

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

vorgelegt von
M.Sc. Anja Maria Marschar
aus Karlsruhe
Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juli 2016

**Quantifizierung des Wasser- und Natriumgehaltes
in Gehirn und Wadenmuskel
mittels Magnetresonanztomographie**

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

Quantifizierung des Wasser- und Natriumgehaltes in Gehirn und Wadenmuskel mittels Magnetresonanztomographie

In dieser Arbeit wurde ein Verfahren zur Darstellung der quantitativen Wasserkonzentration im Wadenmuskel bei 3 Tesla entwickelt. Außerdem wurden quantitative Messungen der Natriumkonzentration bei 7 Tesla durchgeführt, um mit diesen beiden Konzentrationsgrößen das zu untersuchende Gewebe beschreiben zu können. Zur Quantifizierung des Wassergehaltes wurden die Methoden mit einem Phantom mit schwerem Wasser getestet und Korrekturmessungen zu den Relaxationszeiten T_1 und T_2^* , dem Sende- und Empfangsfeld B_1^+ und B_1^- der Ganzkörperspule und dem Sensitivitätsprofil der lokalen Empfangselemente durchgeführt. Um quantitative Messungen zu ermöglichen wurde ein Referenzröhrchen bei der Messung der Wade hinzugefügt. Bei der Gehirnmessung erfolgte eine Normierung auf den Wert der Zerebrospinalflüssigkeit.

Im Gehirn wurde bei der B_1^- -Korrektur die Methode mit dem Reziprozitätsprinzip, die Linearer-Fit-Methode und die Minimaler-Kontrast-Methode verglichen. Bei den Messungen der Unterschenkelmuskulatur konnten die üblichen B_1^- -Korrekturverfahren nicht angewendet werden. Es stellte sich heraus, dass das Reziprozitätsprinzip bei den Wadenmessungen nicht gilt und B_1^- sich stark von B_1^+ unterscheidet. Deshalb wurde eine veränderte Form der Minimaler-Kontrast-Methode entwickelt.

Für das Verhältnis aus Natrium- und Wasserkonzentration im Gehirn ergaben sich für graue Substanz $0,42 \pm 0,11$ ‰, weiße Substanz $0,44 \pm 0,10$ ‰ und Zerebrospinalflüssigkeit $0,83 \pm 0,13$ ‰. Für den Wadenmuskel wurde eine Wasserkonzentration von 92 ± 10 mol/l bestimmt und das Verhältnis $0,21 \pm 0,04$ ‰.

Quantification of the water and sodium content in brain and muscle using magnetic resonance imaging

In this work a method for imaging of the quantitative water concentration in human calf muscle at 3 Tesla was developed. Additionally quantitative measurements of the sodium concentration at 7 Tesla were conducted to describe the examined tissue with these two concentration quantities.

For quantification of the water content the methods were tested in a phantom containing heavy water. Correction measurements were performed for relaxation times T_1 and T_2^* , the transmission and receive field B_1^+ and B_1^- of the body coil and the sensitivity profile of the local receive elements. To enable quantitative measurements a reference test tube was added. In the brain measurement the normalization was done using cerebrospinal fluid as internal reference.

The method with the principle of reciprocity, the linear fit method and the minimal contrast method were compared for B_1^- correction purpose in the brain. In the measurement of the calf muscle the common B_1^- correction methods could not be applied. It was shown that the principle of reciprocity fails in the calf muscle and that B_1^- differs a lot from B_1^+ . Therefore an adapted way of the minimal contrast method was implemented.

For the ratio of sodium and water concentration in the brain the following values were determined: for grey matter $0,42 \pm 0,11$ ‰, for white matter $0,44 \pm 0,10$ ‰ and for cerebrospinal fluid $0,83 \pm 0,13$ ‰. In the calf muscle a water concentration of 92 ± 10 mol/l and a ratio of $0,21 \pm 0,04$ ‰ was found.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	3
2.1	Kernspinresonanz	3
2.1.1	Kernspin und magnetisches Moment	3
2.1.2	Wechselwirkung im statischen Magnetfeld	3
2.1.3	Makroskopische Magnetisierung	4
2.1.4	Anregung mit B_1	5
2.1.5	Blochgleichungen und Relaxation	6
2.1.6	Zusammenhang zwischen Wassergehalt und T_1 -Relaxationszeit im Gehirn	7
2.1.7	Sensitivität	8
2.2	MR-Bildgebung	9
2.2.1	Schichtselektion	9
2.2.2	Ortskodierung	10
2.2.3	FLASH-Signal	11
2.2.4	Reziprozitätsprinzip	12
2.2.5	Inhomogenitäten des Sende- und Empfangsfeldes	13
2.2.6	Chemische Verschiebung	14
2.3	Anatomische und physiologische Grundlagen	14
2.3.1	Gehirn	14
2.3.2	Muskel	15
2.3.3	Natriumkonzentration	15
3	Material und Methoden	19
3.1	Hardware	19
3.1.1	Magnetresonanztomographen	19
3.1.2	Verwendete Sende- und Empfangsspulen	19
3.2	Messphantome	20
3.2.1	Phantom mit Mischungen aus normalem, schwerem Wasser und Natriumchlorid	20
3.2.2	Referenzröhrchen zur Wasserquantifizierung	23
3.2.3	Referenzflaschen zur Natriumquantifizierung	24
3.3	Bildverarbeitungswerkzeuge	24
3.3.1	Registrierung der Bilddaten	24
3.3.2	Segmentierung mit Region-Growing	24
3.3.3	Morphologische Operatoren zur Maskenbearbeitung	25

3.4	Methoden zur quantitativen Bestimmung des Wassergehaltes	25
3.4.1	T_2^* -Abhängigkeit / Bestimmung von S_0	25
3.4.2	T_1 -Messtechnik	27
3.4.3	Sensitivitätsprofil Empfangsspule	28
3.4.4	Inhomogenität des Sendefeldes der Ganzkörperspule	29
3.4.5	Artefaktfreie Bestimmung des Sendefeldes	31
3.4.6	Drei Methoden zur Korrektur der Inhomogenitäten des Empfangsfeldes B_1^- der Ganzkörperspule	32
3.4.7	Fett- / Wassertrennung mit der Dixon-Methode	34
3.4.8	Übersicht Bestimmung Wassergehalt	35
3.5	^{23}Na -MRT	37
4	Ergebnisse	39
4.1	Quantitative Bestimmung des Wassergehaltes	39
4.1.1	Bestimmung von S_0 durch den T_2^* -Verlauf	39
4.1.2	T_1 -Ergebnisse	41
4.1.3	B_1^+ -Kartierung	46
4.1.4	Sensitivitätsprofil Empfangsspule	49
4.1.5	Simulation von B_1^- über die Minimaler-Kontrast-Methode	51
4.1.6	Korrektur der Inhomogenitäten des Empfangsfeldes B_1^- der Ganzkörperspule	58
4.1.7	Fett- / Wassertrennung	62
4.1.8	Maskenerstellung	64
4.1.9	Protonendichte und Wassergehalt - Phantom mit Mischungen aus Wasser und schwerem Wasser	67
4.1.10	In vivo Wassergehalt (Gehirn und Wade)	69
4.2	Natriumkonzentration	79
4.2.1	Phantom mit Mischungen aus Wasser und schwerem Wasser	79
4.2.2	In vivo (Gehirn und Wade)	82
5	Diskussion	87
5.1	Quantitativer Wassergehalt	87
5.2	Natriumkonzentration und Bedeutung des Verhältnisses Natrium- zu Wassergehalt in vivo	92
6	Zusammenfassung	95
	Literaturverzeichnis	97

1 Einleitung

Die Kernspinresonanz hat ihren Ursprung im Jahre 1946, als Edward Purcell und Felix Bloch ([Purcell et al., 1946; Bloch et al., 1946]) diese unabhängig voneinander entdeckten. Die Magnetresonanztomographie wurde daraufhin 1973 geboren, als Paul Lauterbur seine Ergebnisse ([Lauterbur, 1973]) in der Zeitschrift *Nature* veröffentlichte. Heutzutage hat die MRT eine enorme klinische Anwendung gefunden. Sie besitzt im Gegensatz zur Computertomographie einen hohen Weichteilkontrast und kommt ohne ionisierende Strahlung aus. Nicht nur hochaufgelöste, kontrastreiche Bilder der Anatomie können mit der MRT durchgeführt werden, sondern auch Darstellungen der Natrium-, Chlor-, Kalium- oder Phosphorkonzentration ([Nagel et al., 2009, 2014; Weber et al., 2016; Umathum et al., 2013; Rink et al., 2015]) sind möglich geworden.

Hauptsächlich wird für die Bildgebung im klinischen Alltag der Kern ^1H verwendet, weil er im menschlichen Körper das häufigste Element ist und die besten physikalischen Eigenschaften für die Bildgebung besitzt. Die Natriumbildgebung profitiert durch die niedrigere Sensitivität des ^{23}Na -Kerns von hohen Feldstärken, um in der Bildgebung eine akzeptable Auflösung und Signal-zu-Rausch-Verhältnis erreichen zu können. Hiermit ist es möglich, den funktionellen Status der Zellen im Gewebe zu messen. Im menschlichen Körper wird für eine korrekte Zellfunktion eine extrazellulär circa 10-fache Natriumkonzentration im Vergleich zu intrazellulär aufrecht erhalten. Dieses Verhältnis ist beispielsweise in Tumorgewebe oder bei Muskelerkrankungen gestört. Bei Patienten mit Ionenkanalerkrankungen wie der hypokaliämischen periodischen Paralyse, der Muskeldystrophie Duchenne oder dem Andersen-Tawil-Syndrom wurden bei Lähmungserscheinungen mit einer erhöhten Natriumkonzentration oft auch ein Muskelödem festgestellt ([Nagel et al., 2011; Amarteifio et al., 2012; Weber et al., 2012]).

Daher ist das Hauptziel dieser Arbeit, eine quantitative Wasserkonzentrationsmessung mit der MRT im Wadenmuskel zu entwickeln, um das Gebiet der Muskelerkrankungen durch eine Kombination der Wasser- und Natriuminformationen weiter zu erforschen. Dazu müssen bei der quantitativen Wasserbildgebung einige Korrekturen durchgeführt werden, um Werte zu erhalten, die frei von störenden gewebebedingten oder technischen Einflüssen sind. Jedes Gewebe besitzt bestimmte charakteristische Relaxationszeiten, die sich in kontrastreichen Bildern zur Gewebeunterscheidung als nützlich erweisen. Bei quantitativen Messungen jedoch muss ihr Einfluss im Signal nachträglich entfernt werden. Ebenso gehen die Sende- und Empfangseigenschaften der Hochfrequenzspulen und deren Wirkung im Gewebe mit örtlichen Variationen in das gemessene Bild ein.

Die Bestimmung des quantitativen Wassergehaltes im Gehirn war bis in die 80er Jahre nur über die Biopsie möglich ([Norton et al., 1966; Takagi et al., 1981; Bell

et al., 1987]). Mittels Magnetresonanztomographie wurde erstmals von [Bakker et al., 1984; Wehrli et al., 1985] die Protonendichte gemessen, indem einzelne Bilder mit verschiedenen Gewichtungen aufgenommen wurden, um die Relaxationszeiten bestimmen zu können. Die Inhomogenitäten der Hochfrequenzanregung wurden nicht beachtet, jedoch waren damals die Grundmagnetfeldstärken sehr gering.

Die darauffolgenden Arbeiten von [Whittall et al., 1997; Farace et al., 1997; Lin et al., 2000; Fernandez-Seara et al., 2001] versuchten einen quantitativen Wassergehalt zu erhalten, indem sie Referenzflaschen hinzufügten. Die einzelnen Aufnahmetechniken unterscheiden sich beispielsweise durch die Aufnahme nur einer Schicht oder die Vernachlässigung der T_2^* -Relaxationszeiten. Andere Gruppen ([Andersen, 1997; Estilaei et al., 1999; Gideon et al., 1999; Lüsse et al., 2000]) verwendeten über eine bekannte Korrelation ([Fatouros et al., 1991; Fatouros and Marmarou, 1999]) die T_1 -Relaxationszeit als indirekten Marker für den Wassergehalt. Aktuellere Publikationen ([Neeb et al., 2006; Volz et al., 2012; Abbas et al., 2014]) berücksichtigen die Temperatur im Referenzröhrchen, das Schichtprofil oder korrigieren bei 3 Tesla verbleibende Inhomogenitäten des Empfangsfeldes.

Fast alle Arbeiten beschränken sich auf das Gehirn, die Untersuchung einzelner Gewebearten oder Hirnödeme. In dieser Arbeit werden nun quantitative Messungen der Wasserkonzentration im Wadenmuskel eingeführt, um gemeinsam mit der Natriumkonzentration neue Informationen für Ionenkanalerkrankungen zu gewinnen.

2 Grundlagen

In diesem Kapitel wird zu Beginn auf die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz eingegangen. Für vertiefendere Betrachtungen sei auf [Abragam, 1961; Slichter, 1978] verwiesen. Danach folgen die Prinzipien zur Magnetresonanzbildung und beitragende Effekte. Auch hier siehe [Bernstein et al., 2004; Haacke et al., 1999] für ausführlichere Erklärungen. Zuletzt werden kurz die physiologischen Grundlagen behandelt.

2.1 Kernspinresonanz

2.1.1 Kernspin und magnetisches Moment

Atomkerne besitzen einen Eigendrehimpuls \vec{I} mit Betrag des Drehimpulses $|\vec{I}|$ und der Komponente I_z in Richtung des angelegten äußeren Feldes mit der Quantenzahl m , die Werte von $-I$ bis I (Abstand 1) annimmt:

$$|\vec{I}| = \hbar\sqrt{I(I+1)} \quad I_z = m\hbar \quad (2.1)$$

Ein von Null verschiedener Eigendrehimpuls tritt in einem Atom auf, wenn die Nukleonenzahl ungerade ist. Das magnetische Dipolmoment ist folgendermaßen mit dem Kernspin verbunden:

$$\vec{\mu} = \gamma\vec{I} \quad (2.2)$$

$\gamma_{\text{Proton}} / 2\pi = 42,576 \text{ MHz/T}$ oder $\gamma_{^{23}\text{Na}} / 2\pi = 11,262 \text{ MHz/T}$ ist hierbei als Proportionalitätsfaktor das gyromagnetische Verhältnis, welches von der Kernart abhängt.

2.1.2 Wechselwirkung im statischen Magnetfeld

Befindet sich das magnetische Moment in einem äußeren statischen Magnetfeld $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$, welches beispielsweise in z -Richtung zeigt, so kann die Wechselwirkung über den Hamiltonoperator beschrieben werden:

$$\hat{H} = -\hat{\vec{\mu}} \cdot \vec{B}_0 = -\gamma \hat{I} \cdot \vec{B}_0 \quad (2.3)$$

Für die Energieeigenwerte E_m gilt dann mit der Schrödingergleichung $\hat{H} |I, m\rangle = E_m |I, m\rangle$:

$$E_m = -\gamma \hbar m B_0 \quad (2.4)$$

Es kommt zu einer Zeeman-Aufspaltung in $2I + 1$ Zustände und der äquidistante Abstand der einzelnen Zustände lautet

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 = h\nu = \hbar \omega_L \quad \text{mit } \omega_L = \gamma B_0 \quad (2.5)$$

ω_L wird als Larmorfrequenz bezeichnet. Bei 3 Tesla erhält man für die Resonanzfrequenz von Protonen $\nu_{3T}^{1H} = 127,7$ MHz und bei 7 Tesla $\nu_{7T}^{1H} = 298,0$ MHz. Für Natrium beträgt die Frequenz bei 7 Tesla $\nu_{7T}^{23Na} = 78,8$ MHz.

2.1.3 Makroskopische Magnetisierung

Bei der MRT müssen im menschlichen Körper die Betrachtungen eines einzelnen Spins auf ein Spinensemble mit unterschiedlichen Spinzuständen übertragen werden. Die makroskopische Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 in einem Volumen V und der Anzahl N der Spins ergibt sich mit dem Erwartungswert des magnetischen Moments μ zu:

$$M_0 = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \langle \mu_i \rangle = \frac{N}{V} \sum_{m=-I}^I P_m \gamma \hbar m \quad (2.6)$$

Die Besetzungswahrscheinlichkeiten P_m der Energieniveaus E_m werden im thermischen Gleichgewicht durch die Boltzmannverteilung ausgedrückt:

$$P_m = \frac{e^{-\beta \cdot E_m}}{Z} \quad \text{mit } \beta = \frac{1}{k_B T} \quad \text{und } Z = \sum_{m=-I}^I e^{-\beta \cdot E_m} \quad (2.7)$$

mit der Boltzmannkonstante k_B und der Zustandssumme Z . Die Besetzungszahldifferenz für $m = 1/2$ und $m = -1/2$ ist bei Raumtemperatur und 3 Tesla circa 10^{-6} . Dennoch ist es im menschlichen Körper durch die Protonenzahl $N \approx 10^{19}$ möglich, ein Signal zu messen.

Nach einer Taylorentwicklung von P_m bis zur ersten Ordnung und der Annahme von $k_B T \gg \Delta E_m$ (Raumtemperatur) erhält man für die Magnetisierung M_0 :

$$M_0 \approx \frac{N}{V} \frac{\gamma^2 \hbar^2 I(I+1)}{3k_B T} B_0 \quad (2.8)$$

Dies ist der Magnetisierungswert parallel zum äußeren statischen Magnetfeld. Die transversalen magnetischen Momente sind zufällig verteilt und ergeben im Mittel den Wert Null.

Außerdem bewirkt das Magnetfeld zusätzlich zur Zeeman-Aufspaltung eine Präzession. Die zeitliche Entwicklung des quantenmechanischen Erwartungswertes kann mit der Heisenbergschen Bewegungsgleichung beschrieben werden:

$$\frac{d}{dt} \langle \hat{I} \rangle = -\frac{i}{\hbar} \langle [\hat{I}, \hat{H}] \rangle + \left\langle \frac{\partial \hat{I}}{\partial t} \right\rangle \quad (2.9)$$

Der letzte Term fällt mit der Annahme weg, dass \hat{I} nicht zeitabhängig ist. Wendet man die Kommutatorregeln an und setzt den Hamiltonoperator aus Gleichung 2.3 ein, erhält man mit dem Tausch des Spinoperators durch den Operator des magnetischen Moments (und Summation im Volumen mit Gleichung 2.6) die Bewegungsgleichung der Magnetisierung:

$$\frac{d}{dt}\vec{M}(t) = \vec{M}(t) \times \gamma\vec{B}(t) \quad (2.10)$$

Diese Gleichung stellt eine Präzession mit der Larmorfrequenz $\omega_L = \gamma B_0$ um die z -Achse dar, wenn das äußere statische Magnetfeld $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ ist und eine senkrechte Komponente von $\vec{M}(t)$ vorhanden ist.

2.1.4 Anregung mit B_1

Die Magnetisierung kann mit einem zusätzlich eingestrahlteten Hochfrequenzfeld \vec{B}_1 mit der Frequenz ω_1 aus ihrer Gleichgewichtslage gebracht werden:

$$\vec{B}_1(t) = B_1 \cdot \begin{pmatrix} \cos(\omega_1 t) \\ \sin(\omega_1 t) \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

Mit Einsetzen von Gleichung 2.11 in 2.10 ergibt sich eine neue Form der Bewegungsgleichung, wenn man vom Laborsystem in ein mit ω_1 rotierendes System transformiert.

$$\frac{d}{dt}\vec{M}'(t) = \vec{M}'(t) \times \gamma \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 - \frac{\omega_1}{\gamma} \end{pmatrix} = \gamma\vec{M}'(t) \times \vec{B}_{\text{eff}} \quad (2.12)$$

\vec{B}_1 ruht dann auf der x' -Achse. Wird durch resonante Anregung $\omega_1 = \gamma B_0$ gewählt, so kann mit $\vec{B}_{\text{eff}} = (B_1, 0, 0)$ die Magnetisierung in der $y'z'$ -Ebene um den Flipwinkel α gedreht werden.

$$\alpha = \gamma \int_{t=0}^{t_p} B_1(t) dt = \gamma t_p B_1 \quad (2.13)$$

Mit der Amplitude und Dauer t_p eines Rechteckpulses kann die Größe des Flipwinkels kontrolliert werden.

Auf diese Weise wird die Magnetisierung aus ihrer Gleichgewichtslage gebracht. Nach Abschalten des Hochfrequenzpulses präzediert die generierte transversale Komponente $M_{xy} = M_0 \sin \alpha$ mit der Larmorfrequenz ω_L . Sie kann im Experiment durch eine induzierte Spannung mit einer Empfangsspule detektiert werden.

2.1.5 Blochgleichungen und Relaxation

Eine phänomenologische Erweiterung der Bewegungsgleichungen formulierte [Bloch, 1946], um die Relaxationsprozesse durch die Spins miteinander und mit ihrer Umgebung zu berücksichtigen. Damit ergeben sich die Blochgleichungen als Erweiterung von Gleichung 2.10 zu:

$$\frac{d}{dt}M_x(t) = \gamma \left(\vec{M}(t) \times \vec{B} \right)_x - \frac{M_x(t)}{T_2} \quad (2.14)$$

$$\frac{d}{dt}M_y(t) = \gamma \left(\vec{M}(t) \times \vec{B} \right)_y - \frac{M_y(t)}{T_2} \quad (2.15)$$

$$\frac{d}{dt}M_z(t) = \gamma \left(\vec{M}(t) \times \vec{B} \right)_z + \frac{M_0 - M_z(t)}{T_1} \quad (2.16)$$

mit der Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 und der Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 . Als Lösungen dieser Differenzialgleichungen erhält man mit $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ und $M_{xy} = M_x + iM_y$ für die transversale und longitudinale Magnetisierung:

$$M_{xy} = M_{xy}(0) e^{i\omega_L t} e^{-t/T_2} \quad (2.17)$$

$$M_z = M_z(0) e^{-t/T_1} + M_0 (1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.18)$$

In der transversalen Ebene beschreibt dies eine gedämpfte Oszillation und in z -Richtung einen Wiederaufbau der Magnetisierung.

Die auftretenden Relaxationsprozesse können folgendermaßen beschrieben werden:

Transversale T_2 -Relaxationszeit T_2 ist ein Maß für den Zerfall der transversalen Magnetisierung. Direkt nach dem Hochfrequenzpuls präzedieren alle magnetischen Momente phasengleich. Durch Dipol-Dipol-Wechselwirkung geht die Phasenkohärenz zueinander verloren und nach Summation aller transversalen magnetischen Momente nimmt der Betrag der Magnetisierung exponentiell und irreversibel ab. Bei der T_2 -Relaxation erfolgt kein Energieübertrag und somit handelt es sich um einen Entropieeffekt.

Außerdem führen Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes und heterogene magnetische Suszeptibilitäten der Probe zu einer weiteren magnetfeldabhängigen Dephasierung. Zur Unterscheidung der beiden einzelnen Prozesse wird diesem Prozess die Relaxationszeit T_2' zugeordnet. Die Gesamtrelaxationszeit, welche beide Zerfälle vereint, lautet T_2^* mit $1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_2'$.

Longitudinale T_1 -Relaxationszeit T_1 ist ein Maß für die Rückkehr der Magnetisierung zur Gleichgewichtsmagnetisierung. Durch die thermische Bewegung der Moleküle ergeben sich fluktuierende Magnetfelder mit verschiedenen Frequenzen, auch im Bereich der Larmorfrequenz. Dadurch werden Übergänge zwischen den Zeeman-Niveaus induziert und die Gleichgewichtsmagnetisierung stellt sich ein. Die T_1 -Zeitkonstante wird durch die Wechselwirkung und Energieabgabe der magnetischen Momente zu ihrer Umgebung auch Spin-Gitter-Relaxation genannt.

2.1.6 Zusammenhang zwischen Wassergehalt und T_1 -Relaxationszeit im Gehirn

Die Relaxationszeit T_1 hängt von der Interaktion zwischen angeregten Protonen und benachbarten Kernen im Gitter ab (Details siehe [Bloembergen et al., 1948; Levitt, 2011]). Die Protonen erfahren schnell variierende Magnetfelder durch die angrenzenden Kerne. Eine charakteristische Zeitlänge für die Interaktionszeit eines Protons wird Korrelationszeit τ genannt und ist proportional zur Periode der zyklischen Feldfluktuationen, die durch Bewegung verursacht werden. Letztendlich setzt sich der Kehrwert der Korrelationszeit aus den Kehrwerten der Korrelationszeiten von Translation und Rotation zusammen. Freies Wasser hat eine kurze Korrelationszeit von circa $\tau = 10^{-12}$ Sekunden und ist bei der T_1 -Relaxation ineffizient, weil die Korrelationszeit nicht von der Larmorfrequenz abhängt. Deshalb besitzt freies Wasser eine sehr lange T_1 Relaxationszeit von 3 bis 4 Sekunden. Im Gewebe hingegen ist T_1 kürzer, da das Wasser weniger mobil ist und die Korrelationszeit mit $\tau = 10^{-9}$ Sekunden länger wird. Bei langen Korrelationszeiten zeigt

$$\frac{1}{T_1} = \frac{C \tau}{1 + \omega_0^2 \tau^2} \quad (2.19)$$

in [Slichter, 1978] die Proportionalität von T_1 zur Larmorfrequenz.

Der Zusammenhang zwischen dem Gewebswassergehalt und T_1 kann im Gehirn mit dem *fast-exchange two-state model* beschrieben werden ([Fatouros et al., 1991]). Den Wasserprotonen können in diesem Modell zwei Zustände zugeschrieben werden. Entweder sind die Wasserprotonen frei oder durch Wasserstoffbrücken an hydrophile Makromoleküle wie Proteine oder Lipide in einer Hydratschicht gebunden.

Für T_1 ergibt sich ein gewichtetes Mittel der einzelnen Relaxationsraten der Zustände:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1 - f_b}{T_{1,f}} + \frac{f_b}{T_{1,b}} \quad (2.20)$$

mit dem Anteil f_b der gebundenen Protonen und $T_{1,f}$, $T_{1,b}$ die Relaxationszeiten des freien und gebundenen Zustands. Durch eine einfach-exponentielle longitudinale Relaxation wird angenommen, dass die Magnetisierung schnell zwischen beiden Kompartimenten austauscht.

Nach Umformulierung von Gleichung 2.20 ([Kaneoke et al., 1987; Daszkiewicz et al., 1963]) erhält man eine Abhängigkeit mit dem Wassergehalt:

$$\frac{1}{T_1} = r \left(\frac{1}{T_{1,b}} - \frac{1}{T_{1,f}} \right) \left(\frac{1}{W} - 1 \right) + \frac{1}{T_{1,f}} = A + B \cdot \frac{1}{W} \quad (2.21)$$

mit dem Verhältnis r aus der gebundenen Wasserkomponente und der Komponente des festen Gewebes. Die lineare Abhängigkeit in Gehirngewebe wurde experimentell von [MacDonald et al., 1986; Bell et al., 1987; Fatouros et al., 1991; Fatouros and Marmarou, 1999; Gelman et al., 2001; Volz et al., 2012; Abbas et al., 2014] bestätigt.

2.1.7 Sensitivität

Laut dem Faradayschen Induktionsgesetz ist das empfangene Signal in der Hochfrequenzspule proportional zur induzierten Spannung, welche vom magnetischen Fluss Φ_B und dem Vektorpotential \vec{A} abhängt:

$$U_{\text{ind}} = -\frac{d}{dt}\Phi_B \quad \Phi_B = \int \vec{B}d\vec{A} \quad (2.22)$$

Wenn in einer homogenen Probe keine B_0 - oder B_1 -Inhomogenitäten auftreten und die Relaxationseffekte vernachlässigt werden können, so erhält man für die Sensitivität eines Kerns:

$$R_i \approx \gamma_i^3 r_i a_i I_i (I_i + 1) \quad (2.23)$$

Das Signal ist außerdem bei niedrigen Feldstärken proportional zu B_0^2 und ω_0^2 und steigt bei hohen Feldstärken linear mit ω_0 an ([Hoult and Lauterbur, 1979]), weil bei hohen Frequenzen das Rauschen durch induktive Verluste im Messobjekt dominiert ist.

Die Kerneigenschaften aus Gleichung 2.23 sind in Tabelle 2.1 zusammengestellt. Die letzte Spalte gibt die resultierende relative Sensitivität an. ^1H bietet die höchste Sensitivität und wird deshalb in der MR-Bildgebung verwendet. Das außerdem in dieser Arbeit gemessene Natrium hat eine 12000-fach geringere Sensitivität als ^1H .

Tabelle 2.1: Beispielhafte MR-Eigenschaften des gyromagnetischen Verhältnisses γ_i , des Anteils r_i aller Isotopen relativ zu ^1H in grauer Substanz des Gehirns, der natürlichen Häufigkeit a_i , des Spins I_i und der berechneten relativen Sensitivität bei 1 Tesla in verschiedenen Kernen (aus [Haacke et al., 1999]).

	γ_i in MHz/T	r_i	a_i	I_i	$R_i/R(^1\text{H})$ bei 1 T
^1H	42,58	1,0	1,0	$\frac{1}{2}$	1,0
^{23}Na	11,27	$9,1 \cdot 10^{-4}$	1,0	$\frac{3}{2}$	$8,4 \cdot 10^{-5}$
^{31}P	17,25	$8,5 \cdot 10^{-4}$	1,0	$\frac{1}{2}$	$5,7 \cdot 10^{-5}$
^{17}O	-5,77	0,5	$3,8 \cdot 10^{-4}$	$\frac{5}{2}$	$5,5 \cdot 10^{-6}$
^{19}F	40,08	$4,5 \cdot 10^{-8}$	1,0	$\frac{1}{2}$	$3,8 \cdot 10^{-8}$

2.2 MR-Bildgebung

In der Bildgebung mit der MRT werden orts aufgelöst Signale empfangen, die je nach eingestellten Relaxationszeitunterschieden in Gewebe ein kontrastreiches Bild ergeben können.

Im Folgenden wird die Theorie zur Bildaufnahme mit Anregung des Gewebes und anschließender Auslese des ortsabhängigen Signals beschrieben. Details siehe in [Bernstein et al., 2004; Haacke et al., 1999].

2.2.1 Schichtselektion

Für die Anregung einer einzelnen Schicht und nicht des gesamten Messvolumens wird ein zusätzlicher Schichtselektionsgradient G_{Schicht} während des Ausspielens des Anregungspulses gefahren. Dies bedeutet eine Überlagerung des \vec{B}_0 -Feldes mit einem Gradientenfeld senkrecht zur gewünschten Schicht. Liegt die Schicht in der xy -Ebene, so zeigt der Gradient in z -Richtung. Die Larmorfrequenz ω_L verändert sich ortsabhängig und die Bandbreite des Anregungspulses muss mit der gewünschten Schichtdicke Δz angepasst werden:

$$\omega_L(z) = \gamma (B_0 + G_{\text{Schicht}} z) \quad \Delta\omega_L = \gamma G_{\text{Schicht}} \Delta z \quad (2.24)$$

Für die Anregung wird üblicherweise ein Sinc-Puls verwendet, weil seine Fouriertransformierte eine Rechteckfunktion ergibt und dies das Schichtprofil darstellt:

$$B_1(t) = B_0 \frac{\sin(\Delta\omega(t - t_p/2))}{\Delta\omega(t - t_p/2)} \quad (2.25)$$

Nach $t_p/2$ erreicht der Sinc sein Maximum, jedoch findet bis zum Ende t_p des Pulses eine Dephasierung der Spins in Schichtselektionsrichtung statt. Um dem entgegenzuwirken wird nach dem Schichtselektionsgradienten ein Rephasierungsgradient mit negativem halben Moment (Integral des Gradienten) gefahren.

Durch die zeitliche Limitation des Sinc-Pulses ist das Rechteckprofil nicht perfekt. Eine Vermeidung der Überschwinger an den Rändern des Schichtprofils kann mit einem Hammingfilter vorgenommen werden.

2.2.2 Ortskodierung

Durch die Schichtauswahl an Position z_0 befindet sich das detektierbare Signal in der xy -Ebene. Nun wird eine Kodierung benötigt, um den Ursprung der Signale einzelnen Orten in der Ebene zuzuordnen zu können.

Deshalb wird an dieser Stelle der k -Raum eingeführt. Er ist die Fouriertransformation des MR-Bildes im Frequenzraum und stellt die Rohdaten vor der Rekonstruktion dar. Die Ortsfrequenzen des k -Raums werden mit Phasenkodier- und Frequenzkodiergradienten $G_{\text{Phasen.k.}}$ und $G_{\text{Freq.k.}}$ angesprochen.

