe wird dann durch Laserlicht erwärmt und zerstört. Das Verfahren kann meist unter örtlicher Betäubung durchgeführt werden und stellt so eine sehr schonende Behandlung dar. Im folgenden werden die Prinzipien der LITT (Abb. 3.10) dargestellt, die für diese Arbeit relevant sind.

Seit der Realisierung des ersten Lasers¹ 1960 gibt es mittlerweile in der Medizin ein sehr breites Anwendungsspektrum, was sich vom Laser-Skalpell mit sicherer Blutstillung über Augenoperationen mit kleinstem Laserfokus bis hin zur Tumortherapie mit thermischer Koagulation des Gewebes erstreckt. Mit der LITT sollen Tumoren durch *Hyperthermie*, also die Erhitzung des Areals, zerstört werden. Durch die Gewebekoagulation und somit der Gerinnung lokaler Eiweißmoleküle wird eine *Zellnekrose* hervorgerufen. Die abgestorbenen Zellen werden vom Organismus abgebaut. Bei Tumorzellen eines Knochentumors (Osteoidosteom, vgl. Anhang D) liegt die Temperatur bei ungefähr 55°C [Rum00]. Um eine irreversible Schädigung hervorzurufen, muß diese Temperatur allerdings über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden aufrecht erhalten werden.

Die erforderliche Temperaturerhöhung wird durch Wärmeleitung beim Kontakt mit Gewebe, durch Widerstandserwärmung im Gewebe selbst und als Folge absorbierter Strahlung erzielt. Diese Effekte werden in Kapitel 4 noch genauer messtechnisch betrachtet. Das nekrotisierte Gewebe verbleibt im Körper und wird über den körpereigenen Heilungsprozeß abgebaut oder in Narbengewebe umgewandelt.

Um Tumorvolumen mit mehreren Kubikzentimetern auf die geforderte Nekrosetemperatur von über 55-60°C zu bringen, werden optische Leistungen von 5-10 W mit einem Nd-YAG-Laser appliziert. Die Leistungsdichte des Lasers darf in der Umgebung des Applikators, der im Tumorgewebe steckt (vgl. Abb. 3.10), nicht zu groß werden, damit keine Karbonisierung auftritt. Dieses Gewebe würde aufgrund des stark angestiegenen Absorptionskoeffizienten das Laserlicht vollständig absorbieren und einerseits in der betroffenen Zone eine weitere unerwünschte Temperaturerhöhung verursachen, andererseits im restlichen Tumorgewebe nicht mehr die Nekrosetemperaturen erzeugen.

Biologisches Gewebe weist bei Wellenlängen von 3 μ m und 10 μ m Absorbtionsmaxima auf, die den Wellenlängen des Er:YAG Lasers (2,94 μ m) und der des CO₂ Lasers (9,6 μ m, 10,6 μ m) entsprechen. Diese Laser sind daher besonders zur Abtragung von Gewebe und speziell von Knochengewebe geeignet. Dagegen soll bei der LITT das Gewebe lediglich bis zu einer bestimmten Temperatur erwärmt werden. Für diese Art der Laserbehandlung kommen

¹ engl.: light **a**mplification by **s**timulated emission of **r**adiation

besonders Laser in Frage, deren Wellenlänge nicht im Absorptionsmaximum des jeweiligen Gewebes liegt und dadurch eine größere Eindringtiefe besitzen. Für die meisten Gewebearten sind dies Laser, deren Wellenlänge im sog. "therapeutischen Fenster" von ca. 600 bis 1200 nm liegt. Deshalb wird Laserlicht spezieller Wellenlängen (z.B. Ho:YAG-Laser mit λ =2120 nm, Nd:YAG-Laser mit λ =1064 nm, Diodenlaser mit λ =940 nm) verwendet, das verhältnismäßig tief in Gewebe eindringt.



Abb. 3.10: Prinzip der Thermotherapie mit Einführung eines wassergekühlten Laserapplikators in das Tumorgewebe und Darstellung der Randzone.

Bei der Therapie erfolgt zunächst die Absorption der Photonenenergie durch die Gewebemoleküle. Aufgrund der langen Biomoleküle mit einer Vielzahl von Rotations- und Schwingungsfreiheitsgraden wird diese Energie anschließend durch strahlungslose Übergänge als Wärme an Nachbarmoleküle abgegeben. Um eine gleichmäßige Erwärmung des Zielvolumens in lebendem Gewebe zu erreichen, sind dessen thermische Eigenschaften (Wärmeleitfähigkeit, Perfusion, Diffusionskonstante) maßgebend.

Um die Wärmeverteilung während einer LITT zu berechnen, besteht die Möglichkeit, bei Kenntnis der entsprechenden Parameter eine Simulation durchzuführen. Dies erfordert jedoch meist einen sehr hohen Rechen- und Zeitaufwand und kann oft nur eine grobe Näherung ergeben. In-vivo sind viele der Parameter darüber hinaus selbst temperaturabhängig, was die Simulation weiter erschwert. Das sogenannte *Temperaturmonitoring*, also die Temperaturmessung während der LITT, stellt daher eine genauere Überwachungsmöglichkeit dar. Mit Hilfe schneller Bildgebungsverfahren (MRT) sind diese Kontrollmöglichkeiten heute bereits gegeben und werden in dieser Arbeit vorgestellt.

In unseren Versuchen wird ein Diodenlaser der Firma Dornier (siehe Anhang B) mit einer Wellenlänge von λ =940 nm verwendet, der eine maximale Leistung von 50 W stufenlos

3.3 Prinzipien der Thermotherapie mit Ultraschall (HIFU)

regelbar zuläßt, Pulsintervalle von 0,01-10 Sekunden und gespeicherte Behandlungsprogramme bis 10 Minuten mit variabler Leistung durchführt. Mit dem eingebauten *Lightguide Protektion System* (LPS), welches Weißlicht detektiert und bei einsetzender Karbonisierung den Laser sofort ausschaltet, lässt sich eine beginnende Karbonisationszone verhindern.

Desweiteren gibt es verschiedene Faser-Applikatoren, die das Licht radial diffus im Gewebe in alle Raumrichtungen abstrahlen ("*Diffusor-Tip", Länge 2 cm*) oder bevorzugt nach vorne mit einer Divergenz von 5° abstrahlen ("*bare-fibre", Länge 2 mm*). Zusätzlich kann die Möglichkeit genutzt werden, mehrere Fasern einzuführen ("*multi-fibre"*).

3.3 Prinzipien der Thermotherapie mit Ultraschall (HIFU)

Hochenergetischer fokussierter Ultraschall (HIFU²) ist neben dem Laser ein weiteres hochwirksames Werkzeug, um Gewebe nicht invasiv und ortsgenau zu erwärmen. Innerhalb von wenigen Sekunden wird mittels Schallwellen das Zielgewebe in bestimmter Tiefe unter der Haut thermisch koaguliert, während die benachbarten Gewebeareale verschont bleiben. Die Kombination dieser Therapiemethode mit der MRT ermöglicht über Planungsaufnahmen eine exakte Definition des Zielgebietes und eine Überwachung der Therapie in Echtzeit. Ziel dieses Abschnitts ist die Darstellung der Grundidee des Verfahrens und der vorhandenen Ultraschalltechnik.

3.3.1 Einführung in die Thermotherapie mit Ultraschall

Ziel der Thermotherapie mit hochenergetischem Ultraschall ist die vollständige Denaturierung des lokal begrenzten Tumorgewebes. Wie noch in Kapitel 3.3.2 graphisch dargestellt wird, geht man davon aus, dass unabhängig vom Gewebetyp die Zellen bei einer Erwärmung auf über 60°C schon nach wenigen Sekunden (<8 s) irreversibel geschädigt werden [Tho91]. Für die Erzeugung dieser räumlich begrenzten Erwärmung mit sehr schnellem Temperaturanstieg (schneller als bei LITT) wurde die Thermotherapie mit hochenergetischem Ultraschall (HIFU) entwickelt.

In Gasen, Flüssigkeiten sowie biologischem Gewebe breitet sich Schall durch Dichte- bzw. Druckwellen fort. Die Schallgeschwindigkeit c ist abhängig von der Gewebeart und dessen Zusammensetzung und liegt in den meisten Gewebearten in der Nähe derer des Wassers mit c=1492 m/s (20°C), die von Knochen als Festkörper weicht mit c=3600 m/s stark ab. Zur Ultraschall-Bildgebung werden Frequenzen von 1 bis 10 MHz verwendet, was Wellenlängen zwischen 1,5 mm und 0,15 mm entspricht.

² HIFU = high intensity focused ultrasound; off auch mit FUS = focused ultrasound surgery bezeichnet



Abb. 3.11: Horizontales und vertikales Intensitätsprofil³ des Ultraschallfokus mit erheblich verminderter Abgabeleistung, gemessen in einem Laborwasserbecken mit empfindlichem Hydrophon.



Abb. 3.12: Prinzip der Therapie mit hochenergetischem fokussiertem Ultraschall. Innerhalb von 6-7 Sekunden kann das Zielgewebe, z.B. der Tumor, in kleinen Arealen (rote Volumina) thermisch koaguliert und somit zerstört werden. Dabei bleiben die benachbarten Gewebeareale unbeeinflußt. Größere Gebiete lassen sich durch Bewegung der Schallquelle "abfahren".

³ Als Vergleich: Die Schallintensität der Hörschwelle beim 1000 Hz Ton liegt bei 10^{-12} W/m², was nach Gleichung 4.2 einem messbaren Schalldruck von 2*10⁻⁵ Pa entspricht.

Bei Schallwandlern der medizinischen Diagnostik ist die maximale Schalleistung aus Sicherheitsgründen auf 0,1 W/cm² begrenzt. Für die Therapie mit HIFU verwendet man derzeit Schalleistungen bis 6000 W/cm². Hiermit lassen sich im Bereich des Fokus Gewebetemperaturen von 60°C bis 90°C innerhalb von wenigen Sekunden erreichen und somit das Gewebe zerstören. Während dieser kurzen Behandlung spielt der Wärmetransport durch Diffusion, Perfusion oder Wärmeabstrahlung eine untergeordnete Rolle.

Die für unsere Zwecke und späteren Experimente entwickelten MR-kompatiblen Schallwandler (Transducer) bestehen aus keramischen Materialien, die den inversen piezoelektischen Effekt ausnutzen. In Bezug auf spätere Behandlungskonzepte ist eine gute Fokussierung des Ultraschalles wichtige Voraussetzung für den Erfolg. Für die Versuche werden Linsen verwendet. Typische Intensitätsverteilungen im Fokusbereich des Wandlers und dessen Umgebung sind in Abbildung 3.11 und 3.13 dargestellt [Jen98]. Die Messungen wurden in einem Wasserbad über viele Stunden gemittelt durchgeführt, um bei sehr geringer Leistung ausreichend viele und signalstarke Messpunkte zu haben. In beiden Richtungen entspricht das Intensitätsprofil näherungsweise einer Gaußfunktion. Die Ausdehnung des Fokusbereiches wird über die -3dB Zone definiert, in der die Schallintensität größer als die Hälfte des auftretenden Maximalwertes ist (vgl. Gleichung 3.12).



Abb. 3.13: Intensitätsprofil des Ultraschallfokus als 2D-Darstellung und Farbkodierung mit 16 verschiedenen Intensitätsgruppen, dargestellt in W/cm², nicht therapeutische Leistung.

Kapitel 3 Material und Methoden

Über diese Definition ergibt sich eine Fokusgröße von 8,7 mm in Schallausbreitungsrichtung und 1,1 mm senkrecht dazu (Abb. 3.12). In diesem Areal werden histologisch nachweislich die notwendigen Koagulationstemperaturen erreicht und das Gewebe nekrotisiert. Um jedoch einen Tumor typischer Größe von 1-2 cm zu zerstören, bedarf es des Aneinandersetzens vieler kleiner Einzelnekrosen (in Abb. 3.12 rot dargestellt).

Notwendig für die Funktionsfähigkeit und Bewegung des Wandlers ist ein Planungs- und Steuerungsprogramm. Dieses steuert die mechanische Verschiebung der Quelle in drei Raumrichtungen. Durch zusätzliche Variation der Linsenform kann der Fokus in das Zielgewebe gebracht werden ("*Scannen"*). Die derzeitige maximale Eindringtiefe des verwendeten Ultraschalls beträgt 68 mm. Dies begrenzt sowohl die Tiefe als auch die Größe der behandelbaren Tumoren.

Wie in der Ultraschalldiagnosik gibt es auch hier keine Strahlenbelastung durch ionisierende Strahlung. Der entscheidende Vorteil ist jedoch das Wegfallen eines chirurgischen Eingriffes, da es sich um ein komplett nichtinvasives Behandlungskonzept handelt. Somit sind das Infektionsrisiko und lange stationäre Aufenthalte stark vermindert. Bislang sind jedoch nur wenige Anwendungen wie z.B. bei gut- sowie bösartigen Prostatatumor bekannt [Mad95]. Angestrebt wird im DKFZ Heidelberg die Behandlung von Brusttumoren (Mammakarzinome) [Sim01].

3.3.2 Prototypen für hochenergetischen Ultraschall

Das *HIFU-Patientensetup* ist ein runder Ultraschallwandler mit einem effektiven Durchmesser von 60 mm und einer Brennweite von 68 mm, dessen Piezokristall mit einer Frequenz von 1,7 MHz betrieben wird. Es handelt sich um einen zusammen mit der Firma Siemens (Erlangen, Medizintechnik Technologie, Deutschland) entwickelten komplett MR-kompatiblen Prototypen. Eine ausführliche weiterführende Beschreibung findet sich in [Jen98].

Durch die Apertur des Wandlers wird eine starke Fokussierung erreicht. Zum Zeitpunkt der Experimente wurde standardmäßig eine aufgeklebte Linse aus Polystyrol⁴ verwendet, deren erzeugte charakteristische –3dB Fokuszone eine Breite von 1,1 mm und eine längliche Ausdehnung in Strahlrichtung von 8,8 mm aufweist.

Um für eine spätere Therapie am Tumorpatienten ein entsprechendes Tumorvolumen abfahren und koagulieren zu können, ist die gezielte Bewegung des Ultraschallfokus in alle drei Raumrichtungen wichtige Voraussetzung für eine komplette Therapie. Diese Anforderung wird erfüllt, indem der Wandler auf einer Stütze angebracht ist, dessen Basis drei Gewindestangen bilden. Diese sind wiederum über Antriebsmotoren hydraulisch verstellbar.

⁴ Eine genaue Materialbeschreibung darf hier aufgrund patentrechtlicher Seite nicht erfolgen. Polystyrol wird wegen der nahezu gleichen Impedanz zu Wasser und der unterschiedlichen Brechung zu Wasser verwendet.



Abb. 3.14: *Patientensetup* (links) und *Experimentalsetup* (rechts) des Ultraschallwandlers für HIFU-Anwendungen mit (links) und ohne (rechts) Möglichkeit der Fokusbewegung. Im linken Bild schaut man direkt auf das Beschallungsfenster und den Brust-Topf, in dem die Patientenbrust fixiert werden kann. Im rechten Bild ist die mit direkt angefügtem 10 Liter Wasserbecken zur Ankopplung des Ultraschalles an das zu beschallende Gewebe dargestellt.

Der komplette Ultraschallwandler und die Positioniereinheit befinden sich in einem mit 0,1-0,2 bar wassergefüllten zylinderförmigen Applikationsgehäuse mit einem Durchmesser von 48 cm. Alle beschallten Gewebe liegen auf einer speziellen Mylarfolie auf, die sich bei dem vorhandenen hohen Innendruck nach außen Richtung Probengewebe bzw. Brustgewebe der Patientin wölbt. Zusammen mit Ultraschallgel kann somit die notwendige gute Gewebeankopplung an das zu behandelnde Gewebe gewährleistet werden. In vorherigen Studien konnte eine exakte Ansteuerung des Schallkopfes durch die Ansteuerelektronik nachgewiesen werden. Die in dieser Arbeit entwickelten Temperaturmessverfahren werden in den folgenden Experimenten dazu genutzt, Aussagen über Detektierbarkeit, Lokalisation der Beschallungspunkte und Temperaturaussagen im Fokusbereich zu treffen.

In dieser Arbeit wird ebenfalls ein einfacherer Aufbau zur Applikation von Ultraschall verwendet, der *Experimentalsetup* genannt wird (Abb. 3.14, rechts). Dieser ist ebenfalls ein runder Ultraschallwandler, der im Gegensatz zum Prototypen I einige Veränderungen erfahren hat. Es gibt keine Verstellmimik, so dass der gesamte Ultraschallwandler fest ist und nicht den Fokus in der Tiefenposition variieren kann. Deshalb muß schon bei der Fixierung einer Gewebeprobe, wie in Abbildung 3.14 dargestellt, sehr sorgfältig darauf geachtet werden, dass eine optimale Positionierung in Bezug zum festen Fokus gegeben ist.

Die Brennweite beträgt f = 100 mm, der Durchmesser der Linse mißt 2r = 97 mm und die Betriebsfrequenz beträgt 1,18 MHz, also $\lambda = 1,26$ mm. Somit ergibt sich mit Gleichung 3.1 ein charakteristischer –3dB Fokusdurchmesser a im Brennpunkt von 0,67 mm für das Experimentalsetup (0,4 mm für das Patientensetup). Diese Berechnung ist allerdings extrem vereinfacht und idealisiert und jede Schwankung im Setup durch anderen Materialien oder Kapitel 3 Material und Methoden

Temperatureinflüssen führt zu einer weiteren Vergrößerung der Fokusbreite. Für das Patientensetup wird im idealen Wasserbad eine Fokusbreite (-3dB-Zone) von 1,1 mm gemessen. Eine Messung in Gewebe wäre wünschenswert.

$$a = 0,257 \cdot \frac{\lambda \cdot f}{r}.$$
(3.12)

Wie in der Elektrotechnik wird das Zehnfache des logarithmischen Relativmaßes des Schallpegels L_P mit der Einheit Dezibel [dB] gekennzeichnet:

$$L_{P} = 10 \lg \left(\frac{P_{eff}^{2}}{P_{eff,0}^{2}}\right) dB = 10 \lg \left(\frac{I}{I_{0}}\right) dB = 20 \lg \left(\frac{P_{eff}}{P_{eff,0}}\right) dB.$$
(3.13)

Am Rand der -3dB Zone ist nach Gleichung 3.13 die Schallintensität auf $0,5*I_0$ gesunken, für den Schalldruck, der in Pa angegeben wird, gilt an der Grenze eine Reduzierung auf $0,77*p_0$.

Kapitel 4 Ergebnisse

Die gezielte Kombination der in Kapitel 2 & Kapitel 3 vorgestellten MR-Techniken mit den Temperaturmess- und Hyperthermieverfahren aus Kapitel 3 ergibt die Möglichkeit, nicht invasiv eine Hyperthermie im MR zu überwachen. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse zu Sequenzentwicklungen mit Kalibrierungen, Methodenvergleichen und Anwendungen mit Lasern und Ultraschall (Kaninchen, Hund, Ratte, in-vivo, ex-vivo) präsentiert.

4.1 Messtechniken

4.1.1 Sequenzen und Messgenauigkeiten

4.1.1.1 T₁-Sequenz

Die Messzeit einer Schicht ergibt sich bei der SRTF-Sequenz (*Saturation-Recovery-TurboFLASH-Sequenz*) für das T₁-Verfahren aus TA= 128 x TR + T_{REC}. Die Zeit T_{REC} bezeichnet das Zeitintervall (Recovery-Zeit), in dem sich die z-Magnetisierung erholen kann. Das einzustellende optimale T_{REC} ist je nach T₁-Zeit des Gewebes und dessen Relaxationszeit T₁ näherungsweise durch die Gleichung 4.1 gegeben. T₀ ist die Referenztemperatur, auf die sich auch die Kalibrierung bezieht und m ist die Änderung der T₁-Zeit pro Grad Celsius.

$$T_{REC} = T_1(T_0) + \frac{1}{T_0} \cdot \frac{T_1^2(T_0)}{m}.$$
 (4.1)

Für Messungen in Fleisch wird $T_{REC} = 1100$ ms gewählt, für Fett ergibt sich $T_{REC} = 500$ ms. Die lineare Steigung m und somit die aus Kalibrationen bestimmte Änderung der Relaxationszeit mit der Temperatur und ist *gewebeabhängig*. In Tabelle 4.1 sind die Ergebnisse aus Kalibrationen zusammengestellt, wie sie im Rahmen einer Vorgängerarbeit gemessen wurden [Boh99] und durch eigene Messungen ergänzt bzw. überprüft wurden.
Diese Werte liegen den Farbkodierungen der T₁-Methode zu Grunde. Nähere Angaben finden sich in den nachfolgenden Unterkapiteln.

Für die Messungen wurden, wenn nicht anders angegeben, die SRTF-Sequenz mit einer Messzeit von ca. 2 Sekunden pro Bild verwendet. Die Messparameter sind in Tabelle 4.1 angegeben.

Gesichtsfeld (FOV)	160 mm
Matrixgröße	128 x 128 interpoliert auf 256 x 256
Räumliche Auflösung	1,25 mm x 1,25 mm
Schichtdicke	5 mm
TR / TE / α	8,2 ms / 4,1 ms /12°
T _{REC}	1100 ms (Fleisch) 500 ms (Fett)
Bandbreite	260 Hz/Pixel
Akquisitionszeit	2100 ms (Fleisch) 1600 ms (Fett)

Tab. 4.1: Vorrangig verwendete Messparameter für die SRTF-Sequenz.



Abb. 4.1: T₁-Messung in Ultraschallgel mit der SRTF-Sequenz (vgl. Kapitel 3.1). Aufgetragen sind die Signalwerte S über die Recovery-Zeiten T_{REC}. Durch Fitanpassung an Gleichung 3.4 ergibt sich T₁ = (1666 ± 26) ms.

In Abbildung 4.1 ist eine Messung der T₁-Zeit für Ultraschallgel dargestellt. Es stellt aufgrund seiner langen Relaxationszeiten ein ideales Messobjekt für einen späteren Methodenvergleich mit der Diffusion dar. Die Messung der T₁-Zeiten zu bestimmten Temperaturen ist notwendige Voraussetzung für die Kalibrierung der T₁-Methode auf verschiedene Gewebearten. Aus dem Fit, der nach dem Verfahren aus Kapitel 3.1 stattfindet, wird eine T₁-Relaxationszeit von (1666±26) ms bei einer Temperatur von (22,7 ± 0,3) °C bestimmt.

4.1.1.2 Diffusionssequenzen

Eine Ergänzung der HASTE-Technik könnte die RARE-Technik (Abbildung 4.4) darstellen, mit der bei einer Echozeit von TE=66 ms ein besseres S/R im Gewebe erreicht werden kann. Die Zusammenfassung der Mittelwerte für verschiedenen ROI im Liquor (CSF), in der grauen Gehirnmasse (GR) und im Nasenbereich (NA, Mischung aus Muskel, Fett und Luft, kaum Struktur erkennbar) sind in nachfolgender Tabelle 4.2 zusammengestellt. In allen aufgelisteten Geweben erzielt die RARE Technik das höhere S/R.

Tab. 4.2: Gemessene S/R der jeweiligen HASTE bzw. RARE-Sequenz von Abbildung mit b=0 s/mm², die Ergebnisse sind Mittelwerte aus 10 Messungen in diesem Gewebe. Als Gewebe ist angegeben: NA= Nasenregion, GR= Graue Hirnsubstanz, CSF=Liquor.

S/R	NA	GR	CSF
HASTE Doppel-Echo TE = 116 ms	14,5	22	50
RARE Single-Echo TE = 66 ms	20	31	72

Jedoch ist aufgrund der speziellen Echorefokussierung und der RARE-Auslese, welche die erste akquirierte k-Raumzeile in die zentrale k-Raummitte einsortiert (centric reordering), eine Diffusionswichtung nicht signifikant besser als mit der HASTE-Technik möglich (mehr dazu in Kap.3.1.2). Der Pfeil in Abbildung 4.2 zeigt auf eine Signalauslöschung durch Suszeptibilitätsunterschiede hin, wie sie in dieser Gehirnregion (Übergang von Gehirngewebe zum luftgefüllten Nasenraum) häufig vorkommt.



Abb. 4.2: Vergleich der Bildqualität für die HASTE-Technik (links) und RARE-Technik (rechts), jeweils b=0 s/mm².

In der nachfolgenden Tabelle 4.3 sind die üblicherweise in dieser Arbeit verwendeten Messparameter für die HASTE und RARE-Sequenz aufgelistet. Falls Abweichungen hierzu auftreten, ist dies im Text vermerkt. Details zur RARE-Sequenz finden sich in Kapitel 3.1, insbesondere was die komplexe Schaltung der Diffusionsgradienten, die in der RARE-Sequenz implementiert wurden, betrifft.

	SPLICE-HASTE	RARE
Gesichtsfeld (FOV)	200 mm	240 mm
Matrixgröße	128 x 256	128 x 256
Räumliche Auflösung	2,1 mm x 0,8 mm	1,9 mm x 0,9 mm
Schichtdicke	5 mm	5 mm
TR / TE / α	5 s / 116 ms /180°	5 s / 66 ms /180°
G_{max} / Δ / δ	14 mTm ⁻¹ / 31,5 ms / 24 ms	14 mTm ⁻¹ / vgl. Kap. 3.1
b-Wert	0-1000 s/mm ²	0-600 s/mm ²
Bandbreite /Auslesezeit	390 Hz/Pixel & 2,56ms	390 Hz/Pixel & 2,56ms
Akquisitionszeit	= TR, min. 1s	= TR, min. 1s

 Tab. 4.3:
 Vorrangig
 verwendete
 Messparameter
 für
 die
 HASTE und
 RARE Sequenz.

Mit der SPLICE-HASTE-Sequenz wurden die Diffusionskoeffizienten für einen später dargestellten Vergleich der Methoden in Wasser und Ultraschallgel gemessen. Darüber hinaus wurden auch Messungen in Muskelgewebe durchgeführt. In Abbildung 4.3 sind exemplarisch für Ultraschallgel die Signalwerte zu verschiedenen Diffusionswichtungen logarithmisch aufgetragen. Die gegen die b-Werte Steigung der Geraden ist durch den Diffusionskoeffizienten D repräsentiert. Für die Messung im Wasserbad ergibt sich bei 22,4°C ein Wert von $D = (1,4 \pm 0,12) \cdot 10^{-9} m^2 s^{-1}$.



Abb. 4.3: Messung des Diffusionskoeffizienten in Ultraschallgel mit der SPLICE-HASTE-Sequenz und dem Verfahren aus Kapitel 3.1. Der lineare Fit (Gleichung 2.77) mit den Signalwerten als Funktion des b-Wertes ist dargestellt und ergibt $D = (1,4\pm0,12) \cdot 10^{-9} m^2 s^{-1}$.

Abbildung 4.4 zeigt eine Zusammenstellung von anatomischen, diffusionsgewichteten SPLICE-HASTE-Aufnahmen mit einer Echozeit von TE = 116ms durch den Schädel eines Probanden. Das linke Bild ist ohne Diffusionsgradienten akquiriert worden. In der Mitte ist ein sehr stark diffusionsgewichtetes Bild der gleichen Transversalschicht durch die Augen mit $b=1000 \text{ s/mm}^2$ dargestellt. Gut erkennbar ist das deutlich reduzierte S/R in praktisch allen Bereichen des Objektes und im Vergleich zum ersten Bild der starke und unterschiedliche Signalabfall in einigen Regionen, insbesondere bei dem vorher hyperintens erscheinenden Augen und Flüssigkeitsräumen (sog. Liquorraum).

Auf der rechten Seite der Abbildung 4.4 sind die aus fünf Diffusionswichtungen (b = 0, 250, 500, 750, 1000 s/mm²) pixelweise berechneten ADC-Karten dargestellt. Die Grauwerte entsprechen dem Wert des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC). Die schwarzen Punkte innerhalb der hyperintensen Gebiete entsprechen Pixeln, an denen die Anpassung des Algorithmus nicht konvergiert. Eine Erhöhung des ADC-Wertes bringt hier keine weiteren

4.1 Messtechniken

Vorteile. Es wird ein maximaler ADC-Wert von 4[·]10⁻⁹m²s⁻¹ dargestellt. Trotz des geringen Kontrastes und geringeren S/R in den Bildern hoher b-Werte ist das S/R noch groß genug, um sicher eine stabile Berechnung der Diffusionskoeffizienten möglich zu machen und die Fitanpassung durchzuführen.



Abb. 4.4: Diffusionsgewichtete Transversalschichten durch den menschlichen Schädel (SPLICE-HASTE-Sequenz, b=0, und b=1000 s/mm²). Aus fünf diffusionsgewichteten Bildern wurde pixelweise eine ADC-Karte berechnet (rechts) und für die Diffusionskoeffizienten in Grauwerten skaliert. Die Diffusionskoeffizienten erreichen aufgrund der im Kopf vorhandenen Flüssigkeiten (Augen, Liquorraum) Werte bis 4^{-10⁻⁹} m²s⁻¹. Die restlichen drei Diffusionsbilder wurden wegen der Übersichtlichkeit weggelassen.

Tab. 4.4: Auflistung der gemessenen scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) in-vivo (vgl. Abb. 4.4) und Angabe der S/R des jeweiligen Bildes für b-Werte von 0-1000 s/mm². Literaturwerte für die ADC zum Vergleich entnommen aus [Chi97], [Pie96].

	Liquor (CSF)	Graue Hirnsubstanz
b=0 b=250 S/R b=500 b=750 b=1000	38,4 23,2 10,8 7,1 1,6	13,3 10,7 8,3 7,4 6,4
ADC [10 ⁻⁹ m ² /s]	2,96 ± 12%	$0,7 \pm 9\%$
ADC [10 ⁻⁹ m ² /s] [Chi97] [Pie96]	$2,4 \pm 8,4\%$ $3,14 \pm 5\%$	$0,9 \pm 11\%$ $0,76 \pm 14\%$

Ergebnisse

In Tabelle 4.4 sind die aus Abbildung 4.4 ermittelten Signal-Rauschverhältnisse S/R für verschieden starke Diffusionswichtungen (b von 0 bis 1000) innerhalb des Liquorraumes (Gehirnflüssigkeit CSF; cerebrospinal fluid) und der grauen Hirnsubstanz dargestellt. Wie in Kapitel 3 dargestellt und erwartet sinkt mit starker Diffusionswichtung das Signal stark ab und reduziert das S/R erheblich. Dennoch ist für b=0 die Bildqualität gut und die pixelweise berechnete ADC-Karte zeigt keine suszeptibilitätsbedingten Artefakte. (S/R-Verhältniss für Liquor 38,4 und für das Gehirngewebe immerhin 13,3).

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass es zumindest im Kopf möglich ist, Diffusionskoeffizienten mit hinreichender Genauigkeit und in Übereinstimmung mit der Literatur zu bestimmen und eine Temperaturmessung auf ADC-Basis (vgl. Kap. 2.6) wäre mit der Bildqualität (vgl. ADC) möglich.

Fehler für die Berechnung der Diffusionskoeffizienten können nicht nur über die Fitparameter, sondern auch über eine vereinfachte Gleichung angenähert berechnet werden [Ily98].

$$\varepsilon_D = \frac{\sigma_D}{D} = \frac{1}{\Delta b \cdot D \cdot SNR_0} \sqrt{1 + \exp(2 \cdot \Delta b \cdot D)}$$
(4.2)

Hierbei ist Δb die Differenz zwischen minimalem und maximalem b-Wert in der Bildreihe, S/R₀ ist das Signal-Rauschverhältnis für das Bild mit dem b-Wert gleich Null und D ist der aus dem Fitalgorithmus berechnete Diffusionskoeffizient.

4.1.1.3 PRF- Sequenz

In Tabelle 4.5 sind die vorrangig in dieser Arbeit verwendeten Sequenzparameter für die PRF-Sequenz aufgelistet. Die minimal mögliche Schichtdicke beträgt 2 mm.

Gesichtsfeld (FOV)	160 mm
Matrixgröße	256 x 256
Räumliche Auflösung	0,63 mm x 0,63 mm
Schichtdicke	3 mm
TR / TE	28 ms / 15 ms
Bandbreite	130 Hz/Pixel
Akquisitionszeit	9,7 s

Tab. 4.5: Vorrangig verwendete Messparameter für die PRF-FLASH-Sequenz.

Der Fehler bei der Bestimmung der Phasendifferenzen aus den entsprechenden Subtraktionsaufnahmen ergibt sich aus dem *Signal-Rauschverhältnis* S/R des Phasenbildes. Dies kann, wie in Gleichung 3.11 über das Amplitudenbild abgeschätzt werden. So ergeben sich für verschieden Proben die in Tabelle 4.6 zusammengestellten Signal-Rauschverhältnisse mit entsprechendem prozentualer Fehlerangabe aus der ROI.

Tab. 4.6: Signal-Rauschverhältnis aus den Phasensubtraktionsbildern für verschiedene Proben, gemessen mit der PRF-FLASH-Sequenz und einer Auslesebandbreite von 130 Hz pro Pixel.

	Wasser	Ultraschallgel	0,01%-	Muskel-
			Gd-DTPA	gewebe
S/R	322/17 = 19,0	288/19 = 15,1	513/19 = 27,0	316/16 = 19,8
Fehler [%]	5,3	6,6	3,7	5,6

Für eine möglichst hohe Temperatursensitivität der PRF-Methode ist es erforderlich, eine optimale Echozeit in der Größenordnung von T₂* [Que00] zu haben. Diese liegt im Bereich von 15-40 ms uns somit sehr groß. Bei FLASH-Sequenzen mit langer Echozeit stellt die Optimierung des S/R durch die Wahl der Auslesebandbreite ein wesentliches Mittel zur Erhöhung des Signal-Rauschverhältnisses dar. Für die PRF-Sequenz wurden zwei Bandbreiten BW₁= 130 Hz/Pixel und BW₂=195 Hz/Pixel untersucht. Wie aus Gleichung 3.11 hervorgeht, ist das S/R umgekehrt proportional zur Auslesebandbreite BW. Die Auslesebandbreite ist wiederum umgekehrt proportional der Auslesezeit, im Fall der gewählten Bandbreiten ergibt sich 7,68 ms (für 130 Hz/Pixel) und 5,12 ms (für 195 Hz/Pixel). Bei ansonsten gleichen Pulssequenzparametern ist für die beiden Auslesebandbreiten ein Verhältnis von $S/R(BW_1) / S/R(BW_2) = 1,22$ zu erwarten. Dies konnten wir mit einem Wert von 1,28 am Phantom bestätigen. Jedoch zeigte sich im Experiment mit der Ultraschallanlage, dass die größere Auslesebandbreite zu Artefakten führen kann. Trotz einer geringeren Messzeit bei 195 Hz/Pixel stellte die kleinere Bandbreite die bessere Alternative aufgrund geringerer Artefaktanfälligkeit und des besseren S/R dar. Eine weitere Reduzierung der Bandbreite und somit Erhöhung der Auslesezeit führt zu einer nicht mehr akzeptablen Verlängerung der Echozeit.

4.1.2 Messtechnische Probleme

Das Temperaturmonitoring auf Basis der Diffusionsmethode sowie auf Basis der Protonenresonanzänderung bereitet intrinsische Schwierigkeiten, die im Folgenden dargestellt werden.

4.1.2.1 Diffusionsmethode

Nahezu ideale Bedingungen für die Messung der Diffusionskoeffizienten stellt aufgrund der Relaxationszeiten das aus Wasser bestehende Phantom aus Abbildung 4.5 dar. Der unterschiedliche Kontrast der Röhrchen, die sich in dem Phantom befinden, kommt durch die unterschiedlichen T₂-Zeiten der Röhrchen zustande, hat aber in der Regel keinen Einfluss auf die Bestimmung der Diffusionskoeffizienten D. Die Abbildung 4.5-A zeigt das Phantom mit der Gradientenechotechnik EPI (TR/ TE/ Matrix= 5s/ 112ms/ 96x128), in Abb. 4.5-B ist das Phantom mit der Spinechotechnik SPLICE-HASTE (Parameter Tabelle 4.3) und einem FOV= 240x240 mm² aufgenommen worden. Sequenzen auf Basis der Gradientenechotechnik sind sehr anfällig für Änderungen der Suszeptibilität. Dies wird besonders deutlich beim Vergleich einzelner Regionen im Phantom, bei denen aufgrund der Unterschiede zwischen Luft und Wasser bzw. Wasser und Röhrchenplexiglas die Materialunterschiede entscheidend sind.



HASTE



Abb. 4.5: Vergleich zweier Bildgebungstechniken EPI und SPLICE-HASTE. Links Gradientenechotechnik EPI und rechts mit Spin-Echo-Technik und HASTE Auslese akquirierte gleiche Schicht.

D [10 ⁻⁹ m ² /s] (22°C)	EPI	HASTE
ROI #1	$2,16 \pm 0,24$	$2,26 \pm 0,099$
ROI #2	$2,24 \pm 0,27$	$2,21 \pm 0,093$
ROI #3	$2,23 \pm 0,17$	$2,23 \pm 0,096$

Tab. 4.7: Berechnete Diffusionswerte mit Fehlerangabe aus den ROI der Abbildung 4.5 für die EPI und HASTE Sequenz. (TE= 112 ms (EPI) und 116 ms (HASTE))

Die EPI-Sequenz zeigt eine starke Anfälligkeit für diese Suszeptibilitätsschwankungen, während bei der HASTE-Technik diese Unterschiede nicht zu messtechnischen Problemen führen. In beiden Fällen wurden drei Bilder mit den b-Werten 0, 500 und 1000 s/mm² akquiriert und daraus die Diffusionskoeffizienten bestimmt. In Tabelle 4.7 sind für drei verschiedene ROI innerhalb der runden kleinen Behälter #1 bis #3 aus der vorhandenen Serie von diffusionsgewichteten Bildern die Diffusionskoeffizienten (ADC) bestimmt worden. Die Fehler sind mit durchschnittlich 11% bei dem EPI-Verfahren gegenüber den 5% bei der HASTE-Technik stark unterschiedlich. Da es sich jeweils um Wasser handelt, zeigen die Diffusionskoeffizienten, unabhängig von der jeweiligen Technik, Werte im Bereich von 2,16 bis 2,26*10⁻⁹ m²/s. Diese stimmen gut mit den theoretischen Werten, z.B. von 1954 von Carr und Purcell bei 25°C bestimmten Wert D= $(2,5\pm0,3)*10^{-9}$ m²/s [Car54] überein. Jedoch gibt es auch Abweichungen der gemessenen Werten für D von Wasser mit D= $(2,5\pm0,3)*10^{-9}$ m²/s bei 40 °C [LeB88].

Echozeit

Die zu erreichende Echozeit bei den verwendeten Single-Shot Techniken ist sehr wesentlich für die Erreichung aussagekräftiger Bilder mit hohem Signal-Rauschverhältnis und einem Bildkontrast, der anatomische Strukturen erkennen läßt. Hierzu muss die Echozeit möglichst kurz sein und sollte nicht wesentlich größer als die T₂-Zeit des betreffenden Gewebes sein. In Abbildung 4.6 ist eine Bildserie von diffusionsgewichteten Bildern mit der SPLICE-HASTE Sequenz dargestellt. Das Phantom ist ein Wasserbecken mit einem Stück Schweinefleisch in der Mitte (hypointenser Bereich). Die Diffusionswichtung geht von 0 bis 600 s/mm², höhere b-Werte erzeugen ein noch stärker vermindertes Signal. Die Signal-Rauschverhältnisse (S/R) für das Fleisch und Wasser sind in Tabelle 4.8 zusammengestellt. Die notwendig langen Echozeiten (> T₂) aufgrund der Diffusionswichtung führt bei Gewebe mit kurzer T₂-Zeiten (Fleisch 40-60 ms) zu einem nicht mehr ausreichenden S/R. Hierbei wirkt sich einerseits der T₂-Zerfall der Magnetisierung und andererseits die Diffusionswichtung auf die Schwächung der Signalamplitude nachteilig aus. Durch MR-Geräte mit höheren Gradientenstärken könnte

Ergebnisse

eine Verkürzung der Echozeit zu Gunsten eines höheren S/R bei noch entsprechend hoher Diffusionswichtung erreicht werden.

S/R	Fleisch	Wasser
b=0	2,73	16,7
b=100	2,49	12,6
b=200	2,17	10,4
b=300	1,96	8,4
b=600	1,27	4,3

Tab. 4.8: Signal-Rauschverhältnisse für Muskelfleisch und Wasser aus einer ROI im Objekt aus Abbildung 4.7 für die SPLICE-HASTE Sequenz (TE=116 ms).



Abb. 4.6: SPLICE-HASTE Messung am Stück Fleisch (Bildmitte) im Wasserbecken bei Diffusionswichtung mit b= 0-600 s/mm². Die Echozeit der Sequenz ist TE=116 ms, die T₂-Zeit des dargestellten Fleisches beträgt T₂=56 ms.

4.1.2.2 PRF-Methode

Echozeit

Wie schon in Kapitel 4.1.1.3 dargestellt hat die Phasenkorrektur auf die entstehenden Phasensprünge einen entscheidenden Einfluss. Für die spätere Temperaturberechnung aus Phasenbildern und die Visualisierung des Effektes einer lokalen Erwärmung ist der lineare Zusammenhang zwischen Temperaturänderung und Echozeit aus Gleichung 3.7 entscheidend. Große Feldinhomogenitäten oder lange Wartezeiten zwischen der Signalanregung und auslese (langes TE) führen aufgrund der Akkumulation der Phasenterme zu destruktiven Interferenzen innerhalb eines Voxels. Dies führt wegen der lokal geänderten Bildgebungsgradienten zu Verschiebung der Gradientenechos und zwangsweise zu Signaländerungen.

Die lokale Feldänderung kann durch den sogenannten Shim beeinflusst werden, der durch aktiv eingesetzte zusätzliche Spulen erzeugt wird. Unter *Shim* versteht man die Kompensation von Grundfeldinhomogenitäten, die ihre Ursache einerseits in den Umgebungsrückwirkungen

4.1 Messtechniken

(Objekteinbringung ins Magnetfeld) und andererseits in den Fertigungstoleranzen des Magneten haben. In Abbildung 4.7 sind abhängig vom Shim (obere Reihe ohne Shim, untere Reihe mit Shim) die Phasensprünge in Abhängigkeit der Echozeit (TE von 15 ms bis 35 ms) dargestellt.



Abb. 4.7: Auswirkungen der Echozeit auf die Phasenumbrüche. Phasenbilder ohne automatischer Phasenkorrektur, von links nach rechts mit steigender Echozeit von 15 ms bis 35 ms akquiriert. Die obere Reihe ist ohne Shim, die untere Reihe nach Kompensation von Grundfeldinhomogenitäten (mit Shim) dargestellt.

Die Phasenbilder zeigen periodische Schwankungen bzw. Oszillationen, die mit zunehmender Echozeit erheblich stärker werden und die Anzahl der Phasensprünge von 0 (schwarz) auf 2π (weiss) steigt mit zunehmender Echozeit von zwei (TE=15ms) auf vier (TE=35ms) für den Fall ohne vorherigen Shim. Im Fall eines Shim mit noch zulässiger Gradiententoleranz von 0,001 mT/m ergibt sich bei TE=15ms ein Phasenumbruch, mit TE=35ms jedoch nur zwei.

Langzeitstabilität

Die Messung von Phasenänderungen über die Zeit und Berechnung von temperaturbedingten Phasenänderungen ist auf eine zeitlich stabile Feldstärke angewiesen. In Abbildung 4.8 ist der Phasendrift am Phantom bei konstanter Temperatur im MR-Raum von 21°C über einen Zeitraum von vier Stunden dargestellt. Die Phasenänderung wurde in einer NaCl-Lösung und einer 0,05%igen Gd-DTPA Kontrastmittellösung gemessen.

Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt bei Umrechnung nach Gleichung 3.10 für die Phasenänderung –0,00022 ppm/Stunde (-5,02°/h) für das Kontrastmittel und –0,00017

Ergebnisse

ppm/Stunde (-3,86°/h) für die NaCl-Lösung. Dies entspricht somit ca. 1/500 des maximalen Wertes der Gerätespezifikation und ist damit für Temperaturmessungen über Zeiträume von 1-2 Stunden vernachlässigbar.



Abb. 4.8: Messung der Phasenänderung am Phantom über vier Stunden, die Temperatur im MR-Raum war konstant auf $(21 \pm 0.5)^{\circ}$ C.

Da Variationen von B_0 in der Größenordnung von 0,01 ppm der Phase einer 1°C Änderung [vgl. Kap. 3.3] entsprechen, folgt laut Spezifikation des MR-Tomographen als zulässiger Grenzwert ein Frequenzdrift von ca. 10 °C/ Stunde. Der hier bestimmte Frequenzdrift entspricht einer Temperaturänderung von 0,02 °C/ Stunde entsprechen und liegt somit weit unter der Genauigkeit einer Kalibrierung für die PRF-Methode. Die Feldschwankung dieser Größenordnung ist in diesem Fall vernachlässigbar klein. Jedoch können auch durch Messobjekte oder Geräte im MR-Raum größere Schwankungen der Feldstärke beobachtet werden, die durchaus noch Relevanz bei der exakten Phasenbestimmung haben. Ein solches Experiment befindet sich in Kapitel 4.4.4.

4.2 Temperaturabhängigkeit

In diesem Kapitel werden die erwarteten Signaländerungen durch Erhöhung der Temperatur in einem Vergleich mit den Ergebnissen einer temperaturabhängigen Kalibrationsmessung verglichen und durch eine Simulation abgeschätzt. Im zweiten Teil werden dann die temperaturabhängigen Kalibrationen besprochen.

4.2.1 Methodenvergleich für T₁ und D

Alle drei vorgestellten Verfahren zur Temperaturbestimmung mittels MR-Bildern basieren auf der lokalen Signaländerung während Erwärmung. Um diese Signalminderung für die T₁und Diffusionsmethode darzustellen und zu vergleichen, wurde der temperaturbedingte Signalabfall mit Hilfe der Gleichungen 2.76 und 3.4 für die Diffusionsmethode (linkes Bild) und mit Gleichung 3.1 und 3.2 für die T₁-Methode simuliert. Als Präparat wird Wasser verwendet. Die Parameter der Simulation für die temperaturabhängige Steigung der T₁-Zeit bzw. D sind aus dem Kapitel Kalibrierungen 4.2.2 entnommen worden. Der dargestellte freie Parameter ist für die Diffusion die Stärke der Diffusionswichtung (b-Wert) und für die T₁-Methode die T_{REC}-Zeit. Der zu erwartende Signalabfall bei Erwärmung dT ist für verschiedene b-Werte bzw. T_{REC}-Zeiten in der Abbildung 4.9 dargestellt.



Abb. 4.9: Simulation der zu erwartenden Signalminderung durch eine Temperaturerhöhung dT (Referenztemperatur 22°C) in Abhängigkeit der Sequenzparameter b-Wert (200 bis 500 s/mm²) für die Diffusionsmethode (links) und der Recoveryzeit T_{Rec} (500 bis 2000 ms) für die T₁-Methode (rechts).

Im Falle der Diffusionsmethode zeigt sich eine sehr ausgeprägte Abhängigkeit des Signalabfalles mit steigender Diffusionswichtung. So ist beispielsweise bei dT=10°C und einem b=200 s/mm² eine Signaländerung von 14% zu erwarten, mit b=500 s/mm² ergibt sich schon eine Signaländerung von 26%. Bei der T₁-Methode beobachtet man mit sinkender T_{REC}-Zeit einen steigenden Signalabfall.

In der nachfolgenden Abbildung 4.10 wird die gemessene temperaturbedingte lokale Signalminderung mit der zu erwartenden theoretischen Kurve verglichen. Die Messergebnisse stammen aus der Kalibration im Wasserbad für Wasser und Ultraschallgel. Diese beiden Präparate sind aufgrund ihrer T₂-Relaxationszeiten von >100 ms ideal für die Diffusionsmethode geeignet. Der T₁-Methode bereiten kurze Relaxationszeiten keine Probleme. Für den Vergleich wurde einerseits die SPLICE-HASTE Sequenz mit einer Echozeit von TE=116 ms und einem b=500 s/mm² (D-Methode) sowie die SRTF-Sequenz mit einem T_{REC}=1100 ms (T₁-Methode) verwendet. Dargestellt sind in Abbildung 4.11 links die Messdaten für Wasser mit beiden Methoden, rechts die für Ultraschallgel. Die Messdaten sind mit den theoretisch zu erwartenden Signalminderungen (vgl. mit Gleichungen 3.1 (T₁) & 2.76 (D)) verglichen worden, in dem die Kurve mit den Messwerten überlagert dargestellt wird (gestrichelte Kurve in Abb. 4.10). Grundlage der theoretisch zu erwartenden Signalminderung sind die eigenen Kalibrationsergebnisse und Steigungen der Parameter T₁ und D (siehe nächstes Unterkapitel 4.2.2). Es zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung mit den Messwerten.



Abb. 4.10: Vergleich der berechneten theoretischen Signalminderung (Linie) mit gemessener prozentualen Signaländerungen (Punkte mit Fehlerbalken) bei Erwärmung des Probenmaterials (Wasser links und Ultraschallgel rechts) für die T_1 -Methode (T1) und die Diffusionsmethode (DW). Gleichzeitig ist die zu erwartende prozentuale Signalamplitude nach der Temperaturerhöhung dT für 10°C und 30°C dargestellt.

4.2 Temperaturabhängigkeit

Erst bei höheren Temperaturen zeigt sich eine Abweichung der Messpunkte von den erwarteten Werten, so dass es bei höheren Temperaturen zu einer Überschätzung der Temperatur kommt. Bedingt durch die Messfehler ist dieser Effekt bei Wasser stärker ausgeprägt als beim Ultraschallgel. Die Diffusionsmesswerte zeigen generell größere Abweichungen als die T_1 -Messwerte.

Wird durch die in Abbildung 4.10 dargestellten Messpunkte der prozentualen Signaländerung eine Regressionsgeraden für die verschiedenen Temperaturverfahren gelegt, so läßt sich daraus der prozentuale Signalabfall m pro °C für die jeweilige Methode und Präparat bestimmen. In Tabelle 4.9 sind die Ergebnisse dieses Vergleichs für die oben dargestellten Messwerte dargestellt. Die prozentuale Signalminderung ist aufgrund des hohen b-Wertes in diesem Fall für die Diffusionsmethode stärker. Die aus den Steigungen erwarteten Signalminderungen sind für die Temperaturänderungen $\Delta T=10$ °C und $\Delta T=30$ °C aufgelistet. Bei der T₁-Methode sind die prozentualen Änderungen für $\Delta T=10$ °C und $\Delta T=30$ °C sehr ähnlich. Ausserdem sind die Signaländerungen geringer als bei der Diffusionsmethode, in der temperaturbedingte Änderungen in Wasser aufgrund der freien Diffusion am stärksten ausgeprägt sind.

Tab. 4.9: Ergebnisse der mittleren zu erwartenden prozentualen Signaländerung während Erwärmung im Wasserbad für zwei Methoden. Die angegebene prozentuale Steigung m ist zur Orientierung noch für eine Temperaturerhöhung von Δ T=10°C und Δ T=30°C angegeben.

	Ultraschallgel			schallgel Wasser		
ΔΤ	m	+10°C	+30°C	m	+10°C	+30°C
T ₁ - Methode	-1,75 %/°C	85 %	55 %	-1,77 %/°C	82 %	48 %
Diffusions- methode	-2,10 %/°C	73 %	49 %	-2,74 %/°C	79 %	37 %

4.2.2 Temperaturkalibrierungen

Die Temperaturabhängigkeit der drei Verfahren geht in die Temperaturberechnung ein. Deshalb benötigt man eine aufwendige Kalibrierung für jeden Hyperthermie relevanten Gewebetyp mit jeder Methode. Dazu müssen die T_1 -Zeiten, die Diffusionskoeffizienten D oder die Phasenänderungen bei verschiedenen Temperaturen möglichst exakt bestimmt werden.

Die Kalibrierungen wurden mit einem heizbaren Wasserbad durchgeführt, wobei das beheizte Wasser über Pumpen in das Probenbecken innerhalb des MR-Raumes gebracht wird. Die Abbildung 4.11 zeigt lineare Fitdaten der T₁-Relaxationszeiten (SRTF-Sequenz) und Diffusionskoeffizienten (SPLICE-HASTE). Jeder Punkt im Diagramm stammt aus einer Serie von Bildern zu einer festen Temperatur [Rad00], um den entsprechenden Parameter bestimmen zu können.



Abb. 4.11: Kalibrierung für Wasser und Ultraschallgel mit der Diffusionsmethode (links) und der T_1 -Methode (rechts) und Auftragung der ermittelten Werte für D und T_1 gegen die Temperatur.

Der molekulare Diffusionskoeffizient D ist für Wasser und Ultraschallgel gegen die Temperatur aufgetragen und zeigt einen linearen Anstieg mit steigender Temperatur. Das gleiche temperaturbedingte Verhalten mit geringerer Steigung zeigt die T₁-Relaxationszeit. Mit steigender Temperatur werden die Messfehler für D, T₁ und T größer. Die Fehler sind bei der Bestimmung des Diffusionskoeffizienten prozentual mit durchschnittlich 1-2% geringfügig größer als bei den T₁-Zeiten.

Zur Bestimmung der wichtigen *Genauigkeit einer Temperaturbestimmung* Δv eines Verfahrens für ein spezielles Probenpräparat ist die inverse Auftragung der Kalibrationsdaten mit Fehlerangaben für beide Achsen aus Abbildung 4.11 notwendig. Die Daten werden linear

interpoliert und mit den Fehlern jedes einzelnen Messpunktes quadratisch gewichtet. In Abbildung 4.12 sind die Datensätze in invertierten Plots aufgetragen und mit einem 95%-igen *Konfidenzintervall*⁵ ($\pm 2\sigma$) dargestellt. Zu den Rändern fächert dieses Intervall aufgrund der fehlenden Aussagegenauigkeit auf.



Abb. 4.12: Inverse Darstellung gemessener und ermittelter Datenpunkte für die Bestimmung der Temperaturgenauigkeit Δv auf Grundlage der Kalibrationen für Wasser (linke Spalte) und Ultraschallgel (rechte Spalte), aufgetragen ist die Temperatur gegen die ermittelten T₁-Relaxationszeiten (obere Reihe) bzw. Diffusionskoeffizienten (untere Reihe), die Fehler sind quadratisch gewichtet im linearen Fitalgorithmus berücksichtigt worden.

 Δv wird bestimmt durch den Abstand zwischen minimal und maximal möglichen Wert (Rand des Konfidenzintervalles) auf der y-Achse zu einem festen (gemessenen) x-Wert. Die aus den

⁵ Das 95%ige Konfidenzintervall ist der statistische Größtfehler des Mittelwertes und gleichbedeutend beträgt das *Signifikanzniveau* für das umgebende Intervall 5%.

Kapitel 4

Ergebnisse

Daten ermittelte Temperaturgenauigkeit Δv sind für die verschiedenen Proben in Tabelle 4.10 zusammengefaßt. Die Steigung der Regressionsgeraden m ist angegeben. Bei der prozentualen Änderung des Parameters D bzw. T₁ ist die Temperaturabhängigkeit der Diffusion für beide Proben stärker ausgeprägt und liegt zwischen 2,14% und 2,22% Parameteränderung pro °C Temperaturänderung, während sich die T₁-Zeit mit 2 %/°C ändert.

Für Ultraschallgel ist die Kalibration zusätzlich mit der PRF-Methode durchgeführt worden. In Abbildung 4.13 sind zwei Graphen dargestellt, die den Zusammenhang zwischen der gemessenen Phasenänderung bei sich ändernder Temperatur im Wasserbad darstellt (links) und in inverser Darstellung die Temperatur gegen die Phasenänderung in Grad aufgetragen. Aus dem 95%-Konfidenzintervall (sichtbar schmaler) ergibt sich für die Temperaturauflösung $\Delta v=0,82$ °C.



Abb. 4.13: Kalibrierung für Phasenmethode mit Ultraschallgel. Links die Änderung der Phase in Grad gegen die Temperaturänderung im Wasserbad, rechts die inverse Darstellung der Daten mit Bestimmung der Temperaturauflösung zu $\Delta v = 0,82^{\circ}$ C.