In x -Richtung wird für die Phasenkodierung der Gradient $G_{\text{Phasen.k.}}$ mit der Zeitdauer Δt_{Ph} geschaltet, um den Spins entlang der x -Richtung verschiedene Phasenverschiebungen aufzuprägen:

$$\Delta\phi(x) = \gamma G_{\text{Phasen.k.}} x \Delta t_{\text{Ph}} = k_{\text{Phasen.k.}} x \quad (2.26)$$

Äquivalent wird in y -Richtung für die Frequenzkodierung der Gradient $G_{\text{Freq.k.}}$ mit der Zeitdauer Δt_{F} gefahren. Die gesamte Veränderung der Phase ergibt sich zu:

$$\phi(\vec{x}, t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(t') \cdot \vec{x} dt' = \left(\gamma \int_0^t \vec{G}(t') dt' \right) \cdot \vec{x}; \quad \vec{k}(t) := \gamma \int_0^t \vec{G}(t') dt' \quad (2.27)$$

Der Unterschied zwischen Phasen- und Frequenzkodierung liegt im Auftreten der Gradientenabfolge in der Sequenz. Der Phasenkodiergradient wird abgeschlossen bevor die Auslese beginnt und der Gradient in y -Richtung, der gleichzeitig während der Auslese ausgespielt wird, heißt Auslesegradient.

Das Gesamtsignal in Abhängigkeit von k lautet:

$$S(k_{\text{Phasen.k.}}, k_{\text{Freq.k.}}) = \iint |M_{\text{transv}}(x, y)| e^{i(k_{\text{Phasen.k.}} \cdot x + k_{\text{Freq.k.}} \cdot y)} dx dy \quad (2.28)$$

Wird nun die Fouriertransformation angewendet, kann das finale Bild als komplexe Bilddaten erhalten werden.

$$M_{\text{transv}}(x, y) = \frac{1}{2\pi} \iint S(k_{\text{Phasen.k.}}, k_{\text{Freq.k.}}) e^{-i(k_{\text{Phasen.k.}} \cdot x + k_{\text{Freq.k.}} \cdot y)} dk_{\text{Phasen.k.}} dk_{\text{Freq.k.}} \quad (2.29)$$

Die daraus resultierenden Magnitudenbilder werden durch Absolutwertbildung generiert.

Der k -Raum wird aus technischen Gründen in diskreten Schritten punktweise aufgenommen. Dies kann beispielsweise kartesisch oder radial entlang von Speichen erfolgen. Hierbei ist zum Beispiel der Vorteil, dass im k -Raumzentrum an der Stelle mit dem größten Signal und dem Ort der groben Bildstrukturinformationen gestartet wird.

Bei der kartesischen Aufnahme heißt die Zeit zwischen zwei aufgenommenen Zeilen Repetitionszeit TR . Die Gesamtaufnahmezeit TA des Bildes resultiert dann mit der Anzahl der aufgenommenen Phasenkodierschritte N_{Ph} zu $TA = N_{Ph} \cdot TR$.

In der vorherigen Betrachtung wurde die Phasen- und Frequenzkodierung für eine einzelne 2D-Schicht vorgestellt. Von großem Vorteil ist hingegen die 3D-Bildgebung, wenn ein größeres Volumen hochaufgelöst in alle drei Raumrichtungen aufgenommen werden möchte. Die Anregung wird entweder mit einem kurzen nichtselektiven Rechteckpuls (hohe Bandbreite) oder einem schichtselektiven Sinc-Puls, der einen breiten Stapel anregt, durchgeführt. In Schichtselektionsrichtung wird eine zusätzliche Phasenkodierung eingebaut. Zur Berechnung des orts aufgelösten Bildes wird die Fouriertransformation im 3D-Fall auch in allen drei Dimensionen durchgeführt.

2.2.3 FLASH-Signal

Eine schnelle Bildgebungssequenz (sowohl 2D als auch 3D) stellt die FLASH-Sequenz (engl. *Fast Low Angle Shot*) von [Haase et al., 1986] dar. Sie kann auch Gradientenecho-Sequenz mit Spoiler (engl. *Spoiled GRE*) genannt werden. Durch kleine Flipwinkel α , die ausreichen, um in der Transversalebene ein detektierbares Signal zu erhalten, muss sich die Longitudinalmagnetisierung nicht langwierig zurückbilden, sondern es besteht die Möglichkeit kurze TR zu verwenden. Zusätzlich werden nach der Auslese starke Spoilergradienten eingesetzt, um die verbleibende transversale Magnetisierung zu dephasieren. So baut sich nach einigen Wiederholungen ein Gleichgewichtszustand auf. Die zugehörige Signalgleichung lautet:

$$S_{FLASH}(TR, \alpha_{nom}) = M_0 B_{1,rel}^- \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - e^{-TR/T_1} \cdot \cos(\alpha_{nom} B_{1,rel}^+)} \sin(\alpha_{nom} B_{1,rel}^+) e^{-TE/T_2^*} \quad (2.30)$$

In dieser Gleichung tauchen $B_{1,rel}^+$ und $B_{1,rel}^-$ als die Sende- und Empfangsinhomogenität der Spule (siehe Abschnitt 2.2.5) auf. Außerdem hängt das Signal von den Relaxationszeiten T_1 und T_2^* ab. M_0 steht für die Protonendichte des Gewebes.

Ein maximales Signal kann mit einer Kombination von TR und α erhalten werden, wenn T_1 des Zielgewebes gegeben ist. Der entsprechende Winkel nennt sich Ernst-Winkel ([Ernst and Anderson, 1966]):

$$\alpha_{Ernst} = \arccos \left(\exp \left(-\frac{TR}{T_1} \right) \right) \quad (2.31)$$

Abweichender Signalverlauf

Wenn im Gewebe oder Phantom Suszeptibilitätsübergänge (beispielsweise zwischen Wasser und Luft oder zwischen Muskel und Knochen) auftreten, kommt es zu statischen Hintergrundgradienten, also konstanten Magnetfeldgradienten (Betrachtung siehe auch [Fernandez-Seara and Wehrli, 2000]). Diese können als konstant angenommen werden, weil die typischen Variationen länger als die Voxelgröße sind.

Die Magnetisierung zur Zeit TE nimmt mit einem Hintergrundgradienten G_b folgende Form an:

$$M(z, TE) = M_0(z) \exp(-i\gamma G_b TE z) \quad (2.32)$$

wobei M_0 alle sonstigen Einflüsse aus Abschnitt 2.2.3 enthält. Der Feldgradient G_b lässt die Spins bei z dephasieren.

Mit einem rechteckigen Schichtprofil ergibt sich eine Sinc-Abhängigkeit im finalen MR-Signal mit der Schichtdicke z_0 ([Fernandez-Seara and Wehrli, 2000]):

$$S(TE) = m \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right) z_0 \operatorname{sinc}\left(\frac{\gamma}{2} G_b TE z_0\right) \quad (2.33)$$

Nur die T_2^* - und Sinc-Abhängigkeit werden gezeigt und m enthält die sonstigen hier nicht relevanten Einflüsse zum Signal.

Diese Betrachtung zu einem konstanten Hintergrundgradienten ist die einfachste Möglichkeit, das veränderte Signal darzustellen. Mit zusätzlichen linearen oder quadratischen Feldgradienten ergeben sich kompliziertere Verläufe, welche jedoch in dieser Arbeit keine Rolle spielen.

2.2.4 Reziprozitätsprinzip

Laut [Hoult and Richards, 1976] können mit dem Reziprozitätsprinzip Sendespulen auch für den Empfang genutzt werden. Als Beispiel sei eine in dieser Arbeit verwendete *birdcage*-Spule genannt. Die Empfangssensitivität ist mit der Sendeeffizienz vergleichbar, sodass das Magnetfeld, welches von einer Spule mit einem angelegten Strom generiert wurde, den gleichen induzierten Strom liefern würde, wenn man die Spule in die Nähe eines Magnetfeldes bringt. Außerdem ist das Produkt des empfangenen Signals und der Transmitterspannung unter verschiedenen Beladungen konstant [Tofts, 2003]. Eine alternative Verwendungsweise dieses Prinzips ist die Messung des gesendeten Magnetfeldes, um damit die Empfangssensitivität abzuschätzen.

Das Reziprozitätsprinzip wurde von [Jost et al., 2005] für die Bestimmung der lokalen Spulensensitivität einer Empfangskopfspule in Kombination mit Anregung durch die Ganzkörperspule benutzt. Auch [Weiger et al., 2002] verwendete das Reziprozitätsprinzip für die Sensitivitäten in SENSE, [Ocali and Atalar, 1998] wendete es für SNR-Berechnungen an.

[Ibrahim, 2005] untersuchte theoretisch die Anregung der Transversalmagnetisierung und fand heraus, dass sie aufgrund der Asymmetrie des Permeabilitätstensors nicht mit dem Standard-Reziprozitätsprinzip beschrieben werden kann. Er zeigte in seiner theoretischen Betrachtung auch, dass die Empfangskomponente B_1^- des Magnetfeldes gegen den Uhrzeigersinn zirkular polarisiert ist, hingegen das Sendefeld B_1^+ im Uhrzeigersinn.

2.2.5 Inhomogenitäten des Sende- und Empfangsfeldes

In *birdcage*-Quadraturspulen ist das gesendete Hochfrequenzfeld B_1^+ eine im Uhrzeigersinn (bezüglich B_0) polarisierte Komponente von B_1 und das Empfangsfeld B_1^- die entgegengesetzt polarisierte Komponente ([Glover et al., 1985]).

B_1^+ wird im Gewebe mit zunehmendem statischen Magnetfeld B_0 inhomogener, da die zugehörige Wellenlänge im Gewebe bei höherer Resonanzfrequenz kürzer wird. Die Wellenlänge lässt sich in Abhängigkeit der Stärke des äußeren statischen Magnetfeldes berechnen:

$$\lambda = \frac{c_{\text{Medium}}}{\nu} \quad \text{mit } \nu = \frac{\omega_L}{2\pi} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (2.34)$$

Die Lichtgeschwindigkeit im Medium ist $c_0 = 2,998 \cdot 10^{+8} \frac{m}{s}$ geteilt durch einen Faktor, der von der relativen Permittivität ϵ_r und Permeabilität μ_r abhängt:

$$c_{\text{Medium}} = \frac{c_0}{\sqrt{\epsilon_r \mu_r}} \quad (2.35)$$

Mit $\epsilon_r = 50$ (oder 80) und $\mu_r = 1$ für menschliches Gewebe (oder Wasser) ergibt sich bei 7 Tesla eine Wellenlänge von 14 (oder 11) Zentimetern. In Vakuum ($\epsilon_r = 1, \mu_r = 1$) würde man einen Wert von 1 Meter erhalten. Die Länge von 11 bis 14 Zentimetern entspricht der Größenordnung des menschlichen Körpers, weshalb es durch Interferenzen und stehenden Wellen zu Signalauslöschungen und -überhöhungen kommt. Bei Öl wäre der Effekt der Inhomogenitäten sehr viel geringer, da ϵ_r nur 2 bis 3 beträgt.

Ein vorgegebener Winkel α_{nom} des gesendeten Hochfrequenzfeldes B_1^+ wird also ortsabhängig überschritten oder unterschätzt ($\alpha_{\text{eff}} = \alpha_{\text{nom}} B_{1,\text{rel}}^+$). Ohne Inhomogenitäten würde $B_{1,\text{rel}}^+ = 1$ gelten.

Die Magnetisierung M_0 , welche mit einem Flipwinkel α aus der z -Richtung ausgelenkt wird, kann über

$$S \propto M_0 \sin(\alpha_{\text{eff}}) \quad (2.36)$$

in der xy -Ebene detektiert werden. Das bedeutet, dass das Signal bei korrekt kalibriertem α_{eff} im Falle eines 90-Grad-Pulses maximal ist und sowohl bei Über- als auch Unterschreitung von 90° durch Inhomogenitäten immer kleiner als der Wert bei 90° ist.

Durch das Reziprozitätsprinzip (Abschnitt 2.2.4) kann das Empfangsfeld auf $B_1^- = B_1^+$ festgelegt werden (bei $\epsilon_r = 1$).

Das Sendefeld B_1^+ und das Empfangsfeld B_1^- gehen folgendermaßen in das gemessene Signal ein:

$$S \propto M_0 |B_{1,\text{rel}}^-| \sin(\alpha_{\text{nom}} B_{1,\text{rel}}^+) \quad (2.37)$$

2.2.6 Chemische Verschiebung

Die chemische Verschiebung resultiert aus der molekülabhängigen Umgebung eines gebundenen Wasserstoffatoms. Der spezielle strukturelle Aufbau und die entsprechende Elektronenwolke im Molekül sorgen für eine kleine Abschirmung des B_0 -Feldes. Somit erfährt das Wasserstoffatom ein effektiv verändertes äußeres Magnetfeld und die Resonanzfrequenz ändert sich in Abhängigkeit dieses Feldes:

$$B_{\text{eff}} = B_0 + B^* \quad \text{und} \quad \nu_{\text{eff}} = \frac{\gamma}{2\pi} B_{\text{eff}} \quad (2.38)$$

Über eine festgelegte Referenz kann die chemische Verschiebung δ auch unabhängig von der Magnetfeldstärke in ppm (engl. *parts per million*; entspricht 10^{-6} über Hz/MHz) angegeben werden:

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{\text{Ref}}}{\nu_{\text{Ref}}} \cdot 10^6 \quad (2.39)$$

Im menschlichen Körper liegen zwischen Wasser und subkutanem Fett circa $\delta_{\text{WF}} = 3,5$ ppm. Da üblicherweise mit der Resonanzfrequenz des Wasserpeaks das Gewebe angeregt wird, ist Fett bei 3 Tesla offresonant mit einer Frequenz von circa

$$\nu_{\text{CS}} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \delta_{\text{WF}} = 42,58 \text{ MHz/T} \cdot 3 \text{ T} \cdot 3,5 \text{ ppm} = 447 \text{ Hz} \quad (2.40)$$

Je nach Frequenzbandbreite des Anregungspulses kann es also passieren, dass Fett nicht angeregt wird und bei der Auslese kein Signal liefert.

Andererseits spielt die chemische Verschiebung auch bei der Auslese eine Rolle, da die Ortskodierung von der Frequenz abhängt. So wird Fett im Bild in Frequenzkodierichtung an einer verschobenen Stelle gezeigt mit einer Verschiebung Δx_{CS} in Pixeleinheiten von:

$$\Delta x_{\text{CS}} = \frac{\nu}{BW} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \delta_{\text{WF}} \cdot \frac{1}{BW} \quad (2.41)$$

Je größer die Auslesebandbreite BW in Hz/Pixel ist, desto geringer sind die Verschiebungen aber auch letztendlich das Signal.

2.3 Anatomische und physiologische Grundlagen

Die anatomischen Details in diesem Abschnitt wurden aus [Zilles and Tillmann, 2010] entnommen. Die physiologischen Grundlagen stammen aus [Speckmann et al., 2013; Klinke et al., 2005].

2.3.1 Gehirn

Das Zentralnervensystem des menschlichen Körpers besteht mit grauer und weißer Substanz aus zwei verschiedene Gewebetypen. Die graue Substanz setzt sich aus

Zellkörpern, Dendriten und Axonterminalen der Neuronen zusammen. Dort befinden sich die Synapsen des Gehirns. Die weiße Substanz ist aus langen myelinisierten Axonen aufgebaut, enthält keine neuronalen Zellkörper und verbindet verschiedene Bereiche der grauen Substanz miteinander.

Im Gehirn umgibt die graue Substanz vorwiegend die weiße und befindet sich in den äußeren gefurchten Bereichen des zerebralen Kortexes. Im Rückenmark verhält es sich hingegen umgekehrt, sodass die graue Substanz im zentralen Bereich zu finden ist.

Die Zerebrospinalflüssigkeit (CSF, lat. *liquor cerebrospinalis*) befindet sich vor allem in den Ventrikelkammern des Gehirns und füllt die inneren und äußeren Liquorräume mit 150 Millilitern eiweiß- und zellarmer Flüssigkeit (3 Leukozyten (weiße Blutkörperchen) pro μl) aus. Sie ist frei von Erythrozyten (roten Blutkörperchen), da der für die Bildung der Zerebrospinalflüssigkeit zuständige *Plexus choroideus* mit seiner Blut-Liquor-Schranke eine Barriere darstellt.

Die Aufgabe der Zerebrospinalflüssigkeit ist, die empfindliche Struktur bei Erschütterungen zu schützen und das Gehirn schwimmen zu lassen, damit es nicht auf der Schädelbasis aufliegen muss.

2.3.2 Muskel

Die Muskulatur der Wade zählt durch seine regelmäßige Ordnung der kontraktile Elemente zur quergestreiften Muskulatur. Jede Muskelfaser (Muskelzelle) besteht aus dichtgepackten Myofibrillen, also Filamentbündeln, die von Tubuli umgeben sind. Diese wiederum sind aus einer regelmäßigen Anordnung kontraktile Myosinfilamente (Aktin- und Myosinmoleküle) aufgebaut.

Die einzelnen Muskelgruppen des Unterschenkels lassen sich in vordere und hintere Muskulatur aufteilen (siehe [Zilles and Tillmann, 2010]). Die hinteren Muskeln heißen Agonisten und sind für die Beugung des Fußes zuständig. Dazu gehören der zweiköpfige *Musculus Gastrocnemius* und der *Musculus Soleus*. Die Gegenspieler als Antagonisten führen die entgegengesetzte Bewegung aus und heben den Fuß. Dabei spielen im vorderen Bereich der *Musculus tibialis anterior* und der *Musculus extensor digitorum longus* eine Rolle.

2.3.3 Natriumkonzentration

Natriumionen spielen bei der Zellfunktion eine sehr wichtige Rolle. Das Ruhemembranpotential wird durch die ungleich extra- und intrazellulär verteilten Ionen Kalium (K^+), Natrium (Na^+) und Chlorid (Cl^-) festgelegt und nimmt je nach Zellart zwischen -50 und -100 mV ein, sodass das Zellinnere negativ geladen ist. Der Konzentrationsgradient wird durch die selektive Durchlässigkeit der Zellmembran mit Ionenkanälen und die Natrium-Kalium-Ionenpumpe reguliert. Das Transmembranprotein der Na-K-ATPase pumpt als primär aktiver Transportmechanismus unter ATP-Verbrauch (Energieträger Adenosintriphosphat) und Umwandlung zu ADP

(Adenosindiphosphat) typischerweise drei Natriumionen aus der Zelle heraus und zwei Kaliumionen in die Zelle hinein.

So stellen sich Natriumkonzentrationen von $c_{\text{intra}}^{\text{Na}} = 5 - 15 \text{ mmol/l}$ und $c_{\text{extra}}^{\text{Na}} = 140 - 150 \text{ mmol/l}$ ein. Kalium verhält sich entgegengesetzt und bildet intrazellulär die höhere Konzentration aus: $c_{\text{intra}}^{\text{K}} = 120 - 150 \text{ mmol/l}$ und $c_{\text{extra}}^{\text{K}} = 4 - 5 \text{ mmol/l}$.

Krankhafte Veränderungen

Die Natriumbildgebung ist ein Hilfsmittel bei der Charakterisierung von Störungen des Zellstoffwechsels. Dies kann in veränderten Tumorzellen im Gehirn der Fall sein oder sich bei Muskelerkrankungen durch Lähmungserscheinungen bemerkbar machen.

Eine solche Ionenkanalerkrankung ist die hypokaliämische periodische Paralyse (HypoPP), die zu Attacken von Muskelschwäche führt, wenn der Kaliumgehalt im Blut nach Muskelbelastung, kohlenhydrat- oder salzreicher Nahrungsaufnahme sinkt. Eine weitere Krankheit stellt die Paramyotonia congenita (PC) dar. Hier entsteht die Muskelsteifheit nach körperlicher Bewegung oder Kälte. Beim Andersen-Tawil-Syndrom (ATS) herrscht eine Mutation im Kaliumkanal und macht sich über Herzrhythmusstörungen und Schwäche bemerkbar.

Mutationen in Ionenkanälen (Kalzium-, Kalium- oder Natriumkanälen) der Zellmembran führen unter anderem zu einer messbaren erhöhten Natriumkonzentration im Zellinnern. Durch die verursachte Membrandepolarisierung kommt es zur Muskelschwäche. [Nagel et al., 2011] konnte mit der Magnetresonanztomographie die intrazellulär erhöhte Natriumkonzentration in HypoPP- und PC-Patienten mit einer speziellen Sequenz, die extrazelluläres Natriumsignal teilweise unterdrückt, messen. Bei einer Provokation durch Kühlung eines Beines ist ein Signalunterschied messbar. Oft tritt bei diesen Krankheiten extrazellulär ein Muskelödem auf. Auch bei der hyperkaliämischen periodischen Paralyse (HyperPP) sah [Amarteifio et al., 2012] eine Erhöhung des Natriumsignals nach einer Kältebehandlung. Außerdem untersuchte er nach einigen Wochen das Verhalten mit Medikamentengabe. Es stellten sich bei den Patienten niedrigere Natriumsignalintensitäten ein und die untersuchten Ödeme verringerten sich.

[Weber et al., 2016] fand eine ^{23}Na - und ^{35}Cl -Signalerhöhung in Patienten mit HypoPP und ATS. Diese Messungen enthielten zugehörige Short-Tau Inversion Recovery (STIR) ^1H -MRT-Messungen für Ödeme und eine Messung zur Fett- / Wasserunterscheidung für die Quantifizierung von Fettinfiltrationen.

Eine weitere im Rahmen der Natriumbildgebung untersuchte Erkrankung ist die Muskeldystrophie Duchenne. Sie tritt fast ausschließlich bei Jungen auf und trifft die Erkrankten bereits im Kleinkindalter. Allmählich wird bei den Patienten das Muskelgewebe durch Fettgewebe ersetzt.

[Lehmann-Horn et al., 2012] fand bereits bei PC und HypoPP einen Zusammenhang zwischen erhöhter Natriumkonzentration und Ödemen. Wenn ein zytoplasmischer Natriumüberschuss besteht, bilden sich Ödeme mit osmotischer Relevanz. Die Ödeme wurden mit Short-Tau Inversion Recovery (STIR) ^1H -MRT sichtbar gemacht

und zusammen mit Natrium-IR-Bildgebung in dieser Studie auch auf Jungen mit Duchenne angewendet, um eine mögliche Medikation zu testen.

Die Unterscheidung des Ursprungs eines solchen Ödems in einer Entzündung (extrazelluläres Ödem) oder in einer osmotischen Relevanz (intrazellulär) untersuchte auch [Weber et al., 2011, 2012] und maß mit der Inversion-Recovery (IR) Natriumsequenz das intrazelluläre Muskelödem bei Duchenne.

Die Messung des quantitativen Wassergehaltes im Muskelgewebe könnte bei solchen Krankheitsfällen das Vorhandensein eines Ödem nicht nur bestätigen, sondern auch die Entwicklung und Ausprägung überwachen. So könnten Therapieerfolge früher erkannt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Hardware

3.1.1 Magnetresonanztomographen

In dieser Arbeit wurde für die Quantifizierung des Wassergehaltes und der Natriumkonzentration an zwei Ganzkörper-MR-Tomographen mit den Grundmagnetfeldstärken 3 und 7 Tesla (Biograph mMR und Magnetom 7 T, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) gemessen.

Das Biograph-System ist ein MR-PET-Hybrid aus Magnetresonanz- und Positronen-Emissionsbildgebung und bietet im klinischen Alltag den Vorteil, dass die Messungen mit beiden Systemen simultan durchgeführt werden können. In dieser Arbeit wurde jedoch nur der MR-Teil verwendet.

Das 7-Tesla-System ermöglicht aufgrund seiner hohen Magnetfeldstärke ein höheres SNR für sowohl Natrium- als auch Wasserstoffbildgebung, aber gleichzeitig nehmen im Fall von Wasserstoff auch die Magnetfeldinhomogenitäten B_0 und B_1 zu und erschweren die Bildaufnahme. Für zusätzliche Natriummessungen steht ein Breitbandverstärker zur Verfügung. So können Messungen mit Wasserstoff bei der Frequenz 297,16 MHz und mit Natrium bei 78,60 MHz durchgeführt werden.

3.1.2 Verwendete Sende- und Empfangsspulen

Das Biograph-System mit 3 Tesla enthält eine eingebaute *birdcage*-Ganzkörperspule zur Erzeugung des Sendefeldes. Hiermit soll durch die Entfernung zum Messobjekt eine möglichst homogene HF-Anregung möglich sein. An diesem Tomographen wurde das Signal über verschiedene lokale Empfangsspulen aufgenommen. Für Kopfmessungen stand eine Kopf-Nacken-Array-Spule (16 Empfangskanäle) zur Verfügung. Weil der Biograph mMR für Ganzkörpermessungen mit der TIM-Technologie (*total imaging matrix*) ausgestattet ist, konnten bei den Wadenmessungen oberhalb der Beine die Körpermatrix-Oberflächenspule (6 Empfangskanäle) und unterhalb die Wirbelsäulenmatrix-Oberflächenspule (variable Anzahl an Empfangskanälen) verwendet werden.

Bei 7 Tesla stand eine doppelresonante ($^1\text{H} / ^{23}\text{Na}$) Spule als Quadratur-*birdcage* (Rapid Biomed, Rimpar, Germany) für Anregung und Empfang zur Verfügung. In der gleichen Körperposition kann damit nacheinander die Natrium- oder Wasserstoffbildgebung betrieben werden. Außerdem ist es in Vormessungen mit dem ^1H -Teil möglich, die Homogenität des Grundmagnetfeldes zu optimieren.

3.2 Messphantome

In diesem Abschnitt werden verschiedene Phantome beschrieben, die für Testmessungen oder Referenzwerte verwendet wurden.

Zur Überprüfung der quantitativen Wasser- und Natriumwerte wurde ein Testphantom mit variierten Verhältnissen aus Wasser, schwerem Wasser, Kochsalz und Kontrastmittel angemischt. Dies ist im nächsten Abschnitt beschrieben.

Für die *in vivo* Messungen am Menschen wurden Referenzröhrchen zu Gehirn- und Wadenmessungen (siehe Abschnitt 3.2.2 / 3.2.3) hinzugefügt, um mit bekannten Referenzwerten die experimentell gemessenen Werte quantifizieren zu können. Bei Gehirnmessungen wurde das Referenzröhrchen nur als Vergleichswert zum Wassergehalt in Zerebrospinalflüssigkeit benutzt.

3.2.1 Phantom mit Mischungen aus normalem, schwerem Wasser und Natriumchlorid

Es wurde ein Phantom mit Mischungen aus normalem und schwerem Wasser ($^2\text{H}_2\text{O}$ oder D_2O Deuteriumoxid) mit Natriumchlorid verwendet. D_2O ist in der ^1H -MRT durch die ^2H -Isotope des Wasserstoffs nicht sichtbar. Auf diese Weise kann der MR-sichtbare Wassergehalt pro Volumeneinheit in mehreren Proben angepasst werden.

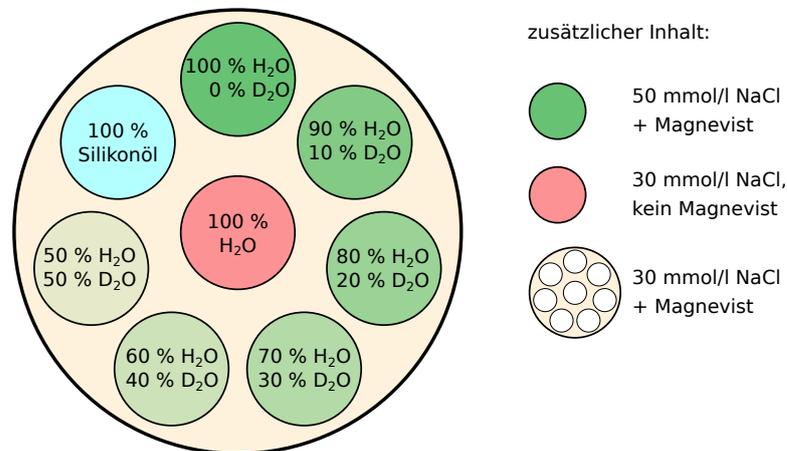
Es wurden sechs Röhrchen mit verschiedenen Volumina von normalem und schwerem Wasser angemischt (grüne Röhrchen in Abbildung 3.1 (a)). Vor der Vermischung wurde dem Behälter mit dem normalen demineralisierten Wasser eine gewünschte Natriumkonzentration (50 mmol/l entspricht 2,92 g NaCl pro 1 Liter H_2O) und Kontrastmittel für die Relaxationszeitverkürzung (1 mmol/l entspricht 2 ml Gd-DTPA Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist) pro 1 Liter H_2O ; Bayer Healthcare AG, Leverkusen, Deutschland; molare Masse 938 g/mol) beigelegt. Die paramagnetischen Eigenschaften des Gadoliniumatoms sorgen für die Verkürzung von T_1 .

Das schwere Wasser (Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland; molare Masse 20 g/mol, Reinheit 99,8 Atom % D, Dichte 1,10 g/ml) und die Wasser-Kochsalz-Kontrastmittel-Mischung wurden anschließend mit einer manuellen Mikroliterpipette in verschiedenen Volumenverhältnissen in Röhrchen abgefüllt und als Kontrolle das Gewicht der Anteile notiert (siehe Tabelle 3.1). Durch Zurückrechnen auf Volumenverhältnisse konnte eine Abweichung von höchstens 0,2 % erreicht werden.

Im Zentrum des Phantoms in Abbildung 3.1 (rotes Röhrchen) wurde ein Röhrchen mit demineralisiertem Wasser und 30 mmol/l NaCl ohne Kontrastmittel hinzugefügt. Dies soll als Teströhrchen für längere Relaxationszeiten wie bei Zerebrospinalflüssigkeit dienen.

Das Wasserbad umgibt die Röhrchen mit dem Ziel der verbesserten Magnetfeldhomogenität und enthält ebenso 30 mmol/l NaCl, aber zusätzlich Kontrastmittel (0,88 mmol/l entspricht 1,75 ml Gd-DTPA Magnevist pro 1 Liter H_2O).

Links oben im Phantom in Abbildung 3.1 (blaues Röhrchen) befindet sich eine Probe mit purem Silikonöl Elbesil B20 (Polydimethylsiloxan; L. Böwing GmbH,



- (a) Schematische Übersicht des Phantominhalts. Mischungen von normalem und schwerem Wasser sind direkt im Phantom eingetragen. Die Natriumkonzentrationen und Kontrastmittelbeimischungen sind mit unterschiedlichen Farben markiert.



- (b) Die einzelnen Röhren in einer gefrästen Halterung auf Höhe der Deckel. Das umgebende Wasserbad wird nicht gezeigt.

Abbildung 3.1: Aufbau des Phantoms zur Konzentrationsmessung mit normalem und schwerem Wasser, Kochsalzlösung und Kontrastmittel Magnevist.

Tabelle 3.1: Geforderte und durch Messen des tatsächlichen Gewichts erhaltene Volumenverhältnisse in den Röhrcchen mit Mischungen von normalem und schwerem Wasser. Das Gesamtvolumen eines Röhrcchens entspricht 23 ml.

Röhrcchen Nr.	1	2	3	4	5	6
Soll-Volumenverhältnis in %						
D ₂ O	0	10	20	30	40	50
H ₂ O	100	90	80	70	60	50
Soll-Volumen in ml						
D ₂ O	0	2,3	4,6	6,9	9,2	11,5
H ₂ O	23	20,7	18,4	16,1	13,8	11,5
Soll-Gewicht in g						
D ₂ O	0,00	2,55	5,09	7,64	10,18	12,73
H ₂ O	23,00	20,70	18,40	16,10	13,80	11,50
Ist-Gewicht in g						
D ₂ O	0,00	2,61	5,09	7,73	10,31	12,78
H ₂ O	23,00	20,76	18,42	16,20	13,89	11,54
Ist-Volumen in ml						
D ₂ O	0,00	2,36	4,60	6,98	9,31	11,54
H ₂ O	23,00	20,76	18,42	16,20	13,89	11,54
Ist-Volumenverhältnis in %						
D ₂ O	0,0	10,2	20,0	30,1	40,1	50,0
H ₂ O	100,0	89,8	80,0	69,9	59,9	50,0

Flörsheim am Main, Deutschland; Dichte 0,955 g/ml, Viskosität 20 mm²/s). Der Vorteil dieses Öls ist die lange Kettenlänge (Strukturformel siehe Abbildung 3.2) und die dadurch resultierende einzige Resonanzfrequenz.

Berechnung der theoretischen Protonenkonzentration von Wasser und Silikonöl

Die Protonenkonzentration PC berechnet sich bei gegebener Protonenzahl N_{Prot} , Dichte des Stoffes ρ und molarer Masse $M_{\text{Molekül}}$ mit der folgenden Formel [Tofts, 2003]:

$$PC = \frac{N_{\text{Prot}} \cdot \rho}{M_{\text{Molekül}}} \quad (3.1)$$

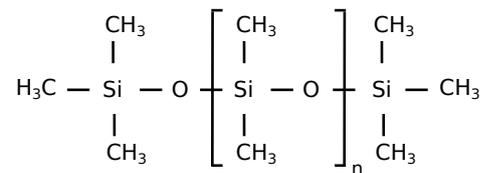


Abbildung 3.2: Das verwendete Silikonöl Elbesil B20 Polydimethylsiloxan hat eine typische Kettenlänge von $n = 26$ und bildet deshalb hauptsächlich eine Resonanzlinie aus.