Die Fehler der Phasendifferenzmessung aus den Phasensubtraktionsbildern zu vorgegebener Temperatur sind geringer als bei den anderen beiden Methoden. Der resultierende Wert der Temperaturauflösung Δv zeigt die höhere Temperaturgenauigkeit der PRF-Methode aufgrund stabilerer Phasenwerte und geringerer Schwankungen (höheres Bestimmtheitsmaß).

In dem dargestellten Fall handelte es sich um optimale Messbedingungen. Es war aufgrund des homogenen und symmetrischen Objektes ein sehr guter Shim möglich. Diese Bedingungen waren im nachfolgend beschriebenen Experiment nicht mehr gegeben und entsprechen den typischen Kalibrationsbedingungen eines Experimentes. Dargestellt ist in Abbildung 4.14 einerseits links die inverse Datenreihe für 0,05%-Gd-DTPA (paramagnetisches MR-Kontrastmittel) und rechts für Ultraschallgel. Das eingezeichnete Konfidenzintervall ist aufgrund der größeren Fehler sowohl für die Temperaturmessung als auch die Phasenmessung größer als das aus Abbildung 4.13 ermittelte Intervall. Die Temperaturauflösung für das Kontrastmittel beträgt $\Delta v=1,3$ °C und für das Ultraschallgel $\Delta v=1,4$ °C und damit um ca. 0,6 °C schlechter als in der vorhergehenden Messreihe.



Abb. 4.14: Kalibrierung für Phasenmethode (TE=15ms) mit 0,05% Kontrastmittellösung (links) und Ultraschallgel (rechts). Die inverse Darstellung der Messpunkte ergibt für die Temperaturauflösung Δv =1,3 °C (0,05%Gd-DTPA) und Δv =1,4 °C (Ultraschallgel).



Abb. 4.15: Kalibrationsergebnis (TE=15ms) nach Temperaturerhöhung für verschiedene Proben. Das Konfidenzintervall (95%) ist für alle Proben bei einer mittleren Steigung von $3,4^{\circ}/^{\circ}$ C nahezu gleich. Eine Ausnahme mit negativer Steigung von $-0,36^{\circ}/^{\circ}$ C ergibt sich nur bei den Daten von Fett.

In Abbildung 4.15 sind für verschiedene Präparate wie Schweinefleisch, 0,05% Gd-DTPA-Lösung und Ultraschallgel die gemessenen Phasenänderungen gegen die Temperatur

Ergebnisse

dargestellt (=verschiedene Präparate). Es zeigt sich eine nahezu gleiche Steigung dieser Geraden, die im Mittel zu 3,4°/°C bestimmt wird. Bei einer Echozeit von 15 ms ergibt sich eine mittlere Phasenänderung von 0,0099 ppm, was dem theoretischen Wert entspricht [DeP95]. Jedoch muss aufgrund der Konfidenzintervalle, die ebenfalls sehr gute Übereinstimmung zeigen, die "schlechtere" Temperaturgenauigkeit aus Abbildung 4.14 mit $\Delta v=1,4$ °C angegeben werden. Hiermit werde alle Kalibrationsungenauigkeiten berücksichtigt und es kommt lediglich der Messfehler durch Rauschen der MR-Daten innerhalb einer ROI hinzu.

Eine Zusammenstellung der ermittelten Messwerte einschließlich der Temperaturgenauigkeit Δv des jeweiligen Verfahrens in Abhängigkeit des Gewebes bzw. Präparates ist in der nachfolgenden Tabelle 4.10 aufgelistet.

Tab. 4.10: Kalibrationsergebnisse aus den Daten der dargestellten Interpolationen. Aus den Abbildungen dieses Kapitels ergibt sich die Steigung m für die jeweilige Methode und das Messobjekt und Δv bezeichnet die erreichbare Temperaturauflösung. Mit der PRF-Methode wurde im besten Fall Δv = 0,82°C erreicht, im Mittel jedoch 1,4°C. Werteintragungen mit (-) waren messtechnisch nicht erfassbar.

			Sonogel	Wasser	Fleisch	Fett
Parameter	Method (Einheit				
	D	$[10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}]$	0,037±0,002	0,055±0,004	-	0 (*)
Steigung	T_1	[ms]	41,9 ± 6	64,4 ± 8,2	$14,5 \pm 1,5$	3,2 (▲)
pro °C	PRF	[°]TE=15ms	3,49 ± 0,19	3,45 (♠)	$3,34 \pm 0,17$	-
$\Delta \mathbf{D} / \Delta \mathbf{T}$	D	[%/°C] _{30°C}	$2,22 \pm 0,2$	2,14 ± 0,2	2,2 (†)	0 (*)
$\Delta T 1 / \Delta T$	T_1	[%/°C] _{30°C}	1,98 ± 0,3	1,99 ± 0,3	1,6 (▲)	1,3 (▲)
$\Delta \Phi / \Delta T$	PRF	[ppm/°C] (für TE=1ms)	$0,0101 \pm 0,00057$	0,010 (♠)	$\begin{array}{c} 0,0097 \pm \\ 0,00048 \end{array}$	-
Temperatur-	D	[°C]	± 0,93	± 1,5	-	0 (*)
genauigken	T_1	[°C]	± 2,1	± 2,6	± 1,5 (▲)	±2 (▲)
Δυ	PRF	[°C]	± 1,4 (0,82)	$\pm 0,2$ (1)	± 1,4	-

Folgende Literaturquellen wurden zur Ergänzung und zum Vergleich der Daten verwendet: (*) [Gra99], (▲) [Boh99], (†) [Wlo99], (♠) [DeP95a]

Für die Bestimmung der Temperaturauflösung Δv ist allen Datensätzen (bis auf die Literaturangaben) gemeinsam, dass sich die ermittelte Auflösung auf den gesamten messtechnisch erfaßten Temperaturbereich (Intervall ca. 20°C) bezieht und Δv ein Mittelwert

4.2 Temperaturabhängigkeit

aller Abweichungen von der 95% Linie mit Standardabweichung darstellt, unabhängig von der Temperatur und somit vom Abstand des Konfidenzintervalles zum Messwert. Betrachtet man nur den Bereich in der Mitte der gemessenen Phasenänderung, so ist die erreichbare Temperaturauflösungen ca. 30% besser als der aufgezeigte Mittelwert für den gesamten Messbereich der Parameteränderung, denn zu den Randbereichen des Konfidenzintervalles wird der Abstand zu den Messwerten größer. Für eine gewinnbringende Kalibrierung der temperaturbedingten Phasenänderungen sollte ein möglichst großer Phasenbereich um die eigentlichen Zielwerte (=erwartete Phasenänderung) eingeplant werden, damit die Messfehler minimiert werden. Dies gilt auch für die beiden anderen Verfahren T₁ und D.

4.3 Hyperthermie bedingte Artefakte

Die Temperaturmessung mittels MRT stellt besondere Anforderungen an das Messobjekt, dessen Umgebung und die Hyperthermie-Geräte. In diesem Abschnitt werden Artefakte und Störsignale dargestellt, die sich durch die speziellen Gegebenheiten der Hyperthermie ergeben haben.

4.3.1 Artefakte durch Kalibrierung und Präparation

Mit allen drei MR-Temperatur-Methoden müssen im Wasserbad für die verschiedenen Gewebe jeweils nach Erwärmung, Stabilisierung und Angleichung der Temperatur im Präparat die entsprechenden T_1 -Zeiten bzw. Diffusionskoeffizienten aus einer Reihe von Bildern ermittelt werden.

Welche ROI für die Auswertung im Gewebe gewählt wird, ist besonders in Hinblick auf eine inhomogene Temperaturverteilung im Gewebe entscheidend. Exemplarisch ist dies anhand einer Kalibrierung für die Temperaturabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten in Abbildung 4.16 für sechs verschiedene Proben (#1-#6) in einem Wasserbecken dargestellt. Es befinden sich jeweils 3 Probengefässe in dem dargestellten Wasserbecken, welches extern beheizt wird. Zum einen fällt die Bewegung im Wasserbecken auch noch 30 bis 60 s nach Abschaltung der Wasserzufuhr auf (A), zum anderen sieht man besonders bei hohen Temperaturen >40°C (Referenz sind Luxtron-Fasern in den Proben) hypointense Areale in den verschiedenen Geweben (C), die nicht die erforderliche Umgebungstemperatur haben und keinesfalls bei der Auswertung berücksichtigt werden dürfen. Wird jedoch zu lange auf eine homogene Temperaturverteilung gewartet, sinkt die Temperatur wieder auf ein nicht gewünschtes Niveau.

Die Präparation der Gewebe für die Hyperthermie (falls es eine invasive Hyperthermie wie die LITT ist) hat ebenfalls Einfluss auf die Bildqualität und Temperaturkontrolle. Typische Artefakte, wie sie durch die Präparation der Gewebeproben erzeugt werden, sind in Abbildung 4.17 dargestellt. Die Bilder (Abb. 4.17-A bis C) sind präparierte Hundeoberschenkel. Es wurden mit einem speziellen Bohrsystem (vgl. Abb. 4.40) aus Titan durch das Weichteilgewebe bis in den harten Knochen gebohrt. Hierbei treten erhebliche Läsionen des Gewebes auf, die im Weiteren zu einer starken Einschränkung bei der Temperaturbildgebung führten. Gleiches gilt für die Einstichstelle des Lasers durch das Knie einer Ratte in den Unterschenkelknochen. Durch die besonderen Größenverhältnisse ergeben sich besonders ausgeprägte Läsionen (Abb. 4.17-D).



Abb. 4.16: Aufnahmen mit der diffusionsgewichteten HASTE-Sequenz (b bis 1000 s/mm²) für sechs verschiedene Materialien zu zwei verschiedenen Temperaturen: #1:Ultraschallgel, #2: Wasser, #3: Schweineniere, #4: Schweinefleisch, #5: Aceton, #6: Wasser. Im Bild erkennt man sowohl Artefakte infolge der thermischen Konvektion des Wassers (A) als auch die inhomogene Erwärmung der Proben in einem Wasserbad (B,C).



Abb. 4.17: Artefakte durch die mit einem Titanbohrer durchgeführte spezielle Knochenpräparation eines Hundeoberschenkels (A-C) mit starker lokaler B-Feldstörung durch Luft-Gewebe-Übergänge (A,C) oder paramagnetischen Splitter (B) und Rattenunterschenkel (D) mit Zerstörung des gesamten Kniebereiches durch die Einführung der Kanüle.

Einen typischen Artefakt durch ein paramagnetisches Material exakt im Zentrum der Bohrung ist in (Abb. 4.17-B) zu sehen. Dieser Artefakt hat seine Ursache vermutlich in einer Verunreinigung des Bohrers. Denkbar wäre auch ein kleinster Splitter durch die Punktionsnadel, die für die Erzeugung des Führungskanales benötigt wird. Dieser Artefakt ist materialbedingte Ermüdung und nahezu nicht vermeidbar, tritt jedoch sehr selten auf.

Deutlich wird der Einfluss von Verzeichnungen durch Suszeptibilitätsunterschiede anhand der Abbildung 4.18. Besonders empfindlich auf die Art der Bildartefakte sind in diesem Zusammenhang die Echozeit von Gradientenechosequenzen. Große Feldinhomogenitäten oder lange Wartezeiten zwischen Signalanregung und Auslese in Form einer großen Echozeit TE führen aufgrund der Akkumulation der Phasenterme zu destruktiven Interferenzen des Signals. Kleine Feldinhomogenitäten führen zu geänderten Bildgebungsgradienten, wodurch sich die Signalintensitäten und die Position der Gradientenechos ändern. Bei der FLASH-Technik erfolgt für jede k-Raumzeile eine eigene HF-Anregung und zusätzliche Phasendifferenzen sind zum Auslesezeitpunkt für alle Phasenkodierschritte gleich. Dies führt primär zu Verzeichnungen in Richtung des Auslesegradienten.



TE = 1,4 ms

TE = 4,2 ms



Abb. 4.18: MR-Bilder mit verschiedenen FLASH Sequenzen zu unterschiedlichen Echozeiten akquiriert, Hundeoberschenkel mit vier gesetzten Knochenläsionen präpariert, dargestellt sind Coronarschnittbilder : (A) Aufnahme mit sehr kurzer Echozeit [TE = 1,4 ms], (B) Aufnahme mit der SRTF-T₁ gew. Sequenz [TE = 4,2 ms], (D) Aufnahme mit der PRF-FLASH Sequenz und langer Echozeit [TE = 15 ms]. Gut sichtbar die Zunahme der Suszeptibilitätsartefakte.

Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 4.18 durch eine Serie von verschiedenen Gradientenechosequenzen mit Echozeiten von 1,4 ms bis 15 ms dargestellt. Besonders an den Präparationsstellen, in denen teilweise Luft eingeschlossenen wurde, und den Übergängen Knochen/Gewebe sind deutlich Artefakte erkennbar und machen die Temperaturbildgebung in diesem Fall bei der PRF-Methode mit minimalem TE = 15 ms unmöglich.

4.3.2 HIFU bedingte Artefakte

Bei den verwendeten HIFU-Schallwandlern handelt es sich um vollständig MR-kompatible Wandler mit Sendefrequenzen, die mit ca. 2 MHz weit unter der Sende-Empfangsfrequenz des MR-Gerätes liegen. Trotzdem kann es durch die komplex aufgebauten HIFU-Prototypen aufgrund Veränderungen von Kabelstellen und Verbindungen zu starken Störsignalen kommen, die im dargestellten Fall in Abbildung 4.19 so stark sind, dass das eigentliche Objekt nicht mehr erkennbar ist. In dem Fall wurde das erste Bild ohne Beschallung aufgenommen. Es zeigt mit sehr schlechtem S/R < 10 ein Stück Fleisch im Patientensetup. Als Empfangsspule wurde eine im Patientensetup eingebaute Spule verwendet. Die Beschallung begann ca. in der Mitte der Akquisitionszeit des ersten Bildes (b=0 s/mm²) und endete ca. in der Mitte des dritten Bildes (b=200 s/mm²). In allen Bildern zeigen sich erhebliche Störungen, die eine Auswertung der Bilder verhindern. Im zweiten Bild, bei dem die gesamte Akquisitionszeit die Beschallung stattfindet, ist die Störung maximal. Aus anderen Bildreihen ist kein Zusammenhang zwischen verwendeten Gradientenstärken (bzw. b-Wert) oder Schichtorientierungen zur Intensität des Störsignals feststellbar.



Abb. 4.19: Störsignal durch die Beschallung im Patientensetup während 9 s Beschallung und Diffusionsbildgebung. Während der Akquisition des ersten Bildes wurde die Beschallung gestartet, während des letzten Bildes endet sie. Die Bilder sind über die automatische Fensterung eingestellt worden, um die Intensität der Störung sichtbar zu machen.

Letztlich waren es zwei Ursachen, die für die Störungen verantwortlich waren. Einerseits konnten schlecht abgeschirmte Kabel zur Ansteuerung des Schallwandlers identifiziert werden. Andererseits wurde beobachtet, dass bei einer Bandbreite von 260 Hz/Pixel keine Artefakte auftreten, jedoch bei 390 Hz/Pixel (wie auch die Aufnahmen in Abb.4.19). Dies lies Rückschlüsse auf eine vom Ultraschallwandler gesendete Oberschwingung im Bereich von 200 kHz zu, die durch eine HIFU-Wandlerabstimmung in Kooperation mit Siemens behoben werden konnte. Seither sind die MR-Bilder bandbreitenunabhängig störungsfrei.

4.3.3 LITT bedingte Artefakte

Das verwendete faseroptische Thermometer darf keinerlei Wechselwirkung mit dem applizierten Hochfrequenzfeld haben und durch das Material keine Störungen im MR-Bild hervorrufen. Dies ist eine notwendige Voraussetzung für eine störungsfreie MR-Messung und kann durch zahlreiche Versuche bestätigt werden. Das Luxtron steht in ca. 4m Entfernung vom Tomographenmittelpunkt entfernt. Gleiches gilt auch für den verwendeten medizinischen Laser.

Jedoch wurden schon durch Anwesenheit des Lasers in der MR-Kabine Störungen der Bildqualität induziert, die im dargestellten Fall aus Abbildung 4.20-A zu einem sehr geringen S/R-Verhältnis führten. Wurde darüber hinaus noch der Testlaser (sichtbarer Laser < 1mW) in der Probe fixiert, so wurde die Bildqualität und das S/R nochmals schlechter und ging dann bei Inbetriebnahme des Lasers für die Therapie (P > 5W) auf S/R= 2,5 zurück. Eine Analyse der Störfrequenzen das Lasers war sehr aufwendig und die Probleme konnten erst durch vollständige Entfernung des Lasers aus der HF-Kabine behoben werden. Auch andere Gruppe berichten trotz gegenteiliger Aussagen der Firma von ähnlichen Problemen und verwenden 12 m lange Lichtleiterfasern, um den Laser im Nachbarraum betreiben zu können [Vog00].



Abb. 4.20: Amplitudenbilder (oben) und Phasenbilder (unten) mit Schweinefleisch bei Temperaturmessung mit dem Luxtron 3100 ohne Betrieb des Testlasers (A), mit Testlaser im Fleisch (B) und während Laserbestrahlung (C). Der Diodenlaser und das Luxtron 3100 befanden sich in der MR-Kabine.

4.4 Messung in Gewebe

Neben Messungen an Phantomen ist das vorrangige Ziel die Messung in verschiedenen Gewebearten. Nur hier können Erwärmungen mit Ultraschall oder Lasern und das die zeitliche Temperaturentwicklung unter erschwerten Bedingungen getestet werden, wie sie später auch bei Hyperthermie von Patienten auftreten.

4.4.1 Zeitserie

4.4.1.1 Zeitaufgelöste temperaturbedingte Signaländerungen

Eignungstest der drei Methoden bei zeitaufgelöster Abtastung einer HIFU-Beschallung kann die Betrachtung der Signalintensitäten im erwärmten Gebiet des Gewebes sein. In Abbildung 4.22 ist für alle drei möglichen Methoden (T_1 , Diffusion D, Phase PRF) diese Auftragung während einer lokalen Erwärmung dargestellt. Es wurde der prozentuale Signalabfall (normiert auf das Referenzsignal) gegen die Zeit gewählt, um die Effekte bezüglich der Signaländerungen einzelner Methoden besser herauszustellen.

Die akquirierten Aufnahmen (Abb. 4.21) mit einem FOV von 210 mm wurden mit den nachfolgenden Parametern angefertigt. Bei der T₁-Methode wurde die SRTF-Sequenz verwendet, die Auflösung beträgt 1,64 mm mit einem Signal-Rauschverhältnis von S/R = 24 für Fleisch und S/R = 12 im Wasser. Die diffusionsgewichteten Bilder (DW) wurden mit der RARE-Sequenz (vgl. Kapitel 3.1) und einem sehr geringen b-Wert von 25 s/mm² ($\delta = 5$ ms: 4x, $\Delta_1 = 3,94$ ms, $\Delta_2 = 3,0$ ms) durchgeführt, die Auflösung beträgt 1,64 x 0,82 mm bei einem Signal-Rauschverhältnis von S/R = 16 in Fleisch und S/R = 28 in Wasser. Die Phasenbilder (PRF) wurden mit der PRF-FLASH-Technik mit bester Auflösung von 0,82 x 0,82 mm bei einem S/R = 19 in Fleisch und S/R = 17 für Wasser (Amplitudenbilder) aufgenommen.

Anhand der prozentualen Auftragung der Signalintensitätsänderung, normiert auf die Referenzaufnahme ohne Erwärmung, sind deutliche Unterschiede zwischen den Methoden zu sehen. Die Beschallung dauerte 50 s. In allen drei Verfahren bis auf die Phasenbildgebung (PRF) erscheint das Maximum der Signaländerung zeitverzögert (T_1 = +6s, DW= +14 s, Amp= +14 s) nach Beendigung der Beschallung. Die drei Aufnahmemethoden wurden mit unterschiedlicher Zeitauflösung angefertigt (T_1 = 2s, DW = 10s, PRF = 6s). Die sichtbaren Minima der Signalintensitäten sind unterschiedlich stark ausgeprägt. Während bei der T₁-Methode ein Signalrückgang von 10,2 % beobachtet wird, ist in den DW-Aufnahmen ein Rückgang der Signalamplitude von 15,5 % zu messen, auf den Phasenbildern ist jedoch ein Signalanstieg von +46,6 % besonders auffällig.

Die Fehler der einzelnen Signalintensitäten über die ROI sind ebenfalls unterschiedlich. Der Mittelwert des Fehlers bei der SRTF-Sequenz (T₁) über die Zeitserie liegt bei $(4,4 \pm 0,5)$ %, bei der RARE-Sequenz (D) bei $(5,4 \pm 1,0)$ % und in den Phasenbildern $(16,5 \pm 1,4)$ %.



Abb. 4.21: Methodenvergleich am Schweinefleisch im zeitlichen Verlauf der Signalamplitude (Experimentalsetup, HIFU-Beschallung, 50 s, P_{aku} =30 W), gemessen. Im T₁ gew.-Bild (SRTF-Sequenz), im Diffusionsbild D (RARE-Sequenz) und im Phasenbild (PRF) beträgt die Zeitauflösung pro Bild: T₁=4s, D=4s, PRF=8s. Die maximalen Signaländerungen sind in Prozent angegeben.

Trotz dieser in Bezug auf die Diffusionsmethode sehr positiven Messung mit dem HIFU-Experimentalsetup konnten in anderen Aufbauten aufgrund des schlechten S/R, des schlechten Kontrastverhältnisses der RARE-Aufnahmen bei höheren b-Werten und der Gradientenmöglichkeiten für die Diffusionswichtung diese beobachteten Signalabfälle nicht konstant reproduziert werden. Desweiteren ist die Bildqualität für anatomische Beurteilungen bei einer Überlagerung mit einer Farbskala derzeit aufgrund der Echozeit, der RARE-Technik und der Diffusionswichtung trotz hervorragender Akquisitionszeit (<2s) noch nicht ausreichend gut. Nähere Erläuterungen hierzu finden sich in der Diskussion (vgl. Kap. 5).

4.4.1.2 HIFU im Experimentalsetup an Schweinegehirn

Abbildung 4.22 zeigt eine Zeitserie mit der PRF-FLASH Sequenz (TR/TE= 60ms/35ms) während der 50 s langen Beschallung eines Schweinegehirns mit Ultraschall . Die linke Spalte zeigt die reinen Phasenbilder (Pha), wie sie vom Tomographen ausgegeben werden, in der mittleren Spalte sind die Phasendifferenzbilder (Dif) mit einer Skalierung von 0 bis $\pi/2$ dargestellt. Der Fokus ist in der Mitte gut erkennbar. In der rechten Spalte befindet sich jeweils eine 22 mm x 22 mm große 3D-Darstellung einer ROI um den Fokus mit jeweils gleicher Temperaturskala (maximal $\Delta T=10^{\circ}$ C). Mit einer Zeitauflösung von 18 s pro Bild konnten 3 Bilder während der Beschallung und zwei in der Abkühlphase akquiriert werden.



Abb. 4.22: Zeitserie im Experimentalsetup während Beschallung mit HIFU am Schweinegehirn, aufgenommen mit der PRF-FLASH Sequenz. Phasenbilder (Pha) und Phasendifferenzbilder (Dif) mit Skalierung von 0 bis $\pi/2$ und jeweils 3D-Darstellung einer ca. 22 mm großen ROI um den Fokus, auf der z-Achse ist jeweils die gleiche Temperaturskala mit maximalen $\Delta T=10^{\circ}C$ dargestellt.

Problematisch wirkten sich in der hier dargestellten Zeitserie die zwischen den Hirnwindungen (Sulci) befindlichen Luftbläschen aus. Dies wird bei erster Betrachtung der 3D-Bilder deutlich. Die Luftblasen erzeugen zusätzliche Nebenmaxima in den Phasenbildern. Während im ersten Bild nach 18 s das Maximum der Phasenänderung bei 1,37 rad liegt, ist es 3 Pixel neben dem Maximum an einem weiteren lokalen Maximum die Phasenänderung nur um 0,73 rad gestiegen. Der Höchstwert von 1,37 rad ist auf die Luftblase zurückzuführen. Dieser Artefakt macht sich auch in den weiteren Bildern bemerkbar. Während nach 36 s das

Ergebnisse

Maximum bei 1,35 rad liegt, kann dieses bei 54 s mit 1,65 rad angegeben werden. Es fand kein Phasensprung statt, denn alle 3D-Bilder sind von -1° C bis $+10^{\circ}$ C skaliert. Während der Abkühlphase wird erwartungsgemäß die langsame Zurückbildung der Temperaturgradienten beobachtet. Die maximalen Temperaturänderungen ergeben sich bei gegebener Echozeit (TE=35ms) zu $\Delta T = 5,2^{\circ}$ C / 9,6 °C / 11,7°C / 10,9°C und 7,8°C, wobei diese Werte aufgrund der Kalibration und der Artefakte durch Luftblasen mit Vorsicht zu beurteilen sind. Der rauschbedingte Fehler liegt bei 0,5°C. Die Vorteile der gewählten Darstellungsart einer Zeitreihe sind die anschauliche Darstellung der Temperaturentwicklung

und Temperaturprofiles.

4.4.1.3 LITT am Hundeoberschenkel

Eine zweite Möglichkeit der Darstellung, die in dieser Arbeit verwendet wird, ist die Überlagerung von farbkodierten Pixeln an den Stellen signifikanter Signalunterschiede. Auch bei dieser Darstellung kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Signaländerung rauschbedingt oder bewegungsbedingt ist und somit zu farbkodierten Pixeln führt. Jedoch gibt es die Möglichkeit, Schwellen (z.B. minimale Signaldifferenz) für die Farbkodierung einzustellen.



Abb. 4.23: Zeitserie von T₁-gew. identischen MR-Schnitte mit Einführung einer Lasersonde (Bear-Fibre) in den Hundeoberschenkelknochen ex-vivo. Akquisition von MR-Bildern über 60 s. Aufgrund von irreversiblen Gewebeveränderungen, die bei Temperaturen über 65°C auftreten und auch hier induziert wurden, konnte bislang mit der MRT in dem hier dargestellten Temperaturbereich (>60°C) keine sinnvolle Temperaturaussage gemacht werden.

Dies ist dargestellt in einer Zeitreihe (Abb. 4.23) über eine Minute an einem Hundeoberschenkel ex-vivo ist die Farbkodierung dargestellt, bei dem von der Seite durch das Muskelfleisch eine Lasersonde eingeführt wurde. Die Laserleistung wurde auf 9 Watt eingestellt. Die überlagerte Farbkodierung beruht auf Kalibrierungen für Fett (T_1 -Änderung von 3 ms/°C).

Die Sequenzparameter sind die aus Tabelle 4.1. Die Laserspitze konnte auf den Bildern nicht sichtbar gemacht werden, da sie ebenfalls als hypointenser Bereich erscheint und nicht im dunkel erscheinenden Knochenmaterial auffällt. Sowohl die MR-Messungen als auch das Luxtron 3100 zeigen Temperaturen von 100°C an. In diesem Temperaturbereich sind die auf MR-Messungen beruhenden Temperaturaussagen jedoch nur noch mit Vorbehalt möglich, da sich die Gewebeparameter als Grundlage der Temperaturberechnung verändern.

Je nach Anwendung und entsprechender Notwendigkeit, gleichzeitig die Anatomie kontrollieren zu müssen, sollte eine der möglichen Darstellungsarten gewählt werden. Eine einheitlich gleiche Darstellung konnte bis dato noch nicht im Auswerteprogramm implementiert werden. Weiterhin ist die minimal erreichbare Zeitauflösung der jeweiligen Methode von entscheidender Bedeutung, in der Abbildung 4.22 beträgt sie 18s / Bild, während in Abbildung 4.23 pro Bild 10s benötigt werden.

Zeitserien sind während der Behandlung durch Hyperthermie zur schnellen Visualisierung der Temperatureffekte sehr hilfreich. Sie stellen ein notwendiges Hilfsmittel zur Darstellung der räumlichen Gegebenheiten in Zusammenhang mit lokal begrenzten Temperaturerhöhungen dar.

4.4.2 Hochaufgelöste Messungen

Von besonderem Interesse in der experimentellen Phase der Methodenentwicklung ist die Möglichkeit, in kleinen Objekten wie den Rattenunterschenkel zu messen. Wesentlich für eine ausreichend gute Bildqualität ist das Signal-Rauschverhältnis S/R der MR-Aufnahmen.