Dies bedeutet für normales Wasser

$$PC_{\text{H}_2\text{O}}(25^\circ\text{C}) = \frac{2 \cdot 0,997 \text{ g/ml}}{18 \text{ g/mol}} = 110,8 \text{ mol/l}$$

$$PC_{\text{H}_2\text{O}}(37^\circ\text{C}) = \frac{2 \cdot 0,9933 \text{ g/ml}}{18 \text{ g/mol}} = 110,4 \text{ mol/l} \quad (3.2)$$

Bei Silikonöl ist im Datenblatt eine typische Kettenlänge von $n = 26$ angegeben. Mit der Protonenzahl der ganzen Molekülkette und der entsprechenden molaren Masse

$$N_{\text{Prot}} = 18 + 6n$$

$$M_{\text{Silikonöl}} = 1M_{\text{O}} + 2M_{\text{Si}} + 6M_{\text{C}} + 18M_{\text{H}} + n \cdot (1M_{\text{O}} + 1M_{\text{Si}} + 2M_{\text{C}} + 6M_{\text{H}})$$

erhält man für Silikonöl folgende Protonenkonzentration

$$PC_{\text{Silikonöl}}(n = 26) = \frac{174 \cdot 0,955 \text{ g/ml}}{2086 \text{ g/mol}} = 79,7 \text{ mol/l} \quad (3.3)$$

3.2.2 Referenzröhrchen zur Wasserquantifizierung

Bei Gehirnmessungen wurde ein Referenzröhrchen mit demineralisiertem Wasser und Kontrastmittel (0,3 mmol/l entspricht 0,6 ml Gd-DTPA Magnevist pro 1 Liter H_2O) nur als Vergleichswert zum Wassergehalt in Zerebrospinalflüssigkeit benutzt. Der Wassergehalt der Zerebrospinalflüssigkeit wird unter Vernachlässigung von Lymphozyten und Monozyten als nahezu 100 Prozent angenommen.

Zu den Wadenmuskeln wurden in allen Messungen drei Referenzröhrchen hinzugefügt. Das erste ist identisch zu dem der Gehirnmessungen (100 Prozent Wasser mit Kontrastmittel). Das zweite enthält 100 Prozent demineralisiertes Wasser ohne Kontrastmittel und das dritte 100 Prozent Silikonöl, wobei dieser Röhrchenwert in der Auswertung nicht quantitativ verwendet wurde und nur das Verhalten bei verschiedenen Sequenzen untersucht wurde.

3.2.3 Referenzflaschen zur Natriumquantifizierung

Sowohl in der Phantommessung, Gehirnmessung als auch Wadenmessung wurden für die Quantifizierung der Natriumkonzentration drei Flaschen mit 4 % Agarose-Gel und 20, 30 und 40 mmol/l NaCl verwendet. Das Agarose-Gel sorgt für *in vivo*-ähnlichere Relaxationszeiten. Die Signale aus den drei Flaschen wurden in der Auswertung mit einer linearen Regression auf quantitative Werte gebracht.

3.3 Bildverarbeitungswerkzeuge

3.3.1 Registrierung der Bilddaten

Am Phantom und Gehirn wurde für die Kombination der Bilder von zwei verschiedenen MR-Tomographen das Registrierungswerkzeug FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) von FSL (FMRIB Software Library, Analysis Group, FMRIB, Oxford, Großbritannien) angewendet. Details können in [Jenkinson and Smith, 2001] und [Jenkinson et al., 2002] nachgelesen werden. Mit diesem Werkzeug können Bilder vom selben Objekt aber mit unterschiedlicher Orientierung oder Aufnahmetechnik bestmöglich übereinandergelegt werden. In dieser Arbeit wurde der formerhaltende (*rigid body*) Algorithmus mit Rotation und Translation verwendet.

Bei den Wadenmessungen wurde das Registrierungswerkzeug nicht benutzt und zu anderen Hilfsmitteln gegriffen. Die Schwierigkeiten lagen in der Verformbarkeit der Unterschenkel, der zylinderförmigen Symmetrie und dem Abstand der Knie zueinander.

Aus diesen Gründen wurden die Füße in einer formangepassten Schale fixiert, sodass sich der Winkel zwischen den Fußlängen und somit auch Waden- und Schienbein zueinander nicht ändern kann. Außerdem wurde auf den gleichen horizontalen Winkel der Beine jeweils bei 3 und 7 Tesla geachtet, damit die Waden die gleiche Berührungsfläche mit dem möglichst ebenen Untergrund haben. Der Abstand der Knie ist bei entspannter Lage durch die Fixierung der Füße schon gewährleistet.

Die zylinderförmige Symmetrie der Beine (also Gleichartigkeit in verschiedenen Schichten) wurde mit aufgeklebten MR-sichtbaren Vitamin-E-Tabletten als Marker nahe Knöchel und Knie umgangen. Die Messungen bei 3 und 7 Tesla fanden mit identischen Markern aufeinanderfolgend statt. Auf diese Weise konnte eine ausreichende manuelle Registrierung durchgeführt werden.

3.3.2 Segmentierung mit Region-Growing

Um einen bestimmten Bereich, beispielsweise Referenzröhrchen, einzeln ansprechen zu können, wurde ein Bereichswachstumsverfahren (*region-growing*) mit MITK (Medical Imaging Interaction Toolkit, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland) [Nolden et al., 2013] durchgeführt.

Als Voraussetzung muss der zu segmentierende Bereich einen ausreichenden Kontrast zur Abgrenzung von der restlichen Umgebung besitzen. Für die Referenzröh-

chen war dies durch einen Abstand von einigen Millimetern erfüllt. In diesem Fall wurde das dreidimensionale *region-growing* mit einem Startpunkt, einschränkenden Intensitätswerten und einem Regler für das Wachstum verwendet.

3.3.3 Morphologische Operatoren zur Maskenbearbeitung

Die Dilatation ist in der Bildverarbeitung ein morphologischer Operator, um ein Objekt an jedem Objektpunkt um ein gewisses Strukturelement (Kreis, Quadrat, etc.) einer festgelegten Größe zu erweitern, solange sich das Zentrum des Strukturelements noch innerhalb des Objekts befindet. In dieser Arbeit wird die Dilatation bei Binärbildern durchgeführt, ist aber prinzipiell auch bei Grauwertbildern möglich. Die Verarbeitung erfolgte mit dem Softwarepaket MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, USA).

Die Erosion ist nicht die Umkehrung der Dilatation (Beispiel geschlossene Löcher), aber wirkt sich im Vergleich zur Expansion gegensätzlich auf das Bild aus. Sobald das Strukturelement aus dem Objekt herausragt, wird der aktuelle Objektpunkt ausgeschlossen und das Objekt verkleinert sich.

Durch Kombination der Operationen Dilatation und Erosion kann das *Closing* erreicht werden. So können Löcher bis zu einer bestimmten Größe des Strukturelements geschlossen werden, aber gleichzeitig werden die restlichen Kanten nicht expandiert, weil die Erosion die Ausdehnungen der Dilatation genau rückgängig macht.

3.4 Methoden zur quantitativen Bestimmung des Wassergehaltes

In diesem Abschnitt werden die Werkzeuge zur Bestimmung der Protonendichte behandelt. Quantitativ bedeutet in diesem Fall, dass die resultierenden Protonendichtewerte frei von verfälschenden Abhängigkeiten sind und eine Mengenangabe darstellen.

Der Kontrast eines MRT-Bildes wird üblicherweise über Relaxationszeitunterschiede eingestellt, zum Beispiel bei der T_1 -gewichteten Bildgebung. In einem protonendichtegewichteten Bild sind durch unter anderem nicht vermeidbare Magnetfeldinhomogenitäten noch keine quantitativen Werte ablesbar. Jedoch können sie durch zusätzliche Messungen korrigiert werden.

Die Auswertung erfolgte mit dem Softwarepaket MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, USA).

3.4.1 T_2^* -Abhängigkeit / Bestimmung von S_0

Für eine Berücksichtigung des T_2^* -Zerfalls wurde das MR-Signal mit einer Gradientenecho-Sequenz aufgenommen, die mehrere Echos enthielt. Im folgenden Abschnitt wird der Aufbau der Sequenz beschrieben und im darauffolgenden Abschnitt die Methode, um letztendlich einen Einfluss von T_2^* zu vermeiden.

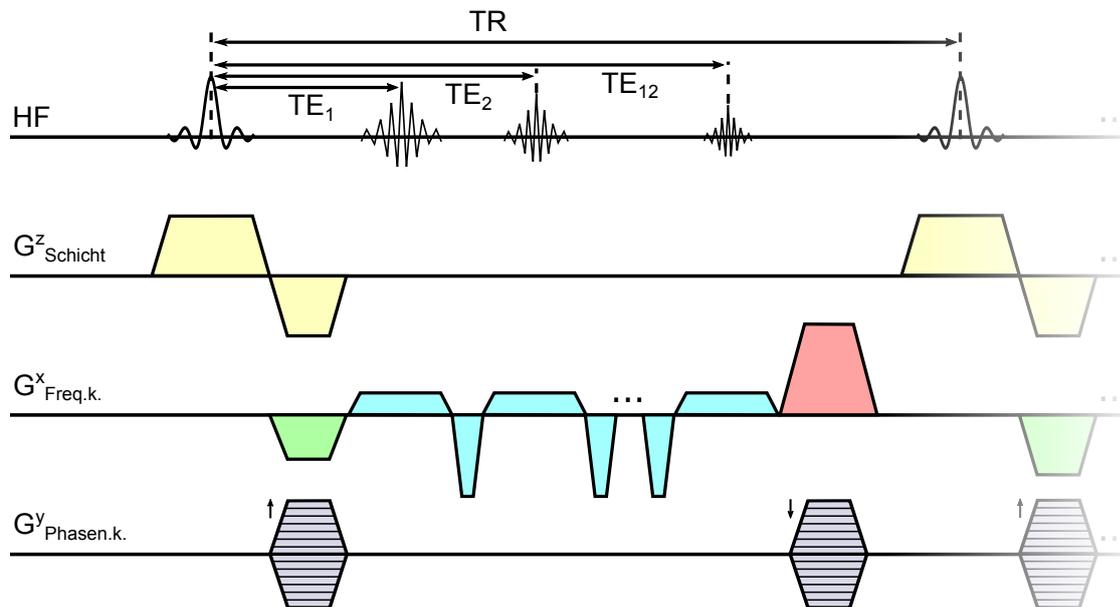


Abbildung 3.3: Sequenzdiagramm einer Multiecho-Gradientenecho-Sequenz mit 12 Echozeiten durch monopolar geschaltete Frequenzkodiergradienten. Die Anregung erfolgt schichtselektiv. Innerhalb einer Relaxationszeit werden mehrere Schichten geschichtet aufgenommen.

Multiecho-Gradientenecho-Sequenz

Die zweidimensionale Multiecho-Gradientenecho-Sequenz in Abbildung 3.3 beginnt mit der Anregung durch einen Hochfrequenzpuls, der gleichzeitigen Schichtauswahl und Rephasierung mit den in gelb markierten Gradienten. Einzelne auszulesende k -Raumlinien können mit dem grauen Phasenkodiergradienten angesprochen werden, wobei bei jeder Linie die Gradientenamplitude angepasst wird. Der grüne und die folgenden türkisen Frequenzkodiergradienten legen den Start einer Linie fest, fahren 12 mal durch eine k -Raumlinie und lesen das Signal für 12 Echos aus. In der Mitte der Auslesegradienten bildet sich jeweils ein Echo, was mit der Echozeit $TE_{1...12}$ als zeitlicher Verlauf aufgenommen werden kann. Anschließend wird ein in rot markierter Spoilergradient ausgespielt.

Dieser Sequenzteil wird zeilenweise nach der Repetitionszeit TR wiederholt. Für eine Messung mit mehreren Schichten muss die Repetitionszeit ausreichend groß sein, um mehrere Schichten innerhalb eines Zyklus verschichtet aufnehmen zu können.

Extrapolation zu $S(TE = 0 \text{ ms})$

In diesem Abschnitt wird der zeitliche Verlauf des Gradientenechosignals mit 12 (oder im Phantom 36) Echozeiten Richtung $TE = 0 \text{ ms}$ extrapoliert, um einen T_2^* -Einfluss aus den Daten zu entfernen. Dieser erhaltene Wert S_0 steht für die Anfangsgleichgewichtsmagnetisierung und ist proportional zur Protonendichte im Voxel.

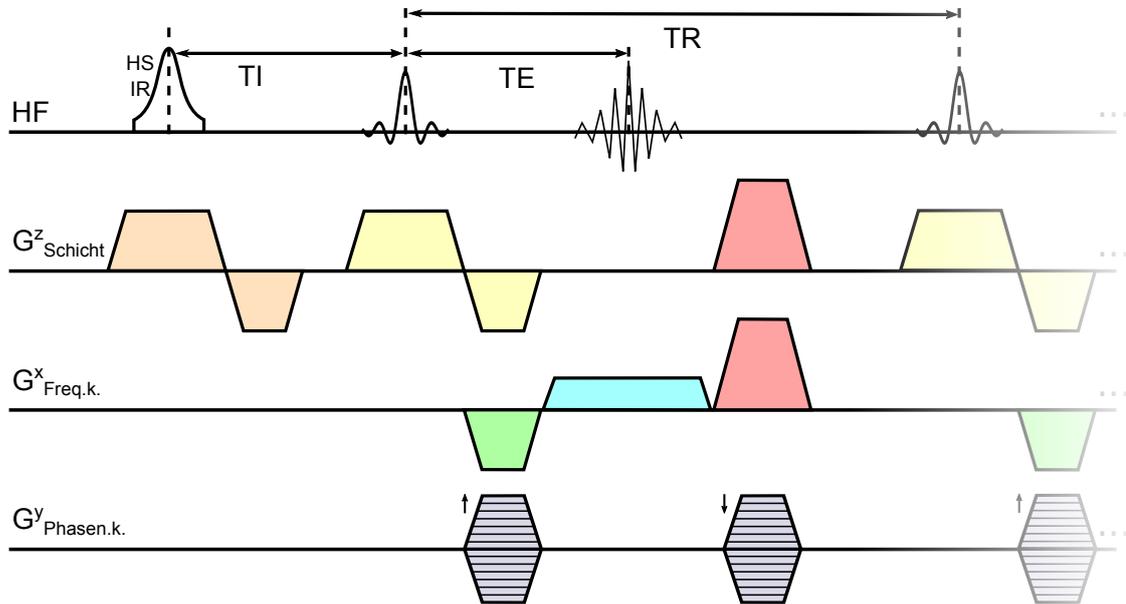


Abbildung 3.4: Sequenzdiagramm einer Inversion-Recovery Single-Shot Turbo-FLASH Sequenz (SS-TFLASH) mit schichtselektiver Inversionsanregung durch einen hyperbolischen Sekantpuls und Aufnahme des Signals nach verschiedenen TI -Zeiten. Die einzelnen Schichten werden in aufeinanderfolgenden Blöcken gemessen.

Die Idee der Extrapolation des Signals zu $TE = 0$ ms für die Wasserquantifizierung stammt von [Neeb et al., 2006] und wurde in dieser Arbeit in leicht veränderter Form verwendet. Zu Beginn wird die Signalkurve geglättet, indem der Mittelwert eines Punktes mit seinen beiden Nachbarn gebildet wird. Danach wird für den Fit die maximale Echozeit der Kurve über zwei Kriterien festgelegt. Erstens wird die Ableitung der Kurve bestimmt und die Grenze auf den ersten Punkt gesetzt, bei dem zutrifft, dass auf eine negative Ableitung zwei Punkte mit positiven Ableitungswerten $\geq 2 \cdot \eta_{\text{Rausch}}$ folgen (η_{Rausch} ist das mittlere Rauschniveau außerhalb des Objekts). Dies verhindert Unstetigkeiten, die beispielsweise an Nullstellen des Betrags der Sinc-Funktion entstehen können. Zweitens soll die Signalkurve an dem ersten Punkt mit Signal $\leq 5 \cdot \eta_{\text{Rausch}}$ enden. Die kürzere der beiden Grenzechozeiten wird als maximale Echozeit verwendet und der Fit wird nur durchgeführt, wenn mindestens fünf Punkte vorhanden sind.

Mit der verbleibenden Signalkurve wird ein Polynomfit dritten Grades durchgeführt und das Signal zu $TE = 0$ ms extrapoliert.

3.4.2 T_1 -Messtechnik

Für die T_1 -Messungen wurden eine Inversion-Recovery Single-Shot Turbo-FLASH Sequenz (SS-TFLASH) verwendet. Die ursprüngliche FLASH-Sequenz wurde von [Haase et al., 1986] entwickelt. Das Sequenzdiagramm ist in Abbildung 3.4 gezeigt.

Zu Beginn wird ein schichtselektiver (zugehörige Gradienten in orange) hyperbolischer Sekantpuls ausgespielt. Hierbei handelt es sich um einen frequenzselektiven adiabatischen Inversionspuls, der typischerweise für Inversion-Recovery Sequenzen verwendet wird, weil er insensitiv gegenüber B_1 -Inhomogenitäten ist. Danach folgt nach einer bestimmten Inversionszeit TI die Auslese des Signals (in blau) mit Turbo-FLASH, also einer sehr kurzen Repetitionszeit TR . Die Reihenfolge, in der die Zeilen ausgelesen werden, ist zentrisch mit Start im k -Raumzentrum. *Single-Shot* bedeutet, dass die Inversion zu Beginn nur ein Mal durchgeführt wird und für die folgende zeilenweise Auslese nicht wiederholt wird. Dadurch kann Zeit gespart werden. Nach jeder Zeilenauslese werden Spoilergradienten (in rot) gefahren. Deshalb muss nicht erwartet werden, dass das Signal ausrelaxiert und auch dadurch kann anhand einer kurzen Repetitionszeit die Messzeit verkürzt werden.

Mehrere Schichten werden nacheinander abgearbeitet und der hyperbolische Sekantpuls wird jeweils für die aktuelle Schicht ausgesendet.

Das Signal zu den einzelnen TI -Zeiten wird mit der folgenden Signalgleichung gefittet, um die T_1 -Zeiten voxelweise zu erhalten.

$$S(t) = \left| M_0 \cdot \left(1 - (1 - \cos(\alpha_{\text{real}})) \cdot e^{-t/T_1} \right) + N \right| \quad (3.4)$$

Als Fitparameter kommen außerdem die Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 , der wahre wirkende Flipwinkel α_{real} ($180^\circ \pm$ Variationen durch Inhomogenitäten) und der Rauschwert N vor.

3.4.3 Sensitivitätsprofil Empfangsspule

Eine Oberflächenspule (OS) kann lokal nah an eine interessante Körperstelle gelegt werden und erreicht dort eine hohe Sensitivität. In der Auswertung für die Bestimmung der Protonendichte muss deshalb jedoch das Sensitivitätsprofil berücksichtigt werden, da die Sensitivität bei größer werdendem Abstand zur Spule stark abfällt und große Intensitätsvariationen in das Bild bringt.

Abbildung 3.5 links gibt eine Übersicht über alle beitragenden Spulen. Zur Korrektur des Sensitivitätsprofils bei 3 Tesla wird die in rot markierte fest ins Gehäuse des Tomographen eingebaute Ganzkörperspule (BC; engl. *body coil*) in folgenden beiden Aufnahmen für die Anregung genutzt ($B_{1,BC}^+$). Es werden zwei Messungen mit gleichen Parametereinstellungen durchgeführt, wobei einerseits die Oberflächenspule in grün ($B_{1,OS}^-$) und andererseits die Ganzkörperspule ($B_{1,BC}^-$) als Empfangsspule eingesetzt werden.

Durch Quotientenbildung beider Aufnahmen können die Bilder mit Signal S von der Abhängigkeit des Sensitivitätsprofils der Oberflächenspule befreit werden.

$$C_{\text{Sens.prof.}} = \frac{S(\text{Anregung } BC; \text{Empfang } OS)}{S(\text{Anregung } BC; \text{Empfang } BC)} \quad (3.5)$$

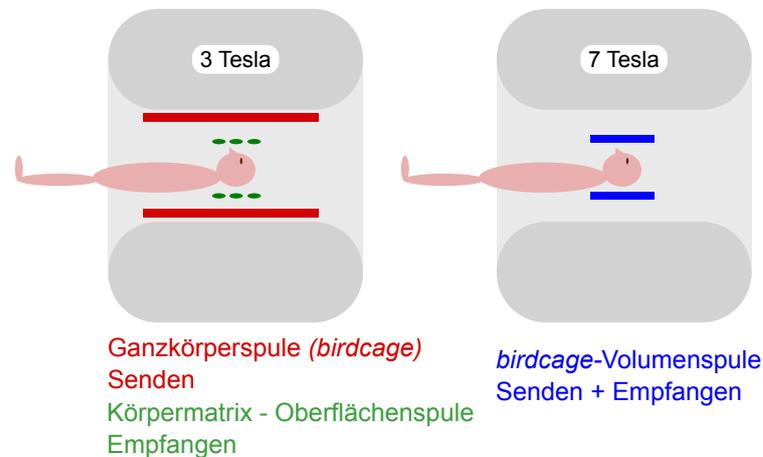


Abbildung 3.5: Verschiedene Einsätze der Sende- und Empfangsspulen bei 3 und 7 Tesla. Die Ganzkörperspule bei 3 Tesla ist in das Tomographensystem eingebaut. Die eingesetzten Oberflächenspulen werden individuell für jedes Körperteil variiert. Bei 7 Tesla ist durch eine theoretisch sehr viel höhere Leistungsabgabe keine Ganzkörperspule vorhanden.

Als notwendige Annahme wird verwendet, dass das Sensitivitätsprofil der Ganzkörperspule (BC) durch seine Entfernung zum Objekt sehr homogen ist und im Quotienten nur der Empfang der Oberflächenspule verbleibt. Die Anregungen mit der Ganzkörperspule heben sich auf. [Wang et al., 2005a] merkte bei dieser „body coil“-Methode an, dass diese Betrachtung bei Magnetfeldern ab 3 Tesla durch hohe Dielektrizitätskonstanten (menschlicher Körper) und die zunehmenden B_1 -Inhomogenitäten nicht ausreicht. Die restliche notwendige Korrektur folgt in Abschnitt 3.4.6.

Durch dieses Verfahren muss bei den sonstigen Messungen nicht auf das hohe SNR durch die Oberflächenspule verzichtet werden. Da das SNR der Aufnahme mit der Ganzkörperspule sehr viel kleiner ist, müssen in dem Fall mehr Mittlungen durchgeführt werden und für die Quotientenbildung ist eine Glättung mit einem Gaußfilter der Größe $3 \cdot \sigma$ und $\sigma = 1$ Voxelbreite nötig.

Im Vergleich zu 3 Tesla ist in Abbildung 3.5 rechts auch der Aufbau bei 7 Tesla gezeigt. Hier steht für die Natrium- und Wasserstoffmessungen nur eine einzige *birdcage*-Volumenspule zur Verfügung. In diesem Fall wird das Empfangsfeld mit $B_{1,V}^- = B_{1,V}^+$ berücksichtigt.

3.4.4 Inhomogenität des Sendefeldes der Ganzkörperspule

Die Messung der B_1 -Inhomogenitäten wurde einerseits mit der dreidimensionalen phasensensitiven Sequenz ausgeführt und andererseits testweise für eine Schicht im Isozentrum mit der zweidimensionalen Bloch-Siebert-Shift-Sequenz. Die Implementierung und Evaluation dieser beiden Sequenzen wurde von [Kujawa, 2014] realisiert.

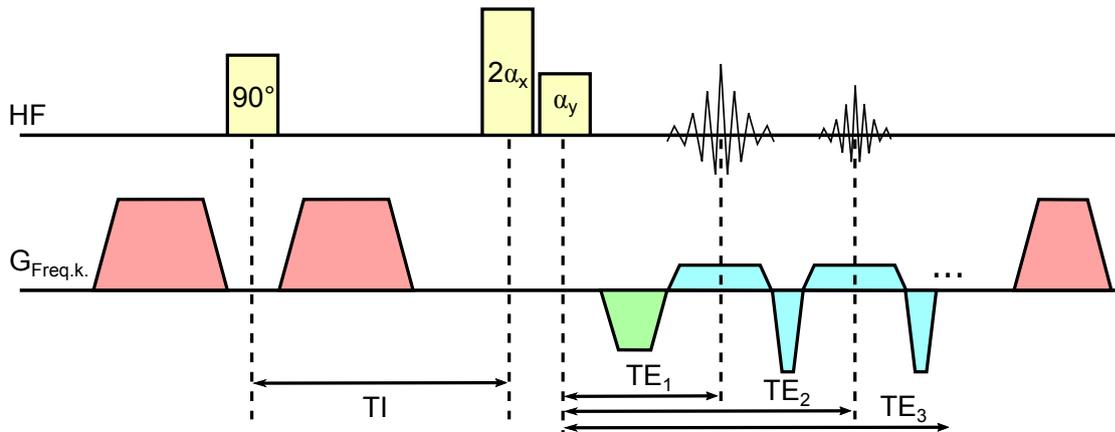


Abbildung 3.6: Sequenzdiagramm der phasensensitiven Sequenz zur B_1^+ -Bestimmung. Bestandteile sind die Sättigung der Magnetisierung zu Beginn, die beiden Pulse um x - und y -Achse und die GRE-Auslese mit drei Echos zur Bestimmung der Offresonanzen.

Phasensensitive Methode

Die phasensensitive Methode stammt von Morrell und Details sind in [Morrell, 2008] gegeben. Das Sequenzdiagramm ist in Abbildung 3.6 gezeigt. Zu Beginn der Sequenz wird die Magnetisierung mit einem 90° -Puls und zwei Spoilergradienten gesättigt, um nach einer Wartezeit T_I ausschließlich positive z -Magnetisierung garantieren zu können. Danach folgt das grundlegende Prinzip der Methode. Ein 2α -Puls (typischerweise 180°) wird nichtselektiv um die x -Achse angelegt. Darauf folgt sofort ein α -Puls (hier 90°) um die y -Achse. Sind keine B_0 -Inhomogenitäten vorhanden, kann der wahre Flipwinkel an der Phase der Magnetisierung in der xy -Ebene abgelesen werden.

Bei bestehenden B_0 -Inhomogenitäten müssen diese in die Berechnung mit einfließen und durch die Aufnahme von drei Echos gemessen werden. Durch zusätzliche Einflüsse von propagierenden HF-Wellen im Körper und Wirbelströmen wird eine weitere Messung mit negativem 2α -Puls notwendig. Nach einem Phasen-*unwrap* von [Maier et al., 2014] kann aus der resultierenden Phasendifferenz der Flipwinkel bestimmt werden. Diese Differenzbildung eliminiert alle Phaseneinflüsse außer die des zu messenden Flipwinkels. Der Flipwinkel kann letztendlich bestimmt werden, indem die resultierende Magnetisierung mit der Offresonanz berechnet wird. Dann wird aus einer Abhängigkeitsfunktion des Differenzwinkels von sowohl Flipwinkel als auch Offresonanz der Flipwinkel für jedes Voxel berechnet.

Bloch-Siebert-Shift-Methode

Die Bloch-Siebert-Shift-Methode stammt von Sacolick et al. und Details sind in [Sacolick et al., 2010] beschrieben. Das Sequenzdiagramm wird in Abbildung 3.7 gezeigt. Die Sequenz bietet Unabhängigkeit von T_1 -Relaxation, Repetitionszeit TR

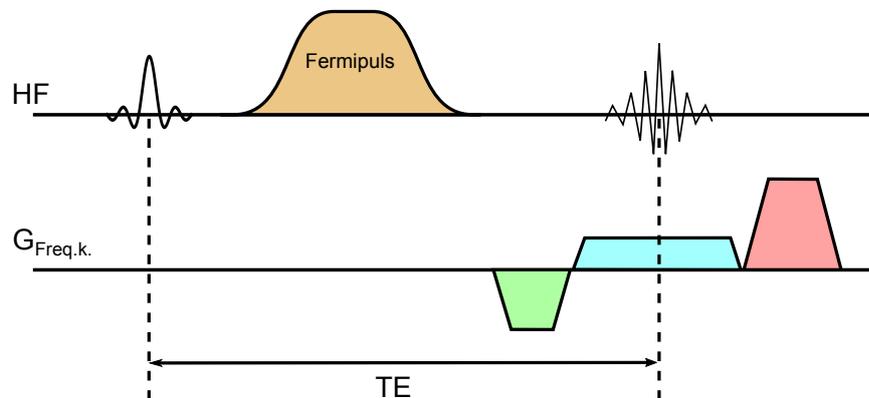


Abbildung 3.7: Sequenzdiagramm der Bloch-Siegert-Shift-Sequenz zur B_1^+ -Bestimmung. Bestandteile sind die Anregung, der darauf folgende offresonante Fermipuls und die Auslese des Signals, das eine B_1^+ -abhängige Phasenverschiebung beinhaltet. Zuletzt wird ein Spoilergradient ausgespielt.

und chemischer Verschiebung als Vorteile. Dadurch ist ein kurzes TR möglich.

Zu Beginn der Sequenz wird ein HF-Puls ausgespielt und im Anschluss ein offresonanter Fermipuls mit Frequenz ω_{HF} und Amplitude $B_{1,Fermi}$, der keine Spins anregt. Lediglich eine Phasenverschiebung macht sich im Bild bemerkbar und aus dieser akkumulierten Phase kann die B_1^+ -Karte berechnet werden. Wie bei der phasensensitiven Methode werden zwei Versionen der Sequenz aufgenommen und die Frequenz des HF-Pulses des zweiten Sequenzdurchlaufs auf $-\omega_{HF}$ gesetzt. So werden Phaseneffekte vermieden, die nicht aus der Bloch-Siegert-Phasenverschiebung herrühren.

3.4.5 Artefaktfreie Bestimmung des Sendefeldes

Bei der Bestimmung des Sendefeldes der Ganzkörperspule treten in Silikonöl, Zerebrospinalflüssigkeit oder subkutanem Fettgewebe fehlerhafte Werte in den B_1^+ -Karten auf. Um jedoch trotzdem eine lückenfreie Auswertung durchführen zu können, wird in diesem Abschnitt das Verfahren erklärt, wie eine durchgehende Karte erhalten werden kann. Hierbei wird ausgenutzt, dass umliegendes Gewebe Informationen liefern kann, da eine B_1^+ -Karte frei von anatomischen Informationen sein sollte und örtlich langsam variiert.

Als Motivation der Methode seien zum Beispiel Fettinfiltrationen im Muskelgewebe genannt. In diesem Fall ist mit der in Fett fehlerhaften phasensensitiven Methode trotzdem die Bestimmung einer Flipwinkelkarte möglich.

Beim Verfahren für eine lückenfreie B_1^+ -Karte werden zunächst Fett- / Wasserkarten aus den Daten der Dixon-Methode generiert. Über die Schwellwertbildung wird eine Fettmaske verwendet. In den aufgenommenen B_1^+ -Karten der PS-Sequenz können die fehlerhaften Fettwerte für Phantom und Wadenmuskel über die Fettmaske ausgeschlossen werden.

Mit den B_1^+ -Werten des Gehirns oder den maskierten Werten aus Phantom und Wadenmuskel wird ein zweidimensionaler Oberflächenfit eines Polynoms vierten Grades durchgeführt. Diese erhaltene Karte wird auch außerhalb der vorhandenen Fitregion weitergeführt, sodass im subkutanen Fett oder der Zerebrospinalflüssigkeit B_1^+ -Werte generiert werden können.

3.4.6 Drei Methoden zur Korrektur der Inhomogenitäten des Empfangsfeldes B_1^- der Ganzkörperspule

Durch die in Abschnitt 3.4.3 nicht ausreichende Annahme, dass das Sensitivitätsprofil der Ganzkörperspule homogen genug ist, um ausschließlich das Sensitivitätsprofil der Oberflächenspule zu korrigieren, wird hier eine weitere Berücksichtigung des B_1^- der Ganzkörperspule benötigt.

Nach einer Korrektur des Sensitivitätsprofils der Oberflächenspule folgt ein Bild, welches lediglich den Einfluss der Ganzkörperspule enthält, nämlich eine Anregung mit $B_{1,BC}^+$ und ein Empfang mit $B_{1,BC}^-$.

Im Folgenden werden Korrekturmethode von B_1^- vorgeschlagen, die sich in ihrer Anwendbarkeit auf Gehirn oder Wade unterscheiden oder verschiedene Vorinformationen einsetzen.

Über das Reziprozitätsprinzip

Üblicherweise wurde B_1^- bei quantitativen Bildern bis vor einigen Jahren bei niedrigen Feldstärken mit der Annahme $B_1^- = B_1^+$ korrigiert, also dass das normierte Sende- und Empfangsfeld die gleiche Verteilung haben. Dies bedarf keiner weiteren Verarbeitungsschritte, wenn B_1^+ aus Abschnitt 3.4.4 gegeben ist.