SRTF

Abb. 4.24 : Beispiel der Bildqualität vom Rattenunterschenkel (flex coil) und Hundeoberschenkel (Kopfspule) jeweils mit SRTF-Sequenz (T1-Methode) und FLASH-Sequenz (PRF-Methode) aufgenommen. Die Auswertung des S/R-Verhältnisses gleicher ROI sind in der Tabelle zusammengestellt.

	Hund (K	opfspule)	Ratte (f	lex coil)
	SRTF (T ₁)	FLASH (PRF) SRTF (T1) FLASH (PI		
Fleisch	15	11,4	43	28
Knochenmark	9,8	7,3	22,6 16,4	
Voxelgröße [mm ³]	0,9 x 0,9 x 5	0,9 x 0,9 x 5	1,42 x 1,42 x 5	0,63 x 0,63 x 2

Trotz des Rauschens im Knochengewebe konnte während der LITT im Knochen am umliegenden Weichteilgewebe mit der PRF-Methode eine Temperaturänderung gemessen werden, die mit der T₁-Methode nicht detektierbar war. In Abbildung 4.25-A ist die Einstichstelle des Lasers durch das Muskelfleisch bis in den Oberschenkelknochen sichtbarem 4.25-B zeigt das dazugehörige Phasenbild. Der vergrößerte Ausschnitt einer 64 x 42 Pixel (62 mm x 40,7 mm) großen ROI (D und E) zeigt zwar sehr deutlich das Rauschen im Knochen, jedoch im Muskelgewebe aufgrund der sehr guten räumlichen Auflösung und Temperatursensitivität der PRF-Methode vom Knochenrand beginnend zu den Seiten hin einen sinkenden Temperaturgradienten (siehe Pfeile in D, der Knochenrand wird in (E) mit dem zusätzlichen Kreisrand angedeutet). Die rauschbedingte Temperaturänderung im Weichteilgewebe liegt unter 0,1°C.



Abb. 4.25: Phasenbildgebung am Hundeoberschenkel nach 50 s mit 5 W Laserleistung, Amplitudenbild (A) und Phasenbild (B) sowie farbkodiertes Phasendifferenzbild (C) (Schwarz=0 π bis rot>0,6 π). Die Pfeile weisen auf eine temperaturbedingte Veränderung im Weichteilgewebe hin, Bild (D) und (E) sind identische 6,2 cm x 4,1 cm Ausschnitte mit sichtbarem Übergang zwischen Knochen und Weichteilgewebe (Kreis deckt das Rauschen im Knochen ab). Gut sichtbar ist eine Phasenänderung direkt am Knochenrand ins Weichteilgewebe verlaufend, die $\Delta T=6^{\circ}C$ am Rand entsprechen.

In einer kleinen ROI mit 3 x 5 Pixeln (2,9 mm x 4,9 mm) im Muskelfleisch direkt rechts neben dem Knochen zeigt sich eine durchschnittliche Phasenänderung von $(0,36 \pm 0,06)$ rad, was einer Temperaturerhöhung von $(6 \pm 1,2)$ °C entspricht. Der Maximalwert liegt bei $(0,49 \pm 0,006)$ rad, entsprechend $(8,1 \pm 0,5)$ °C. Hier handelt es sich in Bezug auf eine spätere mögliche Therapie an Knochentumoren um wesentliche Temperaturerhöhungen im Nerven durchzogenen Weichteilgewebe, die nach Möglichkeit durch eine geringere Laserleistung reduziert werden kann. Bild 4.25-E verdeutlicht nochmals mit Abdeckung des Rauschens im Knochen, dass es sich im Weichteilgewebe um eine temperaturbedingte Phasenänderung handelt und kein rauschbedingter Beitrag zur Phasenänderung vorliegt. Ebenfalls fällt die horizontale Ausbreitung der Phasenänderungen auf. Dies ist durch die Einführung und Verwendung der Bear-Fibre Lasersonde, die eine Energieauskoppelung in Vorwärtsrichtung aufweist, von der linken Seite in den Knochen zu erklären. Die Faser und dessen Präparationsschaden ist auf allen Bildern gut sichtbar.

Somit konnte anhand dieses Beispiels trotz scheinbar verrauschten Phasenbildern noch sehr sensitiv und hochaufgelöst eine temperaturbedingte Phasenänderung im Knochen umgebenden Weichteilgewebe festgestellt werden.

4.4.3 Echozeit bedingter Phasenumbruch

Die Echozeit ist bei der PRF-Methode der wesentlicher Parameter für Bildqualität und vor allem Sensitivität der Phasenänderung. Aus Gleichung 3.7 geht der direkt lineare Zusammenhang zwischen eingestellter Echozeit und akquirierter Phase hervor. Daraus errechnet sich die Temperaturänderung. Um den Einfluss der Echozeit auf die Temperatur in lebendem Gewebe Kaninchen während einer Beschallung mit Ultraschall genauer zu untersuchen und darzustellen, wurde das folgende Experimente in-vivo am narkotisierten Kaninchen durchgeführt.

In Abbildung 4.26 ist ein Kaninchenoberschenkel dargestellt, der sich im HIFU-Patientensetup (vgl. Kap. 3.3.2) befindet. Die zwei dargestellten Bildreihen sind mit einer PRF- FLASH-Sequenz gemacht worden und unterscheiden sich lediglich durch die Echozeit, das FOV ist 170 mm x 170 mm bei einer 256 x 256 Matrix. Die Bilder sind in der Breite etwas abgeschnitten, damit das Messobjekt besser zur Geltung kommt.



TE=35ms

Abb. 4.26: In-vivo-Kaninchenoberschenkel unter Narkosebedingungen während HIFU-Beschallung, Darstellung der FLASH-Bilder mit 15 ms bzw. 35 ms Echozeit, Amplitudenbilder (Amp), Phasenbilder (Pha) und Subtraktionsbilder des Phasenbildes nach einer 9 s langen Beschallung und hyperintenser Bereich der Erwärmung in den Phasenbildern (Pfeil). Mit TE= 35 ms ist der Phasenumbruch innerhalb dieses hyperintensen Areals als hypointense Störung erkennbar.

4.4 Messung in Gewebe

Bei genauer Begutachtung sind auf den Amplitudenbildern (Amp) hypointense Gebiete über dem Knochen zu sehen (siehe Pfeil), jedoch erst auf dem dazugehörigen Phasenbild (Pha) ist die erwärmte Zone ohne weitere graphische Nachverarbeitung und Farbkodierung sichtbar. Nach erfolgter Phasendifferenzbildung ist im Subtraktionsbild (Sub) eine Quantifizierung der Phasenänderung möglich. Die Skalierung wurde in beiden Subtraktionsbildern so gewählt, dass der Wertebereich 0 bis 0,4 π (1,26 rad) beträgt und eine gute Wahl für beide Bilder in Bezug auf die Phasenänderung darstellt. Die maximale Phasenänderung bei 15 ms ist 1,26 rad, entsprechend 72° oder 20,9°C Temperaturerhöhung, umgerechnet entspricht das 0,084 rad/ ms Echozeit. Der Fehler durch Rauschen im Fleisch beträgt lediglich 0,002 rad bzw. ±0,04°C. Mit einer Echozeit von 35 ms wird die maximale Phasenänderung bei sonst gleichen Beschallungsparametern 3,21 rad, das entspricht 0,091 rad/ms Echozeit. Dieser Wert liegt über π und manifestiert sich durch einen Phasenumbruch im Bild. Mit der eingestellten Echozeit ergibt sich eine Temperaturänderung von 22,8°C, das Rauschen ist mit 0,04 rad und somit ±0,7°C erheblich höher als im Bild mit der kurzen Echozeit. Durch das größere Rauschen bedingt sowie durch Schwankungen am HIFU-Setup und der Gewebeperfusion kann es zu den geringen Abweichungen der Maximaltemperatur in Abhängigkeit der Echozeit kommen.



Abb. 4.27: 3D-Darstellung der gemessenen Phasendifferenzen (y-Achse jeweils die gemessene Temperaturänderung aufgetragen) in Abhängigkeit der Echozeit bei zwei identischen Parametereinstellungen der HIFU-Beschallung, zu sehen bei TE = 35 ms ist der Phasensprung von π auf – π (Pfeil).

Ergebnisse

Der Phasenumbruch ist in Abbildung 4.26 im Phasenbild (Pha) sowie im Subtraktionsbild (Sub) als kleiner hypointenser Mittelpunkt zu erkennen. Jedoch erst bei genauer dreidimensionaler Darstellung in Abbildung 4.27 wird dieser Sachverhalt deutlicher und sowohl das höhere Rauschen im umgebenden Weichteilgewebe sowie der Phasenumbruch im Bild mit 35 ms Echozeit von $+\pi$ auf $-\pi$ wird klar. Die Pixelauflösung beträgt 0,66 mm, so dass der Einbruch sich auf 2,6 mm beschränkt und innerhalb dieses eingebrochenen Bereiches nochmals wieder um 0,8°C steigt. Dort ist der Mittelpunkt des Ultraschallfokus angesiedelt. Die in beiden Bildern gemessenen Phasenänderung beschränkt sich auf eine 9,5 mm breite Zone, dann versinkt die messbare Phasenänderung im Rauschen.

Aufgrund des dargestellten Bildmaterials wird deutlich, dass der Wertebereich der temperaturbedingten Phasenänderung mit Hilfe der Echozeit so angepasst werden sollte, dass der gesamten Dynamikbereich der Graustufen genutzt werden kann. Gleichzeitig muss berücksichtigt werden, dass mit steigender Echozeit das Rauschen im Bild zunimmt und eine zusätzliche Unsicherheit für die Temperaturbestimmung hinzukommt.

4.4.4 Phasenshift und Langzeitstabilität

Mit dem nachfolgenden Experiment aus Abbildung 4.28 sollte überprüft werden, in wie weit sich geringe Temperaturänderungen über lange Zeiträume (>5 min) mit der PRF-Methode darstellen lassen. Es ist ein Stück Fleisch mit der PRF-Methode während lokaler Hyperthermie mit HIFU analysiert worden.

Die Beschallung wurde mit geringster Energieeinkoppelung von 3,3 W akustischer Leistung durchgeführt und über 10 Minuten mit einer Zeitauflösung von 10 s/MR-Bild akquiriert. Sowohl das Amplitudenbild (Amp) als auch das Phasenbild (Pha) zeigen aufgrund der geringen Erwärmung kaum sichtbare Signaländerungen. Erst im Phasendifferenzbild (Dif), hier nach 10 min Beschallung dargestellt, zeigt sich bei optimaler Fensterung von 0 bis $0,15*\pi$ (entsprechend $\Delta T = 8,3$ °C) sehr deutlich die erwärmte Zone im Gewebe.

In einem dreidimensional dargestellten Ausschnitt von 50 x 40 Pixel (4,9 cm x 3,9 cm) ist die Temperaturänderung mit maximaler Änderung von 8,06°C rechts in der Abbildung 4.28 dargestellt. Der messtechnisch erfassbare erwärmte Bereich im Gewebe zeigt einen Durchmesser von 34 Pixel bzw. 33 mm Ausdehnung.

Jedoch fällt auch in der 3D-Darstellung auf, dass die Phasendifferenzwerte außerhalb der erwärmten Zone einen negativen Offset haben. Dieser wird aus Betrachtung aus einer ROI im nicht erwärmten Bereich bestimmt zu $-4,3^{\circ}\pm2,5^{\circ}$, welches einer Temperatur von $-1,2^{\circ}C^{\circ}\pm0,7^{\circ}C$ entspricht. Exakt dieser Offset nach 10 Minuten Beschallung führt zu einer Verschiebung des gemessenen maximalen Temperaturwertes, der somit bei 9,3°C liegt.


Abb. 4.28: Fokusdarstellung während HIFU im Experimentalsetup an Schweinefleisch mit Amplitudenbild (Amp), Phasenbild (Pha) und Phasendifferenzbild (Dif) nach 10 min Beschallung mit 3,3 W akustischer Leistung, rechts ein 50 x 40 Pixel (4,9 cm x 3,9 cm) großer Ausschnitt mit maximaler Temperatur von 8°C. Der erwärmte Bereich im Gewebe zeigt einen Durchmesser von 34 Pixel bzw. 33 mm.

Um noch exakter den Einfluß dieser Feldinstabilität zu untersuchen, wurde in Abbildung 4.29 die Phasenänderung gegen die Zeit während der 10 Minuten langen Hyperthermie dargestellt. Als Einheit wurde 0,1 ppm gewählt.

Auf der linken Achse der Abbildung 4.29 ist die gemessene Phasenänderung im nicht hyperthermierten Bereich (Rauschbereich) aufgetragen. Man sieht eine kontinuierlich sinkende und betragsmäßig größer werdende Phase mit relativ großer Standardabweichung, die nach 10 Minuten -0,0027 ppm oder -1,08 rad (-62°) erreicht, was bei gegebenen Sequenzparametern die oben beschriebenen -1,2 °C Offset ergibt. Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt -0,0024 ppm/10min (-55°), was einer Phasenänderung von 0,014 ppm/Stunde (-322°) entspricht und somit ca. 1/7 des maximalen Wertes der Gerätespezifikation ist.

Variationen von B_0 in der Größenordnung von 0,01 ppm ändern die Phase entsprechend einer 1°C Änderung [vgl. Kap. 2.5.3], so dass laut Spezifikation ein Frequenzdrift zulässig wäre, der einer Temperaturänderung von ca. 10°C /Stunde entspricht.



Abb. 4.29: Gemessene Phasenänderung durch zeitliche Feldschwankungen (linke Achse) in 1/10 ppm für 1,5 Tesla während Langzeithyperthermie (10 min) mit Auswirkung auf die durch Hyperthermie erreichte Maximalphase (rechte Achse) und korrigierte Phase (Summe).

Sowohl bei der T₁- als auch Diffusionsmethode sind keine messtechnisch relevanten Parameteränderungen und somit Auswirkungen auf die Temperaturbestimmung durch den Frequenzdrift zu erwarten. Die induzierten Änderungen sowohl der T₁-Zeit als auch des Diffusionskoeffizienten gehen im Rauschen der Bilder und in der durch die Kalibration verursachten Fehler unter. Nur die PRF-Methode ist sensitiv auf den gerätetechnischen Frequenzdrift. Der beobachtete Offset bei der PRF-Methode tritt allerdings nur bei längeren Messungen im Bereich von Minuten auf und ist für die in dieser Arbeit betrachtete Hyperthermie (< 30 s) mit Ziel der Gewebekoagulation in der Regel vernachlässigbar.

4.4.5 Faseroptische Messungen

4.4.5.1 Kontrolle der Laserapplikationen

Anhand faseroptischer Messungen mit dem Luxtron 3100 (vgl. Anhang B) wurden die Ergebnisse der MR-Temperaturmessungen überprüft. Die in diesem Abschnitt besprochenen Experimente wurden an frischen Muskelgewebeproben vom Schwein durchgeführt. In Abbildung 4.30 sind drei verschiedene Temperaturverläufe gegen die Zeit dargestellt, die mit

den vier zur Verfügung stehenden faseroptischen Temperatursonden online während der Hyperthermie aufgenommen wurden.



Abb. 4.30: Verschiedene Laserapplikationen und Temperaturentwicklungen in Muskelgewebe, gemessen jeweils mit vier Temperatursonden und unterschiedlicher Laserprogramme sowie applizierter Leistungen.

Ergebnisse

Die Sonden stecken jeweils an unterschiedlichen Positionen in unterschiedlichen Abständen und Orientierungen im Fleisch. Durch die Variationsmöglichkeiten des Lasers in Bezug auf Leistung, Pulsdauer und Pulspausen können nahezu beliebige Erwärmungsgradienten und Zonen erreicht werden. Beispielsweise wurde im ersten Diagramm der Abbildung 4.31 fünf mal mit 5 W Laserleitung je 10 s bestrahlt und 10 s Pause zwischen den Bestrahlungen eingestellt. Man sieht, dass trotz der langen Pause die Temperaturerhöhung mit der Zeit immer steigt (lokale Maxima bei 30,3°C, 33°C, 34,6°C, 36,1°C, 37,1°C) und am Ende der gesamten Bestrahlung die Temperatur um $\Delta T=17^{\circ}$ C gestiegen ist, während in den Strahlungspausen die Temperatur periodisch um ca. 8°C fällt.

Dennoch ist aus den Zeitverläufen der Temperatur und unserer Erfahrung festzustellen, dass es nicht gelingt, die Temperatur auf einem stabilen Temperaturwert zu halten oder z.B. das Gewebe auf eine konstante Temperaturdifferenz von $\Delta T=35^{\circ}C$ einzustellen. Sowohl die Abkühlphase als auch die Erwärmungsphase finden in hohen Temperaturbereichen sehr schnell statt und erlauben es trotz raffinierter Laserpulse nicht, die gewünschte Endtemperatur im Gewebe sowie ein Temperaturplateau zu halten.

4.4.5.2 Fixierung der Sonden

Eine gute Fixierung sowohl der Lasersonde als auch der Luxtron-Fasern ist wesentliche Grundlage für die Qualität einer aussagekräftigen Temperaturüberwachung mit faseroptischer Technik am Ort der Erwärmung. In Abbildung 4.31 sind einige für diese Präparations-kontrolle gemachte Aufnahmen für die Positionierung des Laserapplikators (A) und der faseroptischen Sonden (#1-#4) dargestellt.

An der Spitze des Laserapplikators (B) zeigt sich eine breitere hypointense Zone mit lokaler Zerstörung (C) von Gewebe. Dies ist eine Läsion, die ihre Ursache in der Präparation mit der Kanüle, die für die Punktion des Gewebes notwendig ist, hat. Mit Hilfe der PRF-Methode und einem Phasendifferenzbild (PRF) wurden zwei unterschiedlich große ROI's dargestellt. Sowohl in der ROI mit 10mm x 8,1mm (16x13 Pixel) als auch der 26mm x 27mm sind die Störungen durch die Temperatursonden (hier besonders #2,3,4) sehr gut erkennbar. Eine recht gute Analyse der Umgebungstemperatur in diesem Bereich ist möglich. Zwischen den Sonden liegen sieben Pixel, so dass von Pixelmitte bis Pixelmitte der Abstand 8 Pixel = 5 mm beträgt. Das entspricht der Bohrung der verwendeten Plexiglasfixierung, die für die genaue Positionierung zur Hilfe genommen wurde.



Abb. 4.31: FLASH-Aufnahmen zur Kontrolle der Positionen des Laserapplikators (A) im Muskelgewebe, der Laserspitze (B) und der vier Temperatursonden (#1-#4). Eine durch die Führungskanüle induzierte Läsion zeigt (C). Mit Hilfe der PRF-Methode (PRF) wurde der erwärmte Bereich dargestellt und links die ROI von 16x13 Pixeln bzw. 41x43 Pixeln mit den gut erkennbaren Peaks der Fasern (Abstand 5 mm) aufgenommen.

4.4.5.3 Quantitativer Vergleich

Eine genauere Analyse der Umgebungstemperatur von Sonde #1 & #2 aus Abbildung 4.31 ist in der nachfolgenden Abbildung 4.32 dargestellt. Die Temperaturerhöhung an den Fasern #3 und #4 betrug maximal 2°C und ist graphisch aus Übersichtsgründen nicht dargestellt. Als Laserleistung wurde 3 W über 100 Sekunden gewählt. Aufgrund des hohen Temperaturgradienten in der Umgebung des diffus abstrahlenden Applikators hängen die Ergebnisse empfindlich von der Größe der ROI an der Sonde und vom Abstand zum Laser ab, Verschiebungen von 1-2 mm können in der 3-9 Pixel großen ROI schon Differenzen von einigen Grad Celsius ergeben. Dies führt auch in der Abbildung 4.32 zu den großen Standardabweichungen von bis zu 3°C. Trotzdem stimmen die Mittelwerte recht zuverlässig mit den Werten der Temperatursonden überein und zeigen gute Übereinstimmung in den Steigungen.



Abb. 4.32: Quantitativer Vergleich einer Zeitserie der Luxtron-Messungen [Fasern # 1 & # 2 aus Abb. 4.31] mit MR-Aufnahmen (PRF-Methode), 10 s pro Bild Zeitauflösung und besonders geringer Temperaturerhöhung im Schweinefleisch (P = 3 W), ausgewertet sind zwei ROI nahe der Faser 1 (MR F1) und Faser 2 (MR F2).

4.5 Therapiespezifische Effekte

4.5.1 Erwärmungszone und Halbwertsbreite

4.5.1.1 Experimentalsetup

Um die Auswirkung des aus Kapitel 4.4.4 beschriebenen Phasenoffsets auf die Halbwertsbreite (HWB) der Temperaturverteilung genauer zu betrachten, wurde in der Abbildung 4.33 den pixelweise erkennbaren Grauwerten einer ROI (15 (16) mm x 21 mm) um den Fokus die gleichzeitige Darstellung mit einem Oberflächen- (mitte) und Konturplot (oben) gewählt. Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden dargestellten Blöcken besteht in der Phasenänderung, die für die Temperaturänderung der Halbwertsbreite (HWB= $T_{max}/2$) angenommen wurde.



Abb. 4.33: Fokusvergrößerung aus einem Phasendifferenzbild nach 10 min Beschallung im Experimentalsetup, unten jeweils dargestellt die Grauwerte der ROI um den Fokus, darüber sind die Grauwerte angedeutet, die einer Phasenänderung $T_{max}/2$ als Halbwertsbreite HWB entsprechen, wobei im Block rechts der Temperaturoffset von -1,2 °C berücksichtigt wird und somit die HWB von 14 mm auf 21 mm steigt.

Ergebnisse

Während im linken Block der Offset nicht berücksichtigt wurde und von $T_{max} = 8,1^{\circ}C$ ausgegangen wird, ist im rechten Block der Offset von $-1,2^{\circ}C$ (1,08 rad) bei der Berechnung berücksichtigt. Dies führt dazu, dass im ersten Fall die Halbwertsbreite auf 14 mm Ausdehnung bestimmt wird, während im Fall mit Offsetberücksichtigung eine 21 mm breite Zone mit halber Maximaltemperatur vorgefunden wird. Die Maximaltemperatur steigt bei dieser Betrachtung auf $T_{max} = 9,3^{\circ}C$.

Die Ergebnisse der Zonenbreite sind unabhängig von der Kalibrierung, da als Maximum die Phasenänderung betrachtet wurde und die Temperatur in linearem Zusammenhang zur Phasenänderung steht. Dieser Zusammenhang hat keinen Einfluss auf die räumliche Verteilung der akquirierten Phasenänderungen.

Die Bestimmung der kompletten erwärmten Zone des Gewebes und die HWB nach nur einer relativ kurzen Beschallung (= 50 s) im Experimentalsetup soll in der folgenden Abbildung 4.34 dargestellt werden an schlachtfrischem Schweinegehirn. Akquiriert wurde mit der PRF-Sequenz (TR = 28 ms / TE = 15 ms) und einer Schichtdicke von 5 mm (FOV = 200 mm). Die Bewegung des Wassers durch den Ultraschall hat zu einem Offset von 0,8 °C geführt, der bei der Temperaturbestimmung berücksichtigt wurde. Aufgrund der Temperaturänderung von maximalen 0,88 rad und entsprechend T_{max}=13,8 °C (Offset berücksichtigt) nach 50 s kann erst auf den Phasensubtraktionsbildern (4.34-A unteres Bild) der Fokus in der Mitte des Bildes gut lokalisiert werden.



Abb. 4.34: Fokusdarstellung am Schweinegehirn im Experimentalsetup, (A) Amplitudenbild, Phasenbild sowie Subtraktionsphasenbild (von oben nach unten) nach einer 50 s Beschallung mit HIFU, (B) zeigt eine 16 x 16 mm² großen 3D-Ausschnitt mit Maximaltemperatur von 13,8 °C um den Fokus und 13 mm breiter Zone ($\Delta T \neq 0$), in (C) ist die gleiche ROI und eine HWB = 10 mm dargestellt.

4.5 Therapiespezifische Effekte

Der Fokus mit maximaler Temperatur zeigt eine sehr schöne radialsymmetische Anordnung und einen fallenden Temperaturgradienten vom Zentrum zum Randbereich (Abb. 4.34- B und C). Eine messbare Temperaturerhöhung findet sich in einer Zone mit dem Durchmesser von rund 13 mm, die entsprechende HWB beträgt 10 mm.

Die Erwärmungszone für Schweinefleisch wurde mit 33 mm Ausdehnung gemessen (vgl. Abb. 4.28). Diese größere Abweichung lässt möglicherweise auf ein anderes Temperaturverhalten des Gehirngewebe bzw. auf Veränderungen im Setup schließen, denn es ist denkbar, bei der Messschicht nicht identisch mit der Fokusebene gewesen ist und somit einen kleinen Temperaturbereich detektiert zu haben.

Die niedrigen Temperaturen sowie die während dieser Versuchsreihen erzeugten Artefakte durch das Setup führten dazu, dass nahezu keine Signaldifferenzen mit den diffusionsgewichteten Techniken akquirierbar sind. Aufgrund von Artefakten kam es auch bei den T_1 geichteten Aufnahmen nur zu unbefriedigenden Ergebnissen, so dass hier die PRF-Methode die Messungen mit den geringsten Artefakten ermöglichte. Durch den Ultraschall ist systembedingt keine gleichzeitige Temperaturkontrolle mit faseroptischer Messtechnik möglich.

4.5.1.2 Patientensetup

Das HIFU-Patientensetup und dessen kleinere Fokusgröße sowie der Temperaturgradient im Gewebe stellt eine besondere Herausforderung für die Pixel- und Temperaturauflösung der Methoden dar.

Derzeit stellen die MR-Verfahren die einzige Möglichkeit dar, die Fokusgröße sinnvoll im Gewebe nichtinvasiv und in kurzer Zeit zu messen. Eine Präparation des Gewebes mit Temperatursonden ist mit Problemen wie der Ortsgenauigkeit, Präparationsartefakten sowie Messungenauigkeiten der Temperatur behaftet. Desweiteren ist mit den Glasfasern des Luxtron 3100 (vgl. Anhang B) keine Messung während Ultraschallanwendung aufgrund möglicher Strahlungseinkoppelungen und Zerstörung der Faser möglich.

Aus Kapitel 3.3 geht hervor, dass die experimentell bestimmte Fokusgröße mit einem Durchmesser von 1,1 mm anzugeben ist und somit erheblich kleiner als im oben dargestellten Experimentalsetup ist. Gleichzeitig sind die in wenigen Sekunden erreichbaren hohen Temperaturänderungen von 30-60°C wesentlich für das Erreichen der Koagulationstemperatur in Gewebe. In Abbildung 4.35 sind sowohl mit der T₁-Methode (oben) als auch der PRF-Methode (unten) sich ergänzende farbkodierte Aufnahmen vom Fokus in Schweinefleisch dargestellt. Hieraus kann die Fokusbreite und Halbwertsbreite bestimmt werden.

Im oberen Block sind zwei SRTF-Aufnahmen mit der T₁-Methode (mit für Fleisch üblichen Sequenzparametern) und einer zeitlichen Auflösung von 3 s pro Bild zu sehen. Der Ultraschall wurde mit 30 W akustischer Leistung 9 s lang appliziert und erzeugte die dargestellte Erwärmung im unteren Bereich des Muskelgewebes. Dargestellt sind zwei unterschiedliche Beschallungszeitpunkte, die mindestens 10 min auseinander liegen. Das dazugehörige Temperaturprofil durch die Mitte des Fokus zeigt im ersten Fall eine Maximaltemperatur von 30°C bei einer Halbwertsbreite von 3,5 mm und einer Zone mit detektierbarer Temperaturerhöhung von ca. 7 mm. Im zweiten Beschallungsexperiment ergibt sich im Fokus eine maximale Temperaturerhöhung von 26°C bei einer Halbwertsbreite von 5,5 mm und 11 mm breiter Zone mit messbarer Temperaturerhöhung. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass die Zeitpunkte nicht identisch waren und sogar im zweiten Fall später gemessen wurde, so dass sich die Temperatur schon im Gewebe ausbreiten konnte.