Über die Linearer-Fit-Methode

In dieser Methode wird eine bekannte Korrelation [MacDonald et al., 1986; Bell et al., 1987; Fatouros et al., 1991; Fatouros and Marmarou, 1999; Gelman et al., 2001] (siehe Abschnitt 2.1.6) von Protonendichte PD und T_1 -Relaxationszeiten im Gehirn ausgenutzt. Diese Abhängigkeit wurde bereits für quantitative Bestimmungen des Wassergehaltes im Gehirn [Volz et al., 2012; Abbas et al., 2014] verwendet.

$$\frac{1}{W} = C_0 + C_1 \frac{1}{T_1} \quad (3.6)$$

C_0 und C_1 stellen in dieser linearen Abhängigkeit den y -Achsenabschnitt und die Steigung dar.

Ähnlich zur Vorgehensweise von [Abbas et al., 2014] wird in dieser Arbeit die B_1^- -Korrektur durchgeführt. Die zu Beginn eingegebenen Daten enthalten eine erste Version des Wassergehaltes W_{Start} (über das Reziprozitätsprinzip), eine T_1 -Karte und eine T_2^* -Karte, um die zum Fit zugelassenen Werte auf einen definierten Bereich

Ω_I von $30 \text{ ms} \leq T_2^* \leq 70 \text{ ms}$ zu beschränken. Durch das T_2^* -Intervall ist keine Zerebrospinalflüssigkeit zugelassen und nur graue und weiße Substanz tragen zum Fit bei. Dadurch wird der mögliche Fall ausgeschlossen, dass eine T_1 -Änderung ohne zugehörige Protonendichteänderung auftritt.

Daraufhin wird mit Gleichung 3.7 an jeder Stelle r ein linearer Fit mit den in einer Umgebung (ein Quadrat von drei Zentimetern Kantenlänge) enthaltenen Werten durchgeführt. Eine solche Umgebung stellt sicher, dass die Variationen in einem Bereich von circa drei Zentimetern vernachlässigbar sind. $\mu(r)$ stellt bis auf einen konstanten Faktor die verbleibende Ungleichmäßigkeit von B_1^- als Korrekturkarte dar. Falls bisher durch ein falsch angenommenes B_1^- die Beziehung von W und T_1 nicht zum Rest des Gehirns passt, wird es mit dieser Karte korrigiert.

$$\frac{1}{W(r)} = \mu(r) C_0(\Omega_I) \left(1 + Q(\Omega_I) \frac{1}{T_1(r)} \right) \quad \text{mit } Q = C_1/C_0 \quad (3.7)$$

Der Quotient Q wird in Ω_I als homogen angenommen und deshalb im folgenden mit dem Median Q_m aller bestimmter Q gerechnet. Ein erneuter Durchlauf mit Gleichung 3.7 und festem Q_m liefert die Korrekturkarte μ . Zuletzt wird noch ein zweidimensionaler Fit dritten Grades auf μ angewandt, um die vorhandenen Lücken bei CSF zu schließen.

Die resultierende Wasserkarte entsteht durch Division der Startwasserkarte mit μ und die neue B_1^- -Karte durch Multiplikation mit der „ $B_{1,\text{Start}}^- = B_1^+$ “-Karte.

$$W_{\text{Lin.Fit}}^* = W_{\text{Start}} / \mu \quad \text{und} \quad B_{1,\text{Lin.Fit}}^- = B_{1,\text{Start}}^- \cdot \mu \quad (3.8)$$

Der Stern bedeutet, dass es sich noch nicht um einen quantitativen Wert handelt, weil noch mit dem Wert in der Zerebrospinalflüssigkeit normiert werden muss.

Über die Minimaler-Kontrast-Methode

Die Minimaler-Kontrast-Methode von [Wang et al., 2005b] erfordert in einer Bildaufnahme bestimmte eingestellte Messparameter, um die Einflüsse von Protonendichte, T_1 und T_2^* kombiniert aus einem Bildkontrast zu entfernen. Idealerweise können in diesem Bild graue, weiße Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit nicht unterschieden werden. Danach verbleiben nur noch der Verlauf der Empfangssensitivität und die B_1^+ -Sendeinhomogenität.

In der Auswertung wird das Bild mit minimalem Kontrast zu Beginn zusätzlich einer Glättung mit einem Gauß'schen Tiefpassfilter der Größe $3 \cdot \sigma$ und $\sigma = 1$ Voxelbreite unterzogen, um den verbleibenden Kontrast abzuschwächen.

Das Bild wird anschließend durch das Sensitivitätsprofil der Empfangsspule geteilt. Ein zweidimensionaler Oberflächenfit eines Polynoms vierten Grades erweitert die aktuelle Karte für den Fall der Wade auf das äußere subkutane Fett, welches

zuvor im Minimaler-Kontrast-Bild ausgeschlossen wurde. Die Minimaler-Kontrast-Methode wurde ursprünglich in Gehirnmessungen angewendet. Bei einer Übertragung auf die Wade wurde in dieser Arbeit nur das Muskelgewebe für den Wassergehalt betrachtet, aber die B_1^- -Karte trotzdem in das subkutane Fett ausgeweitet.¹

Als letzten Schritt wird durch $\sin(\alpha_{\text{nom}} B_1^+)$ geteilt, um den B_1^+ -Einfluss in dem Teil der FLASH-Gleichung (Gleichung 2.30), der frei von T_1 -Beitrag ist, zu eliminieren.

$$B_{1,\text{Min.Kontr.}}^- = \frac{S_{\text{Min.Kontr.}}}{\sin(\alpha_{\text{nom}} B_1^+) \cdot C_{\text{Sens.prof.}}} \quad (3.9)$$

Das Ergebnis ist eine B_1^- -Karte, die idealerweise frei von anatomischen Informationen ist.

Für den minimalen Kontrast wurde in der Simulation (Abschnitt 4.1.5) zusätzlich B_1^+ berücksichtigt und die Messparameter im Zusammenspiel der Beiträge von Protonendichte M_0 , Relaxationszeiten T_1 und T_2^* und Sendefeld B_1^+ ausgewählt.

$$C_{\text{Teil kontrastfrei}} = M_0 \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - e^{-TR/T_1} \cdot \cos(\alpha_{\text{nom}} B_{1,\text{rel}}^+)} e^{-TE/T_2^*} \quad (3.10)$$

Eine Berücksichtigung von B_1^+ ist wichtig, weil es auch in dem für die Kontrastfreiheit relevanten Teil $C_{\text{Teil kontrastfrei}}$ der FLASH-Gleichung (Gleichung 2.30) eine Rolle spielt und damit zu Abweichungen der finalen B_1^- -Karte führt.

3.4.7 Fett- / Wassertrennung mit der Dixon-Methode

Die in Abschnitt 2.2.6 eingeführte chemische Verschiebung zwischen Wasser- und Fettprotonen kann mit der Dixon-Methode (erstmal vorgeschlagen von [Dixon, 1984]) ausgenutzt werden, um Wasser- und Fettsignale zu trennen. Die Resonanzfrequenzen der Protonen beider Stoffe unterscheiden sich bei 3 Tesla um circa $\nu_{\text{CS}} = 447$ Hertz ($= 42,58 \text{ MHz/T} \cdot 3 \text{ T} \cdot 3,5 \text{ ppm}$) und deshalb kommt es zu Phasenunterschieden bei der Präzession, die gezielt genutzt werden können.

Hat Fett eine Phase von $\phi = 2\pi f_{\text{CS}} \Delta$ (Details siehe [Bernstein et al., 2004]), kommt es bei $\Delta = 0, \frac{1}{f_{\text{CS}}}, \frac{2}{f_{\text{CS}}}, \dots$, also einer Echozeit von $TE_{\text{in}} = 2,24, 4,47, \dots$ ms zu einem *in-phase*-Bild I_0 . Das entsprechende *opposed-phase*-Bild I_1 entsteht bei $\Delta = \frac{3}{2f_{\text{CS}}}, \frac{5}{2f_{\text{CS}}}, \dots$ und $TE_{\text{opp}} = 3,36, 5,59, \dots$ ms.²

¹Die Benennung Minimaler-Kontrast-Äquivalent im Ergebnisteil soll verdeutlichen, dass mit einer einzelnen Gewebeart Muskel außer bei T_1 -Variationen im Muskelgewebe keine Kontrastminimierung möglich ist.

²An Siemens-Tomographen mit 3 Tesla wird $TE_{\text{in}} = 2,46, 4,92, \dots$ ms und $TE_{\text{opp}} = 3,69, 6,14, \dots$ ms verwendet, was möglicherweise an einer anderen angenommenen chemischen Verschiebung von 3,18 ppm liegt.

Mit den zu den Zeiten $TE_{\text{in},1}$ und $TE_{\text{opp},1}$ aufgenommenen Bildern $I_0 = W + F$ und $I_1 = W - F$ kann das getrennte Signal für Wasser und Fett berechnet werden:

$$W = \frac{1}{2}(I_0 + I_1) \quad F = \frac{1}{2}(I_0 - I_1) \quad (3.11)$$

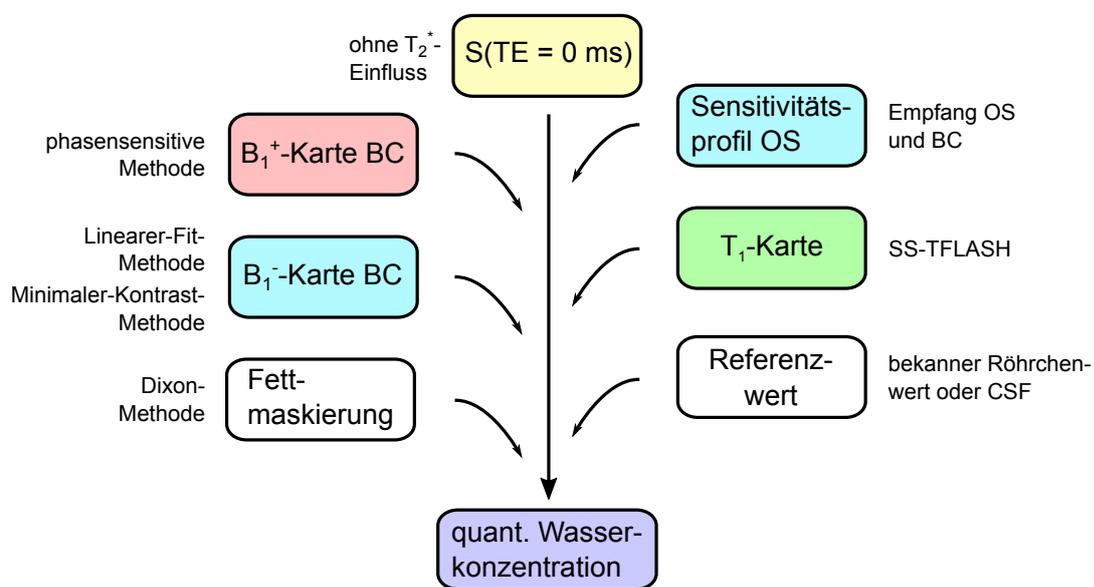
Ein verbleibendes Problem ist jedoch die B_0 -Inhomogenität, die in dieser Methode eine zusätzliche Phasenverschiebung aufprägen würde. Aus diesem Grund mit Magnitudenbildern zu arbeiten, könnte eine Vertauschung in Voxeln mit alleinigem Wasser- / Fettvorkommen riskieren. Erweiterte Versionen dieser Methode berücksichtigen B_0 durch Aufnahme von mehr als zwei Echozeiten.

Die in dieser Arbeit verwendete Produktsequenz des Tomographen ist eine schnelle 3D-FLASH-Sequenz mit zwei fest definierten Echos ($TE_{\text{in}} = 2,46$ ms und $TE_{\text{opp}} = 3,69$ ms).

3.4.8 Übersicht Bestimmung Wassergehalt

Die in den Methoden beschriebenen Messungen und Auswertungen fließen hier zusammen und ergeben unter Berücksichtigung aller Korrekturen und finaler Normierung einen quantitativen Wert für die Wasserkonzentration beziehungsweise die Protonendichte.

Eine Übersicht ist in Abbildung 3.8 gegeben. Der T_2^* -Einfluss wird durch Extrapolation zur Echozeit Null durch eine Gradientenechosequenz mit mehreren Echozeiten entfernt (Abschnitt 3.4.1). Die Repetitionszeit TR und Flipwinkel α_{nom} dieser Sequenz müssen berücksichtigt werden. Die Relaxationszeit T_1 (Abschnitt 3.4.2) bildet einen Kontrast im Bild aus, der mit der Repetitionszeit und dem Flipwinkel (Sendefeld) zusammenspielt. Das Sendefeld der Ganzkörperspule (Abschnitt 3.4.4) geht außerdem über den Sinus ein, da die transversale Komponente der Magnetisierung in der xy -Ebene detektiert wird. Die Empfangsensitivität der Oberflächenspule OS (Abschnitt 3.4.3) benötigt eine zusätzliche Berücksichtigung des Empfangs der Ganzkörperspule BC (Abschnitt 3.4.6). Weil Fett in manchen Sequenzen ein anderes Signalverhalten als Wasser zeigt, muss es für spezielle Bearbeitungen über die Dixon-Methode (Abschnitt 3.4.7) getrennt werden. Zum Schluss wird ein absoluter Wert des Wassergehaltes im Bild benötigt (Abschnitt 3.2.2), um nicht nur ein Kontrastbild zu erhalten, sondern direkt quantitative Werte ablesen zu können.



$$S_{\text{GRE}} = M_0 B_{1,\text{rel}}^- \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - e^{-TR/T_1} \cdot \cos(\alpha_{\text{nom}} B_{1,\text{rel}}^+)} \sin(\alpha_{\text{nom}} B_{1,\text{rel}}^+) e^{-TE/T_2^*}$$

Abbildung 3.8: Übersicht über alle einfließenden Beiträge zum quantitativen Wassergehalt. Das Vorkommen der einzelnen Beiträge ist farbig in der Signalgleichung einer Gradientenechosequenz markiert.

3.5 ^{23}Na -MRT

In der Natriumbildgebung stellen die im Vergleich zur Wasserstoffbildgebung sehr kurzen Relaxationszeiten eine große Herausforderung dar. Für ein ausreichendes Signal darf zwischen Anregung und Auslese deshalb nicht viel Zeit vergehen. Im Folgenden ist die speziell dafür entwickelte Sequenz von [Nagel et al., 2009] vorgestellt.

Dichteangepasste Radialsequenz

In diesem Abschnitt wird die für die Natriumbildgebung verwendete dichteangepasste Radialsequenz (DA-3DPR *density-adapted 3D radial projection reconstruction*) [Nagel et al., 2009] beschrieben. Die nichtselektive 3D-Sequenz mit radialer Auslese vereint schon zwei wichtige Eigenschaften, um mit wenig Zeitverlust das Signal aufnehmen zu können. Einerseits spart die nichtselektive Anregung die Schichtselektionsgradienten, andererseits können bei der radialen Aufnahme die Kodiergradienten vermieden werden und sehr kurze Echozeiten sind durch den Start der Auslese im k -Raumzentrum möglich. Die zusätzliche zeitliche Variation des Auslesegradienten $G_{\text{DA-3DPR}}(t)$ führt zu einer Dichteangepassung im k -Raum:

$$G_{\text{DA-3DPR}}(t) = k_0^2 G_0 (3\gamma k_0^2 G_0 (t - t_0) + k_0^3)^{-2/3} \quad \text{für } t \geq t_0 \quad (3.12)$$

Dadurch ist die Abtastung nah am k -Raumzentrum und in den äußeren Bereichen gleichmäßiger verteilt. Ein Vorteil dieser Ausleseart ist der SNR-Gewinn. Das Sequenzdiagramm ist in Abbildung 3.9 gezeigt.

B_0 - und B_1 -Korrektur für Konzentrationsmessungen

Für die B_0 -Korrektur wurde ein zusätzliches Bild mit gleichen Einstellungen, aber $TE_2 = TE_1 + 1$ ms aufgenommen. Damit kann eine Offresonanzkarte berechnet werden, die erneut in den Rekonstruktionsalgorithmus eingegeben wird, um ein Konzentrationsbild mit B_0 -Berücksichtigung zu erhalten.

Die Korrektur von B_1 wurde mit der phasensensitiven Methode (siehe Abschnitt 3.4.4) und kombinierter dichteangepasster Radialauslese vorgenommen.

Die korrigierten Bildsignale wurden anschließend auf Konzentrationswerte gebracht, indem die Werte der Referenzflaschen mit 20, 30 und 40 mmol/l mit einer linearen Regression auf quantitative Werte umgerechnet wurden.

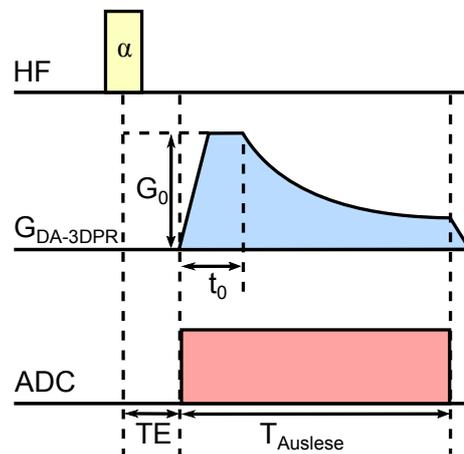


Abbildung 3.9: Die Auslese der dichteangepassten Radialsequenz startet nach der Zeit TE nach dem Hochfrequenzanregungspuls. Die Dichte Anpassung folgt auf den konstanten Teil zur Zeit $TE + t_0$.

4 Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit ist die Ermöglichung der quantitativen Bestimmung des Wassergehaltes im Wadenmuskel und die Überprüfung der Methode im Phantom und Gehirn.

In diesem Kapitel werden zunächst die notwendigen Korrekturen für quantitative Wasserwerte jeweils für das Phantom mit schwerem Wasser (Inhalt siehe Abschnitt 3.2.1), das menschliche Gehirn und den menschlichen Wadenmuskel untersucht.

Danach werden für alle drei Fälle die daraus resultierenden quantitativen Wasserkarten behandelt. Die Wasserkarten im Gehirn können mit der Literatur verglichen werden, jedoch ist im Falle der Wade in dieser Arbeit die erste Messung des Muskelwassergehaltes *in vivo* vorgenommen worden und außer über die Biopsie kein direkter Vergleich möglich.

Schließlich wird im letzten Teil der Wassergehalt in Zusammenhang mit der Natriumkonzentration gebracht, da in früheren Studien im Muskel eine erhöhte Natriumkonzentration oft auch mit Ödemen und damit einem erhöhten Wassergehalt einherging ([Nagel et al., 2011; Amarteifio et al., 2012; Weber et al., 2012]). Diese wurden bisher nur qualitativ mit T_2 -gewichteten Sequenzen dargestellt.

Durch die erstmalige Kombination von Wasser- und Natriumkonzentration können neue Informationen gewonnen werden, die zum Beispiel für den Therapieverlauf von Muskelerkrankungen helfen könnten.

4.1 Quantitative Bestimmung des Wassergehaltes

4.1.1 Bestimmung von S_0 durch den T_2^* -Verlauf

Signalextrapolation zu Echozeit $TE = 0$ ms

Für die Bestimmung des Wassergehaltes beziehungsweise der Protonendichte (in diesem speziellen Fall durch das beigefügte Silikonölröhrchen im Phantom) kann der Einfluss durch T_2^* vermieden werden, indem ein gemessener TE -Verlauf mit minimal möglicher Echozeit von einigen Millisekunden zur Zeit $TE = 0$ ms hin extrapoliert wird. Es wurden 12 (*in vivo*) beziehungsweise 36 (Phantom) Echozeiten zwischen 4 und 74 ms gewählt, sodass der komplette Verlauf erfasst wurde. Die restlichen Sequenzparameter der Gradientenechosequenz sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Die Signalwerte wurden mit ihren beiden Nachbarwerten geglättet und die höchsten Echozeiten wurden abgeschnitten, wenn das Signal S unter $S < 5 \cdot \eta$ (η Rauschniveau) fiel oder zwei aufeinander folgende positive Steigungen Δ die Bedingung $\Delta > 2 \cdot \eta$ erfüllten. Mit diesen beiden Bedingungen wird der Fit verbessert, indem

Tabelle 4.1: Messparameter der Gradientenechosequenz für die Signalextrapolation (2D-Aufnahme, transversale Schichtorientierung)

	Phantom / Gehirn / Wade
TE in ms	2 - 70
FA in °	10
TR in ms	3600
Voxelgröße in (mm) ³	1×1×5 / 1,5×1,5×5 / 1,5×1,5×5
Anzahl der Schichten	15 / 30 / 48
Messzeit in min	3 · 7,6 / 7,2 / 5,75
Mittelungen	1

Signalerhöhungen durch die Sinc-Funktion (Abschnitt 2.2.3) bei hohen TE abgeschnitten werden.

Ein repräsentativer Signalverlauf des Signalabfalls in der Mitte des Phantoms ist in Abbildung 4.1 (a) in Abhängigkeit von TE gezeigt. Es werden außerdem zwei verschiedene Fitfunktionen abgebildet und daraus resultieren zwei stark unterschiedliche Werte für $S(TE = 0)$. Der Fit mit einer abfallenden Exponentialfunktion weist eine große Abweichung zu den Messwerten auf (Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme $RMSE = 41,3$). Das Polynom dritten Grades hingegen liefert einen Fit mit $RMSE = 3,9$ und reicht zum Zwecke der Extrapolation aus.

Im Gegensatz dazu steht das Signal aus Muskelgewebe in Abbildung 4.1 (b). Der Exponentialfit mit $RMSE = 9,8$ (Vergleich Polynom dritten Grades $RMSE = 6,6$) weicht in dieser Region nicht stark von den Messwerten ab. Aus der gleichen Wadenmessung ist das Signal im Referenzröhrchen in Abbildung 4.1 (c) dargestellt. Das Signalverhalten ist dem des Phantoms sehr ähnlich.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Fitmethoden in der Wade werden auch in den Karten von $S(TE = 0)$ in Abbildung 4.2 deutlich. Die Version mit dem Standard-Exponentialfit in Abbildung 4.2 (b) enthält im Muskelgewebe für $TE = 0$ ms höhere Signalwerte als bei $TE = 4$ ms. Im Referenzröhrchen (roter Pfeil) ändert sich das Signal zwischen $TE = 0$ und 4 ms durch den Sinc-Verlauf nicht stark (vergleiche auch Abbildung 4.1 (c)).

Für die weitere Auswertung wurde das Fitergebnis des Polynomfits dritten Grades wie in Abbildung 4.2 (c) ausgewählt. Einerseits resultiert aus dem Polynomfit wie oben beschrieben eine kleinere mittlere quadratische Abweichung, andererseits wird das Signalverhalten im Röhrchen so berücksichtigt.

Die Differenzkarten in Abbildung 4.2 (d) und (e) verdeutlichen die Unterschiede im Röhrchen mit dem roten Pfeil zusätzlich. Im Mittel beträgt die Differenz in diesem Röhrchen in beiden Versionen 16,3 % (Exponentialfunktion) und 2,4 % (Polynom dritten Grades).

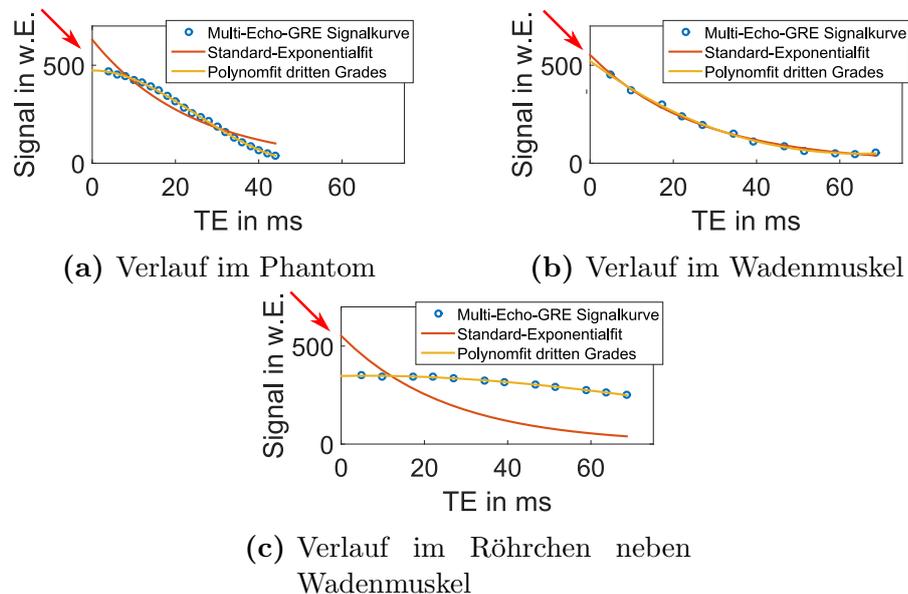


Abbildung 4.1: Gemessene Gradientenecho-Signalverläufe (GRE) im Zentrum des Phantoms (a), im Wadenmuskel (b) und im Referenzröhrrchen neben dem Wadenmuskel (c) mit zwei Fitversionen. Ein großer Unterschied ist bei der Extrapolation der Werte zu $TE = 0$ ms (rote Pfeile) sichtbar.

4.1.2 T_1 -Ergebnisse

Die Korrektur der T_1 -Relaxationszeiten ist ein wichtiger Bestandteil für quantitative Messungen. Für die Bestimmung von T_1 werden im Folgenden zunächst die Anforderungen erläutert. Im Messvolumen soll idealerweise der komplette zu untersuchende Körperteil abgedeckt sein und das setzt eine Messung mit mehreren Schichten voraus. Gleichzeitig soll sich die Messzeit im Hinblick auf eine mögliche klinische Routine auf unter 60 Minuten beschränken, sodass die Methode für *in vivo* Messungen angewendet werden kann. Die T_1 -Werte sollen quantitativ sein, da die Korrektur mit absoluten Werten vorgenommen wird. Eine Auflösung von mindestens 1,5 mm ist zumindest im Gehirn notwendig, um mit den T_1 -Zeiten Segmentierungen von einzelnen Gewebestrukturen durchführen zu können.

Für die Testmessungen der T_1 -Werte in mehreren Schichten des Wadenmuskels wurden zwei verschiedene Sequenzen verglichen: eine Inversion-Recovery Präparation mit Turbo-Spin-Echo Auslese (TSE) und eine Inversion-Recovery Single-Shot Turbo-FLASH Sequenz (SS-TFLASH).

Mehrere Schichten konnten mit der TSE in einer Messzeit von 27 Minuten geschichtet aufgenommen werden. Die Messzeit der SS-TFLASH lag mit 21 Minuten unter der TSE, weil nicht auf vollständige Relaxation der Magnetisierung gewartet werden muss und so die Repetitionszeit TR bei sehr kurzen TI verkürzt werden kann. Bei der SS-TFLASH kann nicht geschichtet aufgenommen werden.

Ein Beispiel für die Werte der T_1 -Zeiten in der Wade (3 Tesla) in mehreren Schichten ist in Abbildung 4.3 aufgeführt.

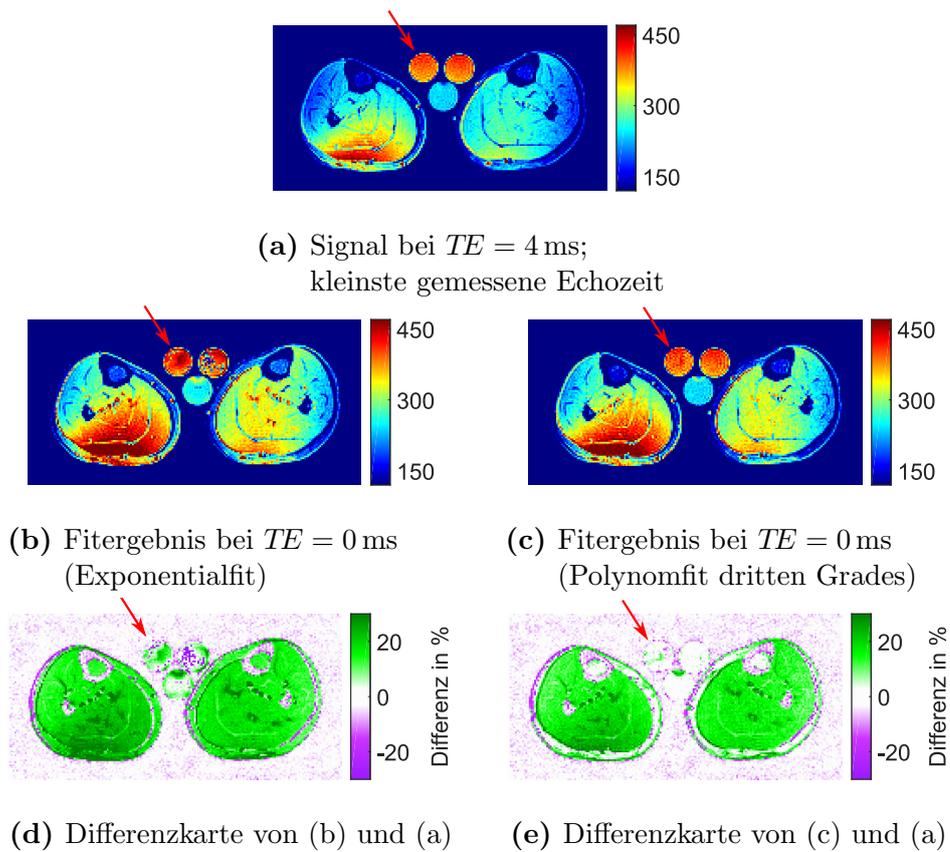


Abbildung 4.2: In der Wade gemessene Signalkarten beim ersten Messpunkt $TE = 4$ ms und extrapoliert zu $S(TE = 0)$ mit Exponentialfunktion und Polynom dritten Grades. Die Differenzkarten geben den Unterschied zum Signal bei $TE = 4$ ms in Prozent an.

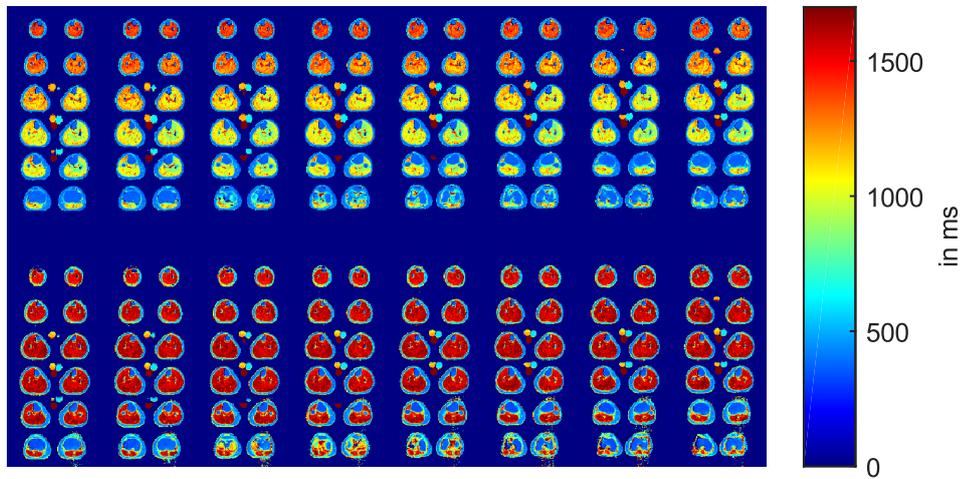


Abbildung 4.3: T_1 -Relaxationszeiten in der Wade bei 3 Tesla in mehreren Schichten. Oben mit TSE und unten mit SS-TFLASH aufgenommen. Der klare Abfall von T_1 bei der TSE-Sequenz kann mit der SS-TFLASH-Sequenz vermieden werden und liefert verlässliche Werte in gleicher Messzeit.

Bei der TSE-Sequenz fallen die Werte im Muskelgewebe in aufsteigenden Schichten von Knöchel bis Knie ab. Erhält man in den untersten Schichten noch ein T_1 von (1375 ± 65) ms, liegt es in der Knieregion bei (1021 ± 102) ms. Im Gegensatz dazu findet man bei der SS-TFLASH-Sequenz konstante Werte von (1503 ± 70) ms. Die Resultate für subkutanes Fettgewebe unterliegen nicht solchen Schwankungen und liegen bei konstanten (412 ± 25) beziehungsweise (408 ± 29) ms.

Zur Evaluierung der SS-TFLASH-Sequenz wurden zusätzlich die T_1 -Werte in Fett und Muskel mit einer Saturation-Recovery Turbo-FLASH Sequenz (SR-TFLASH) überprüft (Messwerte auch in [Marschar et al., 2014]). Diese Sequenz enthielt fünf nichtselektive 90° -Präparationspulse mit folgendem Spoiling, um eine homogene Sättigung zu erhalten [Blüml et al., 1993; Bock et al., 2008].

Die T_1 -Ergebnisse aller Sequenzen und entsprechende Literaturwerte sind in Tabelle 4.2 aufgeführt.

Tabelle 4.2: T_1 -Zeiten der Wade in Millisekunden bei 3 Tesla

	Muskelgewebe	subkutanes Fettgewebe
TSE	1375 ± 65 bis 1021 ± 102	412 ± 25
SS-TFLASH	1503 ± 70	408 ± 29
SR-TFLASH	1391 ± 193 [Marschar et al., 2014]	364 ± 58 [Marschar et al., 2014]
Literatur	1420 ± 38 [Gold et al., 2004]	382 ± 13 [de Bazelaire et al., 2004]

Im finalen Protokoll zur Wasserquantifizierungsmessung wurde die SS-TFLASH-Sequenz verwendet, da sie schneller als die TSE ist und stabile T_1 -Werte in verschiedenen Schichten liefert. Außerdem stimmen die Resultate innerhalb der Fehlergrenzen mit den Literaturwerten überein. Die SR-TFLASH-Sequenz bestätigt die Literaturwerte besser, jedoch ist sie aufgrund der zu langen Messzeit nicht für Messungen in mehreren Schichten geeignet.

Die wichtigsten Sequenzparameter für Phantom, Gehirn und Wade sind in Tabelle 4.3 aufgeführt. Je nach Geometrie des zu untersuchenden Objektes war es möglich, die Messzeit durch ein verkleinertes Sichtfeld in Phasenkodierichtung zu verkürzen oder die Anzahl der Schichten anzupassen. Im Gehirn ist die Voxelgröße mit $(1,5\text{ mm})^2$ am höchsten gewählt, da damit die Segmentierung zur Unterscheidung von grauer, weißer Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit durchgeführt wird (vergleiche Abbildung 4.21).

Tabelle 4.3: Messparameter für die Aufnahme der T_1 -Relaxationszeiten mit transversaler Schichtorientierung bei 3 Tesla

	Phantom	Gehirn	Wade	
	SS-TFLASH	SS-TFLASH	SS-TFLASH	TSE
TE in ms	3,3	2,6	2,8	7,1
FA in °	7	7	7	180
TI in ms	23 bis 5000	16 bis 6500	16 bis 6500	23 bis 6500
TR in ms	$TI + 430$	$TI + 709$	$TI + 287$	8000
Voxelgröße in $(\text{mm})^2$	2×2	$1,5 \times 1,5$	3×3	3×3
Schichtdicke in mm	2,5	5	5	5
Messzeit in min	18	18	21	27

Für die Validierung der Wasserquantifizierungsmethode im Phantom wurden mehrere T_1 -Werte mit Kontrastmittel angemischt, um verschiedene Gewebetypen zu simulieren. Der Inhalt der Röhren des hier gezeigten Phantoms wird genauer in Abschnitt 3.2.1 beschrieben.

Zusätzlich wurde der Einfluss der Relaxationszeiten auf den Wassergehalt getestet. Dazu wurde ein Röhren ohne Kontrastmittel und dadurch sehr langem T_1 stellvertretend für zum Beispiel die Zerebrospinalflüssigkeit im Gehirn in der Mitte des Phantoms platziert.

Die Verteilung von T_1 in Phantom und Gehirn ist in Abbildung 4.4 dargestellt. Die T_1 -Werte des mittleren Röhrens ohne Kontrastmittel und des Silikonölröhrens liegen über 1000 ms. Alle anderen Röhren enthalten so viel Kontrastmittel, dass T_1 überall unter 500 ms liegt. Mit einem größer werdenden Anteil an schwerem Wasser steigen die T_1 -Zeiten des MR-sichtbaren Wassers in Abbildung 4.4 (a) und (b) an. Die T_1 -Karte des Gehirns in Abbildung 4.4 (c) liefert ein ähnliches Bild wie das Phantom: im Zentrum in der Zerebrospinalflüssigkeit sind die Werte sehr viel höher als im restlichen Hirngewebe. Mit der Fensterung 2 lassen sich graue und weiße Hirnsubstanz klar voneinander unterscheiden.

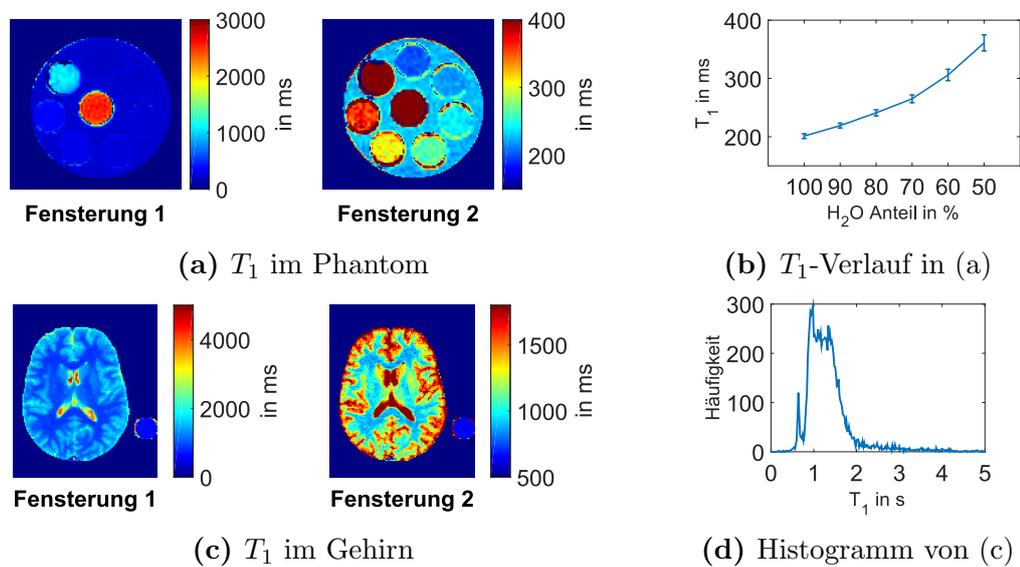


Abbildung 4.4: T_1 -Relaxationszeiten im Phantom (a) und im Gehirn (c). Die kurzen Relaxationszeiten in (a) wurden mit Kontrastmittel (Inhalt siehe Abschnitt 3.2.1) erreicht. Der Abfall von T_1 in (b) ist für die sechs mit schwerem Wasser gemischten Proben dargestellt. Im Gehirn (c) ist eine klare Unterscheidung von grauer und weißer Hirnsubstanz anhand der T_1 -Zeiten möglich. Es ist ein Röhrchen mit Kontrastmittel beigefügt (Inhalt siehe Abschnitt 3.2.2). Teil (d) zeigt das Histogramm der T_1 -Werte im Gehirn.

Die gemessenen T_1 -Werte im Gehirn und die entsprechenden Literaturwerte sind in Tabelle 4.4 aufgelistet.

Tabelle 4.4: T_1 -Zeiten des Gehirns in Millisekunden bei 3 Tesla

	graue Substanz	weiße Substanz	Zerebrospinalflüssigkeit
SS-TFLASH	1380 ± 130	950 ± 110	3958 ± 550
Literatur	1331 ± 13	832 ± 10	4300 ± 200
	[Wansapura et al., 1999]	[Wansapura et al., 1999]	[Rooney et al., 2007]
	1421 ± 43	790 ± 21	
	[Zhu and Penn, 2005]	[Zhu and Penn, 2005]	

Diese gemessenen Zeiten im Gehirn stimmen mit den Literaturwerten überein, jedoch sind die Unsicherheiten auch deutlich größer als in der Literatur angegeben, weil die Halbwertsbreite im Histogramm angegeben wurde statt eine ROI in der Karte auszuwählen.

4.1.3 B_1^+ -Kartierung

Vergleich Bloch-Siebert-Shift-Methode und phasensensitive Methode

Das Sende- oder Anregungsfeld B_1^+ der Ganzkörperspule ist ein weiterer wichtiger Faktor bei exakten quantitativen Messungen. Durch einen fehlerbehafteten Flipwinkel der Gesamtmagnetisierung schon bei der Präparation einer Sequenz wird ortsabhängig eine unterschiedliche Signalintensität erwartet. Weiterhin spielt der Wert des Flipwinkels im Zusammenspiel mit T_1 je nach verwendeter Sequenz eine Rolle. Details zu der Signalgleichung sind in Abschnitt 2.2.3 (Gleichung 2.30) zu finden und zu B_1 -Inhomogenitäten bei hohen Feldstärken sei auf Abschnitt 2.2.5 verwiesen. Da Inhomogenitäten des B_1^+ -Feldes nicht vollständig vermieden werden konnten, wurden sie mit einer B_1^+ -Kartierungstechnik aufgenommen und rückwirkend korrigiert.

In dieser Arbeit wurde die phasensensitive Methode (PS) verwendet. Sie hat jedoch den Nachteil, dass für eine übliche Voxelgröße von circa einem Millimeter durch die 3D-Auslese eine zeitintensive Messzeit von Nöten ist. Jedoch kann ausgenutzt werden, dass das B_1^+ -Feld theoretisch keine anatomischen Strukturen mehr enthält und örtlich sehr langsam variiert. Deshalb ist eine hohe örtliche Auflösung nicht notwendig und B_1^+ kann in einer klinisch akzeptableren Zeit aufgenommen werden.

Zum Vergleich wurde außerdem die Bloch-Siebert-Shift-Methode (BS) angewandt. Bei dieser Sequenz war nur eine höhere Auflösung möglich, weil mit einer 2D-Auslese nur eine Schicht gemessen wurde. Für eine Volumenabdeckung würde sich bei dieser Sequenz die Messzeit mit der Anzahl der Schichten vervielfachen.

Die Sequenzparameter beider Methoden für Phantom, Gehirn und Wade sind in Tabelle 4.5 aufgeführt.

Im Phantom wurde der erste Vergleich vorgenommen und die Bilder aus Abbildung 4.5 analysiert. Sowohl die relative B_1^+ -Karte der PS-Methode als auch die der

Tabelle 4.5: Messparameter für die relativen B_1^+ -Karten mit der PS-Methode (3D-Aufnahme, coronale Schichtorientierung) und der BS-Methode (2D, transversal) bei 3 Tesla

	Phasensensitiv		Bloch-Siegert-Shift	
	Phantom	Gehirn / Wade	Phantom	Gehirn / Wade
TE in ms	2,4/5,0/7,61	2,4/4,9/7,3	13	13
TI in ms	150	150		
FA in $^\circ$	90	90	44	22
TR in ms	200	200	100	100
ω_{HF} in Hz			6000	6000
$B_{1,Fermi}$ in μT			10	10
Voxelgröße in (mm) ²	4×4	6×6	1×1	1,5×1,5
Schichtdicke in mm	4	6	2	5
Messzeit in min	7	8	6	2 / 1,5
Mittelungen	1	1	15	5

BS-Methode zeigen eine zentrale Aufhellung durch dielektrische Effekte. Die Flipwinkelverteilung ist in diesem zylindersymmetrischen Phantom nahezu punktsymmetrisch zur Mitte. Die PS-Methode schlägt im Röhrchen mit Silikonöl komplett fehl (roter Pfeil) und zeigt stellenweise unrealistische Werte im Röhrchen mit der sehr langen T_1 -Zeit. Die BS-Methode dagegen liefert Werte für das Röhrchen mit Silikonöl (roter Pfeil), aber sie scheinen verglichen mit dem Umfeld etwas erniedrigt. Allgemein betrachtet ist die BS-Karte an Röhrchenübergängen inhomogener und nicht so glatt. Die Differenzkarte zeigt Abweichungen der Karten von bis zu 5 %. Auch im Linienprofil ist zu erkennen, dass die PS-Methode im Zentrum höhere Werte als die BS-Methode erhält.

Daraufhin wurden beide Methoden auch für das Gehirn verwendet und sind in Abbildung 4.6 dargestellt. PS- und BS-Methode zeigen eine sehr hohe Ähnlichkeit und nur im vorderen Bereich des Kopfes kommt es zu Abweichungen von bis zu 5 % in der Differenzkarte. Auch hier tritt wie im Phantom die zentrale Aufhellung auf und die Karten sind nicht asymmetrisch. Im Bereich der Zerebrospinalflüssigkeit schlägt die PS-Methode in einzelnen Voxeln fehl und der Bereich der Haut außerhalb des Schädelknochens hat im Vergleich zur BS-Methode falsche Werte. Das Linienprofil lässt zentral ebenfalls auf eine hohe Übereinstimmung schließen.

Betrachtet man die relativen B_1^+ -Karten der Wade in Abbildung 4.7, fallen im subkutanen Fett stark erhöhte Werte ins Auge. Ebenso misslingt die PS-Methode wie schon erwähnt im Röhrchen mit Silikonöl (Abbildung 4.5). Am Übergang von Fett zu Muskel entstehen horizontal streifenartige Gibbs-Artefakte, die durch die geringe Voxelgröße von 6 mm zu erwarten sind. Auffällig ist bei der Wadenmessung ein sehr asymmetrisches Verhalten der Flipwinkelverteilung in beiden Waden, wie es im runden Phantom und ovalen Kopf nicht auftritt. Die Differenzkarte zeigt an einigen Stellen im Muskel für die PS-Methode höhere Werte als für die BS-Methode.

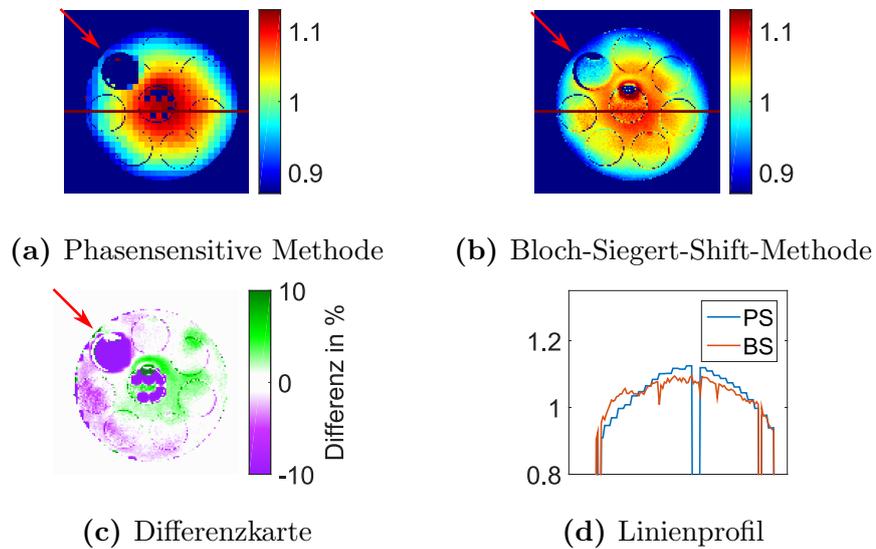


Abbildung 4.5: Relative B_1^+ -Karten im Phantom aufgenommen mit der phasensensitiven Methode (a) und der Bloch-Siegert-Shift-Methode (b). Die Differenz beider Methoden ist in (c) dargestellt. Der rote Pfeil markiert das Röhrchen mit Silikonöl. Das Linienprofil in (d) verläuft entlang der roten Linie aus (a) und (b).

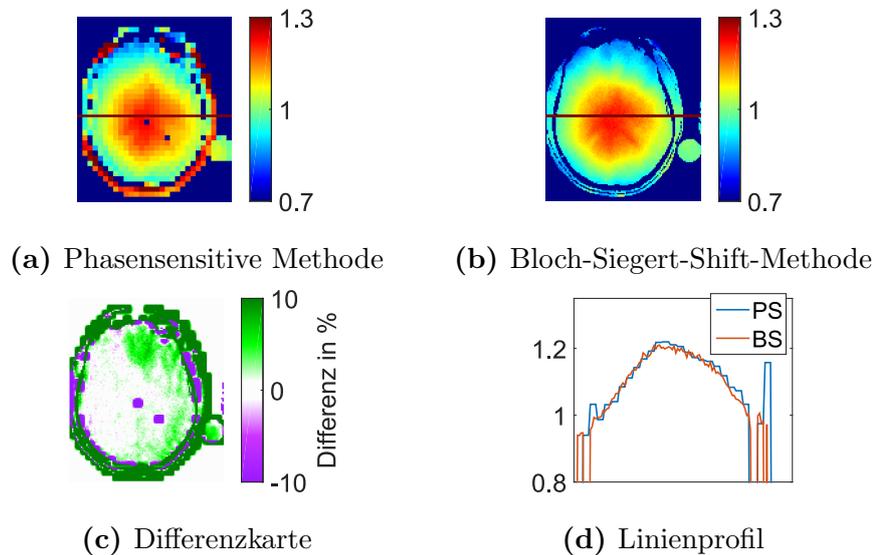


Abbildung 4.6: Relative B_1^+ -Karten im Gehirn aufgenommen mit der phasensensitiven Methode (a) und der Bloch-Siegert-Shift-Methode (b). Die Differenz beider Methoden ist in (c) dargestellt. Das Linienprofil in (d) verläuft entlang der roten Linie aus (a) und (b).

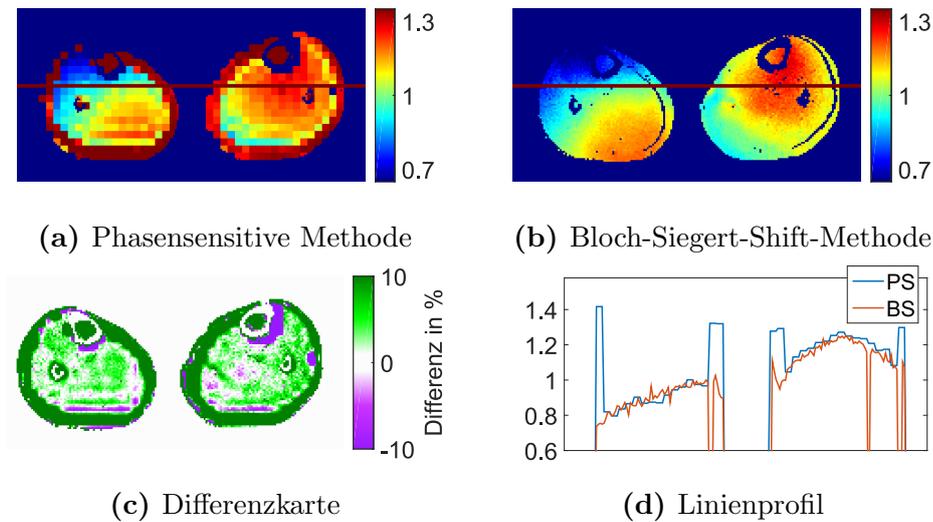


Abbildung 4.7: Relative B_1^+ -Karten in der Wade aufgenommen mit der phasensensitiven Methode (a) und der Bloch-Siegert-Shift-Methode (b). Die Differenz beider Methoden ist in (c) dargestellt. Das Linienprofil in (d) verläuft entlang der roten Linie aus (a) und (b).

Jedoch weichen beide Methoden höchstens 5 % voneinander ab. Dieser Trend ist auch im Linienprofil zu sehen. Im Muskel folgen beide Varianten dem gleichen Verlauf und im subkutanen Fett steigen die Werte der PS-Methode sprunghaft an.

Lücken- und artefaktfreie B_1^+ -Karten

Die fehlerhaften Werte oder Lücken in den B_1^+ -Karten in Silikonöl, Zerebrospinalflüssigkeit oder subkutanem Fettgewebe werden mit der Methode aus Abschnitt 3.4.5 für die weiterführende Auswertung vermieden. Im Falle von Lücken kann die Methode diese schließen. Bei stark erhöhten Werten im Fett hilft eine Fettmaske (beschrieben in Abschnitt 4.1.8), diese Werte vor dem Fit auszuschließen.

Abbildung 4.8 stellt die Anpassungen an die ursprünglichen B_1^+ -Karten dar. Im Teil (a) der Abbildung finden sich daraufhin im Phantom durchgehende Werte von B_1^+ auch im Röhrchen mit Silikonöl und dem mittleren Röhrchen mit langen T_1 -Zeiten (rote Pfeile). In Teil (b) sind die lückenhaften Voxel in der Zerebrospinalflüssigkeit geschlossen und in der Haut steigen die Werte nicht mehr sprunghaft an. Das subkutane Fett enthält in Teil (c) Werte, die eine Weiterführung der Werte im Muskelgewebe darstellen. Aufgrund nur weniger Stützstellen in den Randgebieten sollten die Werte in der näheren Umgebung von subkutanem Fett kritisch betrachtet werden.

4.1.4 Sensitivitätsprofil Empfangsspule

Für das Sensitivitätsprofil einer Empfangsspule wird angenommen, dass die Anregung durch eine Ganzkörperspule erfolgt (Abschnitt 3.4.3). Eine notwendige Vor-

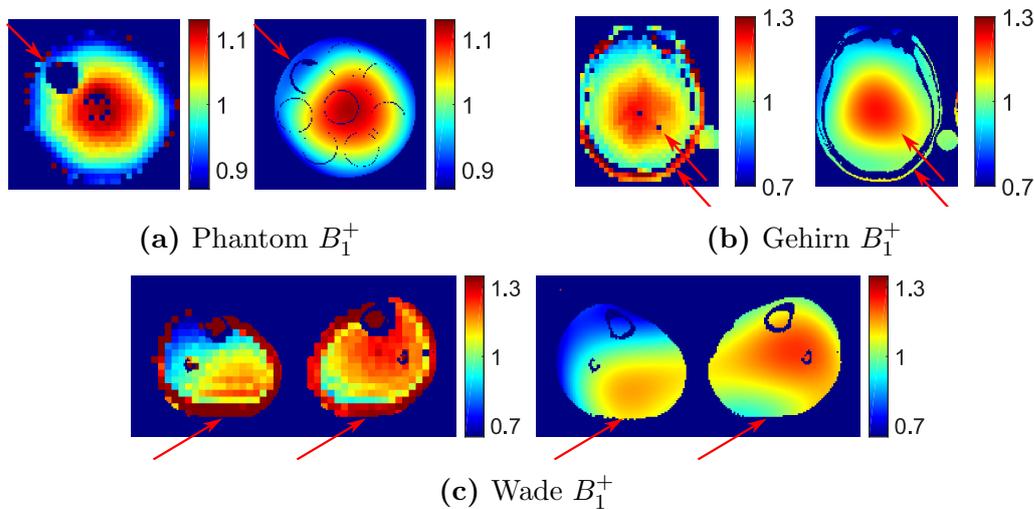


Abbildung 4.8: Ursprüngliche und gefittete relative B_1^+ -Karten. Für die Anpassung wurde ein zweidimensionaler Oberflächenfit eines Polynoms vierten Grades durchgeführt. Die roten Pfeile zeigen die Intention der Methode, die Lücken in den Karten zu schließen und die fehlerhaften Fettränder in (c) durch Werte im Muskel zu extrapolieren. Masken aus anderen hochauflösten Sequenzen (beschrieben in Abschnitt 4.1.8) wurden jeweils im rechten Bild angewendet, um aus Gründen der Übersichtlichkeit das Fitergebnis auf das Objekt zu beschränken.

aussetzung ist bei der Ganzkörperspule wiederum, dass sowohl das Anregungsfeld als auch das Empfangsfeld keine starken Variationen aufweist. Dann kann das Empfangsprofil aus dem Quotienten von zwei Bildern mit Empfang durch die Oberflächenspule und durch die Ganzkörperspule korrigiert werden. Die verbleibende Notwendigkeit zur Korrektur des Empfangsprofils der Ganzkörperspule wird in Abschnitt 4.1.6 behandelt.

Das Phantom und das Gehirn wurden mit einer 16-Kanal Kopf- / Nackenspule aufgenommen und die Waden mit einer 6-Kanal Körpermatrixspule und einer Wirbelsäulenmatrixspule. Die Bilder in Abbildung 4.9 zeigen die einzelnen Empfangsfälle mit Oberflächenspule (Kopf- / Nackenspule oder Körpermatrixspule) und Ganzkörperspule. Die entsprechenden Messparameter sind in Tabelle 4.6 aufgeführt. Bei Empfang mit der Ganzkörperspule ist das Signal-zu-Rausch-Verhältnis niedriger und deshalb wurden teilweise mehrere Mittelungen aufgenommen.

In der rechten Spalte ist für die verschiedenen Objekte das resultierende Sensitivitätsprofil als Quotient der beiden linken Bilder angegeben. Für die Quotientenbildung wurde eine Glättung mit einem Gaußfilter der Größe $3 \cdot \sigma$ und $\sigma = 1$ Voxelbreite durchgeführt. Idealerweise sollten keine anatomischen Informationen in diesen Karten verbleiben. Jedoch schlägt dies zum Beispiel im Zentrum des Gehirns fehl. Die betroffene Region liegt im Bereich der Zerebrospinalflüssigkeit.

Für das relativ kleine Phantom ergeben sich geringe Variationen im Sensitivitätsprofil, wohingegen für Gehirn und Wade in Spulennähe durch die örtliche Abhängig-

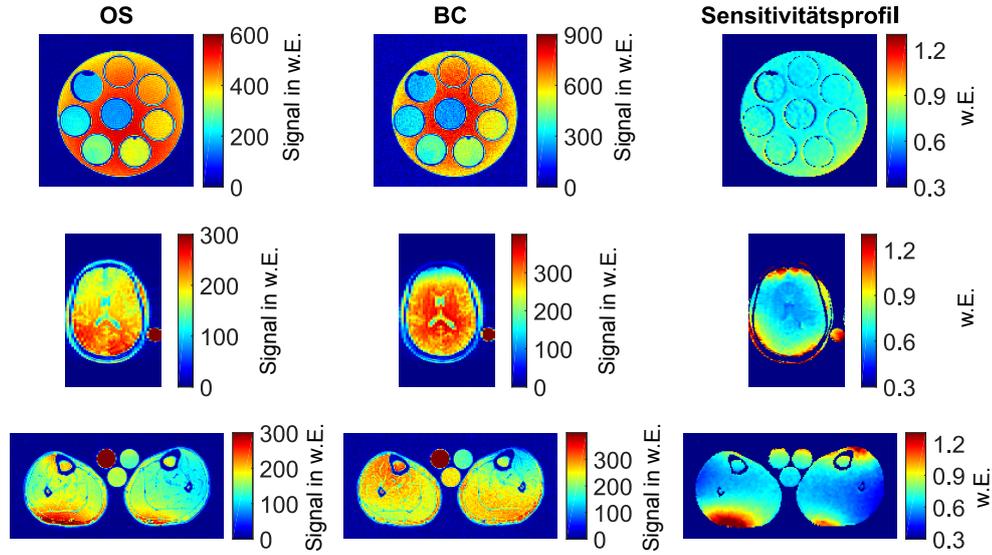


Abbildung 4.9: Aufgenommene Bilder von Phantom, Gehirn und Wade mit jeweils Oberflächenspule (OS) und Ganzkörperspule (BC) im Empfangsfall und zugehörige Sensitivitätsprofile der Oberflächenspule durch Quotientenbildung beider Bilder. In der rechten Spalte wurde zur besseren Darstellung eine Maske verwendet.

keit der Sensitivität deutlich höhere Werte zu erkennen sind als in der Objektmitte.

4.1.5 Simulation von B_1^- über die Minimaler-Kontrast-Methode

In diesem Abschnitt werden die Abweichungen des bestimmten Empfangsfeldes B_1^- in der Minimaler-Kontrast-Methode für die Anwendung im Gehirn mit Simulationen untersucht. Wie in Abschnitt 3.4.6 und Gleichung 3.10 beschrieben, ergibt sich durch den verbleibenden, nicht korrigierten Einfluss von B_1^+ durch eine nicht von T_1 trennbare räumliche B_1^+ -Variation in einem Gleichungsteil¹ der FLASH-Gleichung (Gleichung 2.30 und teilweise 3.10) ein Unterschied zum wahren B_1^- . Durch die richtige Wahl der Repetitionszeit TR und Flipwinkel FA (bei TE -Minimierung) kann ein minimaler Kontrast zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz und Zerebrospinalflüssigkeit erreicht werden und gleichzeitig der durch T_1 verursachte Fehler für B_1^- minimiert werden.

Fehler von B_1^- in Abhängigkeit von TR und FA

Die Messparameter, die für eine Messung mit minimalem Kontrast benötigt werden, werden mit den physiologischen Startwerten aus Tabelle 4.7 simuliert.

¹Durch die B_1^+ -Variation wird die Minimaler-Kontrast-Einstellung gestört in:

$$(1 - e^{-TR/T_1}) / (1 - e^{-TR/T_1} \cdot \cos(\alpha_{\text{nom}} B_{1,\text{rel}}^+))$$

Tabelle 4.6: Messparameter der Gradientenechosequenz für das Sensitivitätsprofil (3D-Aufnahme, Empfang mit Empfangselementen bzw. Ganzkörperspule)

	Phantom / Gehirn / Wade
Schichtorientierung	transversal / coronal / coronal
TE in ms	3,28 / 3,4 / 3,4
FA in °	7
TR in ms	8
Voxelgröße in (mm) ³	1×1×1 / 4,5×4,5×1,5 / 1,5×1,5×1,5
Anzahl der Schichten	128 / 192 / 96
Messzeit in min	2,2 bzw. 4,4 / 1,6 bzw. 1,6 / 2,5 bzw. 5
Mittelungen	1 bzw. 2 / 1 bzw. 1 / 1 bzw. 2

Tabelle 4.7: Physiologische Startwerte für die Simulation

Gewebeart	T_1 in ms	T_2^* in ms	Wassergehalt in %
GM	1400	70	82
WM	950	30	71
CSF	4000	200	100

T_1 und T_2^* stammen aus eigenen Messergebnissen.

Der Wassergehalt wurde über die Literatur abgeglichen:

GM: (81.2 ± 1.2) % und WM: (70.9 ± 1.1) % in [Neeb et al., 2006] und

GM: (82.2 ± 2.8) % und WM: (69.2 ± 2.1) % in [Abbas et al., 2014]

B_1^+ steht im Folgenden für relative Abweichungen vom nominellen Anregungsflipwinkel ($\alpha_{\text{eff}} = \alpha_{\text{nom}} B_{1,\text{rel}}^+$). Die Simulationen wurden mit verschiedenen Szenarios für B_1^+ und B_1^- untersucht.

- $B_1^+ = 1$ und $B_1^- = 1$
- $B_1^+ = 1$ und $0,7 \leq B_1^- \leq 1,3$
- $0,7 \leq B_1^+ \leq 1,3$ und $B_1^- = 1$
- $0,7 \leq B_1^+ \leq 1,3$ und $0,7 \leq B_1^- \leq 1,3$

Zur Simulation eines örtlich variierenden $B_1^{+/-}$ wurde mit 7 Intervallwerten und einer Schrittweite von 0,1 (also 0,7 / 0,8 / 0,9 / 1,0 / 1,1 / 1,2 / 1,3) getestet, um typische *in vivo* Werte abzudecken.

Mit Repetitionszeiten von 1 bis 5000 ms und Flipwinkeln von 1 bis 90° wurden mit der FLASH-Gleichung (vgl. Gleichung 2.30) Signalwerte für die oben genannten B_1 -Kombinationen für die drei Gewebearten im Gehirn berechnet. Mit der Annahme von verschwindendem Kontrast können diese Signalwerte durch $\sin(\alpha_{\text{nom}} B_1^+(r))$ geteilt werden, um $B_1^-(r)$ zu erhalten.