Für die Phasenmethode wurde auf die Darstellung der üblichen Bilder verzichtet und gezielt der Fokus mit einer Auflösung von 0,63 mm / Pixel (bei T₁ waren es 1,25 mm) und gleichem FOV (160 mm) dargestellt. Der Maximalwert der relativen Temperaturerhöhung beträgt 26°C. Im linken Bild der Größe 10 mm x 10,5 mm ist die Temperaturänderung von Null bis 26°C dargestellt. Am Randgebiet dieser ROI ist die Temperatur wieder auf die Umgebungstemperatur abgefallen. Auf der rechten Seite ist ein kleinerer Bereich gewählt und ab 13°C bis zur maximalen Temperatur pixelweise dargestellt worden. Die Halbwertsbreite wird in diesem Falle zu 6,3 mm ermittelt und man findet eine Erwärmungszone von 10 mm Ausdehnung vor. Im Rahmen der begrenzten Auflösung zeigt sich bei diesen unterschiedlichen Methoden eine sehr gute Übereinstimmung der Fokusausmessung mit beiden Methoden bei Beschallung mit dem HIFU-Patientensetup, wobei der Zeitpunkt der MR-Messung ein wesentlicher Punkt der Ungenauigkeit darstellt.

Der Wert der erwärmten Zone EZ = 10 mm ist somit nahezu gleich dem Wert für die Messung am Kaninchenfleisch in-vivo mit 9,5 mm (vgl. Abb. 4.27).





Abb. 4.35: Fokusdarstellung während HIFU-Beschallung im Patientensetup (mit kleinem Fokus) durch farbkodierte Temperaturänderung am Schweinefleisch exvivo, erzeugt mit der T₁-Methode (oben) und der Phasenmethode (unten). Die Ergebnisse für die Halbwertsbreite (HWB) und Erwärmungszone sind in Tabelle 4.11 zusammengestellt.

In der nachfolgenden Tabelle 4.11 sind die experimentellen Ergebnisse der Bestimmung von Erwärmungszonen (EZ) und Halbwertsbreiten (HWB) für beide Aufbauten dargestellt. Die Fehler der Temperaturbestimmung liegen kalibrationsbedingt bei 1,5-2,5°C. Dazu kommt die Variation der Gewebeprobe durch Inhomogenitäten und Bewegungen sowie daraus

Ergebnisse

resultierenden Schwankungen der EZ und HWB. Deutlich wird dies besonders beim Vergleich der Ergebnisse zur T_1 -Methode im Patientensetup.

Tab. 4.11: Zusammenfassung der in Gewebe gemessenen Erwärmungszonen (EZ), Halbwertsbreiten (HWB) und Maximaltemperaturen T_{max} während HIFU-Beschallung im Patientensetup (kleiner Fokus) und Experimentalsetup (großer Fokus).

	Patientensetup		Experimentalsetup			
			nur PRF			
	T ₁ -Methode	PRF-Methode	50 s HIFU	10 min HIFU		
EZ [mm]	7-11	10	13	35		
HWB [mm]	3,5-5,5	6,3	10	21		
T _{max} [°C]	26-30	26	13,8	9,3		

4.5.2 Quarzwind und Langevinsche Strahlungsdruck

Während der Experimente mit dem Experimentalsetup zeigten sich Probleme aufgrund der Wasserbewegung. Die im Wasserbad fixierten Objekte und das umgebende Wasser gerieten in leichte Bewegungen, so dass während der Beschallung das Messobjekt durch den Stahlungsdruck des Ultraschalles aus der Fokusebene (Setup hat feste, nicht variierbare Brennweite) herauslief und somit keine vernünftige Bildgebung sinnvoll war.

Die MR-Aufnahmen in Abbildung 4.36 zeigen den zeitlicher Verlauf der durch den Ultraschallwandler erzeugten Wasserbewegung im Experimentalsetup innerhalb der Kopfspule. Für die Aufnahmen wurde die implementierte schnelle diffusionsgewichtete HASTE-Sequenz mit TA = 2 s und einem b-Wert von 200 s/mm² verwendet. Aufgrund der schlechten Ausleuchtung am oberen und unteren Rand des 35 cm langen Phantombeckens wurde aus der vorher akquirierten Übersichtsaufnahme mit dem Bodyresonator die Linse des Ultraschallwandlers (Abb. 4.36-B) in das Bild kopiert und der diffusionsgewichteten Aufnahmen überlagert. Der Fokusabstand von der Mitte des Ultraschallwandlers (\neq Mitte der sichtbaren Linse (B)) beträgt 10 cm und ist gut auf den Aufnahmen, insbesondere nach 2 s Beschallung in der vergrößerten Aufnahme, verifizierbar (A).

Die Zeitserie (je dunkler desto stärkere Diffusion/Perfusion) mit 50 Sekunden Beschallungszeit zeigt die Folge der Nichtlinearität der akustischen Grundgleichung 4.3. *Die Schallgeschwindigkeit* ist c_0 , das Verhältnis B/A wird als Nichtlinearitätsparameter bezeichnet (Luft = 0,4 ; Wasser = 6), v ist die *Schallschnelle*, mit der sich die zeitliche und örtliche Störung des Mediums Wasser fortbewegt.

4.5 Therapiespezifische Effekte

$$c = c_0 + \left(1 + \frac{B}{2A}\right)v \tag{4.3}$$



Abb. 4.36: Zeitserie einer HIFU-Beschallung (50 Sekunden) im Experimentalsetup zur Darstellung der Wasserbewegung und des Fokus (A) mit fester Brennweite von der Linse (B). Der Stahlungsdruck führt einerseits zur Bewegung des Wassers, andererseits auch zu der Verschiebung von Gewebeproben, die sich im Fokusmittelpunkt befinden.

Der "Quarzwind" als Folge der Nichtlinearität ist eine Gleichströmung vom Wandler zum Fokus (siehe Pfeile), die vor der schwingenden Fläche des Ultraschallwandlers entsteht. In der einen Schwingungsphase wird das Medium von der Schallquelle weggeschleudert, in der entgegengesetzten Phase aber mehr oder weniger von allen Richtungen angesaugt und es ergibt sich eine Strömungserscheinung des Mediums im Schallfeld von der Quelle weg. Zu sehen sind gut die von der 4.-18. Sekunde trichterförmig entstehende Streifenanordnung vor der Linse. Der zweite hinzukommende nichtlineare und sichtbare Effekt in den dargestellten Bildern ist der *Langevinsche Schallstrahlungsdruck*. In einer Schallwelle ein begrenzter "Schallstrahl" im ruhenden Medium Wasser ausgebildet, so strömt aufgrund des Unterdruckes das Wasser aus der Umgebung in den Schallstrahl ein. Dieser Vorgang ist gut im Wasserbad ab der zehnten Sekunde der Beschallung zu beobachten, bis sich ein Gleichgewicht nach ca. 26 Sekunden eingestellt hat und kaum noch Veränderungen in der Wasserbewegung sichtbar

Ergebnisse

sind. Erst nach Abschalten des Wandlers wird das Gleichgewicht gestört und der Wassersog unterbrochen.

4.5.3 Energiespezifische nichtlineare Effekte

4.5.3.1 Schallwandlerleistung

Für die gezielte Gewebeerwärmung ist es wichtig, mit welcher eingestellten Schallleistung das Gewebe um einen bestimmten Temperaturbetrag erwärmt wird und wie der experimentelle Zusammenhang zwischen Ultraschallleistung und Gewebeerwärmung ist. Abbildung 4.37 zeigt, dass die applizierte akustische Leistung quadratisch mit der am Schallwandler eingestellten Spannung wächst. Der Zusammenhang ist durch

$$P_{akust} = \eta \cdot P_{elek} = \eta \cdot \left(\frac{10^{39/20}}{2\sqrt{2}}\right)^2 \cdot \frac{U^2}{R} \propto T.$$
(4.4)

gegeben. Mit einem Wirkungsgrad von $\eta = 60\%$, einem Widerstand R = 50 Ω ergibt sich die dargestellte Kurve. Die in diesem Fall detektierte Maximaltemperatur zeigt eine lineare Abhängigkeit von der akustischen Leistung des Schallwandlers.

Die Aufnahmen wurden mit der PRF-FLASH-Sequenz mit TR/TE/TA= 30ms/15ms/10s am oben dargestellten Experimentalsetup mit Schweinefleisch durchgeführt.



Abb. 4.37: Akustische Leistung in Abhängigkeit der am Ultraschallwandler gewählten Spannung und gemessene Maximaltemperatur als Funktion der angewendeten akustischen Leistung (Gl. 4.4), gemessen mit der Phasenmethode in Schweinefleisch.

Die Steigung der ermittelten Ausgleichsgeraden auf Basis der MR-Daten beträgt 0,48°C / 1 W akustischer Leistung. Aufgrund der hier exemplarisch dargestellten Messung kann die am

Ultraschallwandler einzustellende Spannung so variiert werden, dass mit dem vorhandenen Setup ein gewünschter Temperaturbereich als Zielvorgabe erreicht werden kann, ohne lange im Gewebe testen zu müssen. Dieser ist natürlich abhängig vom Gewebetyp, vom Sequenztyp und MR-Verfahren, vom Fokusabstand, von der Linse, vom Widerstand und Wirkungsgrad, stimmt jedoch im hier dargestellten Beispiel gut mit den Ultraschallvorhersagen überein.

4.5.3.2 Karbonisierung

Durch die LITT können sehr hohe Gewebetemperaturen erreicht werden. In dem dargestellten Fall der Abbildung 4.38 sind Temperaturen im Knochen von ca. 130°C erzeugt worden, welches gleichzeitig mit dem Luxtron 3100 gemessen wurde. Die Bilder wurden im 10 Sekunden Abstand akquiriert. In allen 6 MR-Bildern ist ein horizontales Profil durch die Mitte der LITT-Zone an der gleichen Position des Knochens von 10 mm Breite dargestellt. Aufgetragen ist die Temperaturänderung in °C gegen die Breite des Profils in mm. Gut sichtbar sind die Zonen über 65°C. Auffällig ist hierbei ab Bild 4.38-C ein 1,5 mm großer Bereich, indem aufgrund der gemessener Signaldifferenzen keine Temperaturunterschiede messbar sind. Dieser Bereich steigt auf 3,5 mm an. In dieser Zone wurden mit den faseroptischen Sonden Temperaturen von 120-130°C gemessen, so dass die Laserbehandlung aufgrund der für die Luxtron-Glasfaserkabel kritischen Temperaturen die Laserbehandlung umgehend abgebrochen werden musste. Es sind offensichtlich keine Temperaturen von 150°C erreicht worden. Dennoch wäre ein Abschalten des Lasers durch das LPS (LPS vgl. Anhang C) möglich gewesen, weil erfahrungsgemäß in kleinen Gebieten um die Spitze der Lasersonde schnell diese kritischen Karbonisierungstemperaturen erreicht werden. Der Effekt des Signaleinbruches wird im weiteren Verlauf der Therapie in den Bildern 4.38 D-F noch ausgeprägter deutlich. Es ist somit von makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen der Gewebestruktur auszugehen, die eine signifikante Änderung der MR-Parameter erzeugen und die Temperaturbestimmung mit dieser Methode vorerst unmöglich macht.

Leider konnten sowohl mit der PRF-Methode als auch mit den entwickelten Diffusionsmethoden keine aussagekräftigen Bilder akquiriert werden. Bei der Diffusionssequenz war die Echozeit und somit im Weichteilgewebe das S/R < 8 der limitierende Faktor der Bildgebung sowie die RARE-Artefakte bei verkürzter Echozeit von 66 ms. Auf den PRF-Bildern (vgl. Abb. 4.17-C) kamen vorwiegend die Artefakte der Präparation und Punktion zum Tragen und zerstörten so die Möglichkeit, einen Shim mit dem Ziel eines homogenen Magnetfeldes im Knochen zu bekommen und im Weichteilgewebe homogenes Gewebe vorzufinden.





4.5.3.3 Gewebenekrose (in-vivo)

Um den Therapieerfolg (Therapiebilder vom Kaninchen dargestellt in Abb. 4.26, jedoch anderes Versuchstier als in Abb. 4.39) nach erfolgter HIFU-Applikation zu verifizieren, werden sowohl native (d.h. ohne Kontrastmittel KM) T_1 - und T_2 -gew. Bilder akquiriert als auch Bilder mit Kontrastmittel angefertigt. Die Kontrolle der erfolgten Behandlung mit KM ist nur an perfundiertem Gewebe in-vivo möglich.

Das Kontrastmittel Gd-DTPA wird intravenös über die Ohrvene in einem dem Körpergewicht angepasstem Verhältnis (0,1 mmol/kg) injiziert. In Abbildung 4.39 sind hochaufgelöste 3D-FLASH Bilder vor (A) und nach Kontrastmittelgabe dargestellt (TR/ TE/ TA/ TH/ FOV = 20ms/4ms/3min/3mm/160mm). Besonders nach Verabreichung von KM und einer Wartezeit von 2-4 Minuten ist auf den 3 mm dicken Schichten ein stark anreicherndes Areal um einen hypointensen und vermutlich vollständig nekrotisierten Kern aufgrund der Thermotherapie zu sehen.



Abb. 4.39: Erfolgskontrolle der Nekrotisierung des Muskelgewebes einer In-vivo-HIFU-Beschallung am Kaninchenoberschenkel. 3D FLASH-Aufnahme vor (A) und nach (B) Kontrastmittelgabe (=KM). Besonders mit KM ist die erzeugte Nekrose durch ein hyperintenses Gebiet mit hypointensem Zentrum gut erkennbar. Dies wird auch in den T₂-gew. Bildern der TSE-Sequenz (C) und diffusionsgewichteten HASTE-Sequenz (D) als Ödem sichtbar.

Sowohl in der T₂-gew. Aufnahme der TSE-Sequenz (Abb. 4.39-C) (TR/ TE/ TH= 5s/ 99ms/ 3mm) als auch auf der SPLICE-HASTE-Aufnahme mit Diffusionswichtung (Abb. 4.39-D) (TR/ TE/ TH/ b = 5s/ 116ms/ 3mm/ 100s/mm²) bestätigt sich die Bildung eines ausgeprägten Ödems um den Nekrosebereich mit einer Art erster Narbenbildung im Zentrum.

Eine weitere Erklärung für den nicht ganz homogenen Kernbereich wäre die nicht vollständige Nekrotisierung der Zellen. Eine genaue Aussage über die Ausdehnung der Nekrose und dessen Homogenität kann erst mit Hilfe einer histologischen Untersuchung getroffen werden. Die Ödembildung kann weiterhin auch von den individuellen Gewebeeigenschaften der verschiedenen Versuchstiere oder auch von den Einstellungen für die HIFU-Beschallung abhängen. Derzeitiger Gegenstand von Untersuchungen ist, ob sich an den Randbereichen der erzeugten Nekrose die Zellen nach einer gewissen Zeit wieder erholen und somit das therapierte Gebiet verkleinern oder doch absterben.

4.5.4 Messungen im Knochen

Das Gebiet der LITT an Knochentumoren oder Knochenmetastasen (vgl. Anhang D) stellt eine wichtige, neue und aus MR-Sicht anspruchsvolle Aufgabe dar. Mit Hilfe der entwickelten Temperaturmethoden konnten mit dem Laser erste Erwärmungs- und Koagulationsexperimente an zwei unterschiedlichen Typen von Knochengewebe (Hundeoberschenkel und Rattenunterschenkel ex-vivo) im MRT durchgeführt werden. Die Messungen sind in den folgenden Unterkapiteln nach Art der Sondenspitze des Lasers geordnet.

4.5.4.1 Messung mit der Bear-Fibre

Erste Messungen einer Pilotstudie über die Messung der Temperaturverteilungen mittels MR-Methoden im Knochen und umgebenden Weichteilgewebe wurden an mehreren präparierten Hundeoberschenkeln von erwachsenen Jagdhunden ex-vivo durchgeführt.

Die gezielten und entsprechend genauen Bohrungen im extrem harten Oberschenkelknochen wurden mit einem speziell für die LITT während dieser Arbeit von der Orthopädischen Universitätsklinik Heidelberg entwickelten Bohr- und Fixiersystem mit zwei Bohrern aus Titan und einer Hartplastikhalterung durchgeführt (vgl. Abb. 4.40-A). Langfristig soll dieses System für den gezielten Bohreinsatz am Menschenknochen und einer Biopsie unter MR-Kontrolle dienen. Mit diesem Bohrer wurden sowohl drei Bohrungen von zwei senkrecht aufeinander stehenden Richtungen vorgenommen (Abb. 4.40-B), die sich immer im Knochen schneiden. So konnte einerseits die Laserfaser und andererseits die Luxtron-Fasern kontrolliert in den Knochen eingeführt werden.

Bei der eingeführten Lasersonde handelte es sich um eine Bear-Fibre (vgl. Kap 3.2), welche die Laserstrahlung vorwärtsgerichtet mit 6-10° Divergenz ohne zusätzliche Streukörper auskoppelt. Die dargestellten Bilder wurden mit der SRTF-Sequenz akquiriert. Die beiden

4.5 Therapiespezifische Effekte

ausgewählten Coronarschnitte (C) und (D) wurden vor und nach der LITT von 120 s Bestrahlungszeit dargestellt.

Bild (D) wurde nach einer Abkühlungszeit von mehreren Minuten angefertigt und zeigt deutlich die signalarme (S/R=88/6=14,6) und hypointense Zone des erwärmten und zerstörten Bereiches. Es wurden im Anschluß an diese Sitzung keine histologischen Schnitte angefertigt. Dies ist aber in späteren Folgeexperimenten in-vivo geplant, um die Denaturierung des Tumorgewebes und gesunden Knochengewebes zu kontrollieren und die Laserleistung in Kombination mit den Vorversuchen anzupassen.



Abb. 4.40: (A) MR-kompatibles chirurgisches Bohrsystem aus Titan, um die Einführung von Kanülen für die Sonden im Hundeoberschenkel (B) zielgenau zu ermöglichen. Darstellung der erzeugten Zerstörung im Knochen vor (C) und nach (D) der LITT mit 5 W (insgesamt 600 J) und Vergrößerung der erwärmten und zerstörten Zone im Knochen.

Im Knochen zeigte bei der Temperaturdarstellung die T₁-Methode die besten Ergebnisse. Die Diffusionsbilder waren aufgrund des schlechten Verhältnisses von Echozeit zur T₂-Relaxationszeit und dem dadurch bedingten schlechten S/R-Verhältnis nicht akzeptabel, und die PRF-Methode zeigte im präparierten Knochen nur Rauschen (vgl. Kapitel 4.4.2). Es konnte gezeigt werden, dass mit dem neuen Bohrsystem eine zielgenaue Treffsicherheit des Knochens gewährleistet ist und mit der LITT eine Zerstörung des Knochens (D) bei einer Leistung von 5 W über wenige Minuten möglich ist.

4.5.4.2 Messung mit dem Diffusor-Tip

In Kapitel 4.4.2 wurde bereits gezeigt, dass eine Messung der Temperatur aufgrund des S/R-Verhältnisses an einem sehr kleinen Objekt, wie es die Ratte darstellt, mit spezieller

Ergebnisse

Empfangsspule möglich ist. Aufgrund dieser Erkenntnis werden in diesem Abschnitt speziell jeweils eine Zeitreihe mit der T₁-Methode und der PRF-Methode dargestellt, die während einer Laserbestrahlung mit 5 W akquiriert wurde. Die verwendete Laserspitze (Diffusor-Tip) wurde in Längsrichtung des Unterschenkelknochens einer Ratte über eine Kanüle eingeschoben. Die erreichten Temperaturen und Ausdehnungen sollen betrachtet werden. Ein möglicher Vorteil der PRF-Methode ist bei besserer räumlicher Auflösung die minimale Schichtdicke von 2 mm (SRTF: 5mm), die für die Messung an sehr kleine Objekten gut geeignet ist. Die Voxelgröße betrug für die T₁-Bilder: 1,42 x 1,42 x 5 mm³ und für die PRF-Bilder: 0,63 x 0,63 x 2 mm³.

Mit der Farbkodierung der SRTF-Bilder (T₁-Methode, Abb. 4.41-obere Reihe) und der Phasendifferenzbilder (PRF-Methode, Abb. 4.41-untere Reihe) wird das komplette Ausmaß der Erwärmung mit dem Diffusor-Tip deutlich. In beiden Zeitreihen ist eine Temperaturerhöhung entlang der kompletten Laserfaser im Knochen zu sehen. Die detektierte maximale Phasenänderung nach 70 s in den PRF-Aufnahmen beträgt 1,6 rad, welches bei gegebener Echozeit einer Temperaturdifferenz von 26,6 °C entspricht.



Abb. 4.41: LITT mit 5 Watt und Vergleich der Zeitreihen mit Entwicklung der Temperaturänderung für Messungen mit der T₁-Methode (obere Reihe T₁) und der PRF-Methode (untere Reihe PRF) im Unterschenkelknochen der Ratte ex-vivo. Die Objektgröße hat eine max. Breite von 20 mm. Aufgrund des fetthaltigen Knochens treten erhebliche Temperaturabweichungen zwischen beiden Methoden auf.

4.6 Erhaltende Therapie von Brusttumoren

Der Fehler der Temperaturmessung aus einer ROI beträgt rauschbedingt weniger als 1 °C, eine spezielle Kalibration des PRF-Verfahrens auf Fett war methodisch bedingt nicht möglich. Es wurde eine gewebeunabhängige Phasenänderung von 0,010 ppm/°C zugrunde gelegt (wie sie für alle anderen Gewebe verwendet wurde).

Die maximale Temperatur aus der PRF-Zeitreihe liegt weit unter den Ergebnissen, die mit der T_1 -Zeitreihe detektiert werden konnten. Hier werden Temperaturänderungen angezeigt, die bei Kalibrierung auf Fett maximal 60°C betragen, bei Kalibrierung auf Muskelgewebe maximale 40°C erreichen. Die homogene Temperaturausbreitung im Knochen entspricht jener, die schon im Muskelgewebe bei diesem 2 cm langen Diffusor-Tip, dort mit beiden Methoden identisch aufgenommen, beobachtet wurde. Es ist zu vermuten, dass aufgrund von Wassereinlagerungen im Fettgewebe die Methode eingeschränkt funktionierte und wenigstens 30-40% der Maximaltemperatur sowie eine gute Darstellung der Erwärmungszone entlang der Laserspitze ermöglichte.

Die Präparationsproblematik und geringe Objektgröße führten dazu, dass zum Versuchszeitpunkt nicht die Luxtron-Temperaturfasern lokalisiert werden konnten und gleichzeitig an definierten Orten die Temperatur kontrolliert werden konnte.

Aufgrund dieser Überlegungen und Bildserien kann der T_1 -Methodik auch in Hinblick auf die schon in Kapitel 2.5 dargestellte Problematik in Fett mehr Vertrauen geschenkt werden. Dies bedarf jedoch weiteren Folgeuntersuchungen.

4.6 Erhaltende Therapie von Brusttumoren

Wichtige Voraussetzungen für eine Therapie von Brusttumoren sind vor allem die Tumorgröße mit einem Durchmesser von idealerweise < 20 mm, möglichst homogen und eindeutiger Form und möglichst geringer Tiefe unter der Haut, um mit dem Fokus den gesamten Bereich des Karzinoms "abscannen" zu können.

Bei der zweiten in Deutschland mit HIFU behandelten Patientin, dessen Fall hier aus dem DKFZ Heidelberg vorgestellt werden kann, handelt es sich um eine 48 jährigen Patientin mit einem 23 mm großen Mammakarzinom in der rechten Brust, ein sehr bösartiger schnell metastasierender Tumor in der weiblichen Brust. Zwei Tage nach Beschallung erfolgte die Operation mit brusterhaltender Entfernung des Tumores und anschließender Strahlentherapie.

In Abbildung 4.42 ist eine Auswahl von vor und während der Therapie akquirierten MR-Aufnahmen dargestellt. Besonders gut sichtbar ist auf den hochaufgelösten T₁-gew. und T₂gew. Bildern das Drüsengewebe und die Milchkanäle (A) und das ebenfalls nahezu runde hypointense Areal des Tumors (A-Pfeil). Überraschend gut ist die Qualität der Phasenbilder und die geringe Anzahl der Phasensprünge in dem Bereich des Karzinoms (vgl. Abb. 4.42-E). Dies deutet möglicherweise auf eine gute Detektierbarkeit von Temperaturunterschieden während der HIFU-Therapie hin, denn in dem hier dargestellten Fall wurde während der Beschallung keine (!) Temperaturaufnahme mit der PRF-Sequenz gemacht, da die T₁-Methode zu diesem Zeitpunkt besser getestet war. Die Aufnahme entstand unmittelbar nach

Ergebnisse

der Beschallung und zeigt nicht sicher eine Phasenänderung (E und F) im Tumor. Als Voraussetzung sollte die Art des Gewebes nicht zu viel freie Fettzellen enthalten, sondern, wie in diesem Fall, eine gut perfundierte, mit wenig Drüsengewebe im Tumorbereich durchzogene, relativ junge und nicht zu stark fetthaltige Brust vorliegen. Dies sind in der Tat viele Voraussetzungen, die aber bei internationaler Betrachtung der schon mit HIFU behandelten Patienten häufiger gegeben sind. Trotzdem bereitet die PRF-Methode in Fett auch bei angesehenen internationalen Gruppen oft Probleme und führt dazu, dass die T₁-Methode für Fett favorisiert wird [Huy00].



Abb. 4.42: Brustaufnahmen vor und während der Behandlung mit HIFU bei einer 48 jährigen Patientin mit einem 23 mm großen Mammakarzinom. (A) T_2 -gew. Aufnahme mit 3 mm Schichtdicke, gut sichtbar die hypointensen Drüsenkanäle und der ebenfalls dunkle Tumorbereich (Pfeil); (B)-(D) T_1 -gew. Aufnahme der gleichen Schicht mit SE-Sequenz (B), SRTF-Sequenz (C) und der PRF-Sequenz wiederum mit Amplitudenbild (D) und Phasenbild (E) zum Temperaturmonitoring, farbkodiertes Phasendifferenzbild während Abkühlphase einer Beschallung (F) zeigt eine kleine Phasenveränderung im Tumorbereich (Pfeil).

Abbildung 4.43 zeigt eine Auswahl von T₁-gew. MR-Bildern, wie sie während der Beschallung zur Kontrolle der Therapie aufgenommen wurden und online wenige Sekunden nach Fertigstellung des Bildes farbkodiert auf einem PC erscheinen. Der Temperaturbestimmung in Bild (B) liegt eine Kalibrierung der T₁-Zeit auf Fett mit einer Kalibrationskonstanten von 3 ms / °C T₁-Änderung zugrunde. In Bild (C) ist eine starke Bewegung der Brust (vor allem körpernah am Brustmuskel und am Randbereich) und

4.6 Erhaltende Therapie von Brusttumoren

dementsprechend viel Rauschen in der berechneten Temperaturkarte zu sehen. Der Fokus ist in diesem Fall nicht mehr identifizierbar. Dies wäre bei Bewegung für alle in dieser Arbeit dargestellten Temperaturmethoden so, denn die Berechnung stützt sich auf Signalunterschiede zwischen den MR-Bildern vor und nach Erwärmung.



Abb. 4.43: HIFU Therapie beim Brustkarzinom, T₁-gew. Aufnahmen während drei verschiedenen Beschallungszeitpunkte, (A): Referenzaufnahme ohne HIFU mit Darstellung des Tumors in der Bildmitte, (B): nach einer Beschallung von 9s mit maximaler Temperaturänderung im Tumorbereich von 40°C (geringes Rauschen am Randgebiet der Brust) und (C): Aufnahme nach Beschallung, jedoch mit Artefakten nach Bewegung der Brust. Aus der gesamten Serie sind zwei Beschallungen dargestellt von insgesamt 60 Fokuspositionen, die den gesamten Tumor abdecken.

Kapitel 5 Diskussion

Die in dieser Arbeit optimierten MR-Bildgebungstechniken und Auswerteverfahren für die Darstellung von Temperaturunterschieden während einer lokaler Hyperthermie nutzen unterschiedliche Methoden, die auf Basis von Signaldifferenzen zweier MR-Bilder arbeiten. Für eine klinische Überwachung der Thermotherapie sollte die Aufnahmezeit bei gleichzeitig hohem Signal-Rauschverhältnis im artefaktfreien Bild mit hoher Temperaturauflösung im Bereich weniger Sekunden liegen. Deshalb wurden verschiedene Methoden und Ansätze, die eine Zeitauflösung von weniger als 10 Sekunden besitzen, implementiert und anhand der Anwendungen Lasertherapie und Ultraschalltherapie erprobt.