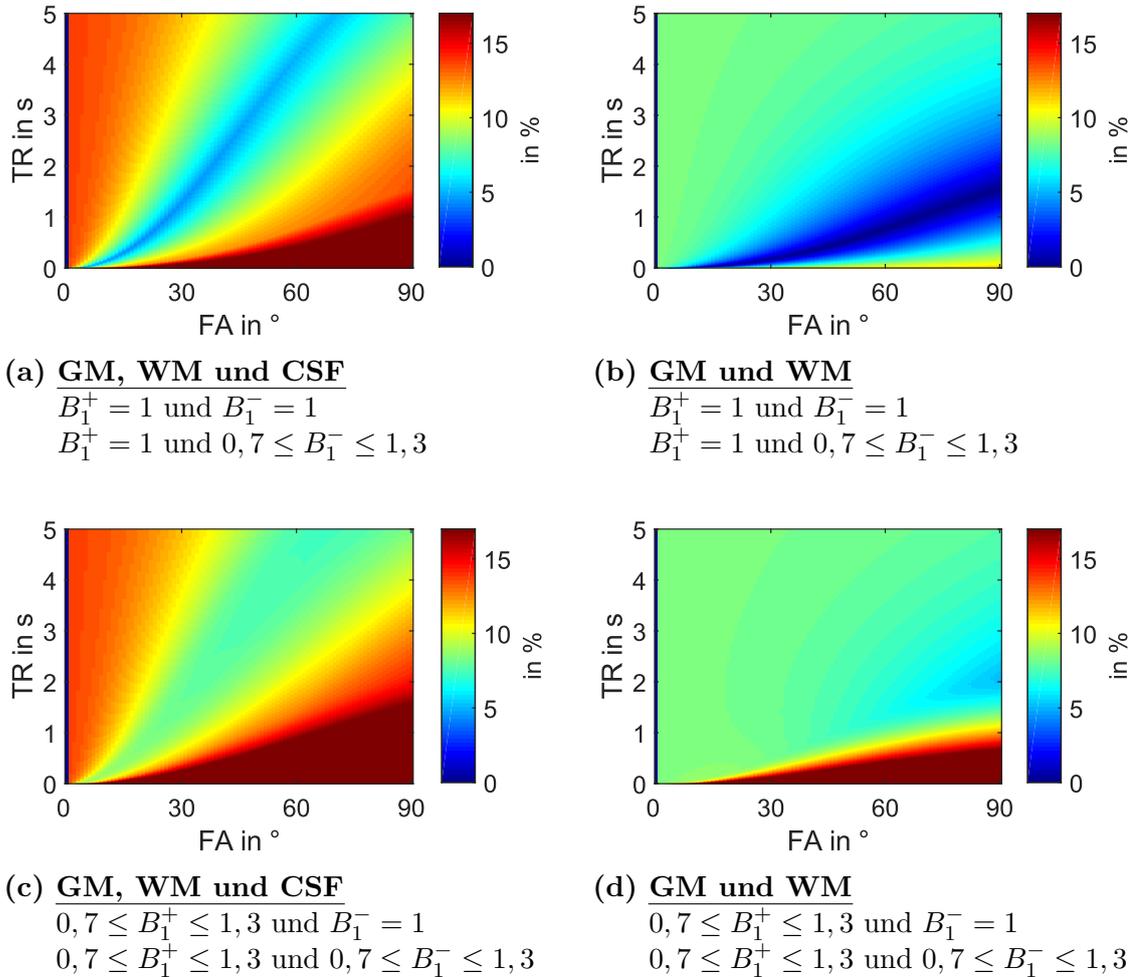


Abbildung 4.10: Absolute prozentuale Fehler der bestimmten $B_{1, \text{res}}^-$ -Werte zum vorgegebenen $B_{1, \text{theo}}^-$ (gemittelt über Ergebnisse einzelner Intervallwerte und alle Gewebearten).

Betrachtet wird die Kombination der drei Gewebearten graue (GM), weiße Substanz (WM) und Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) in Teil (a) und (c). In Teil (b) und (d) wird CSF ausgeschlossen.

Die in den einzelnen Bildunterschriften gegebenen Kombinationen von B_1^+ - und B_1^- -Intervallen liefern jeweils das gleiche Ergebnis.

Die Abweichung des so bestimmten $B_{1,\text{res}}^-$ vom vorgegebenen $B_{1,\text{theo}}^-$ wird für alle 7 Intervallwerte und die drei Gewebearten zu einem Wert gemittelt und in einer Karte in Abbildung 4.10 dargestellt. Auf diese Weise können jene (TR, FA) -Paare gefunden werden, die den Fehler für B_1^- im gesamten Gehirnbereich minimieren. Idealerweise sollte der Kontrast für alle drei Gewebearten (graue, weiße Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit) verschwinden (vgl. Abbildungsteile 4.10 (a) und (c)), jedoch ergeben sich für graue und weiße Substanz unter Vernachlässigung von Zerebrospinalflüssigkeit kleinere Abweichungen in Abbildung 4.10 (b) und (d).

Die Kombinationsmöglichkeiten für TR und FA mit möglichst kleinen Abweichungswerten befinden sich auf einer Kurve, die bei $TR = 0$ ms und $FA = 0^\circ$ startet und mit Berücksichtigung von Zerebrospinalflüssigkeit bei $TR = 5000$ ms und $FA = 70^\circ$ (Teil (a) und (c)) endet. Ohne Zerebrospinalflüssigkeit endet diese Kurve bei $TR = 1600$ ms und $FA = 90^\circ$ (Teil (b)) beziehungsweise $TR = 2150$ ms und $FA = 90^\circ$ (Teil (d)).

Es muss beachtet werden, dass diese Kombinationen von TR und FA nicht unbedingt gleichzeitig einen minimalen Kontrast für die Gewebearten bedeuten. Lediglich die Größe des B_1^- -Fehlers wird in den Bildern analysiert.

Ein TR von 5000 ms ist nicht unbedingt erstrebenswert, da dies eine lange Messzeit bedeuten würde. Zur Festlegung von Messparametern für die B_1^- -Bestimmung sollte hauptsächlich der Fall betrachtet werden, der in der Realität eher bei Messungen auftritt, nämlich dass sowohl B_1^+ als auch B_1^- im Intervall von $0,7 \leq B_1^- \leq 1,3$ variieren (Abbildungsteile 4.10 (c) und (d)).

Die kleinstmöglichen absoluten Fehlerwerte für die einzelnen Bilder sind 4,6 - 5,2 % (Abb. 4.10 (a)), 0 % (Abb. 4.10 (b)), 7,4 - 7,6 % (Abb. 4.10 (c)) und 5,2 - 6,0 % (Abb. 4.10 (d)). In allen Fällen findet man die schlechtesten Bedingungen für kleine TR und große FA . Die Fehler liegen hier im Bereich von 11 bis 39 %.

Ursprung des Fehlers in der B_1^- -Bestimmung

Bei dem Versuch mit dem Teilen durch $\sin(\alpha_{\text{nom}} B_1^+(r))$ den Einfluss von B_1^+ aus dem Minimaler-Kontrast-Bild verschwinden zu lassen und eine reine B_1^- -Karte zu generieren, wird außer Acht gelassen, dass der verwendete Flipwinkel und damit B_1^+ noch in einem verbleibenden Teil der FLASH-Gleichung (vgl. Gleichung 2.30) vorkommt:

$$\frac{1}{1 - \cos(\alpha_{\text{nom}} B_1^+(r)) e^{-TR/T_1}}$$

Dieser Faktor kann nur vernachlässigt werden, wenn $\alpha_{\text{nom}} B_1^+(r)$ bei 90° liegt oder $TR \gg T_1$ erfüllt wird. Setzt man mit diesem Wissen α_{nom} auf 90° , kommt es durch B_1^+ - Inhomogenitäten trotzdem noch zu Abweichungen.

Abbildung 4.11 zeigt den Einfluss dieses Faktors mit TR - und FA -Abhängigkeit für die drei T_1 -Zeiten von grauer, weißer Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit. Optimale Kombinationen wären jeweils ein großes TR und FA , jedoch nur bedingt

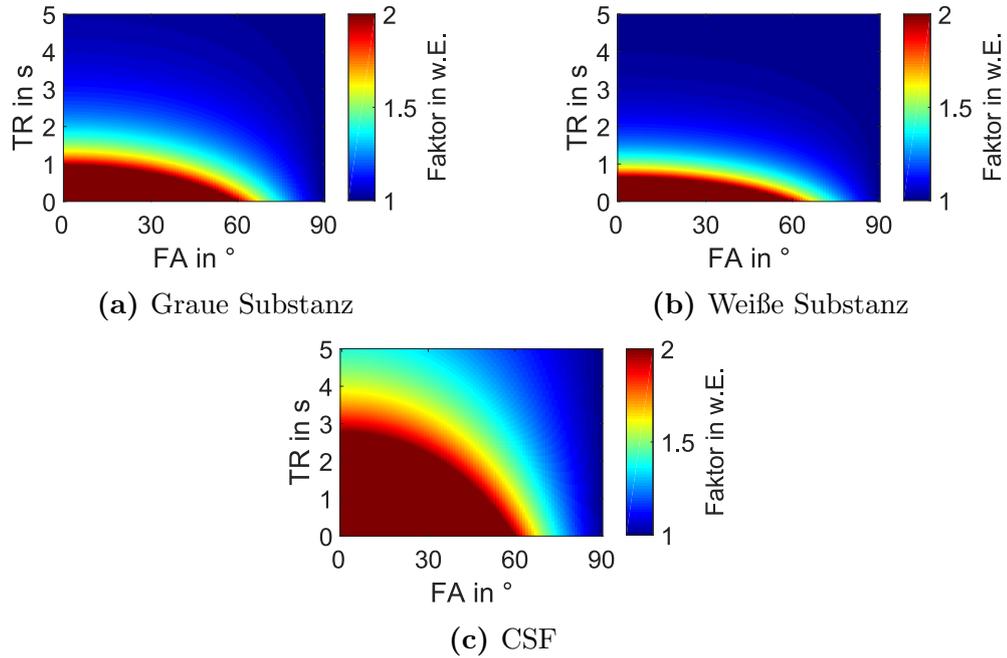


Abbildung 4.11: Verbleibender Einfluss des Flipwinkels auf das Signal in Kombination mit der Repetitionszeit.

anwendbar für CSF. Verglichen mit Abbildung 4.10 ist in Abbildung 4.11 der Parameterspielraum größer, aber bei einer Wahl abseits von großem TR und FA kann es zu Unterschieden zwischen den einzelnen Gewebearten (bei Vergleich der Abbildungen 4.11 (a), (b) und (c)) kommen.

Betrachtung einzelner Kombinationen

In diesem Abschnitt werden die einzelnen Gewebearten genauer betrachtet und der Fehler für B_1^- jeweils in Abhängigkeit der B_1^+ - und B_1^- -Kombinationen im Detail gezeigt.

Abbildung 4.12 zeigt eine Auswahl an Simulationen mit Variation von TR und FA und mit örtlich variierten B_1^+ - und B_1^- -Werten. Für graue, weiße Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit wurden die Signalwerte für diese Voxel mit verschiedenen $B_1^{+/-}$ simuliert und in der ersten Spalte von Abbildung 4.12 gemeinsam mit dem Signal ohne vorhandene Inhomogenitäten dargestellt.

Unter Annahme von minimalem Kontrast bei richtiger Wahl von TR und FA wurden als nächstes alle Voxel durch $\sin(\alpha_{\text{nom}} B_1^+(r_{\text{Voxel}}))$ geteilt, um das daraus resultierende $B_1^-(r_{\text{Voxel}})$ für die Voxelpositionen zu bestimmen. Da B_1^- als globale Karte betrachtet wird, werden bei der folgenden Normierung die B_1^- -Werte aller Gewebearten durch den gleichen Wert geteilt, nämlich den Wert bei $B_1^- = 1$ von grauer Substanz. Daher ist B_1^- von GM in der zweiten Spalte von Abbildung 4.12 immer gleich dem theoretischen B_1^- , welches als Orientierungshilfe in rot eingezeichnet ist.

Die dritte Spalte von Abbildung 4.12 zeigt die prozentuale Abweichung von B_1^-

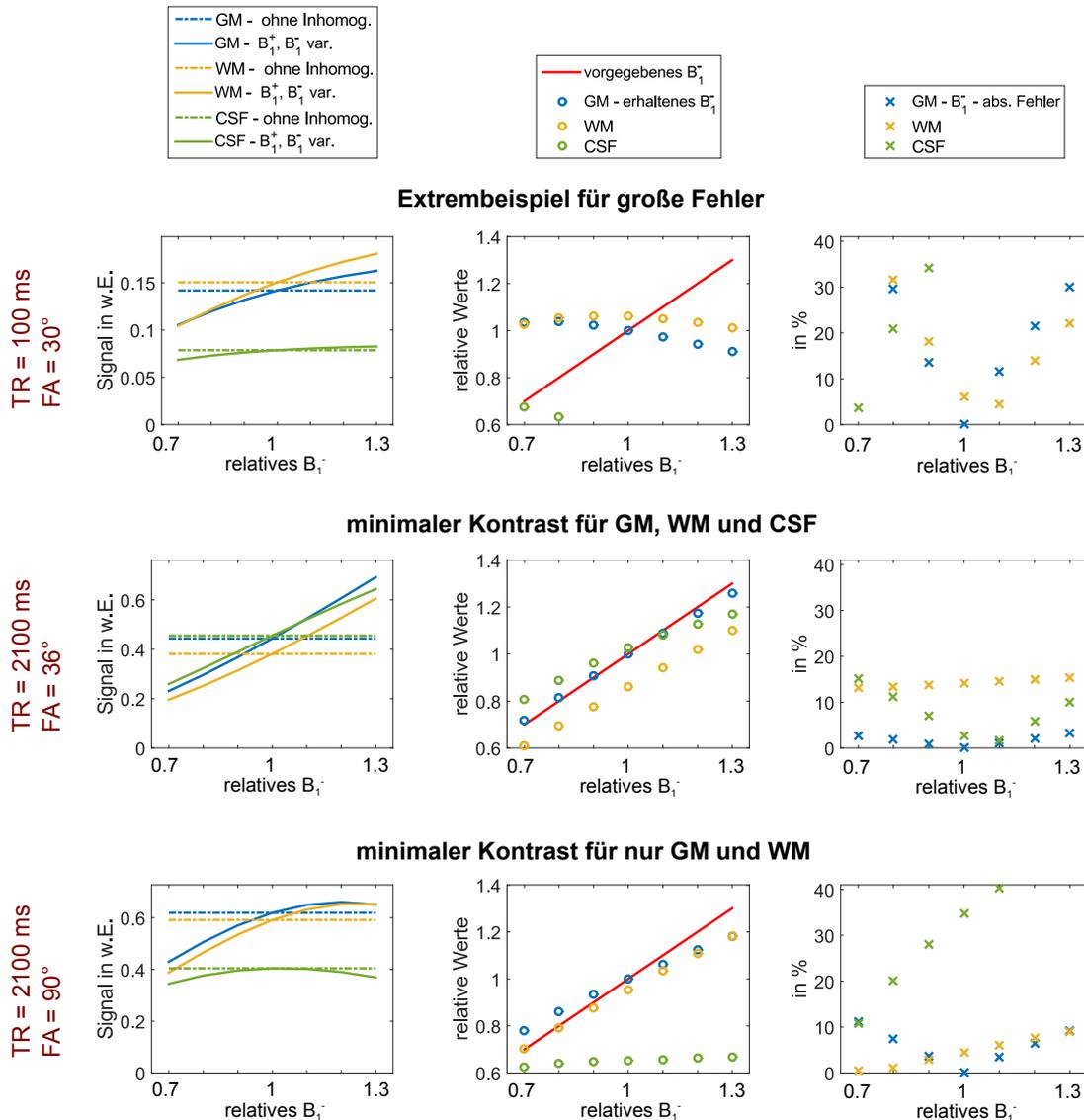


Abbildung 4.12: Einzelbetrachtung der drei Gewebearten zu verwendetem Signal, fehlerbehaftetes B_1^- verglichen mit wahren B_1^- und dem entstehenden Fehler für B_1^- (erste, zweite und dritte Spalte) je nach ausgewähltem TR und FA (unterschiedlich in den Zeilen; Beschreibung im Text). Die hier gewählte örtliche Kombination von $0,7 \leq (B_1^+ \& B_1^-) \leq 1,3$ liefert exemplarisch die quantitativ gleichen Fehlerwerte (eventuell gespiegelt) wie $0,7 \leq B_1^+ \leq 1,3$ kombiniert mit $1,3 \leq B_1^- \leq 0,7$.

für jeden Wert. Es wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit keine weiteren B_1^+ - und B_1^- -Kombinationen gezeigt, weil sich das Verhalten des Fehlers außer einer Spiegelung aller Voxel grundsätzlich nicht ändert, je nachdem ob $0,7 \leq B_1^+ \leq 1,3$ kombiniert mit $0,7 \leq B_1^- \leq 1,3$ verwendet wird oder $0,7 \leq B_1^+ \leq 1,3$ mit $1,3 \leq B_1^- \leq 0,7$ oder $1,3 \leq B_1^+ \leq 0,7$ mit $1,3 \leq B_1^- \leq 0,7$.

Die erste Zeile von Abbildung 4.12 ist ein Extrembeispiel für besonders fehlerhaftes B_1^- . Die Kombinationen aus der zweiten und dritten Zeile wurden anhand von Abbildung 4.10 (c) und (d) ausgewählt. Der minimale Kontrast aller drei Gewebearten wird in der zweiten Zeile erfüllt, jedoch in der dritten Zeile nur von grauer und weißer Substanz. Beim Vergleich der Fehler in der zweiten und dritten Zeile wird deutlich, dass CSF in letzterer viel größere Abweichungen hat und weiße Substanz stattdessen bessere Werte erhält.

Für den Fall, dass $B_1^+ = B_1^- = 1$ als Vernachlässigung der Inhomogenitäten gilt, kann untersucht werden, welcher Fehler allein durch verbleibenden Kontrast auftritt. In Tabelle 4.9 sind zwei Fälle aufgeführt, bei denen der minimale Kontrast für GM, WM und CSF oder nur für GM und WM durch Einstellung entsprechender TR und FA realisiert wird. Die optimalen TR und FA wurden anhand von Abbildung 4.10 (a) und (b) bei minimalem Fehler gewählt.

Die resultierenden Fehler bei entsprechender Auswertung wie in Abbildung 4.12 sind in Tabelle 4.9 aufgelistet. Wenn man alle drei Gewebearten in der B_1^- -Bestimmung berücksichtigen möchte, muss man einen Fehler von 15,3 % für weiße Substanz in Kauf nehmen. Bei Ausschluss von CSF sind die Fehler für graue und weiße Substanz minimal mit höchstens 0,3 %, aber für CSF bedeutet das einen Fehler von 39,9 %.

Tabelle 4.9: Fehlerwerte für B_1^- bei der Minimaler-Kontrast-Methode mit $B_1^+ = B_1^- = 1$, also ohne Inhomogenitäten bei Sende- und Empfangsfeld

Fehler von B_1^- in %			
	graue Substanz	weiße Substanz	Zerebrospinalflüssigkeit
minimaler Kontrast für GM, WM und CSF			
$TR = 5000$ ms	0	15,3	0,1
$FA = 70^\circ$			
minimaler Kontrast nur für GM und WM			
$TR = 1600$ ms	0	0,3	39,9
$FA = 90^\circ$			

4.1.6 Korrektur der Inhomogenitäten des Empfangsfeldes B_1^- der Ganzkörperspule

Da je nach Objekteigenschaften für das Empfangsfeld B_1^- der Ganzkörperspule nicht immer $B_1^- = B_1^+$ (Reziprozitätsprinzip, Abschnitt 2.2.4) gilt, wurden verschiedene Korrekturmöglichkeiten (Linear-Fit- und Minimaler-Kontrast-Methode) am Kopf getestet. Für die Wadenmuskeln wurde die Minimaler-Kontrast-Methode angepasst.

Die B_1^- -Korrektur, wie sie im Gehirn möglich ist, konnte bei dem Phantom nicht angewendet werden. Es steht nämlich kein Gewebe zur Verfügung, welches Hirngewebe ähnlich ist und womit ein linearer Fit wie in Abschnitt 3.4.6 durchgeführt werden könnte. Mit 8 verschiedenen T_1 -Zeiten der Röhrrchen wurde auch hier keine Minimaler-Kontrast-Methode realisiert. Da die B_1^+ -Karte in Abbildung 4.8 (a) ein punktsymmetrisches Verhalten zeigt, wird $B_1^- = B_1^+$ zur Auswertung im Phantom gewählt.

Linearer-Fit-Methode

Im Gehirn ist eine beispielhafte Darstellung der Häufigkeit der Werte von $1/W$ - und $1/T_1$ -Karten an gleichen Voxelpositionen in Abbildung 4.13 (a) gezeigt. In diesem gemeinsamen Histogramm bilden sich kleine Gruppen aus, die sich den einzelnen Gewebearten zuordnen lassen. CSF steht durch den größten Wassergehalt und die größte T_1 -Relaxationszeit am nächsten zum Ursprung. GM, WM und CSF liegen annähernd auf einer Geraden. Das Referenzröhrrchen befindet sich abseits, weil es sich nicht wie Gehirngewebe verhält und vor allem zusätzlich Kontrastmittel enthält. Deshalb ergibt sich ein veränderter T_1 -Wert während der Wassergehalt der gleiche ist.

Abbildung 4.13 (b) enthält die Werte einer kleinen Region im Gehirn wie in Abschnitt 3.4.6 für die Auswertung beschrieben ist. Mit diesen Werten aus GM und WM kann ein linearer Fit durchgeführt werden.

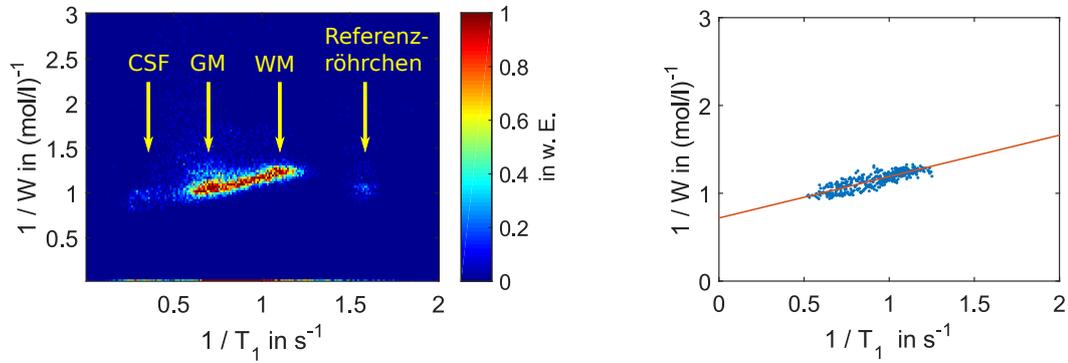
Mit den Vorinformationen, dass T_1 und der Wassergehalt mit ihren Kehrwerten linear zusammenhängen (Gleichung 3.6), kann die verbleibende Korrektur des Empfangsfeldes durchgeführt werden. Wertet man das Gehirn in vielen kleinen Regionen mit dem Fit aus und folgt der weiteren Auswertemethode aus Abschnitt 3.4.6, entsteht eine Karte der verbleibenden Ungleichmäßigkeiten μ von B_1^- in Abbildung 4.14 (a). Die Variationen beschränken sich hierbei auf unter $\pm 10\%$.

Aus der vorherigen $B_1^- = B_1^+$ -Karte in Abbildung 4.14 (b) links entsteht rechts durch Multiplikation von μ die korrigierte B_1^- -Karte der Linearer-Fit-Methode.

Der Unterschied dieser beiden Karten liegt allein in der Multiplikation mit μ . Deshalb werden sich die Wasserkarten bei der Verwendung von beiden B_1^- -Versionen auch nur um den Faktor $1/\mu$ unterscheiden, weil das Empfangsfeld mit $1/B_1^-$ eingeht.

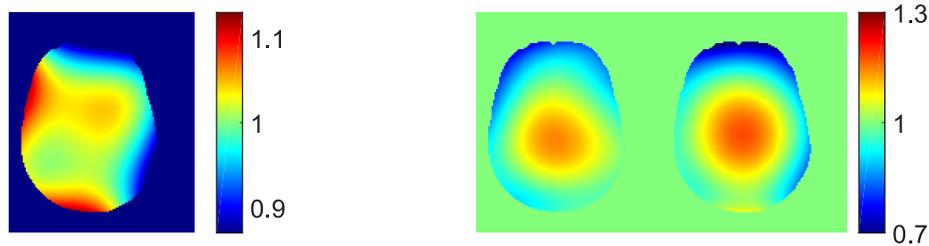
Minimaler-Kontrast-Methode im Gehirn

Für die Minimaler-Kontrast-Methode wurden zunächst verschiedene TR - und FA -Einstellungen am Gehirn getestet, um dort das Kontrastverhalten im Gewebe beur-



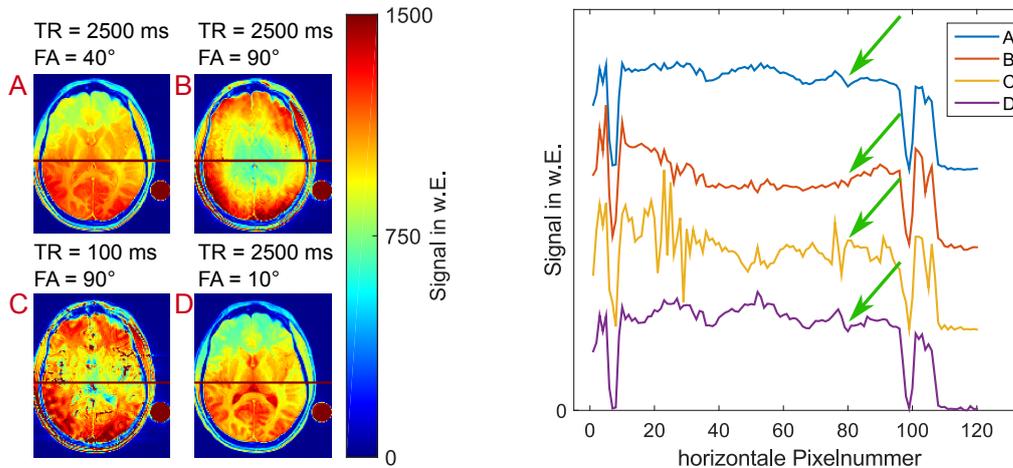
- (a) Gemeinsames Histogramm des Kehrwertes des Wassergehaltes über den Kehrwert der T_1 -Relaxationszeit. Für alle Werte von $1/W$ im einen Bild wird die gemeinsame (normierte) Häufigkeit angegeben, an gleichen Bildpunktpositionen im anderen Bild den entsprechenden Wert $1/T_1$ zu finden.
- (b) Alle in einer kleinen Region vorkommenden Bildwerte in der Auswertung. In der Region ist sowohl graue als auch weiße Substanz enthalten.

Abbildung 4.13: Darstellungen für die Linearer-Fit-Methode. In (a) sind Daten einer ganzen Schicht enthalten, in (b) sind die Werte einer kleinen Region gezeigt.



- (a) Verbleibende Ungleichmäßigkeit μ von B_1^-
- (b) Links ist die ursprüngliche „ $B_{1,Start}^- = B_1^+$ “-Karte gegeben und rechts ergibt sich die verbesserte Karte durch $B_{1,Lin.Fit.}^- = \mu \cdot B_{1,Start}^-$.

Abbildung 4.14: Karten zur Linearer-Fit Methode



- (a) Beispielmessungen für möglichen minimalen Kontrast zwischen GM, WM und CSF. Es wurden im Folgenden die TR - und FA -Einstellungen aus Bild B weiterverwendet. Die Bilder wurden mit Faktoren (1; 1,3; 7; 3) auf das gleiche Intensitätslevel skaliert.
- (b) Das Linienprofil verläuft entlang der roten Linien von (a). Aus Übersichtlichkeitsgründen wurde vertikal verschoben. Die grünen Pfeile markieren den Übergang von GM und WM.

Abbildung 4.15: Bilder mit verschiedenen Einstellungen von TR und FA und daraus resultierende Kontrastunterschiede zwischen grauer, weißer Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit (TR -, FA -Kombinationen siehe auch Abbildung 4.12).

Die Messparameter für minimalen Kontrast entsprechen denen aus Abbildung 4.16, außer $TE = 3,38$ ms, $BW = 300$ Hz/Px, Voxelgröße = $(1,5 \text{ mm})^2$. Hier wurde nur eine Schicht gemessen.

teilen zu können. Die einzelnen Ergebnisse sind in Abbildung 4.15 (a) aufgeführt. Zunächst ist eine dominante globale Signalvariation im gesamten Gehirn durch das Sensitivitätsprofil der Empfangsspule und die flipwinkelabhängige B_1^+ -Inhomogenität vorhanden, jedoch liegt in diesem Abschnitt der Fokus nur auf dem Kontrast der einzelnen Gewebearten zueinander. Die Auswahl für TR und FA wurde wie im Simulationsabschnitt in Abbildung 4.12 getroffen (A und B) und weitere Beispiele hinzugefügt (C und D). A und D haben den meisten verbleibenden Kontrast und C enthält sehr wenig Signal, aber stark erhöhte Werte an Stellen von Gefäßen. Allein B bringt den erwünschten minimalen Kontrast in GM, WM und CSF und die Wahl von TR und FA ist mit dem Simulationsergebnis stimmig.

Die Linienprofile in Abbildung 4.15 (b) ergeben nur bei B eine glatte Kurve ohne Stufen an Gewebeübergängen (siehe grüne Pfeile).

Um die finale B_1^- -Karte zu erhalten, muss die Karte mit minimalem Kontrast durch das Sensitivitätsprofil (Abschnitt 4.1.4) geteilt werden. Nach einem zweidimensionalen Polynomfit wird durch $\sin(\alpha_{\text{nom}} B_1^+(r_{\text{Voxel}}))$ geteilt, um die B_1^+ -Ab-

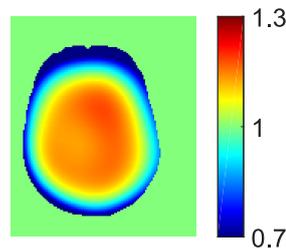


Abbildung 4.16: Relative Karte von B_1^- aus der Minimaler-Kontrast-Methode.

Die Umgebung und vor allem das Referenzröhrchen (durch die örtliche Entfernung zum Kopf) wurden auf 1 gesetzt.

Die Messparameter für minimalen Kontrast waren $TR = 2500$ ms, $TE = 2,55$ ms, $FA = 90^\circ$, $BW = 600$ Hz/Px, Voxelgröße = $(4,5 \text{ mm})^2$, Schichtdicke = 6 mm, Messzeit = 2,66 min, Fettsättigung.

hängigkeit zu entfernen. Als Resultat entsteht B_1^- in Abbildung 4.16.

Da für die Bestimmung des Wassergehaltes in der Verarbeitung mit $1/B_1^-$ multipliziert wird und auch die Werte des Referenzröhrchens weiterhin gebraucht werden, wurde der Hintergrundbereich zusammen mit dem Referenzröhrchen auf 1 gesetzt. An diesem Punkt ist es wichtig, dass die B_1^- -Karte schon normiert ist und der Mittelwert in der mittleren Schicht bei 1 liegt. Denn nur so besteht das richtige Verhältnis der Gehirnkarte zum Hintergrund. Dieses Verfahren wurde verwendet, um außerhalb des Gehirns im Referenzröhrchen extreme Werte beim zweidimensionalen Fit zu vermeiden.

Die B_1^- -Karte der Minimaler-Kontrast-Methode aus Abbildung 4.16 hat im Vergleich zur B_1^- -Karte der Linearer-Fit-Methode aus Abbildung 4.14 (b) einen größeren Bereich der Werte über 1 und fällt zu den Rändern hin schneller ab.

Minimaler-Kontrast-Methode in der Wade

In der Wade wurde das Minimaler-Kontrast-Äquivalent angewendet. Die Benennung Äquivalent soll verdeutlichen, dass mit einer einzelnen Gewebeart Muskel keine Kontrastminimierung möglich ist.

Die gemessene Karte des Minimaler-Kontrast-Äquivalents wird in Abbildung 4.17 gezeigt. Damit das Fettsignal nicht störend beiträgt, wurde es in der Messung gesättigt. Im rechten unteren Wadenmuskel bildet sich horizontal ein Gibbs-Artefakt, der durch die Grenze zwischen Muskel und Fett und der Voxelgröße von 6 mm entsteht.

In der Auswertung wurde nach Division mit dem Sensitivitätsprofil (Abschnitt 4.1.4) der zweidimensionale Fit über das Muskelgewebe nur mit Werten um den häufigsten \tilde{T}_1 -Wert durchgeführt ($\tilde{T}_1 - 200 \text{ ms} \leq T_1^{\text{Bereich}} \leq \tilde{T}_1 + 200 \text{ ms}$), um T_1 -Variationen zu umgehen und trotzdem eine glatte Karte ohne T_1 -Abhängigkeit zu generieren. Die Karte wurde auch auf den Bereich des subkutanen Fettes ausgeweitet, jedoch nicht auf die Referenzröhrchen. Diese liegen von den beiden Waden zu weit entfernt und extreme Fitwerte werden so vermieden.

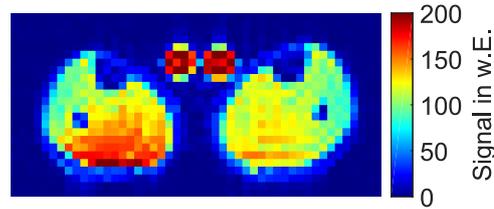
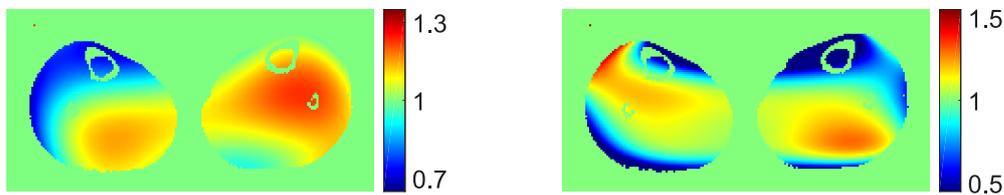


Abbildung 4.17: Karte für die B_1^- -Bestimmung (Minimaler-Kontrast-Äquivalent) des Wadenmuskels mit grober Auflösung und Fettsättigung. Die Messparameter waren $TR = 7$ s, $TE = 2,55$ ms, $FA = 5^\circ$, $BW = 600$ Hz/Px, Voxelgröße = $(6 \text{ mm})^3$, Messzeit = 7,33 min.