5.1 Pulssequenzen, Temperaturmessung und Grenzen

5.1.1. T₁-Methode

Für die T₁-Methode wurde eine SRTF-Sequenz (*Saturation-Recovery-TurboFLASH-Sequenz*) verwendet. Diese Methode basiert auf temperaturinduzierter Änderung der T₁-Relaxationszeit und der Gleichgewichtsmagnetisierung und erlaubt innerhalb von zwei bis drei Sekunden in Fleisch eine Aufnahme mit hohem Signal-Rauschverhältnis (S/N>50) zu akquirieren.

Eine Schwierigkeit der T₁-Technik ist die starke Gewebeabhängigkeit [Lev94] der T₁-Relaxationszeit. Damit wird auch die auf T₁ basierende Temperaturberechnung gewebeabhängig und T₁(T) muss für jeden interessierenden Gewebetyp in dem Hyperthermie relevanten Temperaturbereich von 20 bis 50°C kalibriert werden. Durch Messung von T₁ zu verschiedenen Temperaturen in einem Wasserbad kann eine Kalibrationskurve (prozentuale Steigung pro °C) bestimmt werden. Die Werte der Kalibration für die Änderung der T₁-Zeiten wurden für Fettgewebe mit 1,3%/°C und für Fleisch mit 1,6%/°C aus [Boh99] übernommen. Eine eigene Kalibrierung konnte die Ergebnisse im Rahmen der Messfehler bestätigen. Mit Hilfe von T₁-gewichteten Bildern kann nach erfolgter Kalibration aus der lokalen Signaländerung zwischen einem Referenzbild vor Erwärmung und einem zweiten Bild nach Erwärmung die Temperaturdifferenz bestimmt werden.

Diskussion

Die Messung in *Fett* stellt eine Ausnahme dar. Das Relaxationsverhalten ist komplexer als in den meisten anderen Gewebetypen und sollte mindestens mit einem biexponentiellen Ansatz berechnet werden. Der Anteil mit kurzer T₁-Relaxationszeit stammt von den Lipidprotonen der Anteil mit langem T₁ stammt von den Wasserprotonen. Aufgrund dieser beiden Anteile muss für Fett ein effektives T₁ verwendet werden, das mit T₁=320 ms angegeben wird. Alle prozentualen Änderungen der T₁-Zeit liegen im theoretisch erwarteten Bereich von < 2% (1,3%/°C), was in der Literatur ebenfalls so beschrieben ist. In [Wlo99] wird von einer Parameteränderung im Bereich 0,8-2,0 %/°C berichtet, andere berichten von 1,5-2,0 %/°C [Mor92].

5.1.2 Diffusionsmethode D

Der Diffusionskoeffizient D(T) zeigt eine gewebespezifische Temperaturabhängigkeit, die mit Messungen von D sowie dessen prozentuale Steigung (in %/°C) in Abhängigkeit der Temperatur T und dessen b-Wert gemessen wird.

Ein sehr schnelles Standardverfahren zur Messung der Diffusion ist das EPI-Verfahren *(echo planar imaging)*. Kleine Schwankungen in der Feldstärke führen jedoch bei EPI-Sequenzen zu massiven Abbildungsfehlern, da sich durch die lange Dauer der Auslese kleine Fehler in der Phasenkodierrichtung akkumulieren und Verzerrungen im Bild erzeugen. Die Verwendung von diffusionsgewichteten Spin-Echo Sequenzen als Alternativen zu EPI-Verfahren ist zeitraubend, denn nach der Auslese einer k-Raum-Zeile wird wieder eine erneute Anregung der Längsmagnetisierung durchgeführt. Gleichzeitig ist für eine brauchbare Bildqualität in diffusionsgewichteten Aufnahmen eine Phasenkorrektur durch spezielle Techniken wie sogenannte Navigator Echos [Ord94] notwendig.

Diese beiden Probleme wurden mit einer neuartigen implementierten Sequenztechnik gelöst, die als schnelle *single-shot Technik* einen 90°-Puls zur Erzeugung der Quermagnetisierung verwendet und dann mit einem einzigen Multi-Echo-Auslesezug auf Basis von Spin-Echos den k-Raum füllt. Die implementierte SPLICE-HASTE-Sequenz (*SPLICE = Split Akquisition of fast Spin-Echo Signals for Diffusion Imaging*) mit Doppelechotechnik [Sch98] erzeugt in etwa 800 ms eine Aufnahme.

Diese single-shot Techniken haben jedoch den Nachteil, dass vor Aufnahme der für die Bildintensität entscheidenden k-Raum-Mitte die Magnetisierung einen Gleichgewichtszustand haben sollte. Hierzu ist Zeit notwendig, entweder durch die vorhandenen k-Raum-Zeilen vor der Mitte (wie in der HASTE-Sequenz) oder durch eine längere Einschwingphase vor der ersten Zeile, wie es in der RARE-Sequenz "centric reordering" implementiert wurde. Dazu kommt die zeitlich aufwendige *Diffusionspräparation* (Kapitel 3) [Ste65, Atk00], die je nach erreichbaren b-Werten 5-50 ms in Anspruch nehmen kann. Die b-Werte sind abhängig von der möglichen maximalen Gradientenstärke, die an unserem Ganzkörper-Tomographen (Anhang A) 25mT/m beträgt. Aufgrund dieser technischen Begrenzung wird bei einem maximalen b-Wert von 1000 s/mm² für die SPLICE-HASTE Sequenz derzeit eine effektive Echozeit (k-Raummitte) von TE=116 ms verwendet (T_2 -Wichtung der Bilder). Dies führt bei Messungen im Fleisch zu einem S/R=2,7 mit b=0 s/mm², während in Wasser das S/R=16,7 beträgt. Hierbei wirkt sich einerseits der T₂-Zerfall der Magnetisierung und andererseits die Diffusionswichtung auf die Schwächung der Signalamplitude nachteilig aus. Durch MR-Geräte mit höheren Gradientenstärken könnte eine Verkürzung der Echozeit zu Gunsten eines höheren S/R bei noch entsprechend hoher Diffusionswichtung erreicht werden.

Einen Lösungsansatz bietet die *RARE-Technik* [Hen86] als Spin-Echo-Technik mit verkürzter Echozeit von TE = 66 ms. Dennoch kommt es aufgrund der speziellen Einsortierung der Echos (*centric reordering*) und der zusätzlichen hohen Diffusionswichtung zu Phaseninhomogenitäten und stimulierten Echos. Um eine nicht so lange Präparationsphase durch die Diffusionsgradienten zu haben, sind geringere b-Werten bis wenigen 100 s/mm² möglich. In dieser Arbeit werden Bilder mit höherem S/R als bei der HASTE-Technik vom Kopf eines Probanden präsentiert und im Methodenvergleich während lokaler Erwärmung am Schweinegehirn ex-vivo erfolgreich angewendet.

Es war im Kopf eines Probanden mit der HASTE-Sequenz möglich, aus einer Serie von diffusionsgewichteten Bildern unterschiedlicher b-Werte (0-1000s/mm²) sogenannte ADC-Karten (apparent diffusion coefficient) zu berechnen. Aus solchen ADC-Karten kann über die Diffusionskoeffizienten vor und nach der Erwärmung eine Aussage über die Temperaturänderung gemacht werden. Eine solche Methode benötigt jedoch erheblich längere Messzeit als eine Methode mit nur einem diffusionsgewichteten Bild, aus dem wegen der temperaturinduzierten Signaländerung die Temperatur berechnet wird. Die zeitaufwendige Bewegungsartefakte ADC-Methode birgt neue Fehlerquellen durch oder Temperaturschwankungen in sich.

Der theoretisch zu erwartende Signalabfall der SPLICE-HASTE Sequenzbilder konnte im Methodenvergleich mit Messwerten einer Wasser- und einer Ultraschallgelprobe mit guter Übereinstimmung vergleichend dargestellt und korreliert werden. Aufgrund der simulierten zu erwartenden Signaländerung ergibt sich die Möglichkeit, den Signalabfall bei entsprechender Erwärmung gewebeabhängig abzuschätzen.

Diffusionskoeffizienten wurden mit dieser Technik an Phantomen (Wasser, Aceton) und Probanden (Kopf) ohne Suszeptibilitätsartefakte bestimmt und stimmen mit der Literatur überein. In Gewebe mit kurzen T₂-Zeiten (< 80 ms) konnte aufgrund des schlechten S/R nicht mehr signifikant D(T) gemessen werden. Weiterhin ist in *Fettgewebe* der Diffusions-koeffizient unabhängig von der Temperatur [Gra99] und somit für Temperaturmessungen in Fettgewebe nicht verwendbar. Jedoch gelingen Messung der Diffusionskoeffizienten bei konstanter Temperatur in der Brust (im Brusttumor D = $1,63 \pm 0,22 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$) mit einer Echozeit von TE = 86 ms und einem maximalen b-Wert von 578 s/mm², der Fehler liegt bei 5,5 % [Par01].

Eine weitere Limitation der Temperaturbestimmung auf Basis der Diffusion ist die *Anisotropie* des Gewebes. In dieser Arbeit und auch von vielen Gruppen wird eine Isotropie vorausgesetzt [Won95]. Die Anisotropie [Pie96] des Mediums wird durch heterogene und dennoch geordnete Strukturen wie Membranen oder Makromoleküle hervorgerufen, welche

Diskussion

die Beweglichkeit der Moleküle von der Raumrichtung abhängig macht. In diesem Fall spricht man von eingeschränkter (bzw. beschränkter) Diffusion. Fleisch zeigt aufgrund seiner Faserstruktur eine ausgeprägte Richtungsabhängigkeit, die zu einer Änderung des Diffusions-koeffizienten von 25% führt [Mor92]. Aufgrund dieser Differenzierung kommt es zu starken Einschränkungen und Schwankungen für zwei senkrechte Raumrichtungen bei der Messung einer temperaturinduzierten Änderung des Diffusionskoeffizienten. Es müsste vor jeder MR-Messung für das entsprechende Gewebe eine richtungsabhängige Kalibrierung durchgeführt werden. Dies ist für die klinische Anwendung jedoch kaum möglich und stellt eine der wesentlichsten Einschränkungen dieser Methode dar.

Obwohl die Diffusionsmethode aufgrund der besseren Parameterauflösung von theoretischen $2,4\%/^{\circ}C$ sensitiver ist als T₁-Methode (1,5-2%/^{\circ}C), ist sie für klinische Anwendungen wegen der Geräteanforderungen, der großen b-Werte, den hohen Echozeiten und den damit verbundenen Signalverlusten nicht praktikabel und eher akademischer Natur. Deshalb wird auch in der internationalen Literatur kaum eine Anwendung aus dem Gebiet der Hyperthermie präsentiert.

5.1.3 Phasenmethode PRF

Die PRF-Methode basiert auf eine temperaturbedingte Änderung der lokalen *Protonenresonanzfrequenz (PRF)*. Mit steigender Temperatur ist eine höhere Elektronenabschirmung auf den ¹H- Kern wirksam, und somit wird ein niedrigeres lokales Magnetfeld mit geringerer Lamorfrequenz (Änderung -0,01ppm/°C [Pet98]) am Ort des Protons vorgefunden.

Ein Referenzbild aus dem komplexen Phasenbild wird zu einer Referenztemperatur T akquiriert. Während oder nach lokaler Temperaturerhöhung dT können die MR-Temperaturaufnahmen akquiriert werden. Das Phasensubtraktionsbild bzw. *Parameterbild* (der Parameter Phasenänderung) kann durch die gezielte Verrechnung der jeweiligen Kontrollphasenbilder mit dem Referenzphasenbild erzeugt werden. Wichtig für die Berechnung der Temperaturunterschiede ist die Kalibrierung für das Gewebe sowie die Wahl der Echozeit.

Die implementierte FLASH-Sequenz besitzt eine minimale *Schichtdicke* von 2 mm (T₁ und D jeweils 5 mm) und eignet sich daher besonders für dünne Schichten und kleine Objekte. Weitere Veränderungen der Sequenz betreffen die Bandbreite und die ausgeschaltete automatische Phasenkorrektur des Gerätes. Die Einflüsse der Echozeit auf die Verwendung des gesamten Dynamikbereiches und die Nutzung des Shims zur Beseitigung von Grundfeldinhomogenitäten wurde ebenfalls für diese Methode untersucht. Über die *Echozeitvariation* konnte im Phantom eine schwankende Anzahl von Phasenumbrüchen von 0 (Grauwert 0) auf 2π (Grauwert 4096) durch Feldschwankungen beobachtet werde. Diese Umbrüche waren mit der Erwärmung durch Ultraschall ebenfalls reproduzierbar. Phasenumbrüche können zu Fehlinterpretationen der erreichten Temperaturen führen. Deshalb sollte zur Vermeidung dieser Phasenumbrüche eine Optimierung der Sensitivität durchgeführt werden, in dem die zu erwartende Temperaturänderung mit der Echozeit verrechnet wird und die induzierte sichtbare Phasenänderung abgeschätzt wird.

Ein wesentlicher Vorteil der PRF-Methode ist der direkte linearen Zusammenhang zwischen Phasenänderung und Temperaturänderung aufgrund des linearen Zusammenhanges zwischen Temperaturänderung und der *Elekronenabschirmkonstanten* [Pet99]. Dazu kommt die weitestgehende Unabhängigkeit der Kalibrierung vom *Gewebetyp* [Pet98]. Dies konnte durch eigene Kalibrierungen bestätigt werden und die beobachtete Phasenänderung betrug bei einer Echozeit von 15 ms 3,40°/°C, dies entspricht 0,0099 ppm/°C und 0,227° Änderung pro ms Echozeit (0,227°/ms). Diese Phasenänderung wird auch von anderen Gruppen gemessen [Har97] [Mac96] [DeP94], Schwankungen jedoch sind ebenfalls zu beobachten. So kann bei Umrechnung der in der Literatur angegebenen Phasenänderungen in Abhängigkeit der Echozeit eine Variation von 0,21°/ms [Wlo99] bis 0,266°/ms [DeP94] für Muskelgewebe festgestellt werden.

Interessant ist auch die Abhängigkeit der Kalibrationskonstanten von der eingestellten Echozeit [Pet98]. Man beobachtet in Schweinegehirn ex-vivo für steigende Echozeiten TE = 10 ms, 20 ms und 30 ms betragsmäßig kleiner werdende Phasenänderungen von -0,0116 ppm, -0,011 ppm und -0,0108 ppm. Solche Messungen sind nicht im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt worden, der dadurch bedingte Fehler geht in die Abschätzung der Temperaturbestimmung ein. Desweiteren wird eine Abhängigkeit der Kalibrationskonstanten von der Orientierung der Hyperthermieeinheit und dessen Geometrie beobachtet. Die Werte schwanken von -0,0067 ppm bis -0,0146 ppm [Pet99], was zu Standardabweichung der Temperatur von 30 % führt. Von solchen Richtungsabhängigkeiten berichtet auch DePoorter [DeP95a]. Dies führt konsequenter Weise dazu, dass im Einzelfall, und völlig statistisch verteilt die Temperaturänderung stark unter- oder überschätzt werden kann. Ansonsten gilt die oben dargestellte gewebeunabhängige Kalibrierkonstante.

Mit Hilfe von Phasenbildern konnten zeitlich (<10s) und örtlich (<1mm) gut aufgelöste Temperaturmessungen in fast allen Geweben außer Fett- und Knochengewebe durchgeführt werden. Der optimale Kontrast und eine optimale *Temperatursensitivität* wird bei der PRF-Methode erreicht, wenn die Echozeit der Gradientenechosequenz in der Größenordnung der T₂*-Zeit liegt [Que00]. Für Muskelfleisch mit T₂*=30 ms oder Gehirngewebe mit T₂*=40 ms (jeweils 1,5 T) ergeben sich entsprechender Echozeiten [Mac96].

In *Fettgewebe* funktioniert die PRF-Methode nicht (vgl. Kap. 2.6 [DeP95b]). Die temperaturbedingte Änderungen des lokalen Magnetfeldes in Fett beruht nahezu vollständig auf nichtlineare Änderung der Suszeptibilitätskonstanten $\chi(T)$ und nicht, wie in allen anderen Gewebearten, auf lineare Änderung der Elektronenabschirmkonstanten $\sigma(T)$. Dieses gewebespezifische Phänomen wurde ausführlich im Kapitel Grundlagen 2.6 dargestellt.

5.2 Vergleich der Verfahren

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Messungen zum Vergleich der Temperaturmethoden an optimalen Phantomen wie Ultraschallgel und Wasser durchgeführt. Es wurden die Parameter $T_1(T)$ und D(T) in Abhängigkeit der Temperatur im Bereich 18-35°C bestimmt. Diese Proben sind aufgrund ihrer langen T₂-Zeiten (>100ms) sehr geeignet, da auch die temperaturbedingte Änderung des Diffusionskoeffizienten in diesen Proben signifikant bestimmt werden konnte (Kap.4.2). In der Literatur findet man von allen drei Methoden sehr wenige Vergleiche. In [Wlo99] wird ein Vergleich an einer 0,002 mol Gd-DTPA Lösung mit einer T₂-Zeit von 59 ms durchgeführt.

In unseren Messungen ergab die prozentuale Änderung des Parameters T₁ mit steigender Temperatur 1,98%/°C (Ultraschallgel) und 1,99%/°C für Wasser. Aus inverser Auftragung der Messdaten und Betrachtung des *95%igen Konfidenzintervalles* ($\pm 2\sigma$) konnte der Fehler für eine Temperaturbestimmung Δv aus den Änderungen der Relaxationszeiten T₁ bestimmt werden zu $\Delta v=2,1$ °C für Sonogel und $\Delta v=2,6$ °C für Wasser. Für die Änderung des Diffusionskoeffizienten ergab sich bei Messung mit der SPLICE-HASTE-Sequenz 2,22%/°C (Ultraschallgel) und 2,14%/°C für Wasser. Somit sind für beide Präparate die prozentualen temperaturinduzierten Änderungen von D größer als die der T₁-Änderung. Setzt man die Werte mit der Literatur in Beziehung, so waren 2-3% für die Diffusion [DeP94] und 0,8-2% Parameteränderung für die T₁-Methode [Wlo99] erwartet worden, was gut mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt [Rad00].

Die Temperaturgenauigkeit ∆v auf Basis der Kalibration von D ergibt sich zu ±1,5°C für Wasser und ±0,93°C für Sonogel. Die Phasenänderung in Sonogel ergibt den theoretischen Wert mit 0,010 ppm/°C [Pet98], was bei einer Echozeit von 15 ms einer Winkeländerung von 3,4° pro °C entspricht. Die Temperaturauflösung dieser Kalibrierung ergibt ±1,4°C für den ungünstigsten Fall der Kalibrierung. Als beste Temperaturauflösung der PRF-Methode wurde im optimalen Experiment mit $\Delta v = \pm 0.82$ °C erreicht. Betrachtet man die Verfahren hinsichtlich der Temperaturauflösung im Überblick, wird mit der PRF-Methode (±0,82°C) erreicht, gefolgt von der Diffusions- ($\pm 0.93^{\circ}$ C) und der T₁-Methode ($\pm 2.1^{\circ}$ C). Dennoch muss aufgrund der Kalibrierung und der erheblichen Vereinfachung bei der PRF-Methode durch eine gewebeunabhängige Kalibrierkonstanten die obere Grenze der Temperaturgenauigkeit für die Phasenmethode bei ±1,4°C angesetzt werden. Für alle Verfahren kommen die rauschbedingten Fehler aus den MR-Bildern hinzu. Diese liegen beispielsweise bei der PRF-Methode im Bereich von 0,1-0,5°C, je nach Objekt, Messzeit und Echozeiteinstellung. Mit der PRF-Methode konnten Erwärmungen im Weichteilgewebe eines Hundeoberschenkels exvivo detektiert werden und mit dT=6°C angegeben werden. Die T₁-Methode zeigte in dem Fall auf diese Temperaturunterschiede keine ausreichende Sensitivität.

Die *räumliche Auflösung* beträgt für die PRF-Sequenz 0,63 x 0,63 x 2 mm³ und für die T₁-Sequenz 1,25 x1,25 x 5 mm³. Die bessere räumliche Auflösung führt jedoch bei der PRF-Methode zu einer ca. 3-4 mal so großen Messzeit von minimal 9,7 s pro Bild. Selbst bei gleicher räumlicher Auflösung (gleiche Matrixgröße von 256 x 256) ist die PRF-Sequenz

5.2 Vergleich der Verfahren

(FLASH) um den Faktor 2-2,5 langsamer als die T₁-Sequenz (SRTF). Zeitserien konnten unabhängig der Methode mit allen drei Verfahren aufgenommen werden. Die minimale Zeitauflösung bei gleichem FOV betrug 1s (D), 2s (T₁) und 9,7s (PRF). Es besteht über die Reduzierung der Matrixzeilen die Möglichkeit, die Messzeit vor allem bei der PRF-FLASH Sequenz zu reduzieren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die theoretischen Temperaturabhängigkeiten der drei Parameter T₁, D und PRF (T₁=1,5-2%/°C, D=2-2,5%/°C, PRF=0,010ppm/°C) mit den Änderungen unserer Messungen im Rahmen der Fehler bestätigt werden konnten. Derzeit stellt die T₁-Methode das schnellste und gleichzeitig stabilste Verfahren zur Akquisition der Daten bei gutem S/R dar. Auch die Temperatursensitivität von ca. 1,5%/°C ist die geringste von allen. Die PRF-Methode bietet bei schlechterer Zeitauflösung eine verbesserte Bildqualität und die Phasenbilder zeigen eine höhere Sensitivität auf Temperaturänderungen. Die PRF-Methode ist in zukünftigen Anwendungen eine vielversprechende Basis für sensitives Temperaturmonitoring darstellen. Die wichtigen Eigenschaften der drei Methoden im Vergleich sind nochmals in der nachfolgenden Tabelle 5.1 als Empfehlung zusammengestellt.

Tab. 5.1:	Zusammenfassung	der	temperaturabhängigen	MR-Parameter	und	wichtiger
Eigenscha	aften aus dieser Arbei	t.				

	T ₁ -Methode	D-Methode	PRF-Methode
T - Sensitivität	1,5-2 % / °C	2-2,5 % / °C	-0,01 ppm / °C
Gewebeabhängigkeit	ja	ja	nein
Problem Suszeptibilität	0	+	-
Zeitauflösung	+	+	0
Gehirngewebe	+	+	+
Muskelgewebe	+	-	+
Fett-/Knochengewebe	+	-	-

(+) Sehr gut geeignet; (0) geeignet/möglich; (-) nicht geeignet

5.3 Therapiespezifische Effekte

Es gibt eine Anzahl von Effekten, die während der Therapie und abhängig vom Werkzeug des Erwärmungsverfahrens auftreten. Dazu zählt die Größe der *Erwärmungszone*, die abhängig vom Setup beim Ultraschall erzeugt wird. So wird im Experimentalsetup (breiter Fokus mit geringer Leistung) eine Erwärmungszone von 13 mm gemessen, während im Patientensetup (kleiner Fokus, laterale Ausdehnung 1,1 mm, axial 8,7 mm) 10 mm detektiert werden (beides mit der PRF-Methode). Aufgrund der Wärmeleitung im Gewebe ist diese Zone trotz des sehr kleinen Fokus 10 mal so groß wie der Fokus selbst. Diese Werte stimmen mit den Erwartungen und Messungen im Ultraschallabor vom Wasserphantom recht gut überein. Eine genaue Analyse ist jedoch aufgrund der Wärmeleitung und der gewebespezifischen Absorption schwierig und kann durch die Gleichung von Sapareto für Gewebeschädigungen abgeschätzt werden [Sap84, Gra99].

Die genaue Quantifizierung der *maximalen Fokustemperatur* ist durch die bessere Auflösung der PRF-Sequenz (Voxel von 0,67 x 0,67 x 2 mm³) am besten möglich. Es konnte ein Pixel für den kleinen Fokusbereich mit der Maximaltemperatur identifiziert werden. Die effektive Auflösung der SRTF-Sequenz ist geringer (1,25 mm) als die Fokusbreite des Patientensetups (1,1 mm) und stellt somit eine Verbreiterung des Fokusgebietes dar. Dies führt bei höheren Temperaturen zu einer systematischen Unterschätzung der Temperatur [Boh99]. Wir konnten die Auswirkung dieser Unterschätzung auch auf die Erwärmungszone erweitern, die systematisch mit der T₁-Methode als kleiner gemessen wird (PRF:10 mm, T₁:7-11 mm).

Auch die *Halbwertsbreite HWB* der Temperaturerhöhungszone wurde in diesem Zusammenhang bestimmt (PRF:10 mm, $T_1:6,3$ mm). In diesem Bereich um den Fokus ist die Temperatur auf die Hälfte des Maximalwertes gesunken. Auch für die HWB konnte zwischen der T_1 und PRF-Methode die oben dargestellte Unterschätzung für die T_1 -Methode festgestellt werden (PRF:6,3 mm, $T_1:3,5-5,5$ mm).

Das Experimentalsetup ist aufgrund seiner Anordnung des Wasserbeckens besonders anfällig für Bewegungsartefakte. Die im Wasserbad fixierten Proben gerieten aufgrund der Wasserbewegung und des Strahlungsdruckes (*Langevinsche Strahlungsdruck &* Quarzwind) in Bewegung und die detektierte Erwärmungszone im Präparat wird durch die Objektverschiebung unterschätzt.

Die *Stabilität der Phasenmethode* ist abhängig vom lokalen Magnetfeld und den vorhandenen Magnetfeldinhomogenitäten. Es konnte mit der PRF-Methode sowohl im Phantom über 4 Stunden ein geringfügiger Phasendrift von 1/500 des maximal zulässigen Phasendrifts von 0,1 ppm pro Stunde (nach Gerätespezifikation) detektiert werden. Dieser Drift hat aufgrund der Größenordnung keinen Einfluss auf die Temperaturbestimmung. B₀-Variationen der Größenordnung von 0,01 ppm ändern die Phase entsprechend einer Temperatur von 1°C Änderung, so dass laut Spezifikation ein *Frequenzdrift* von ca. 10°C /Stunde zulässig ist. Im Tierexperiment während Beschallung mit Ultraschall zeigte sich jedoch eine erheblich

5.4 Anwendungen der Hyperthermie

größere Phasenänderung von 0,014 ppm/Stunde, dies entspricht ca. 1/7 der maximalen Gerätespezifikation. Trotzdem ist dieser Wert weit unter dem Grenzwert und stellt eine gute Basis für PRF-Messungen dar. In der Literatur wird von Werten zwischen 0,01 ppm/Stunde (max. zulässig sind 0,1 ppm) [DeP94] bis zu 0,55 ppm/Stunde (1,5T GE-Scanner, Spezifikation von 1 ppm/Stunde) [Pet98] berichtet. Erst bei Phasenmessungen im Bereich von Minuten gewinnt der Frequenzdrift für die Temperaturdarstellung an Bedeutung, wie wir an einem Beispiel mit Ultraschall darstellen konnten (scheinbare Temperaturänderung von 1,2°C in 10 Minuten).

Für die Beurteilung des Therapieerfolges ist der Nachweis von *Gewebenekrosen* entscheidend. Diese Erfolgskontrolle konnten wir am Kaninchenoberschenkel in-vivo darstellen und den Vorteil der in-vivo Untersuchungen (Perfusion des Gewebes und somit dem Abtransport der Wärme, Anwendung von Kontrastmitteln) nutzen.

Die Erwärmung von Gewebe auf über 45°C führt zu makroskopischen und mikroskopischen *Veränderungen der Gewebestruktur*, die eine signifikante Änderung der MR-Parameter erzeugen und die Temperaturbestimmung mit den Methoden schwierig macht. Dieser Effekt bei niedrigen Temperaturen und der Effekt einer Veränderung des Gewebes hat Einfluss auf das Relaxationsverhalten des Gewebes und führt zu steigenden Ungenauigkeiten der Temperaturbestimmung. Solange dieses biophysikalische Problem der Änderung von Gewebeparametern (T₁, T₂, D) durch *Koagulationstemperaturen* nicht abgeschätzt werden kann, wird in den Behandlungen nur eine erreichte Grenztemperatur angegeben werden können. Die PRF-Methode ist die von dieser Gewebeveränderung unabhängigste Methode und zeigt bei Temperaturerhöhungen ein lineares Verhalten bis 70°C für verschiedene Gewebe [Lew94].

Die unter Umständen erreichten sehr hohen Temperaturen (vor allem bei der LITT) von über 130-150°C erzeugen *Karbonisierungen*, die eine Temperaturbestimmung vorerst unmöglich macht. Schon unterhalb dieser Grenze scheitert die Berechnung in kleinen Bereichen von wenigen Millimetern (2-5 mm) der Temperaturprofile. Diese Effekte konnten wir in Experimenten an Knochen von Hundoberschenkeln ex-vivo nachweisen.

5.4 Anwendungen der Hyperthermie

5.4.1 Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Durch die Entwicklung der MRT- gesteuerten *Laser- induzierten Thermotherapie* (LITT) soll ein minimal invasives alternatives Verfahren zur Operation oder zur Strahlentherapie entstehen. Die *Temperaturkontrolle* ist essentiell für diese Tumortherapien, bei der durch die lokale laserinduzierte Hyperthermie das Tumorgewebe für kurze Zeit auf 65-100°C erhitzt wird und damit nekrotisiert. Die LITT ermöglicht die lokal begrenzte Gewebeablation unter nichtinvasiver kernspintomographischer Kontrolle. Es kann sowohl der Punktionsprozess,

Diskussion

also die Einführung der Lasersonde in das Gewebe, als auch die Verlaufskontrolle der Therapie mit dem MR kontrolliert werden. Eine gleichzeitige Kontrolle der Temperaturentwicklung war mit der T_1 - und PRF-Methode in Gewebe möglich.

In der Arbeit wurden Experimente zur LITT mit verschiedenen Gewebearten wie Fleisch (exvivo) und Knochen (Hund [Rad01a] ex-vivo, Ratte [Rad02] ex-vivo) mit verschiedenen Lasersonden (*Bear-Fibre, Diffusor-Tip*) durchgeführt und mittels der Temperaturmethoden kontrolliert. Es zeigte sich mit der T₁- und PRF-Methode eine gute Übereinstimmung der Temperaturwerte mit den gleichzeitig durchgeführten faseroptischen Messungen (\pm 1-2°C). Bei höheren Temperaturänderungen werden die Fehler rauschbedingt in den MR-Bildern größer und bei Temperaturen über 45°C aufgrund von Strukturveränderungen im Gewebe zunehmend ungenauer und unzuverlässiger.

Die *Objektgröße* der Rattenoberschenkel spielt bei der Temperaturdarstellung eine untergeordnete Rolle, denn es konnte mit einer kleinen Oberflächenspule im Rattengewebe ein sehr gutes S/R Verhältnis (T₁:22,6 & PRF:16,4 für Fett) erreicht werden. Dadurch bedingt war eine Darstellung der Erwärmungszone möglich. Die PRF-Methode zeigt allerdings abweichende Ergebnisse (Unterschätzung der Temperatur um 50%) aufgrund der diskutierten Problematik im Fettgewebe. Trotzdem war eine Fokusdarstellung möglich, was auf eine Zustandsänderung des Fettgewebes im ex-vivo Zustand zurückzuführen sein könnte.

Die LITT wird derzeit für einige wenige *Tumorarten* in unterschiedlichen Organen genutzt. Unter MRT-Kontrolle wurden Behandlungen von Lebertumoren und Metastasen [Vog00, Eic01] und Hirntumoren [Kah98] durchgeführt. Unser Ziel ist die langfristige Behandlung von Knochentumoren wie das Osteoid Osteom (OO) (vgl. Anhang D) [Gan97]. Bislang wurden nur Koagulationsexperimente unter CT-Kontrolle durchgeführt [Gan98]. Mit CT-Bildern ist methodisch und systembedingt kein Temperaturmonitoring möglich.

Aufgrund dieser neuen Potentiale für das Temperaturmonitoring mit dem MR wurden Pilotexperimente an präparierten *Knochen ex-vivo* (Rattenoberschenkel und Hundeoberschenkel) mit verschiedenen Lasersonden durchgeführt.

Die Bestimmung der Temperatur im Knochen bei Koagulationstemperaturen stellt erhebliche Anforderungen an die Ortsauflösung der MR-Bilder, an die Nachverarbeitung und an Kalibrationen. Es war nur mit der T₁-Methode möglich, die erzeugten Temperaturunterschiede im Knochengewebe (fetthaltiges Knochenmark) zu detektieren. Die Diffusionsmethode zeigte keine Effekte und die PRF-Methode stark abweichende Effekte (Übereinstimmung mit der Theorie Kapitel 2). Auch in der Literatur wird im Zusammenhang mit Fett die T1-Methode favorisiert und es wird an der Harvard University eine Temperaturauflösung von ±0,97 °C erreicht [Hyn00], während bei uns von durchschnittlich ±2°C ausgegangen werden kann.

Der Fokus konnte bislang gut durch die Entstehung *hypointenser Gebiete* auf T₁-gewichteten Aufnahmen lokalisiert werden, welche sich bei Temperaturen unterhalb 60°C zurückbilden und keine Gewebeschädigung nachweisbar ist. Eine Gewebeschädigung und Nekrotisierung im Knochengewebe konnte erzeugt und detektiert werden. Wird der Laser in der MR-Kabine betrieben, so zeigen sich *Artefakte*, die zu einer Verminderung des S/R führen und das Temperaturmonitoring erheblich beeinflussen. Deshalb wurde für alle Versuche mit der Verwendung von 12 m langen Laserfasern den Diodenlaser im Nachbarraum betrieben, was zu einer deutlichen Reduzierung der Artefakte führte.

5.4.2 Hochenergetischer Ultraschall (HIFU)

Die von uns durchgeführten Gewebeversuche ex-vivo und Tierversuche in-vivo am Kaninchen im Patientensetup sowie die Anwendung an den ersten Patienten haben gezeigt, dass die Planung und Durchführung der Temperaturüberwachung mit Hilfe der MRT möglich ist. Der Fokus konnte bislang gut durch die Entstehung hypointenser Gebiete lokalisiert werden, welche sich bei Temperaturen unterhalb von 60°C zurückbilden und keine nachweisbare Gewebeschädigung hinterlässt.

Problematisch ist die *Temperaturüberwachung* mit faseroptischer Messung (Luxtron 3100, Glasfasertechnik, Anhang B), da eine Einkoppelung von Ultraschall in den Faserkopf die Messung stark verfälscht und das Gerät beschädigen kann. Deshalb konnten keine faseroptischen Messungen während HIFU durchgeführt werden.

Durch den Einsatz eines *neuartigen Schallwandlers* (Experimentalsetup) mit einer größeren Fokusbreite konnte die MR-Temperaturüberwachung erweitert werden. Es wäre mit einem solchen Wandler langfristig möglich, eine größere Region (nicht 2-5 mm sondern cm) zu erwärmen, jedoch mit geringerer Leistung und damit geringeren Temperaturen. Einsatzgebiet wäre dann eine Langzeithyperthermie mit Ultraschall (Temperaturen um 42-43°C) zur Sensibilisierung des Gewebes. Weiterhin konnten Vorpulse geringer Leistung (3W akustische Leistung) appliziert werden, die nur geringe Temperaturänderungen (~3-8°C) erzeugen. Die PRF-Methode bietet hier die besten und empfindlichsten Messergebnisse und es war möglich, Phasenänderungen zu detektieren, während mit der SRTF-Sequenz die induzierten Temperaturerhöhungen nicht sichtbar gemacht werden konnten.

Langfristiges Ziel der Arbeitsgruppe "Minimalinvasive Tumortherapieverfahren" im DKFZ Heidelberg ist die Behandlung der weiblichen Brust [Sim01]. Hierbei steht die nichtinvasive und brusterhaltende Beschallung durch die Haut und somit Therapie von bösartigen Tumoren Sowohl für die Kontrolle der Therapie als auch Vordergrund. die im für Temperaturdarstellung ist das MR ein wichtiges Hilfsmittel geworden und konnte sich in dieser Arbeit etablieren. Zur komplexen Behandlung und für den Therapieerfolg ist eine schnelle Bildgebung, eine zuverlässige Ultraschallanlage, ein zuverlässiges Temperaturmonitoring und die komfortable Bauchlagerung der Patientin über mehrere Stunden (~2h) notwendig.

Während dieser Arbeit konnte erstmalig an einer Patientin in Deutschland die Thermotherapie mit HIFU an einem Brusttumor erfolgreich angewendet werden, wobei für die gleichzeitige nichtinvasive Kontrolle der Temperatur die robuste T_1 -Methode verwendet wurde. Die Ergebnisse der Pilotexperimente sind vielversprechend und könnten in Zukunft eine wichtige Rolle für das Temperaturmonitoring am Patienten darstellen.

Kapitel 6 Zusammenfassung & Ausblick

Ziel der Thermotherapie ist die Zerstörung von pathologischen Tumorgewebe durch Koagulation. Dazu soll das Gewebe möglichst nicht invasiv und ortsgenau innerhalb weniger Sekunden erwärmt werden, wobei Maximaltemperaturen von über 60°C innerhalb eines kleinen lokalen Bereiches erreicht werden. Die lokale Hyperthermie wird z. B. mit Hilfe von hochenergetischen fokussierten Ultraschall (HIFU) oder laserinduzierter Thermotherapie (LITT) durchgeführt

Ziel dieser Arbeit war es, diese Hyperthermieverfahren mit verschiedenen Methoden der Magnetresonanz-Tomographie (MRT) zu überwachen, um die Präparation des Gewebeareals sowie die temperaturbedingten Nekrosen zu kontrollieren. Dabei wurde ein Vergleich von drei implementierten Temperaturmessverfahren (T₁, D und PRF) durchgeführt. Diese Methoden basieren bei einer Erhöhung der Temperatur auf Zunahme der T₁-Relaxationszeit, Erhöhung der Diffusionskoeffizienten D und Verringerung der lokalen Protonenresonanz-frequenz PRF. Mit Hilfe von neuentwickelten und optimierten Sequenzen konnten Verfahren implementiert werden, die innerhalb von 1-10 s pro Schicht und der Temperaturberechnung innerhalb 2 s nahezu in Echtzeit die Temperatur darstellen.

Für die T₁-Methode wird eine SRTF-Sequenz mit 2 s Messzeit und 5 mm Dicke pro Schicht verwendet. Um auch mit der Diffusionsmethode schnelle artefaktfreie Bilder erzeugen zu können, wurden Single-shot-Techniken wie eine Doppelecho SPLICE-HASTE und eine Single-Echo-RARE-Technik in Kombination mit verschiedenen Diffusionsgradienten implementiert. Es sind Bilder innerhalb einer Sekunde mit 5 mm Schichtdicke möglich. Bei der HASTE-Technik ist aufgrund der langen Echozeit von TE = 116 ms mit gleichzeitig starker Diffusionswichtung (b=1000s/mm²) in Geweben mit kurzer T₂-Zeit (Fleisch und Fett) keine signifikante Messung wegen des geringen Signal-Rauschverhältnisses (S/R<3 bei b=0) möglich. Eine Lösungsmöglichkeit bietet die RARE-Technik mit geringerer Diffusionswichtung. Die Echozeit konnte auf TE = 66 ms reduziert werden, was bei Probandenmessungen zu einer Erhöhung des S/R von 22 (HASTE) auf 31 (RARE) bei b=0s/mm² in der grauen Hirnsubstanz führte. Dennoch reicht die Bildqualität, die Echozeit und die erreichbare Diffusionssensitivität nicht aus, um aussagekräftige und signifikante Temperaturdarstellungen zu erzeugen. Für die PRF-Methode wurde eine leicht modifizierte und angepasste FLASH-Sequenz verwendet, die bei einer minimalen Echozeit von TE = 15 ms und einer Schichtdicke
von 2 mm ein Bild in 9,7 s akquiriert. Die beste räumliche Auflösung in Bezug auf die Schichtdicke erreicht die PRF-Sequenz mit jeweils 2 mm, gefolgt von T_1 und D mit 5 mm. Bei gleicher räumlicher Auflösung ist aufgrund der Echozeit die T_1 -SRTF-Sequenz 2-2,5 mal schneller als die PRF-FLASH-Sequenz.

Für die unterschiedlichen Verfahren ist eine gewebeabhängige Kalibrierung notwendig. Ein Vergleich der Verfahren am idealen Phantom wurde durchgeführt. Es konnte abhängig von den Fehlern für die Bestimmung der Parameter in Ultraschallgel eine prozentuale Änderung der Diffusionskonstanten von 2,22 %/°C, für die T₁-Relaxationszeit 1,98 %/°C und die PRF-Methode -0,0101 ppm/°C gemessen werden. Diese Werte sind in Übereinstimmung mit der Literatur und zeigen für die PRF-Methode die höchste Empfindlichkeit, gefolgt von der Diffusions- und der T₁-Methode. Aus der inversen Darstellung der Datensätze über den gesamten Kalibrierungsbereich wird die Temperaturgenauigkeit ermittelt (T₁:2,1°C; D:0,93°C; PRF:1,4°C). In Fett ändert sich der Diffusionskoeffizient D mit der Temperatur nicht. Die Änderung der Protonenresonanzfrequenz PRF beruht in Fettgewebe vollständig auf nichtlinearer Änderung der Suszeptibilitätskonstanten. Diese beiden Verfahren sind nahezu unbrauchbar für die Temperaturmessung in Fettgewebe und nur dann eingeschränkt einsetzbar, wenn anderes Gewebe oder Wasser im Fett eingelagert sind. Diese Effekte und dadurch bedingte Ungenauigkeiten bei der Temperaturbestimmung wurden während der LITT am Rattenunterschenkel ex-vivo gezeigt. Nur die robuste T₁-Methode ist in der Lage, nahezu alle Foki (>95%) der Ultraschallapplikationen im Fett nachzuweisen.

Mit den zwei Methoden T₁ und PRF wurden während simultaner Laserbestrahlung und Beschallung mit HIFU Messungen an Tieren ex-vivo (Hund, Ratte, Schweinefleisch, Schweinegehirn) und in-vivo (Kaninchen) durchgeführt. Es konnten gute Übereinstimmungen der MR-Temperaturmessungen mit faseroptischen Messungen erreicht werden und der Nachweis von Koagulationstemperaturen (>60°C) mit beiden Methoden gelang. Die Anwesenheit der Applikatoren stellt keine wesentliche Beeinträchtigung auf die Bildqualität dar. Unterschiedliche therapiespezifische Effekte wie die Erzeugung von Erwärmungszonen, die Bestimmung der Halbwertsbreite in Abhängigkeit des verwendeten HIFU-Aufbaues und der Temperaturmethode wurden erstmalig im Experiment erfolgreich bestimmt. Die unterschiedlichen Laserapplikationen konnten mit dem MRT kontrolliert werden und die Erwärmungszonen der unterschiedlichen Sondenspitzen (Bear-Fibre, Diffusor-Tip) wurde visualisiert und ausgemessen. Eine irreversible temperaturbedingte Gewebeveränderung, wie es die Nekrotisierung und Karbonisierung darstellt, stören die Temperaturmessung signifikant und verhindern dessen Messung. Es sind weitere Untersuchungen zu Parameteränderungen oberhalb der Koagulationstemperatur geplant, denn derzeit kann in diesen Temperaturbereichen aufgrund von Strukturveränderungen im Gewebe keine Aussage über die erreichten Temperaturen getroffen werden.

Zusammenfassend ist die PRF-Methode gewebeunabhängig, funktioniert aber nicht in Fett. Auch die Diffusionskoeffizienten von Fettgewebe sind temperaturunabhängig. Die Diffusionsmethode ist in Gewebearten mit kurzen T_2 -Zeiten begrenzt durch ihre hohe Bewegungsanfälligkeit, der verlängerten Echozeit bei stärkerer Diffusionswichtung und der Kapitel 6

Zusammenfassung & Ausblick

Anisotropie des Gewebes. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit kann die T₁- und PRF-Methode für ein Temperaturmonitoring bei Thermotherapien am Menschen empfohlen werden. Die T₁-Methode ist die einzige der untersuchten Methoden, die in Fettgewebe funktioniert und stellt für alle Gewebe die robusteste Methode dar. Die PRF-Methode stellt in Hinblick auf Temperatursensitivität zukünftig die vielversprechenste Methode dar, setzt jedoch ein stabiles Magnetfeld voraus. Erstmalig wurde in Deutschland die Thermotherapie mit HIFU an einer Patientin mit einem Brusttumor durchgeführt. Für die nichtinvasive Kontrolle der Temperatur in Fettgewebe fand aufgrund der guten reproduzierbaren Ergebnisse die robuste T₁-Methode erfolgreich Anwendung und könnte zukünftig eine wichtige Rolle für das Temperatur-monitoring darstellen. Langfristig wäre im MR mit der T₁- und speziell mit der PRF-Methode die Kontrolle einer Hyperthermie im Niedrigtemperaturbereich (~42°C) möglich, um das Gewebe für eine anschließende Strahlentherapie oder Chemotherapie sensitiver und somit die Krebstherapie erfolgreicher zu machen.

Anhang A

Technische Daten des Magnetom VISON PLUS

Hersteller: Siemens AG, Medizinische Technik, Erlangen

Magnet:

- Nominelle Feldstärke 1,4938T AS (active shielded)
- Homogenität: 5 ppm für eine Kugel mit 50 cm Durchmesser;
- Feldstabilität: <0.1 ppm pro Stunde;
- Kryo-System: flüssiges Helium (4.2 K) in einem geschlossenen Kreislauf;
- Gewicht: 5.58 Tonnen;
- Bohrung: Länge 229 cm. Durchmesser 100cm;
- Effektiver Durchmesser 55 cm (Verringerung des Durchmessers aufgrund von Shim-Einschub, Gradientensystem und Körperresonator);
- Shim-System: passiv (Metallplatten) und aktiv (12 einzeln ansteuerbare Shimkanäle).

Gradientensystem:

- Gradientenspulen in *x*-, *y* und *z* Richtung;
- Schaltzeit: 25 µs pro mT/m;
- Maximale Gradientenfeldstärke: 25 mT/m±2%;
- Auflösung: 16 bit;
- Spulentyp: AS (active shielded) Spule;
- Linearität: RMS Definition innerhalb 45cm-Kugel, 1% für x,y; 0,7% für z;

EPI-Gradientenbooster:

• Minimale Gradientenanstiegszeit: 260 µs auf 25 mT/m für sinusförmige Rampen

Hochfrequenzsystem:

- Frequenz 63.6 MHz;
- Sender
- Auflösung: 12 bit (2x);
- Spitzenleistung (nominell): 15 kW;
- Tastverhältnis: Gating < 30%; HF 4% bei max. Leistung
- Empfänger:
- Verstärkung: 25-110 dB
- Rauschzahl: <0.7 dB
- Dynamik: >90 dB;

Datenaufnahmesystem:

- Auflösung: 16 bit (2x);
- Taktrate: 1 µs;

Bildrechner:

- Parallel processing, 8 RISC-Prozessoren, 64 bit, superscalar (Grundausbau MRC)
- Speicher (RAM): 288 MB, optionell erweiterbar;
- Bildrekonstruktion: <0.1 s;

Steuerrechner:

- SUN SPARC Technologie
- 32 Bit Architektur, multiprozessorfähig;
- Speicher (RAM) 64 MB;

Systemsteuerung:

- Multiprozessorsystem 32 bit;
- Speicher (RAM) 8 MB;

Sonderspulen:

zirkular polarisierte Kopfspule

- zirkular polarisierte Sende- und Empfangsspule
- Abildungsbereich 260 mm x 260 mm x 280 mm (x*y*z)

Anhang B

Das faseroptische Thermometer Luxtron 3100

Die Temperaturmessung in einem Kernspintomographen stellt aufgrund des hohen Magnetfeldes (>0,2 Tesla, Erdmagnetfeld 0,2 mT) ein grundsätzliches Problem dar. Alle Geräte, die sich in unmittelbarer Nähe des Messobjektes und des Tomographen befinden, dürfen nicht metallisch sein. Desweiteren dürfen die starken variablen Gradientenfelder des Tomographen die Temperaturmessung nicht stören. Energieauskopplungen aus dem Hochfrequenzfeld sind ebenfalls unerwünscht. Wie aus der Arbeit bekannt ist, wird die Kalibrierung der MR-Temperaturmessverfahren durch die Referenz-Temperaturmessung eines Thermometers bestimmt. Eine Temperaturmessung ist durch ein zusätzliches Gerät mit einer Auflösung von 0,1-0,2°C und einem gewebetypischen aktiven Bereich von 20°C bis 150°C wünschenswert.

Aufgrund dieser Anforderungen wird in dieser Arbeit das faseroptische Temperaturmessgerät Luxtron® 3100 der Firma Polytec [Kosten ca. 16.000 €] verwendet. Es handelt sich um ein faseroptisches Mehrkanal-Thermometer mit 4 parallelen, 8 m langen und 0,1 mm dicken Glasfaserkanälen. Jeder Kanal ist unabhängig und besitzt eine eigene Anregungsoptik. In der ca. 1,5 mm dicken Sensorspitze, die sehr vorsichtig in die Probe geführt werden muss, befindet sich Mangan-aktiviertes Magnesium-Flourogermanat, welches mit einer Xe-Lampe angeregt wird. Das Fluoreszenzsignal klingt exponentiell mit einer temperaturabhängigen Zeitkonstante τ (5,5 ms bis 0,5 ms) linear ab, entsprechend dem aktiven Temperaturbereich von -200°C bis 450°C. Der Meßparameter τ ist unabhängig von optischen Störeffekten, das Material ist chemisch stabil und sterilisierbar. Die schlechte Wärmeleitfähigkeit beeinflußt die Hyperthermie des Gewebes praktisch nicht. Desweiteren wird durch die Entfernung vom Tomographen zum Messgerät und durch das Luxtron 3100 die MR-Messung nicht gestört.

Tab.	B1:	Technische	Spezifikationen	des	faseroptischen	Mehrkanal
Thermometers Luxtron® 3100						

Funktion	Spezifikation
Messbereich	0°C bis + 120°C
Messgenauigkeit	 ±0,1°C am Kalibrationspunkt ±0,5°C im Bereich ΔT=50°C ±1,0°C im Bereich ΔT=100°C ±2,0°C ohne Kalibrierung
Reproduzierbarkeit	<8 Messungen pro Ausgabe: ±0,1°C >8 Messungen pro Ausgabe: <0,1°C
Stabilität	±0,3°C über 4 Stunden bei Schwankungen der Umgebungstemperatur <10°C
Auflösung	0,1°C auf Displayanzeige 0,01°C an der Schnittstelle 0,0244°C am Analogausgang
Datenausgabe	LED-Display RS323-Schnittstelle IEEE-Schnittstelle Interner Datenspeicher von 6000 Werten
Aufwärmzeit	15 min nach Einschalten 30 s mit Beginn der Messung

Anhang C

Der Medizinlaser Dornier Medilas D fibertom

Der Medizinlaser ist ein anwendungsoptimiertes Dioden-Lasersystem. Die Dauerstichleistung am Gewebe beträgt bis zu 50 Watt. Durch verschiedene Betriebsmodi und applikationsgerechte Lichtleitersyteme ist der Medilas D fibertom für optimierte Kontakt- und kontaktfreie Laseranwendung mit folgenden Applikationen geeignet:

- kontaktfreies Koagulieren und Vaporisieren
- interstitielle Koagulation mit verschiedenen Bestrahlungsprogrammen
- Karbonisierungserkennung (LPS)
- Optimiertes Kontaktschneiden oder Kontaktvaporisieren

In allen chirurgischen Fachdisziplinen kann der Laser eingesetzt werden. Mit Hilfe entsprechenden Zubehöres und diagnostischen Systemen ist der Einsatz bei chirurgischen, mikrochirurgischen, endoskopischen und interventionellen Operationstechniken möglich. Der Medilas D ist eine Lasereinrichtung der Laserschutzklasse IV nach IEC 825. Für den Betrieb gelten umfangreiche Einweisungen, Schulungen und Sicherheitsmaßnahmen. Weiterhin handelt es sich um ein aktives Medizinprodukt der Klasse II b nach der Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte und kommt daher am Patienten zur Anwendung.

Das Gerät verfügt über eine Vielzahl von nützlichen Funktionen wie Warntönen, verschiedene Applikationsprogrammen, Timingprogramme, Leistungen, Pulsformen, Pulsanzahl, Pulspausen und Pulsdauern, ITT-Modus (Interstitielle Thermo-Therapie mit speziellen ITT-Lichtleitern) und LPS (Lightguide Protection System) zum Schutz der Lichtleiterspitze. Der eingebaute Pilotlaser simuliert den unsichtbaren Therapielaser durch sichtbares Licht.

Tab. C1: Technische Daten des Medizinlasers Medilas D fibertom der Firma Dornier Medizin Laser GmbH in Germering, der in dieser Arbeit für alle LITT Experimente verwendet wurde.

Parameter	Daten
Wellenlänge	940 nm
Laserleistung:	
Dauerstrichleistung	1 W - 50 W
ITT-Modus	1 W - 20 W
Pulsdauer:	
Standard-Modus	0,01 s bis 10 s und cw-Betrieb
ITT-Modus	10 s - 10 min
Pulspause	0,1 s - 10 s
Pilotlaser:	
Wellenlänge	645 nm
Leistung	0-1 mW
Leistungsaufnahme	1,3 kVA max.
Maximale Werte	Pulse: 65535
	Energie: 4200 kJ
Einschaltdauer:	
Dauerstrich 1-40 W	100 % sofort
Dauerstrich 41-50 W	50%, 10 min
Impulsbetrieb 0,2 J – 6 J	100 % sofort
Impulsbetrieb > 6J	50 %, 30 min
Lichtleiterlänge für Übertragung	3,5 und 12 m
Gewicht	25 kg

Anhang D

Medizinische Anwendungen der LITT

Der Knochentumor Osteoid Osteom (OO) ist in seinem Wesen, unabhängig von seinem komplett gutartigen Charakter und der für die Lasertherapie optimalen Größe (≤ 2 cm), für den Patienten aufgrund der ausgeprägten Schmerzsymptomatik von besonderem Interesse und stellt deshalb ein therapeutisches Einsatzgebiet der LITT dar.



Abb. D1: Osteoid Osteom Bilder im Röhrenknochen A) Röntgenbild der medialen Tibialis (Schienbein) B) T_1 -gew. MR-Transversalschnitt des Unterschenkels (tibia) eines 22 jährigen Mannes nach Kontrastmittelgabe. Der Nidus (=Kern) erscheint hier als hyperintenser Bereich (Pfeil) im Gebiet der signalarmen hypointensen Cortikales.

70% aller Patienten mit OO sind männlich, 30% weiblich. 70% sind jünger als 20 Jahre und mehr als 80% der OO befinden sich in langen Knochen. Der Hauptanteil betroffener Knochen fällt auf den Oberschenkelknochen (Femur) mit 34%, gefolgt von dem Schienbein (Tibia) mit 23%, dem Oberarmknochen (Humerus) mit 6% und dem Sprungbein (Talus) mit 5%.

Im Zentrum der Läsion enthält das OO einen kleinen, runden oder ovalen Nidus aus hoch vaskularisiertem Gewebe, welches von Nervenfasern durchzogen ist. Dieser Nidus ist von weicher Konsistenz und aufgrund der starken Perfusion blutrot. Histologisch besteht das OO aus unreifem Knochen (Osteoid), einzelnen Trabekeln und sinusoiden Blutgefäßen. Die den Nidus umgebende Radsklerose ist eine Reaktion des Knochens auf den Tumor.

Die starke Schmerzhaftigkeit des OO wird auf die Druckerhöhung im Nidus mit Reizung der afferenten Nerven und Erhöhung der Prostaglandinsynthese zurückgeführt. Aufgrund der schlechten Darstellung des Tumors im Röntgenbild erfolgt die Diagnosestellung häufig erheblich verzögert. Als Komplikationen des Tumors sind Arthrosen der befallenen Gelenke als auch Wachstumsstörungen des betroffenen Knochens beschrieben worden [Ber00]. Durch Schnittbildverfahren ist jedoch aufgrund der charakteristischen Morphologie eine Diagnosestellung ohne Biopsie in der Regel möglich, so dass bei Tumornachweis direkt behandelt werden darf. Die geringe Ausdehnung (2 cm) und gute Darstellbarkeit des OO im MRT sind ideale Voraussetzungen für die Anwendung der LITT [Dae98, Gan97, Gan98].