(a) Karte mit $B_1^- = B_1^+$.
 B_1^+ siehe auch Abbildung 4.7 / 4.8.

(b) B_1^- -Karte aus der Verarbeitung mit dem Minimaler-Kontrast-Äquivalent (Abbildung 4.17).

Abbildung 4.18: Verschiedene B_1^- -Versionen im Wadenmuskel

Abschließend wird analog zum Gehirn durch $\sin(\alpha_{\text{nom}} B_1^+(r_{\text{Voxel}}))$ geteilt, um die B_1^+ -Abhängigkeit zu entfernen. Wie im Gehirn wurde der Hintergrundbereich zusammen mit den Referenzröhrchen auf 1 gesetzt, nachdem der Muskelbereich mit dem Mittelwert auf 1 normiert wurde.

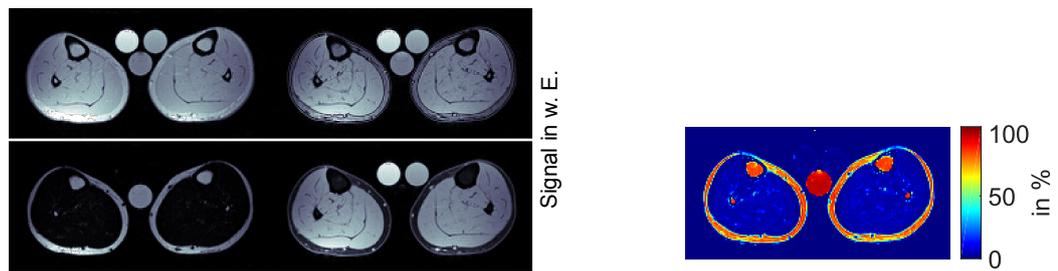
Das Resultat im Wadenmuskel ist die B_1^- -Karte in Abbildung 4.18 (b), die sich deutlich von der „ $B_1^- = B_1^+$ “-Version in Teil (a) unterscheidet. Die Werte beider Karten verhalten sich über und unter dem Wert 1 spiegelsymmetrisch. Der Wertebereich ist jedoch bei Teil (b) mit $\pm 0,5$ größer als bei Teil (a) mit $\pm 0,3$.

4.1.7 Fett- / Wassertrennung

Mit der in Abschnitt 3.4.7 beschriebenen Dixon-Methode kann man in einer einzelnen Messung durch Einstellen zweier bestimmter Echozeiten Fett und Wasser durch die chemische Verschiebung und die unterschiedlichen Larmorfrequenzen trennen.

Abbildung 4.19 (a) zeigt im oberen Teil die ursprünglichen *in-* und *opposed-phase*-Aufnahmen der Dixon-Methode. Im unteren Teil sind die daraus rekonstruierten Fett- und Wassersignale getrennt dargestellt. Für die Messung wurden die Parameter aus Tabelle 4.10 verwendet.

In Teil (b) wird der Fettanteil FF (engl. *fat fraction*) als Karte dargestellt. Die Berechnung erfolgte pixelweise über $FF = F/(F + W)$ mit den Werten aus Teil (a). In der Karte fällt auf, dass das Silikonölröhrchen einen Fettanteil von $97,8 \pm 1,6 \%$



(a) Oben: Bilder mit relativer Phase von Wasser und Fett bei 0° und 180° (*in-* und *opposed-phase*-Bilder). Unten: Getrennte Signale von Fett und Wasser.

(b) Fettanteil der Fett- und Wassersignale aus (a).

Abbildung 4.19: Bilder der Dixon-Methode in der Wade. Beigefügt sind außerdem zwei Wasserproben mit und ohne Kontrastmittel oben und Silikonöl unten.

aufweist, aber das subkutane Fett und Knochenmarksfett um 15 % kleinere Werte.

Tabelle 4.10: Messparameter für die Fett- / Wassertrennung mit der Dixon-Methode (3D-Aufnahme, coronale Schichtorientierung)

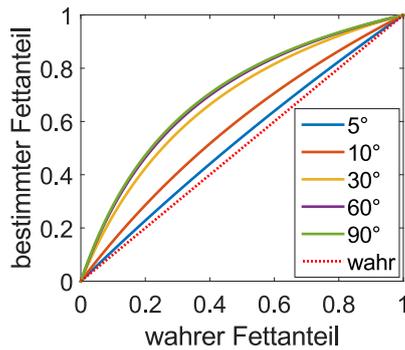
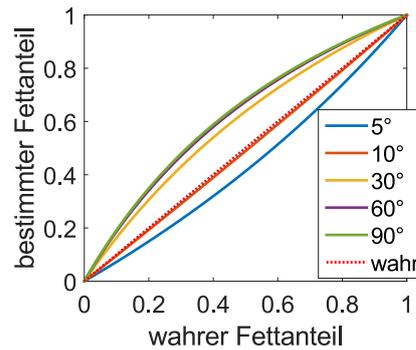
	Dixon-Methode
	Wade
TE in ms	2,46 / 3,69
FA in $^\circ$	5
TR in ms	20
Voxelgröße in $(\text{mm})^3$	1,5
Messzeit in min	3,66
Mittelungen	1

Deshalb wurden theoretische Berechnungen für den Fettanteil durchgeführt und das Signal für Fett und Muskel mit mehreren Flipwinkeln und der Signalgleichung 2.30 bestimmt. Als Gewebeeigenschaften wurden Werte aus Tabelle 4.11 eingesetzt. T_1 wurde über Literaturwerte ausgewählt und T_2^* aus eigenen Datensätzen bestimmt. Als Repetitionszeit wurde das TR der Messung gewählt. Der wahre Fettanteil ergibt sich aus $FF_{\text{wahr}} = PD_{\text{Fett}} / (PD_{\text{Muskel}} + PD_{\text{Fett}})$.

Der berechnete Fettanteil mit Einfluss von T_1 und T_2^* von Fett- und Muskelgewebe ist in Abbildung 4.20 für verschiedene Flipwinkel aufgetragen. Bei einem angenommenen Fettanteil von 90 % in subkutanem Fett kann bei einem Flipwinkel von 5° der gemessene Fettanteil theoretisch auf 86 % bestimmt werden. Wäre der Fettanteil aber 100 %, sollte kein Fehler entstehen, da bei 0 und 100 % sich die Kurven aller Flipwinkel treffen.

Tabelle 4.11: Parameterwahl für theoretische Berechnungen in Abbildung 4.20

	Muskelgewebe	subkutanes Fettgewebe
PD	$0 \leq PD_{\text{Muskel}} \leq 1$	$PD_{\text{Fett}} = 1 - PD_{\text{Muskel}}$
T_2^* in ms	25	4
T_1 in ms	1420 [Gold et al., 2004]	382 [de Bazelaire et al., 2004]

(a) Ohne Berücksichtigung von T_2^* .(b) Mit Berücksichtigung von T_2^* .**Abbildung 4.20:** Theoretische Verfälschung des wahren Fettanteils durch den Einfluss von T_1 und T_2^* mit Variation des Flipwinkels von 5° bis 90° .

4.1.8 Maskenerstellung

Segmentierung von Hirngewebe mit T_1

Um in der späteren Auswertung des Wassergehaltes im Gehirn Aussagen über die verschiedenen Gewebe treffen zu können, ist es wichtig die zugehörigen Werte unterscheiden zu können. Hierbei wird die Segmentierung über Schwellenwertbildung mit T_1 verwendet.

Einer Gewebeart werden jene Voxel zugeordnet, die mit ihrem T_1 -Wert in einem festgelegten Intervall liegen. In Tabelle 4.12 sind diese Intervallwerte aufgeführt. Die Grenzen wurden durch den Histogrammverlauf der T_1 -Karte festgelegt.

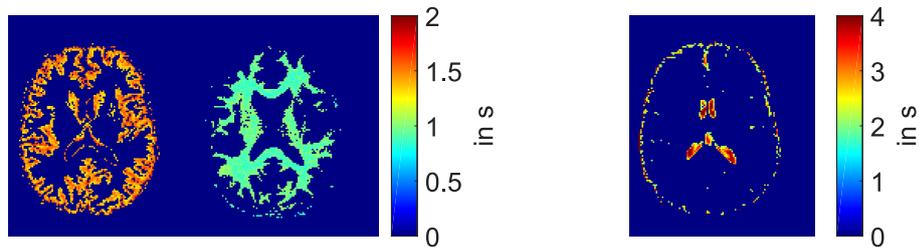
Tabelle 4.12: T_1 -Grenzen zur Schwellenwertbildung bei der Segmentierung der Hirngewebearten (in Millisekunden)

	graue Substanz	weiße Substanz	Zerebrospinalflüssigkeit
untere Grenze	1260	720	2000
obere Grenze	1650	1080	-

Für die Erstellung von Masken wurden alle Voxel innerhalb des Intervalls auf 1 gesetzt. Die Masken der drei Gewebearten des Gehirns sind in Abbildung 4.21 (a) gegeben.



(a) Masken der Gewebearten GM, WM und CSF.
Schwarz = 1 und weiß = 0.



(b) Vorkommen von T_1 in GM und WM

(c) Vorkommen von T_1 in CSF.

Abbildung 4.21: Anhand der T_1 -Zeiten segmentierte graue, weiße Substanz und CSF im Gehirn.

Die Verteilung der T_1 -Zeiten und Darstellung der Intervalle in der Karte ist in Abbildung 4.21 (b) zu erkennen. Die Karten geben einen Überblick, welche Zeiten in den einzelnen Schwellenwertintervallen erlaubt wurden. Innerhalb eines Gewebetypes kommt es nur bei CSF zu lokalen Variationen von T_1 , da hier das T_1 -Intervall nach oben hin offen ist. Partialvolumeneffekte können durch die niedrige Auflösung eine Rolle spielen.

Trennung von Kopf- / Wadenbereich und Teströhrchen

Für eine bessere Darstellung ohne ablenkenden Hintergrund wird eine Objektmaske verwendet, die alle Voxel enthält, die über 5 % des Maximalsignalwerts liegen. Ein Beispiel für eine solche Maske ist in Abbildung 4.22 links veranschaulicht.

Statt dem manuellen Setzen von einzelnen ROIs in Referenzröhrchen wurde das dreidimensionale Bereichswachstumsverfahren (*region-growing*) aus Abschnitt 3.3.2 favorisiert. So können sämtliche Röhrchenvoxel in verschiedenen Schichten angesprochen werden und die Randvoxel werden nicht vernachlässigt. Dieses automatisierte Verfahren bietet außerdem Reproduzierbarkeit. Beispielhaft sind in Abbildung 4.22 rechts drei einzeln auswählbare Probenröhrchen einer Wadenmessung gezeigt.

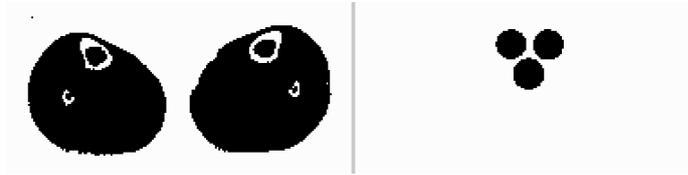


Abbildung 4.22: Eine Einzelbetrachtung der Waden oder der Probenröhrchen wird durch getrennte Masken möglich. Knochen enthält kein Signal.

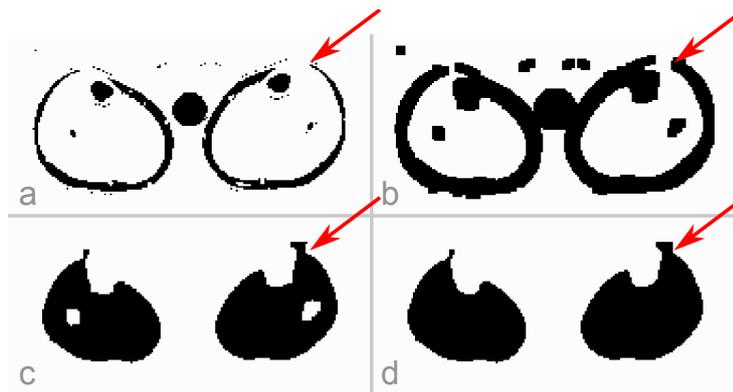


Abbildung 4.23: Erstellung einer Muskelmaske in (d) ausgehend von einer Fettmaske in (a). Die Bearbeitung wurde mit morphologischen Operatoren durchgeführt

Ausschluss von Fettgewebe über die Dixon-Methode

Über Schwellenwertbildung wird im ersten Schritt eine Fettmaske aus der Karte des Fettanteils in Abbildung 4.19 (b) erstellt. Alle Voxel mit einem Fettanteil von $0,5 \leq FF \leq 1,5$ erhalten den Wert 1. Dies ist in Abbildung 4.23 (a) veranschaulicht.

Die folgenden Schritte bestehen aus Dilatation (b), Invertierung und Multiplikation mit der Wadenmaske (c) und *Closing* (d). Die genaue Beschreibung der morphologischen Schritte befinden sich im Methodenteil in Abschnitt 3.3.3.

Die Dilatation ist nötig, um das verbleibende Fettsignal zum Beispiel bei der Verarbeitung von B_1^+ -Karten zu entfernen. Durch die geringe Auflösung von 6 mm kommt es hier durch Partialvolumeneffekte zu Mischvoxeln in den Grenzbereichen. Das Fett erhält bei der B_1^+ -Messung verfälschte Werte und muss bei einer Weiterverarbeitung (Beispiel Abbildung 4.7 (a)) entfernt werden können. Jedoch entstehen dann gleichzeitig in 4.23 (c) große Löcher im Muskelgewebe rund um Schien- und Wadenbein. Mit dem anschließenden *Closing*-Operator werden diese geschlossen, um eine vollständige Muskelauswertung zu ermöglichen, aber gleichzeitig trotzdem Fett zu ignorieren.

Die roten Pfeile in Abbildung 4.23 zeigen auf eine fehlerhafte Ausstülpung der Muskelmaske, die bei der Invertierung der Fettmaske mit anschließender Wadenmaskierung entstanden ist.

4.1.9 Protonendichte und Wassergehalt - Phantom mit Mischungen aus Wasser und schwerem Wasser

Zur Validierung der Methode zur Wasserquantifizierung wurde das in Abschnitt 3.2.1 beschriebene Phantom bei 3 Tesla mit der Kopfspule verwendet. Die Voxelgröße, mit der während der Auswertung gearbeitet wurde, betrug $(1\text{ mm})^3$, wobei bei geringeren Voxelgrößen, wie zum Beispiel $(6\text{ mm})^3$ bei der B_1 -Kartierung, interpoliert wurde, um eine kombinierte Weiterverarbeitung zu ermöglichen.

Zur Normierung auf eine absolute Protonendichte wurde das oberste Röhrchen mit 100 % Wassergehalt und Kontrastmittel (entspricht einer Protonenkonzentration von 110,8 mol/l; siehe Abschnitt 3.2.1) verwendet. In der Mitte des Phantoms wurde eine weitere Probe mit 100 % Wassergehalt eingefügt, jedoch liegt hier die T_1 -Relaxationszeit über 2000 ms. Das erste Röhrchen dient als Referenz und das letztere wird als Testobjekt stellvertretend für Zerebrospinalflüssigkeit analysiert, da die T_1 -Zeit in der gleichen Größenordnung liegt.

Zur Auswertung der Protonenkonzentration wurde wie in Abschnitt 3.4.8 beschrieben vorgegangen. Die B_1^- -Korrektur, wie sie im Gehirn möglich ist, konnte bei diesem Phantom nicht angewendet werden. Es steht nämlich kein Gewebe zur Verfügung, welches Hirngewebe ähnlich ist und womit ein linearer Fit wie in Abschnitt 3.4.6 durchgeführt werden könnte. Mit 8 verschiedenen T_1 -Zeiten der Röhrchen konnte auch nicht die Minimaler-Kontrast-Methode wie in Abschnitt 3.4.6 realisiert werden. Da die B_1^+ -Karte in Abbildung 4.8 (a) ein punktsymmetrisches Verhalten zeigt, wird $B_1^- = B_1^+$ (Reziprozitätsprinzip, Abschnitt 2.2.4) zur Auswertung im Phantom gewählt.

Betrachtung aller Schichten

Das Resultat sind transversale Schichten der Protonenkonzentration in Abbildung 4.24, die die Röhrchen im Phantom in ihrer gesamten Länge von 6 cm abdecken. In der ersten Zeile finden sich auf Höhe der Röhrchenhalterung nicht-verwertbare Werte. Da das Phantom leicht schräg in der Kopfspule positioniert wurde, sind die Luftblasen in den Röhrchen vor allem in den oberen Zeilen vorhanden. Die Luftblasen ließen sich bei der Herstellung der verschiedenen Mischungsverhältnisse nicht vollständig vermeiden. In der fünften Zeile befinden sich fast ausschließlich Röhrchen ohne Luftblasen und in den untersten Zeilen erkennt man nur den Boden der Flasche ohne Beitrag der Röhrchen. Die einzelnen Werte der Röhrchen bleiben in der dritten bis fünften Zeile über die Schichten konstant. Die genauere Betrachtung der Röhrchenwerte befindet sich im weiterführenden Text dieses Abschnittes (vergleiche Abbildung 4.26).

Einzelne Röhrchenwerte

Eine beispielhafte Schicht aus der Mitte des Phantoms wurde in Abbildung 4.25 unter Vermeidung von Luftblasen ausgewählt. Röhrchen 1-6 enthalten verschiedene

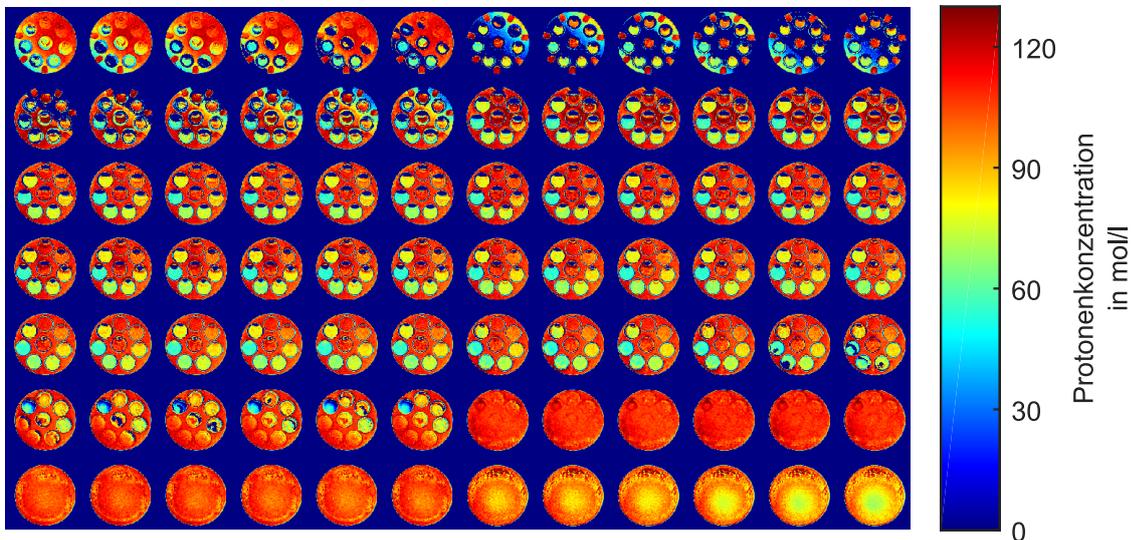


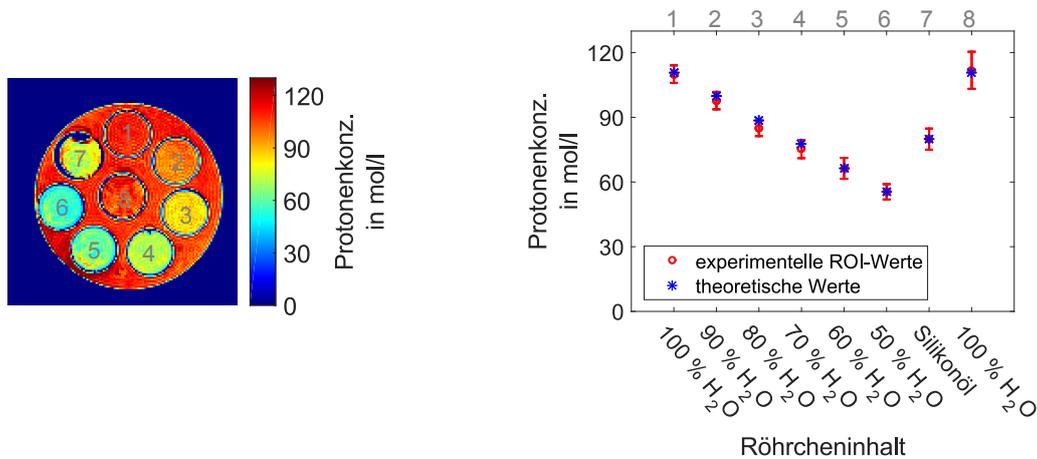
Abbildung 4.24: Ausschnitt aus resultierenden Schichten der Protonenkonzentration im Phantom von -44 bis +39 mm relativ zum Isozentrum mit 1 mm Schichtdicke.

Mischungen aus normalem und schwerem Wasser, sowie eine Beigabe von Kontrastmittel (vergleiche den Inhalt in Abschnitt 3.2.1). Die Protonenkonzentrationswerte sinken mit steigender Konzentration des schweren Wassers. Röhrchen 7 ist durch die chemische Verschiebung von Silikonöl im Vergleich zum restlichen Phantom in Abbildung 4.25 (a) leicht nach rechts verschoben. Röhrchen 5, 7 und 8 (Nr. 8 mit 100 % Wasser ohne Kontrastmittel) zeigen optisch eine größere Variation der Werte als bei den restlichen Röhrchen. Das äußere Wasserbad enthält Wasser mit Kontrastmittel.²

Abbildung 4.25 (b) zeigt eine deutliche Übereinstimmung der theoretischen Protonenkonzentrationswerte (siehe Abschnitt 3.2.1 für die theoretischen Berechnungen zu Wasser und Silikonöl) mit den experimentell bestimmten Werten aus (a). Die größere Standardabweichung des gemittelten Wertes aus Röhrchen 8 wird auch hier deutlich. Die einzelnen Röhrchenwerte sind in Tabelle 4.13 den theoretischen Werten gegenübergestellt.

In Abbildung 4.26 sind die Verläufe der Protonenkonzentrationen über 36 Schichten aufgetragen. Hierbei wurden die beiden Fälle unterschieden, dass im Abbildungsteil (a) auf den Referenzröhrchenwert aus Schicht +7 mm und in Teil (b) jede Schicht auf ihren zugehörigen Referenzröhrchenwert normiert wurde. Die rote Linie stellt den entsprechenden Wert des Referenzröhrchens dar. Außerdem sind gepunktet jeweils die Theoriewerte durch horizontale Balken angegeben. Bei der Wahl von ROIs für die einzelnen Röhrchen wurden Luftblasen ausgeschlossen. Die meisten ROI-Werte

²Die Beimischungen von Natriumchlorid wurden in diesem Abschnitt ignoriert, weil sie die Protonenkonzentration nicht beeinflussen.



(a) Beispielhafte Schicht im Phantom

(b) Gemittelte Röhrchenwerte aus (a)

Abbildung 4.25: In (a) wird die Protonenkonzentration einer mittleren Schicht des Phantoms an Schichtposition +7 mm dargestellt. Die einzelnen Röhrchen wurden mit Nummern versehen.

(b) enthält die experimentellen gemittelten Röhrchenwerte mit Standardabweichung und einen Vergleich mit der Theorie.

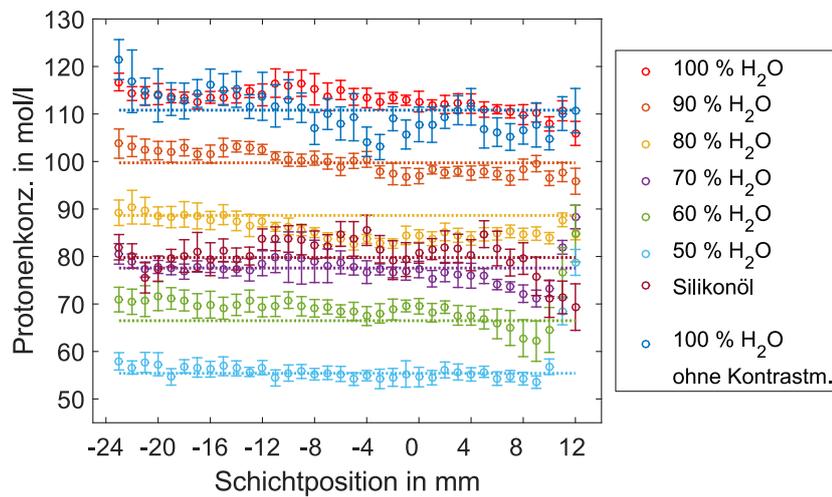
(50, 60, 70 und 90 % Wassergehalt) stimmen mit den Theoriewerten überein. Die Röhrchen mit 80 und 100 % Wassergehalt weichen um bis zu 8 % vom theoretischen Wert ab. Die Werte des Silikonölröhrchens enthalten Fehler von bis zu 6 %.

Hinzu kommen bei der Abweichung auch die möglichen Ungenauigkeiten beim Mischen der Röhrcheninhalte. Da die verlangten Volumenanteile unter Zuhilfenahme der Dichte von normalem und schwerem Wasser abgewogen wurden, kann es zu Abweichungen durch Wiegeungenauigkeiten kommen (Tabelle der Inhalte siehe Abschnitt 3.2.1).

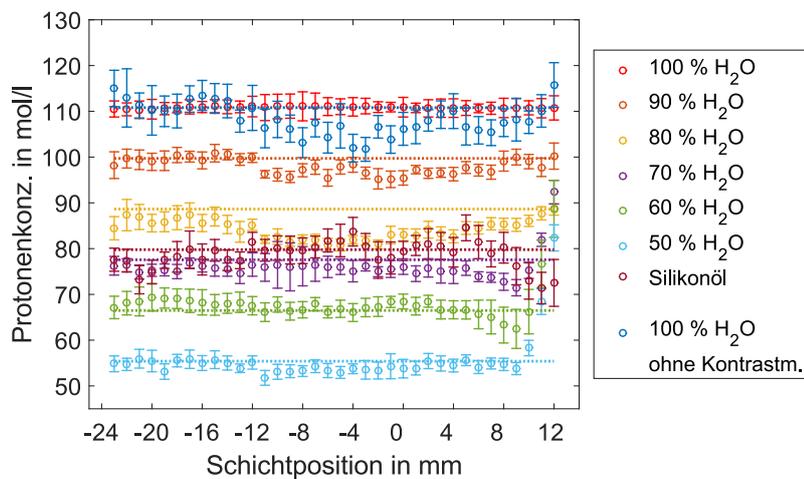
4.1.10 In vivo Wassergehalt (Gehirn und Wade)

Die quantitativen Karten des Wassergehaltes wurden für das Gehirn und die Wade bei 3 Tesla aufgenommen. Alle einfließenden Karten (wie in Abschnitt 3.4.8 dargestellt) wurden für die Auswertung mit der gleichen Voxelgröße (1,5 mm)³ aufgenommen, oder bei höheren Voxelgrößen, wie zum Beispiel (6 mm)³ bei der B_1 -Kartierung, wurde interpoliert, um eine kombinierte Weiterverarbeitung zu ermöglichen.

Zur Normierung auf eine absolute Protonendichte wurde im Gehirn die Zerebrospinalflüssigkeit oder ein Referenzröhrchen mit 100 % Wassergehalt und Kontrastmittel (entspricht einer Protonenkonzentration von 110,4 mol/l bei Körpertemperatur; siehe Abschnitt 3.2.2) verwendet. Für die Wadenmessung wurde ebenfalls jenes Referenzröhrchen beigelegt.



(a) Normierung auf roten Wert aus Schicht +7 mm.



(b) Normierung auf jeweiligen roten Wert aus jeder Schicht.

Abbildung 4.26: Gemittelte ROI-Werte der Protonenkonzentration für einzelne Röhrcchen in Abhängigkeit von der Schichtposition. Das Normierungsröhrcchen ist in rot dargestellt und wird in (a) und (b) unterschiedlich eingesetzt. Die gepunkteten Linien stellen die theoretischen Werte dar.

Tabelle 4.13: Ergebnisse der Protonenkonzentrationen im Phantom mit Vergleich der Theorie. Die experimentellen Werte aus Abbildung 4.25 (b) geben die gemittelten Röhrenwerte und die Standardabweichung an.

Nr.	Röhreninhalt	Protonenkonzentration in mol/l	
		theoretisch	experimentell
1	100 % H ₂ O mit KM	110,8	110,0 ± 4,1
2	90 % H ₂ O mit KM	99,7	97,8 ± 4,0
3	80 % H ₂ O mit KM	88,6	84,9 ± 3,6
4	70 % H ₂ O mit KM	77,6	75,3 ± 4,2
5	60 % H ₂ O mit KM	66,5	66,3 ± 4,9
6	50 % H ₂ O mit KM	55,4	55,4 ± 3,6
7	Silikonöl	79,7	79,9 ± 4,9
8	100 % H ₂ O ohne KM	110,8	111,8 ± 8,6

Ergebnisse im Gehirn

Im Folgenden werden die Wasserkonzentrationskarten mit drei verschiedenen B_1^- -Beiträgen (siehe Abschnitt 4.1.6 und Abbildungen 4.14 / 4.16) verglichen.

Als Erstes wurde $B_1^- = B_1^+$ mit dem Reziprozitätsprinzip (Abschnitt 2.2.4) angenommen. Dies ist die üblichste und einfachste Variante, wenn B_1^+ bereits verfügbar ist. Als Zweites wurde die Linearer-Fit-Methode (Abschnitt 3.4.6) durchgeführt. Sie kann nur im Gehirn verwendet werden, weil nur in dieser Gewebeart die Abhängigkeit von Wassergehalt und T_1 theoretisch und experimentell gezeigt wurde [MacDonald et al., 1986; Bell et al., 1987; Fatouros et al., 1991; Fatouros and Marmarou, 1999; Gelman et al., 2001]. Die dritte Methode ist die Minimaler-Kontrast-Methode (Abschnitt 3.4.6). Hiermit wird trotz eng verwobener Struktur von grauer und weißer Hirnsubstanz eine orts- und gewebeunabhängige B_1^- -Karte gewonnen, wenn die Messparameter passend eingestellt sind.

In Abbildung 4.27 werden die drei Möglichkeiten verglichen. Die Normierung wurde mit den gemittelten Werten aus der Zerebrospinalflüssigkeit durchgeführt. Die Version mit $B_1^- = B_1^+$ lässt im vorderen Stirnteil dunklere Stellen als bei den beiden anderen Varianten erkennen. Die ersten beiden Bilder enthalten in grauer und weißer Substanz minimal höhere Werte als das dritte Bild. Die Ränder des dritten Bildes, welches mit der Minimaler-Kontrast-Methode entstanden ist, sind beispielsweise im Bereich des roten Pfeiles stark erhöht, verglichen mit den restlichen Bildern.

Das Referenzröhren wurde nicht als Referenz benutzt, sondern stattdessen CSF. Trotzdem wurde das Röhren untersucht und so kann ein Eindruck gewonnen werden, wie sich die Ergebnisse verhalten, wenn man sie als Referenzwerte einsetzen möchte. In allen drei Bildern von Abbildung 4.27 variieren die Wasserkonzentra-

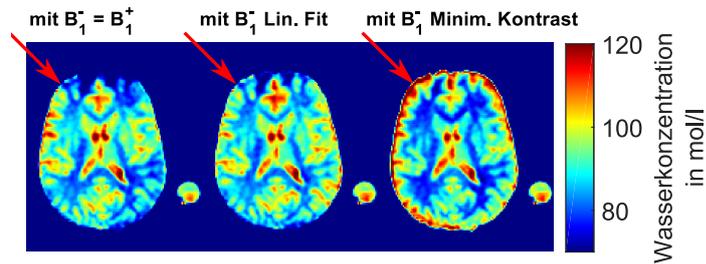


Abbildung 4.27: Wasserkonzentrationskarten im Gehirn bei 3 Tesla im ersten Probanden. Die Normierung wurde mit CSF vorgenommen. Die roten Pfeile zeigen auf unterschiedliches Verhalten an den Rändern.

tionen von 90 bis 115 mol/l, wobei der theoretisch angenommene Wert für 100 % Wasser bei 110,8 mol/l (bei Raumtemperatur) liegt.

Abbildung 4.28 zeigt den direkten Vergleich der einzelnen Gewebearten für die drei Auswertemöglichkeiten anhand von Histogrammen. Nicht alle Beiträge zum „Total“-Anteil sind in den GM-, WM- und CSF-Teilen enthalten, weil über die T_1 -Segmentierung auch Bereiche ausgeschlossen wurden, die beispielsweise durch Partialvolumeneffekte zwei Gewebetypen enthielten. Die benutzten Masken zur Histogrammerstellung sind in Abbildung 4.21 dargestellt und Tabelle 4.12 nennt die Grenzen von T_1 für graue, weiße Substanz und CSF.