Abb. D2: Knochenmetastase A) T₁ gew. MR-Sagitalschnittbild der Hals- (7 Wirbel) und Brustwirbelsäule (5 Wirbel), Metastase am fünften Brustwirbel einer 51 jährigen Patientin mit lokaler Raumforderung in den Wirbelkanal (Myelon+Liquor) B) T₁ gew. MR-Transversalschnitt des betroffenen Areals der Wirbelsäule. 1) Schnitt durch die Bandscheibe, 2) Tumorgebiet, 3) Nervenkanal mit Dornfortsatz und Myelonkompression, 4) Aorta (A.abdominalis), 5) Hohlvene (V. cava inferior).

Ein weiteres mögliches Behandlungsfeld der LITT liegt bei den Knochenmetastasen. Eine lokalisierte Metastase z.B. im Brustwirbelkörper am Spinalkanal der Wirbelsäule (vgl. Abb.

Anhang D

D2) kann starke Schmerzen verursachen und bei weiterem Wachstum für eine Querschnittslähmung verantwortlich sein.

In dem dargestellten Fall hatte die Metastase, ausgehend vom Primärtumor in der Lunge, den Wirbelkörper zwischen den Bandscheiben schon zerstört und sich eine kritische Raumforderung (Myelonkompression) Richtung Rückenmark und Wirbelkanal mit dem dort enthaltenen Liquor (Rückenmarksflüssigkeit) ergeben. Mithilfe der LITT könnte durch einen kleinen operativ erzeugten Kanal eine Lasersonde in das Metastasengewebe eingeführt werden. Diese einer Biopsie ähnlichen Methode wird optimalerweise unter Röntgen- bzw. MR-Bildkontrolle durchgeführt, um punktgenau ins Ziel zu gelangen und nicht hochempfindliches Nervengewebe zu treffen und zu verletzen. Dann könnte nach Einführung der Lasersonde die Koagulation und Zerstörung unter maximaler Schonung der gesunden und empfindlichen Umgebung beginnen. Derzeit ist dies aber aufgrund der Probleme wie Therapie- und Temperaturüberwachung und weiterer in der Arbeit dargestellter Sachverhalte nicht durchführbar.

STICHWORTVERZEICHNIS

Α

Abschirmkonstante 35 ADC-Karten 66 Aktivierungsenergie 31 Akustische Leistung 112 Artefakte 84

В

Bare-Fibre 55 Blochgleichungen 8 Boltzmann-Statistik 6 Brown^{*}sche Molekularbewegung 25 Brusttumor 119 b-Wert 30

С

Chemische Verschiebung 33 CSF 68 Curie'sche Gesetz 21

D

Diffusionsgradienten 30 Diffusionsgradienteschema 43 Diffusionskoeffizienten 25 Diffusionsterme 27 Diffusor-Tip 55 Diodenlaser 54 Dipol-Dipol-WW 21 Dynamikbereich 98

Ε

Echozeit TE 16 Elektronenabschirmkonstante 35 Entropieeffekt 10 EPI-Verfahren 18 Erwärmungszone EZ 106

F

Faseroptisches Thermometer 140 Feldinstabilität 99 Fettgewebe und PRF 37 FID free induction decay 11 FLASH-Sequenz 16 Flipwinkel 7 Fokusgröße 58 Fouriertransformation 15 Frequenzkodierung 14

G

Gradienten-Echos 16 Gradientenfeld 12 Grundfeldinhomogenitäten 73 gyromagnetische Verhältnis 5

Η

Halbwertsbreite HWB 105 Half-Fourier-Technik 18 HASTE-Sequenz 18 HIFU 55 HIFU-Experimentalsetup 59 HIFU-Patientensetup 58 HIFU-Prinzip 56 Hochtemperaturhyperthermie 3 Hologramm 15 Hundeoberschenkel 94

I

Intensitätsprofil HIFU 56 ITT-Modus 142

Κ

Kalibrationsergebnisse 82 Kaninchenoberschenkel 96 Karbonisierung 113 Kernspin 5 Kleinwinkelanregung 16 Kleinwinkelnäherung 13 Knochen und Fett 118 Knochenmetastase 145 Konfidenzintervall 79 Koordinatentransformation 7 Korrelationszeit 22 k-Raum 15

L

Lamorfrequenz 6 Langevinsche Schalldruck 111 Langzeitstabilität 74 Laserapplikationen 101 Liquorraum 66 LITT 53 longitudinale Relaxation 9 LPS 142 LPS Lightguide Protektion System 55 Luxtron 3100 140

Μ

Magnetfeldinhomogenitäten 10 Magnetom Vision Plus 138 Mammakarzinom 119 Marquardt-Fit 41 Medilas D fibertom 142 Methodenvergleich 75, 90 mittlere quadratische Verschiebung 26 Multi-Fibre 55

Ν

N/2-Geister 18 Narkose 96 Nekrose 115 Nekrosetemperatur 53 Netto-Magnetisierung 6 Newton-Raphson-Algorithmus 41 Nichtselektive Anregung 14 Niedrigtemperaturhyperthermie 3 Nobelpreis 3

Ö

Ödembildung 115 Osteoid Osteom 144

Ρ

Parameterbild 51, 127 Parameterbilder 51 parts per million ppm 33 Patientin 119 Phasenänderung 49 Phasendifferenzbild 49 Phasenkodierung 14 Phasenkorrektur 50 Phasenshift 99 Phasenumbruch 97 Präzessionskegel 7 Protonenresonanzfrequenz (PRF) 33

Q

Quarzwind 111

R

RARE-Sequenz 46 RARE-Technik 19 Rattenunterschenkel 94 Relaxationsterme 8 Rotationsmodell 24

S

Schallgeschwindigkeit 55 Schallpegel 60 Schallwandlerleistung 112 Schichtselektion 14 Selbstdiffusion 25 Shim 72 Signalvernichtungsfaktor 30 sinc-Funktion 13 SNR bzw. S/R 52 Spinecho SE 16 Spin-Gitter-Relaxation 9 Spin-Gitter-Wechselwirkung 8 Spin-Spin-Wechselwirkung 8, 10 SPLICE-Technik 44 Spoiler 17 SRTF-Sequenz 40 Stejskal & Tanner 42 Stern-Gerlach-Versuch 3 Stimulierte Echos 44 Stokes-Einstein-Beziehung 31 Suszeptibilitätskonstante 37

Т

Temperaturmonitoring 54 Temperatursensitivität D 32 Titan-Bohrsystem 117 totale Abschirmkonstante 34 Translationsmodell 24

W

Weichteilkontrast 8 Wirkungsgrad 112

Ζ

Zeeman-Aufspaltung 5 Zeitserie 91 Zone -3dB 57

Literaturverzeichnis

[Abr61]	Abragam A.: <i>Principles of Nuclear Magnetism</i> Oxford University Press, London, New York (1961)
[Atk00]	Atkinson D.; Porter D.A.; Hill D.L.; Calamante F.; Connelly A.: Sampling and Reconstruction Effects due to Motion in Diffusion-Weighted Interleaved Echo Planar Imaging Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 44 , 101-109 (2000)
[Bea93]	Beaulieu C.F.; Zhou X.; Cofer G.; Johnson G.A.: Diffusion-Weighted MR Microscopy with Fast Spin-Echo Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 30 , 201-206 (1993)
[Ber00]	Bernd L.; Ewerbeck V.: Die operative Therapie von malignen Knochentumoren Onkologe 6 , 730-737 (2000)
[Blo46]	Bloch F.: <i>Nuclear Induction</i> Phys. Rev., Vol. 70 , 460-474 (1946)
[Boh99]	Bohris C. Temperaturmessung mit der Magnet-Resonanz-Tomographie zur Überwachung von medizinischen Thermotherapien mit Laser oder Ultraschall. Dissertationsschrift, Universität Heidelberg (1999)
[Car54]	Carr H.Y.; Purcell E.M.: Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments Physical Review, Vol. 94 , 630-638 (1954)
[Che92]	Cheng K.H.; Hernandez M.: Magnetic Resonance Diffusion Imaging Detects Stuctural Damage in Biological Tissue upon Hyperthermia Cancer Research, Vol. 52 , 6066-6073 (1992)
[Che99]	Chen L.; Yuh E.; D'Arceuil H.; Butts K.: MR Appearance of Focused Ultrasound Tissue Damage in Rabbit Brain Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 7 th ISMRM (1999)

[Che00]	Chen J.; Moriarty J.; Derbyshire J.; Peters R.; Trachtenberg J.; Bell S.; Doyle J.; Arrelano R.; Wright G.; Henkelman R.; Hinks R.; Lok S.; Toi A.; Kucharczyk W.: <i>Prostata Cancer: MR Imaging and Thermometry During Microwave Thermal Ablation</i> <i>Initial Experience</i> Radiology, Vol. 214 , 290-297 (2000)
[Chu98]	Chun T.; Ulug A.M.; vanZijl P.C.: Single-shot Diffusion Weighted Trace Imaging on a Clinical Scanner Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 40 , 622-628 (1998)
[Chu99]	Chung A.H.; Jolesz F.A.; Hynynen K.: <i>Thermal Dosimetry of a Focused Ultrasound Beam In Vivo by Magnetic Resonance Imaging</i> Medical Physics, Vol. 26 , 2017-2025 (1999)
[Cli94]	Cline H.E.; Hynynen K.; Hardy C.J.; Watkins R.D.; Schenck J.F.; Jolesz, F.A.: MR Temperature Mapping of Focused Ultrasound Surgery Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 31 , 628-636 (1994)
[Dae01]	Daecke W.; Libicher M.; Mädler U.; Rumpf C.; Bernd L.: <i>Möglichkeiten mit der MRT- gesteuerten Punktion am Bewegungsapparat</i> Der Orthopäde. Eingereicht (2001)
[Del91]	Delannoy J.; Chen C.N.; Turner R.; Levin R.L.; LeBehin D.: Noninvasive Temperature Imaging using Diffusion MRI Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 19 , 333-339 (1991)
[DeP94]	DePoorter J., Wagter C.D.; DeDeene Y.; Thomsen C.; Stahlberg F.; Achten E.: The Proton-Resonance-Frequency Shift Method Compared with Molecular Diffusion for Quantitative Measurement of Two-Dimensonal Time-Dependent Temperature Distribution in a Phantom Journal of Magnetic Resonance B, Vol. 103 , 234-241 (1994)
[DeP95a]	DePoorter J.; Wagter C.D.; DeDeene Y.; Thomsen C.; Stahlberg F.; Achten E.: Noninvasive MRI Thermometry with the Proton Resonance Frequency (PRF) Method: In Vivo Results in Human Muscle Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 33 , 74-81 (1995)
[DeP95b]	DePoorter J.: Noninvasive MRI Thermometry with the Proton Resonance Frequency Method: Study of Susceptibility Effects Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 34 , 359-367 (1995)
[Eic01]	Eichler K.; Mack M.G.; Straub R.; Zangos S.; Woitaschek D.; Vogl T.J: Oligonoduläres hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie Radiologe, Vol. 41 , 915-922 (2001)

[Gan97]	Gangi A.; Dietemann J.L.; Gasser B.: Percutaneous Laser Photocoagulation of Osteoid Osteomas Radiology, Vol. 203 , 843-848 (1997)
[Gan98]	Gangi A.; Dietemann J.L.; Guth S.; Vinclair L.; Sibilia J.; Mortazavi R.; Steib J.; Roy C.: <i>Percutaneous Laser Photocoagulation of Spinal Osteoid Osteomas under CT Guidance</i> American Journal Neuroradiologie, Vol. 19 , 1955-1958 (1998)
[Gra99]	Graham S.J.; Stanisz G.J.; Kecojevic A.; Bronskill M.J.; Henkelman R.M.: Analysis of Changes in MR Properties of Tissue after Heat Treatment Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 42, 1061-1071 (1999)
[Gün00]	Günther M.: Inflow Turbo Sampling EPI-FAIR (ITS-FAIR): Neue Methode zur nichtinvasiven Bestimmung der Perfusion mittels Spin-Labeling Dissertationsschrift, Universität Heidelberg (2000)
[Haa86]	Haase A.; Frahm J.; Matthaei D.; Hänicke W.; Merboldt K.D.: FLASH Imaging. Rapid NMR Imaging using low Flip-angle Pulses Journal of Magnetic Resonance, Vol. 67 , 258-266 (1986)
[Haa90]	Haase A.: Snapshot FLASH MRI. Applications to T1, T2 and Chemical-Shift Imaging Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 13 , 77-89 (1990)
[Haa99]	Haacke E.M.; Brown R.W.; Thompson M.R.;Venkatesan R.: <i>Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design</i> John Wiley & Sons, New York (1999)
[Hah50]	Hahn E.L.: <i>Spin Echoes</i> Physical Review, Vol. 80 , 580-594 (1950)
[Har97]	Harth T.; Kahn T.; Rassek M.; Schwabe B.; Schwarzmaier H.J.; Lewin J.S.; Mödder U.: Determination of Laser-induced Temperature Distributions using Echo-shifted TurboFLASH Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 38 , 238-245 (1997)
[Hen86]	Hennig J.; Nauert A.; Friedburg H.: R <i>ARE Imaging, A Fast Imaging Method for Clinical M</i> R Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 3 , 823-833 (1986)
[Hin66]	Hindman J.C.: Proton Resonance Shift of Water in the Gas and Liquid States Journal Chemical Physics, Vol. 44 , 4582-4592 (1966)

[Hir99]	Hirsch J.G.; Bock M.; Essig M.; Schad L.R.: Comparison of Diffusion Anisotropy Measurements in Combination with the FLAIR-Technique Magnetic Resonance Imaging, Vol. 17 , 705-716 (1999)
[Hyn93]	Hynynen K.; Darkazanli A.; Unger E.; Schenck J.F.: MRI-guided Noninvasive Ultrasound Surgery Medical Physics, Vol. 20 , 107-115 (1993)
[Hyn00]	Hynynen K.; McDannold M.; Mulkern R.V.; Jolesz F.A.: <i>Temperature Monitoring in Fat with MRI</i> Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 43 , 901-904 (2000)
[Ily98]	Ilyasov K.A.; Hennig J.: Single-shot Diffusion Weighted RARE Sequence: Application for Temperature Monitoring during Hyperthermia Session Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 8, 1296-1305 (1998)
[Jen98]	Jenne J.: Entwicklung und Aufbau einer Ultraschall-Therapieeinheit für die MRT-überwachte lokale Tumortherapie Dissertationsschrift, Universität Heidelberg (1998)
[Kah98]	Kahn T.; Harth T.; Kiwit J.C.; Schwarzmaier H.J.; Wald C.; Mödder U.: In Vivo MRI Thermometry using a Phase-sensitive Sequence: Preliminary Experience during MRI- guided Laser-induced Interstitial Thermotherapy of Brain Tumors Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 8 , 160-164 (1998)
[Kre88]	Krestel E. (Hrsg.): Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik Siemens-Aktienges., [Abt. Verl.] (1988)
[Lau73]	Lauterbur P.C.: Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance Nature, Vol. 242 , 190-191 (1973)
[LeB88]	Le Bihan D; Breton E.; Lallemand D.; Aubin ML.; Vignaud J.; Laval-Jeantet M.: Separation of Diffusion and Perfusion in Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MR Imaging Radiology, Vol. 168 , 497-505 (1988)
[LeB89]	Le Bihan D., Delannoy J., Levin R.L.: Temperatur Mapping with MR Imaging of Molecular Diffusion: Application to Hyperthermia Radiology, Vol. 171 , 853-857 (1989)

[LeB91]	Le Bihan D.; Turner R.; Pekar J.; Mooren C. T. W.: Diffusion and Perfusion Imaging by Gradient Sensitization: Design, Strategy and Significance Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 1 , 7-28 (1991)
[LeB95]	Le Behin D.: Molecular Diffusion, Tissue Microdynamics and Microstructure NMR in Biomedicine, Vol. 8, 375-386 (1995)
[Lew94]	Lew C.J.; Certainec J.D.: Body Temperature Mapping by Magnetic Resonance Imaging Spectroscopy letters, Vol. 27 , 1369-1419 (1994)
[Mac95]	MacFall J.; Prescott D.M.; Fullar E.; Samulski V.: Temperature Dependence of Canine Brain Diffusion Coefficient Measured In Vivo with Magnetic Resonance Echo-planar Imaging Int. Journal Hyperthermia, Vol. 11 , 73-86 (1995)
[Mac96]	MacFall J.R.; Prescott D.; Charles H.C.; Samulski T.: MRI Phase Thermometry In Vivo in Canine Brain, Muscle and Tumor Tissue Med. Phys., Vol. 23 , 1775-1782 (1996)
[Mad95]	Madersbacher S.; Pedevilla M.; Wingers L.; Susani M.; Marberger M.: Effects of High-intensity focused Ultrasound on Human Prostata Cancer in vivo Cancer Res., Vol. 55 , 3346-3351 (1995)
[Mcd01a]	McDannold N.; Hynynen K.; Jolesz F.: MRI Monitoring of Focused Ultrasound Surgery in Tumors with Multi-slice-planar Imaging in Rabbits Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., ISMRM Glasgow, 2208 (2001)
[Mcd01b]	McDannold N.; Hynynen K.; Jolesz F.: MRI Monitoring of the Thermal Ablation of Tissue: Effects of long Exposure Times Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 13 , 421-427 (2001)
[Mer91]	Merboldt K.D.; Hänicke W.; Frahm J.: <i>Diffusion Imaging using Stimulated Echoes</i> Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 19 , 233-239 (1991)
[Mer98]	Merkle E.M.; Wendt M.; Chung Y.C.; Lewin J.S.; Duerk J.L.: Pulssequenzen und Visualisierung von Instrumenten Radiologe, Vol. 38 , 185-193 (1998)
[Mor92]	Morvon D.; Leroy-Willig A.; Jehenson P.; Cuenod C.A.; Syrota A.: Temperature Changes induced in Human Muscle by Radio-frequency H1 Decoupling: Measurement with an MR Imaging Diffusion Technique Radiology, Vol. 185 , 871-874 (1992)

[Mos95]	Mosley M.E.; Butts K.; Yenari M.A.; Marks M.; deCrespigrny A.: <i>Clinical Aspects of DWI</i> NMR in Biomedicine, Vol. 8 , 387-396 (1995)
[Mue98]	Mueller-Lisse U.G.; Heuck A.F.: Steuerung und Monitoring von fokalen Thermotherapien mit der Magnetresonanztomographie Radiologe, Vol. 38 , 200-209 (1998)
[Nel87]	Nelson T.R., Tung S.M.: <i>Temperature Dependence of Proton Relaxation Times In Vitro</i> Magnetic Resonance Imaging, Vol. 5 , 189-199 (1997)
[Nem62]	Nemethy G.; Scheraga A.: Structure of Water and Hydrophobic Bonding in Proteins. I. A. Model for the Thermodynamic Properties of Liquid Water Journal of Chemical Physics, Vol. 36 , 3382-3400 (1962)
[Num92]	Press W. H.; Teukolsky S. A.; Vetterling W. T.; Flannery B. P.: Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing 2. Auflage, Cambridge University Press (1992)
[Ord94]	Ordidge R.J.; Helpern J.A.; Qing Z.X.; Knight R.A.; Nagesh V.: Correction of Motional Artifacts in Diffusion-weighted MR Images Using Navigator Echoes Magnetic Resonance Imaging, Vol. 12 , 455-460 (1994)
[Pet98]	Peters R.D.; Hinks R.S.; Henkelman R.M.: Ex Vivo Tissue-type Independence in Proton-resonance Frequency Shift MR Thermometry Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 40 , 454-459 (1998)
[Pet99]	Peters R.D.; Hinks R.S.; Henkelman R.M.: Heat-Source Orientation and Geometry Dependence in Proton-Resonance Frequency Shift Magnetic Resonance Thermometry Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 41 , 909-918 (1999)
[Pie96]	Pierpaoli C; Jezzard P.; Basser P.J.; Barnett A.; DiCiro G.: <i>Diffusion Tensor MR Imaging of the Human Brain</i> Radiology, Vol. 201 , 637-648 (1996)
[Que00]	Quesson B.; deZwart J.A.; Moonen C.T.W.: Magnetic Resonance Temperature Imaging for Guidance of Thermotherapy Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 12 , 525-533 (2000)
[Rad00]	Rademaker G.; Bock M.; Schad L.R.: MR-Temperaturverlaufskontrolle mittels schneller diffusionsgewichteter HASTE Sequenz und Vergleich zu T1 gewichteter FLASH-Sequenz Medizinische Physik, Jahrestagungsband DGMP München, 239 (2000)

[Rad01a]	Rademaker G.; Simiantonakis I.; Rumpf C.; Jenne J.; Rastert R.; Röder D.; Daecke W.; Schad L.R.: Rapid MR Temperature Imaging for Control of Focused Ultrasound (FUS) and Laser induced Thermotherapy (LITT) Posterpräsentation DKFZ Heidelberg, 1926. Januar (2001)
[Rad01b]	Rademaker G.; Simiantonakis I.; Jenne J.; Rastert R.; Rumpf C.; Röder D.; Daecke W.; Schad L.R.: Schnelle MR-Temperaturbildgebung zur Kontrolle von fokussiertem Ultraschall (FUS) und laserinduzierter Thermotherapie (LITT) Medizinische Physik, Jahrestagungsband DGMP Berlin, 407 (2001)
[Rad02a]	Rademaker G.; Rastert R.; Jenne J.; Simiantonakis I.; Röder D.; Daecke W.; Schad L.R.: Nichtinvasives Temperaturmonitoring mit der MRT bei medizinischen Thermotherapien mit Laser und Ultraschall Posterpräsentation DKFZ Heidelberg, 1021. Januar (2002)
[Rei87]	Reif F.: Statistische Physik und Theorie der Wärme. De Gruyter, Berlin, New York (1987)
[Rum01]	Rumpf C.: New Minimally-invasive Laser Treatment in Orthopaedics on Spinal Deformations and Bone Tumours Dissertationsschrift der Universität Heidelberg (2001)
[Rum00]	Rumpf C.; Daecke W.; Götz M.H.; Bille J.F.: Laserstudie zur minimalinvasiven Behandlung von Osteoid Osteomen DPG Frühjahrestagung Bonn, Deutschland (2000)
[Sap84]	Sapareto S.A.; Dewey W.C.: <i>Thermal Dose Determination in Cancer Therapy</i> Int. Journal Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 10 , 787-800 (1984)
[Sch90]	Schmidt R.F.; Thews G.: <i>Physiologie des Menschen, 24. Auflage</i> Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1990)
[Sch97]	Schick F.: SPLICE: Sub-second Diffusion-sensitive MR Imaging using a Modified Fast Spin-echo Acquisition Mode Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 38 , 638-644 (1997)
[Sch98]	Schmitt F.; Stehling M.K.; Turner R.: <i>Echo-planar Imaging: Theory, Technique, and Application</i> Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1998)

[Sil85]	Silver M.S.; Joseph R.I.; Hoult D.I.: Selective Spin Inversion in Nuclear Magnetic Resonance and Coherent Optics through an exact Solution of the Bloch-Riccati Equation Physical Review A, Vol. 31 , 2753-2755 (1985)
[Sim01]	Simiantonakis I.; Rastert R.; Röder D.; Rademaker G.; Debus J.; Huber P.; Jenne J. Kernspin überwachte Therapie mit hochenergetischem fokussiertem Ultraschall. Medizinische Physik, Jahrestagungsband DGMP Berlin, 391 (2001)
[Sli90]	Slichter C.P.: Principles of Magnetic Resonance Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1990)
[Sta00]	Stafford R.J.; Hazle J.D.; Glover G.H.: Monitoring of High-Intensity Focused Ultrasound Induced Temperature Changes In Vitro Using an Interleaved Spiral Acquisition Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 43 , 909-912 (2000)
[Ste65]	Stejskal E.O.; Tanner J.E.: Spin Diffusion Measurement: Spin Echoes in the Presence of a Time-dependent Field Gradient Journal of Chemical Physics, Vol. 42 , 288-292 (1965)
[Tof00]	Tofts P.S.; Lloyd D.; Clark C.A.; Barker G.J.; McConville P.; Buldock, C.; Pope, J.M.: <i>Test Liquids for Quantitative MRI Measurements of Self-diffusion Coefficient In Vivo</i> Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 43 , 368-374 (2000)
[Vog00]	Vogl T.J.; Mack M.G.; Roggan A.: Magnetresonanztomographisch gestenerte laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen Deutsches Ärzteblatt, Vol. 37 , 2039-2044 (2000)
[Wlo99]	Wlodarczyk W.; Hentschel M.; Wust P.; Noeske R.; Hosten N.; Rinneberg H.; Felix R.: <i>Comparison of four Magnetic Resonance Methods for Mapping Small Temperature Changes</i> Phys. Med. Biol., Vol. 44 , 607-624 (1999)
[Won95]	Wong E.; Cox R.W.; Song A.W.: Optimized Isotropic Diffusion Weighting Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 34 , 139-143 (1995)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die in welcher Form auch immer, zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Christoph Cremer vom Institut für Angewandte Physik der Universität Heidelberg für das Interesse an meiner Arbeit und die Vertretung der Arbeit gegenüber der Fakultät.

Gleichermaßen danke ich Herrn Prof. Dr. Lothar R. Schad für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, der Themenstellung, der sehr guten Betreuung sowie den vielen wichtigen Anregungen und regelmäßigen Diskussionen. Herrn Prof. Dr. Dr. Semmler danke ich sehr für die offenen und fairen Gespräche sowie den damit verbundenen Ratschlägen.

Weiterhin gilt mein Dank der gesamten MR-Arbeitsgruppe Bildgebung für die freundschaftliche und offene Atmosphäre. Hier möchte ich an erster Stelle Dr. Klaus Baudendistel nennen, der durch seine kompetente Unterstützung über zwei Jahre zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat. Im gleichen Atemzug möchte ich Dr. Jan Boese für die produktiven Anregungen bezüglich der PRF-Verfahren danken. Beide haben sich beim Korrekturlesen der Arbeit engagiert. Für das überdurchschnittlich engagierte und genaue Korrekturlesen von Dr. Michael Amann möchte ich besonders danken, das gleiche gilt für Melanie Heilmann.

Den Mitgliedern der MR-Arbeitsgruppe danke ich für die vielen gegenseitigen Hilfestellungen und das angenehme Betriebsklima. Achim Bankamp, Dr. Renate Jerečić, und Karaneh Razavi sei gedankt für das gute Arbeitsklima in unserem Zimmer. Ich danke meinen übrigen Kollegen, Dr. Michael Bock, Andre Bongers, Roland Krug, Frank Risse, Peter Siegler, Thomas Sobkowiak, Sonia Nielles-Vallespin, und den leider nicht mehr in unserer Gruppe arbeitenden Dr. Matthias Günther, Dr. Andreas Hartlep und Dr. Heiko Meyer.

Der gesamten HIFU Arbeitsgruppe "Minimalinvasive Tumortherapieverfahren" danke ich besonders für die immerwährende und exzellente Zusammenarbeit sowie den zahllosen Messungen zu jeder Zeit, ohne die eine solche Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Namentlich möchte ich Dr. Jürgen Jenne, Dr. Ralf Rastert, Dr. Jannes Simiantonakis, Dr. Peter Huber und Daniel Röder nennen. Für das ebenfalls konstruktive Korrekturlesen der Ultraschall lastigen Kapitel danke ich Jürgen und Ralf.

Dank auch an die LITT Gruppe für den Einsatz der Lasertherapie im medizinischen Bereich der Orthopädischen Fragestellungen, vertreten durch Dr. Wolfgang Daecke und Dr. Christian Rumpf. Ebenso danke ich den gesamten Mitarbeitern für die gute Zusammenarbeit. Ohne sie wären viele Messungen gar nicht möglich gewesen. Insbesondere möchte ich stellvertretend hierfür Sven Zühlsdorff, Steffen Volz, Steffen Sammet, Leif Schröder, Stefan Kirsch, Dr. Markus Wenke, Dr. Thomas Wilhelm, PD. Dr. Peter Bachert, Dr. Stefan Delorme und Jürgen Heiß nennen.

Privat möchte ich meinen Eltern danken, ohne deren Erziehung und Kraft diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Und meiner lieben Freundin Patricia Becker, die mich manchen Abend und manche Messnacht entbehren durfte und mich zur physikalischen Diskussion ermutigte, ihr sei von Herzen gedankt. Zum Abschluß möchte ich noch all denjenigen danken, die nicht namentlich erwähnt sind, aber dennoch ihren Teil zum Gelingen beigetragen haben.