Wie in der vorhergehenden Abbildung ist auch in Abbildung 4.28 erkennbar, dass die Minimaler-Kontrast-Methode um etwa 5 mol/l niedrigere Werte hat als die $B_1^- = B_1^+$ - und die Linearer-Fit-Methode (bei einer Normierung auf die gemittelten CSF-Werte). Die erste Methode $B_1^- = B_1^+$ hat eine größere Streuung (Halbwertsbreite 10,3 mol/l) in WM als die beiden unteren Versionen (8,4 und 8,1 mol/l). Bei GM verhalten sich die Halbwertsbreiten links und rechts vom häufigsten Wert folgendermaßen: bei der $B_1^- = B_1^+$ -Methode ergibt sich links 9,3 und rechts 4,2 mol/l, bei der Linearer-Fit-Methode links 7,7 und rechts 6,8 mol/l und bei der Minimaler-Kontrast-Methode links 6,4 und rechts 6,2 mol/l. Dies bedeutet, dass die $B_1^- = B_1^+$ -Methode linksschief verteilt ist und mit WM stärker überlappt, als die beiden unteren Methoden, die symmetrisch sind.

Bei der dritten Methode ist in der totalen Häufigkeit eine Unterscheidung von GM und WM möglich. Bei den beiden oberen Methoden verschwimmen die einzelnen Spitzen und die Totalwerte bilden ein breites Plateau. Die Zerebrospinalflüssigkeit enthält sehr wenige Voxel und kann deshalb im Histogramm durch die breite Verteilung der Werte keine klare Spitze ausbilden.

Tabelle 4.14 bietet eine Übersicht über drei Probanden und die verschiedenen Auswertemethoden der Wasserkonzentration in mol/l. Die Werte geben die gemittelten Werte und Standardabweichungen einer einzelnen Gewebeart an. Unterschieden wird auch hier in graue, weiße Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit. Zusätzlich ist das Referenzröhrchen angegeben. Im unteren Teil der Tabelle sind die Wasserkonzentrationen zusätzlich in Prozent (Volumen) aufgelistet, um eine Vergleichsmöglichkeit

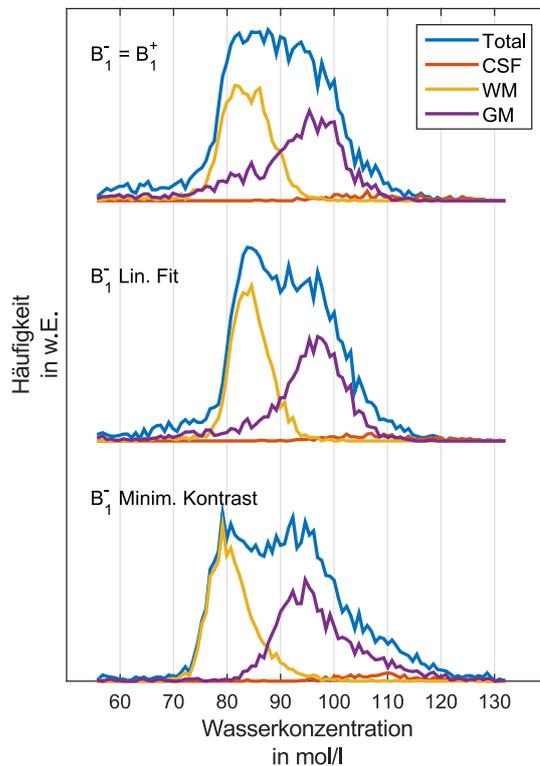


Abbildung 4.28: Histogramme der verschiedenen Auswertemethoden der Wasserkonzentration mit drei verschiedenen B_1^- -Karten für den ersten Probanden. Eine Unterscheidung der Hirngewebearten graue (GM), weiße (WM) Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) erfolgt anhand von Farben.

mit Literaturangaben geben zu können.

Die Standardabweichungen der Tabellenwerte sind 3 bis 5 mal größer als die der Literatur, weil eine gesamte Gewebeart betrachtet wurde und nicht nur eine kleine ausgewählte Region. Die Werte der drei Methoden liegen um bis zu 7 % höher als die Literaturwerte, aber enthalten jene in ihren Fehlerbereichen. Das Wasserröhrchen enthält Wasserkonzentrationen, die sich um bis zu 10 % unter dem CSF-Wert befinden.

Ergebnisse im Wadenmuskel

Die Bestimmung der Wasserkonzentration im Wadenmuskel wurde einerseits mit der im Kopf üblichen Annahme des Reziprozitätsprinzips (mit $B_1^- = B_1^+$) vorgenommen. So kann überprüft werden, ob diese Annahme auch in den Waden gültig ist.

Außerdem wurde die Methode mit dem Minimaler-Kontrast-Äquivalent durchgeführt. Die Benennung Äquivalent soll verdeutlichen, dass mit einer einzelnen Gewebeart keine Kontrastminimierung möglich ist. Im Falle von Muskelödemen und dadurch veränderten Gewebeeigenschaften (T_1 , T_2^* und PD) sei auf den Diskussions- teil verwiesen.

Die Wasserkonzentrationskarten beider Methoden sind in Abbildung 4.29 dargestellt. Subkutanes Fettgewebe wurde hierbei über die in Abbildung 4.23 (d) gezeigte Maske ausgeschlossen. Bei Verwendung von $B_1^- = B_1^+$ (vergleiche Abbildung 4.18) ergibt sich eine sehr große Variation der Werte von 50 bis 150 mol/l über die gesamte Muskelregion. Qualitativ verhalten sich beide Beine im direkten Vergleich reziprok

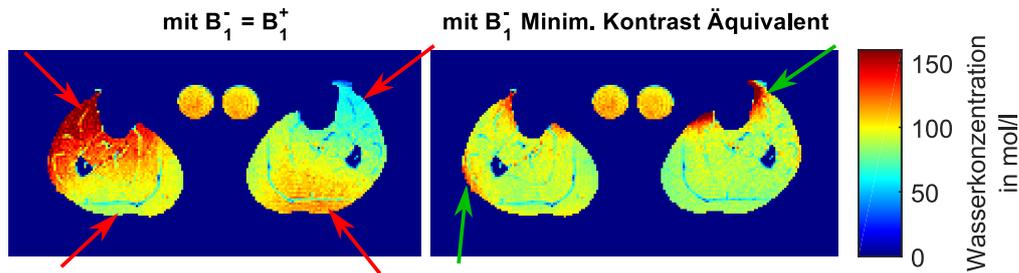


Abbildung 4.29: Wasserkonzentrationskarten im Wadenmuskel bei 3 Tesla im dritten Probanden. Die Normierung wurde mit dem im Bild linken Röhrchen vorgenommen (110,8 mol/l bei Raumtemperatur). Das linke Röhrchen enthält Wasser mit Kontrastmittel, das rechte nur Wasser (siehe Abschnitt 3.2.2). Die roten Pfeile heben das sattelförmige Verhalten im linken Bild hervor und die grünen Pfeile zeigen die Randerhöhungen im rechten Bild.

oder sattelförmig (rote Pfeile). Im rechten Teil befinden sich die Wasserkonzentrationswerte des Minimaler-Kontrast-Äquivalents im Bereich von 80 bis 100 mol/l. An den Rändern treten vor allem im Bereich des Schienbeins starke Anstiege auf (grüne Pfeile). Die beiden Wasserreferenzröhrchen enthalten Standardabweichungen von bis zu 7 mol/l.

Auch die Histogramme in Abbildung 4.30 stellen das Verhalten der beiden Versionen für die Wasserkonzentrationsbestimmung dar. Während die Methode des Minimaler-Kontrast-Äquivalents eine scharfe Spitze bei 90 mol/l mit einer Halbwertsbreite von 14 mol/l ausbildet, liegen mit $B_1^- = B_1^+$ die häufigsten Werte bei 99 mol/l mit einer Halbwertsbreite von 26 mol/l.

Um eine bessere Aussage über die örtlichen Wasserkonzentrationsvariationen treffen zu können, wurden ROIs in zwei unterschiedliche Muskelgruppen gelegt. Die vier Positionen im linken und rechten Bein sind in Abbildung 4.31 markiert und die Muskelgruppen im Grundlagenabschnitt 2.3.2 beschrieben.

Tabelle 4.15 bietet eine Übersicht über alle ROIs, Auswerteversionen und Probanden. Die Umrechnung von mol/l zu Prozent erfolgte über 110,8 mol/l im Röhrchen mit 100 % Wasser bei Raumtemperatur. Ein Vergleich mit der Literatur ist nur über Biopsiewerte möglich, weil der Wassergehalt im Muskel bisher nicht mit Magnetresonanztomographie quantifiziert wurde. In der Biopsie wird eine Muskelprobe entnommen und getrocknet. Das Differenzgewicht vor und nach Trocknung gibt den Wasseranteil an. In dieser Arbeit wurde zur Umrechnung von Massenanteil in Volumenanteil eine Muskeldichte von 1,05 kg/l angenommen. Die gemessenen Werte des Wassergehaltes im Muskel stimmen innerhalb der Fehlergrenzen mit den Literaturwerten von 79,5 und 80,1 % überein.

Bei der Minimaler-Kontrast-Methode sind die Werte des *Musculus tibialis* nicht generell höher als die des *Musculus soleus*. Dies könnte man jedoch aufgrund der örtlichen Nähe zu den Randartefakten am Schienbein vermuten. Lediglich die Feh-

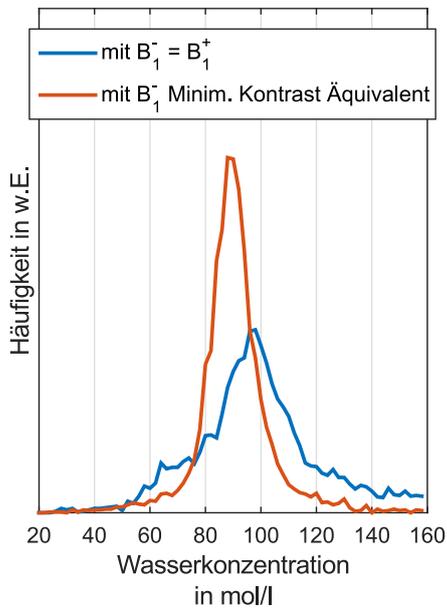


Abbildung 4.30: Histogramme der beiden Auswertemethoden für die Wasserkonzentration im Wadenmuskel des dritten Probanden. Nur das Muskelgewebe wurde im Histogramm berücksichtigt (die entsprechende Maske siehe Abbildung 4.23 (d)).

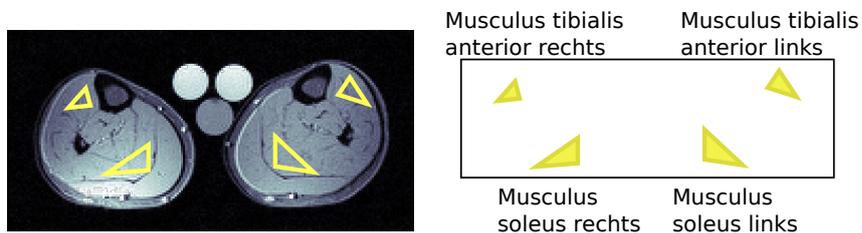


Abbildung 4.31: Positionen der in Tabelle 4.15 verwendeten Regionen der einzelnen Muskelgruppen.

lerbereiche sind beim *Musculus tibialis* mit 11,0 bis 18,3 mol/l deutlich höher als beim *Musculus soleus* mit 6,0 bis 8,3 mol/l.

Alle drei Probanden zeigen bei den asymmetrischen Karten der $B_1^- = B_1^+$ -Methode eine ähnliche Tendenz in der Tabelle. Der *Musculus tibialis rechts* enthält immer um 40 bis 60 % höhere Werte als beide *Musculi solei*. Entsprechend ist der *Musculus tibialis links* um 30 bis 40 % erniedrigt.

Tabelle 4.14: Gemittelte Wasserkonzentrationen und Standardabweichung der drei verschiedenen Methoden in einzelnen Gewebearten des Gehirns von drei Probanden

		GM	WM	CSF	Wasser- röhrchen
in mol/l					
$B_1^- = B_1^+$	P1	92,2 ± 11,9	82,5 ± 6,5	110,4 ± 5,4	99,2 ± 7,0
	P2	91,1 ± 11,4	80,4 ± 7,2	110,4 ± 4,6	98,9 ± 7,5
	P3	87,3 ± 11,3	79,7 ± 6,7	110,4 ± 5,2	97,4 ± 3,9
Lin.-Fit	P1	94,6 ± 10,4	83,4 ± 5,6	110,4 ± 5,7	101,6 ± 7,2
	P2	86,3 ± 12,1	78,0 ± 6,8	110,4 ± 4,5	96,1 ± 7,3
	P3	86,8 ± 11,4	80,1 ± 6,3	110,4 ± 4,6	97,4 ± 3,9
Minim.-Kontrast	P1	98,2 ± 11,5	80,6 ± 5,8	110,4 ± 5,7	101,9 ± 7,2
	P2	99,1 ± 14,5	81,3 ± 7,3	110,4 ± 4,6	99,8 ± 7,6
	P3	94,0 ± 11,2	79,5 ± 6,3	110,4 ± 4,6	102,2 ± 4,1
in %					
$B_1^- = B_1^+$	P1	83,5 ± 10,8	74,7 ± 5,9	100,0 ± 4,9	89,8 ± 6,4
	P2	82,6 ± 10,4	72,8 ± 6,5	100,0 ± 4,1	89,6 ± 6,8
	P3	79,1 ± 10,3	72,2 ± 6,1	100,0 ± 4,7	88,2 ± 3,5
Lin.-Fit	P1	85,7 ± 9,1	75,5 ± 5,1	100,0 ± 5,1	92,1 ± 6,5
	P2	78,1 ± 10,9	70,7 ± 6,2	100,0 ± 4,1	87,0 ± 6,6
	P3	78,6 ± 10,4	72,6 ± 5,7	100,0 ± 4,1	88,2 ± 3,5
Minim.-Kontrast	P1	89,0 ± 10,4	73,0 ± 5,3	100,0 ± 5,1	92,3 ± 6,5
	P2	89,8 ± 13,2	73,7 ± 6,6	100,0 ± 4,1	90,4 ± 6,8
	P3	85,2 ± 10,1	72,0 ± 5,7	100,0 ± 4,1	92,6 ± 3,7
Literatur in %					
	[Abbas et al., 2014]	82,2 ± 2,8	69,2 ± 2,1	101,7 ± 3,0	
	[Neeb et al., 2006]	81,2 ± 1,2	70,9 ± 1,1		

Tabelle 4.15: Gemittelte Wasserkonzentrationen und Standardabweichung der zwei verschiedenen Methoden in einzelnen Muskelgruppen (siehe Abbildung 4.31) der Waden von drei Probanden. Die Angaben werden in mol/l und Prozent gemacht und mit Literaturwerten aus Biopsien verglichen.

	in mol/l			in %	
	$B_1^- = B_1^+$	Minim. Kontrast Äquivalent		$B_1^- = B_1^+$	Minim. Kontrast Äquivalent
<i>Musculus soleus rechts</i>	P1	97,0 ± 6,5	90,2 ± 6,5	87,6 ± 5,9	81,4 ± 5,8
	P2	91,4 ± 9,3	94,9 ± 7,2	82,5 ± 8,4	85,7 ± 6,5
	P3	98,5 ± 7,1	90,2 ± 5,7	88,9 ± 6,4	81,4 ± 5,1
<i>Musculus soleus links</i>	P1	96,7 ± 9,4	89,2 ± 8,3	87,3 ± 8,4	80,5 ± 7,5
	P2	104,6 ± 7,6	94,2 ± 6,0	94,4 ± 6,9	85,0 ± 5,4
	P3	106,2 ± 6,6	88,1 ± 6,0	95,9 ± 5,9	79,6 ± 5,4
<i>Musculus tibialis rechts</i>	P1	138,2 ± 20,1	92,7 ± 13,1	124,7 ± 18,1	83,6 ± 11,8
	P2	161,9 ± 25,0	89,4 ± 12,5	146,1 ± 22,6	80,7 ± 11,3
	P3	152,4 ± 17,8	95,0 ± 11,0	137,5 ± 16,1	85,7 ± 9,9
<i>Musculus tibialis links</i>	P1	69,4 ± 11,6	95,7 ± 15,5	62,6 ± 10,5	86,4 ± 14,0
	P2	69,0 ± 15,3	90,8 ± 18,3	62,2 ± 13,8	82,0 ± 16,5
	P3	64,1 ± 7,4	93,2 ± 11,1	57,8 ± 6,7	84,1 ± 10,0
Literatur in %	ohne Muskelgruppen- zuordnung				
[Graham et al., 1967]					79,5 ± 2,2 ^a
[Bergstroem et al., 1974]					80,1 ± 0,6 ^b

^aDer hier angegebene Volumenanteil in Prozent wurde über eine angenommene Muskeldichte von 1,05 kg/l vom Massenanteil aus der Publikation (75,8 ± 2,1 %) abgeleitet.

^bSiehe Fußnote a. Der Massenanteil ist hier 76,3 ± 0,6 %.

4.2 Natriumkonzentration

In diesem Abschnitt wird die Natriumkonzentration aller im vorhergehenden Teil behandelten Messobjekte untersucht. Zunächst wird die Methode im Phantom überprüft und anschließend auf das Gehirn und den Wadenmuskel angewendet.

Die Natriumkonzentration spielt in metabolischen Prozessen eine wichtige Rolle. ^1H -Bilder werden für anatomische Befunde genutzt und im Gegensatz dazu gibt die Natriumkonzentration Informationen zur Zellfunktion und möglichen Problemen der Ionenkanäle im Tumorgewebe des Gehirns oder auch in Muskelzellen der Wade.

Die in Abschnitt 3.5 vorgestellte dichteangepasste Radialsequenz wird protonendichtegewichtet für die quantitativen Natriummessungen benutzt. Auf diese Weise können verbleibende Einflüsse durch Relaxationszeiten vermieden werden. Außerdem wird eine B_0 - und B_1 -Korrektur durchgeführt. Zur Normierung auf absolute Natriumkonzentrationen stehen drei Referenzflaschen aus Abschnitt 3.2.3 zur Verfügung.

Die Messparameter in Tabelle 4.16 wurden sowohl für die Phantommessung als auch die Gehirnmessung oder die Wadenmessung verwendet. Die nominelle Voxelgröße wurde in Phantom und Gehirn auf $(3\text{ mm})^3$ und in der Wade wegen geringerer Natriumkonzentration auf $(4\text{ mm})^3$ gesetzt.

Zur Registrierung der bei 3 Tesla aufgenommenen Bilder mit denen von 7 Tesla wurde zusätzlich ein ^1H -Bild mit der doppelresonanten Natrium- / ^1H -Spule (siehe Abschnitt 3.1.2) aufgenommen. Die Messparameter hierfür sind in Tabelle 4.17 genannt.

4.2.1 Phantom mit Mischungen aus Wasser und schwerem Wasser

Natriumkonzentration

In diesem Teil wird die Natriumkonzentration des Phantoms mit schwerem Wasser behandelt. Die Beschreibung des Inhalts des Phantoms befindet sich in Abschnitt 3.2.1.

Da bei der Herstellung des Phantoms die Natriumkonzentration in den Röhren nur für den Teil mit normalem Wasser definiert und angemischt wurde, wird also sowohl das normale Wasser als auch die Natriumkonzentration durch das beigemischte schwere Wasser verdünnt.

Die Karte der gemessenen Natriumkonzentrationen ist in Abbildung 4.32 (a) gegeben. In den Ecken des Bildes sind die Referenzflaschen durch die vergrößerte Darstellung des Phantoms abgeschnitten worden. Die Werte in den Röhren 1-6 sinken kontinuierlich ab. Das Silikonölröhrchen Nr. 7 enthält kein Natrium und lässt dies auch in der Karte durch einen tiefblauen Wert vermuten. Röhrchen 8 enthält theoretisch die gleiche Natriumkonzentration wie das Wasserbad, das alle Röhren umgibt. Auch experimentell sind die Werte von Wasserbad und Röhrchen 8 sehr ähnlich.

Tabelle 4.16: Messparameter für die Bestimmung der Natriumkonzentration mit der dichteangepassten Radialsequenz bei 7 Tesla

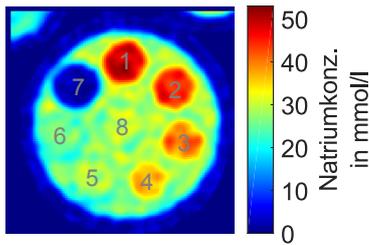
	Phantom / Gehirn	Wade
Konzentrationsbestimmung		
<i>TE</i> in ms	0,35	0,35
<i>FA</i> in °	90	90
<i>TR</i> in ms	160	200
Mittelungen	1	1
Projektionen	4000	3600
rad. Abtastung	384	384
max. Grad.amplitude	7,9	5,87
max. Grad.anstiegsrate	170	170
B₀-Messung		
<i>TE</i> in ms	1,35	1,35
B₁-Messung		
<i>TE</i> in ms	0,55	0,55
<i>TR</i> in ms	155	150
Projektionen	4000	3800
<hr/>		
nom. Voxelgröße in (mm) ³	3	4
Messzeit in min	42	40

Quantitative ROI-Werte aus den einzelnen Röhrcchen sind in Abbildung 4.32 (b) gezeigt. Hier bestätigt sich die Übereinstimmung mit den in blau gezeichneten Theoriewerten. Die Natriumkonzentration der Röhrcchen mit schwerem Wasser sinkt linear von 50 auf 25 mmol/l, wobei hier die theoretische Natriumkonzentration ausschließlich im „normales Wasser“-Anteil 50 mmol/l betrug. Der über Null liegende Wert im Silikonölröhrcchen wird durch das Rauschen erhöht.

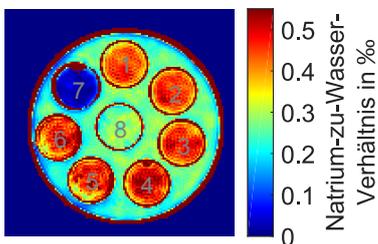
Verhältnis Natrium-zu-Wasser

In Abbildung 4.32 (c) ist die resultierende Natrium-zu-Wasser-Verhältniskarte dargestellt. Die dazu verwendete Wasserkonzentration wurde in Abbildung 4.25 (a) eingeführt. Die quantitativen Karten wurden mit dem Registrierungstool (siehe Abschnitt 3.3.1) über die ¹H-Informationen von jeweils 3 und 7 Tesla übereinandergelegt und schließlich dividiert (als Resultat ergibt sich ein Verhältnis in Promille, da Natrium- und Wasserkonzentration in mmol/l und mol/l angegeben wurden).

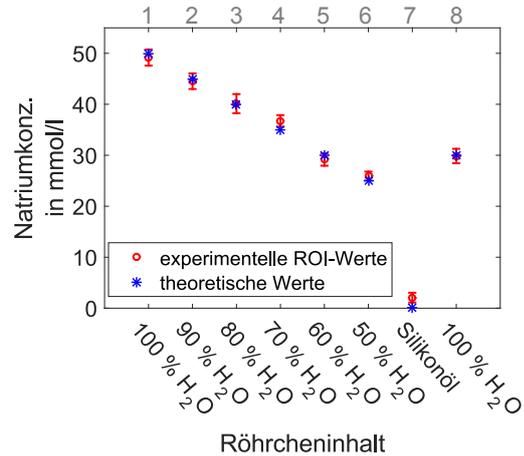
Abbildung 4.32 (c) zeigt das Verhältnis bei Auswertung einzelner ROIs in der Karte. Theoretisch sollten die Werte von Röhrcchen 1 bis 6 bei 0,45 liegen, was aus



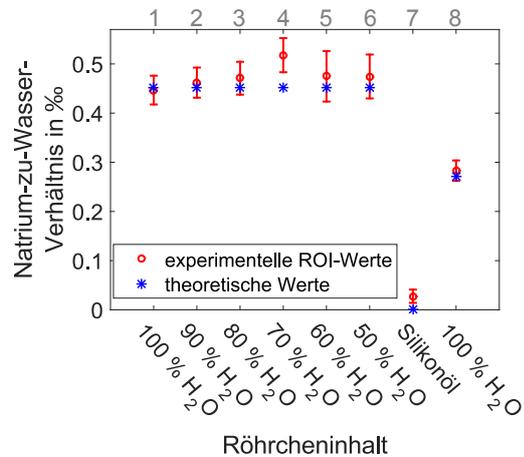
(a) Beispielhafte Schicht im Phantom



(c) Beispielhafte Schicht im Phantom



(b) Gemittelte Röhrchenwerte aus (a)



(d) Gemittelte Röhrchenwerte aus (c)

Abbildung 4.32: In (a) und (c) werden die Natriumkonzentration bei 7 Tesla und das Natrium-zu-Wasser-Verhältnis dargestellt. Die einzelnen Röhrchen wurden mit Nummern versehen.

(b) und (d) enthalten die experimentellen gemittelten Röhrchenwerte mit Standardabweichung und einen Vergleich mit der Theorie.

Tabelle 4.17: Messparameter für das ^1H -Registrierungsbild bei 7 Tesla

	Phantom / Gehirn / Wade
TE in ms	1,65
FA in $^\circ$	6
TR in ms	8
Voxelgröße in (mm) ³	1,5
Messzeit in min	bis zu 5,3
Mittelungen	1

dem Verhältnis von 50 mmol/l zu 110,8 mol/l folgt. Bei Röhren 8 wird 0,27 (30 mmol/l zu 110,8 mol/l) erwartet. Außer bei Röhren 4 und 7 liegen alle Werte mit ihren Fehlerbereichen in den theoretisch erwarteten Werten. Diese beiden Röhren haben auch bei der gemessenen Natriumkonzentration schon eine Abweichungen gezeigt. Die Fehlerbereiche des Verhältnisses sind nach der Division mit Wasserwerten generell vergrößert.

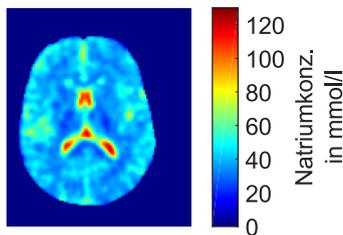
4.2.2 In vivo (Gehirn und Wade)

Natriumkonzentration im Gehirn

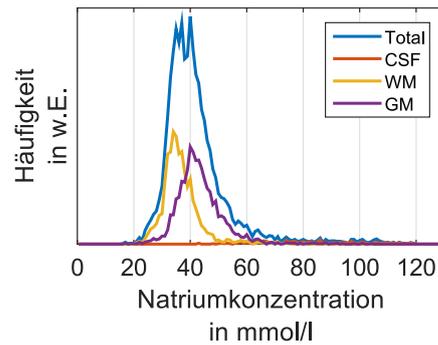
Auch bei der Gehirnmessung wurden für die quantitative Natriumkonzentration die drei Referenzflaschen aus Abschnitt 3.2.3 verwendet. Abbildung 4.33 (a) liefert die Werte des Gehirns in mmol/l. Eine Unterscheidung von grauer und weißer Hirnsubstanz ist in der Karte schwierig.

Ein Blick auf das Histogramm in Abbildung 4.33 (b) bestätigt, dass die Natriumwerte für graue und weiße Substanz sehr nahe beieinander liegen und die einzelnen Spitzen sich mit einer Halbwertsbreite von 10 bis 15 mmol/l überlappen.

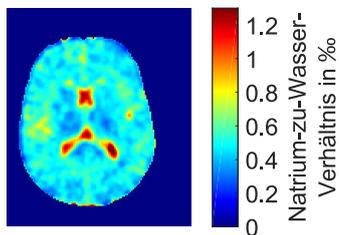
In Tabelle 4.18 werden die Natriumkonzentrationen für graue, weiße Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit im Gehirn für drei Probanden gegeben. Hierbei wurde über die gesamte Geweberegion gemittelt und die Standardabweichung angegeben. Die Natriumkonzentration für GM resultiert in Werten zwischen 37 und 43 mmol/l und für WM zwischen 34 und 37 mmol/l. Der Wert für CSF schwankt unter den drei Probanden wegen Partialvolumeneffekten zwischen 84 und 96 mmol/l. Die einzelnen Literaturquellen geben unterschiedlich hohe Werte für graue und weiße Substanz an, jedoch spielen bei der Natriumbildgebung mit der groben Auflösung von 3 oder 4 mm Partialvolumeneffekte immer eine Rolle. Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse von [Niesporek et al., 2015] mit einer Partialvolumenkorrektur bevorzugt werden. Die in dieser Arbeit ohne Partialvolumenkorrektur bestimmten Werte liegen erwartungsgemäß unter jenen Werten (10 bis 13 %). Ebenso liefert CSF in dieser Arbeit Werte unter den Literaturwerten (23 bis 30 %).



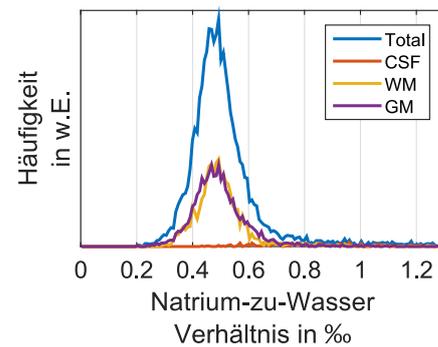
(a) Beispielhafte Schicht im Gehirn



(b) Histogramm zu (a)



(c) Beispielhafte Schicht im Gehirn



(d) Histogramm zu (c)

Abbildung 4.33: In (a) und (c) werden die Natriumkonzentration bei 7 Tesla und das Natrium-zu-Wasser-Verhältnis im Gehirn dargestellt. Die Natriumreferenzflaschen in (a) werden hier nicht gezeigt.

Die Histogramme in (b) und (d) stellen die Werteverteilung der einzelnen Hirngewebearten dar. CSF bildet keinen sichtbaren Histogrammwerte, weil zu wenig Voxel zur Verfügung stehen.

Tabelle 4.18: Gemittelte Natriumkonzentrationen und Natrium-zu-Wasser-Verhältnisse mit Standardabweichung in den einzelnen Gewebearten des Gehirns von drei Probanden

		GM	WM	CSF
Natriumkonzentration in mmol/l	P1	43 ± 10	37 ± 8	96 ± 14
	P2	37 ± 10	34 ± 8	84 ± 13
	P3	43 ± 9	35 ± 6	94 ± 16
Literatur				
in mmol/l				
	[Niesporek et al., 2015]	48 ± 1	43 ± 3	138 ± 4
	[Mirkes et al., 2014]	36 ± 2	31 ± 1	125 ± 6
	[Lu et al., 2010]	38 ± 1	29 ± 1	
	[Inglese et al., 2010]	31 ± 5	19 ± 3	
Natrium-zu-Wasser Verhältnis in ‰	P1	0,44 ± 0,11	0,46 ± 0,10	0,87 ± 0,13
	P2	0,37 ± 0,11	0,42 ± 0,11	0,76 ± 0,12
	P3	0,46 ± 0,11	0,44 ± 0,08	0,85 ± 0,15

Verhältnis Natrium-zu-Wasser im Gehirn

Für das Verhältnis aus Natrium- und Wasserkonzentration wurde im Folgenden beispielhaft die Wasserkonzentration mit der Minimaler-Kontrast-Methode (siehe Abbildung 4.27 rechts) verwendet.

Um den Quotienten beider Bilder von 3 und 7 Tesla bilden zu können, wurden sie mit dem Registrierungstool (siehe Abschnitt 3.3.1) über die jeweiligen ¹H-Informationen übereinandergelegt.

In Abbildung 4.33 (c) ist die resultierende Karte des Verhältnisses in Promille gezeigt. Eine Unterscheidung von grauer und weißer Substanz ist hier nicht möglich. Lediglich CSF ist klar abgegrenzt.

Das Histogramm des Verhältnisses in Abbildung 4.33 (d) lässt ebenso keine Unterscheidung von Gewebe zu. CSF ist im Histogramm durch kleine Voxelanzahl nicht sichtbar. Die Segmentierung der Gewebearten wurde mit den Masken aus Abbildung 4.21 (a) durchgeführt. Die Spitzen von grauer und weißer Substanz liegen im Histogramm genau übereinander mit jeweils $0,50 \pm 0,13$. CSF nimmt in der Karte einen Wert von 1,04 ein, aber bildet im Histogramm keine sichtbare Spitze aus.

Die Verhältniswerte aus den einzelnen ROI-Werten sind für die einzelnen Gewebe in Tabelle 4.18 für drei Probanden aufgeführt. Graue und weiße Substanz ergeben 0,37 bis 0,46 ‰ und 0,42 bis 0,46 ‰ und CSF 0,76 bis 0,87 ‰.

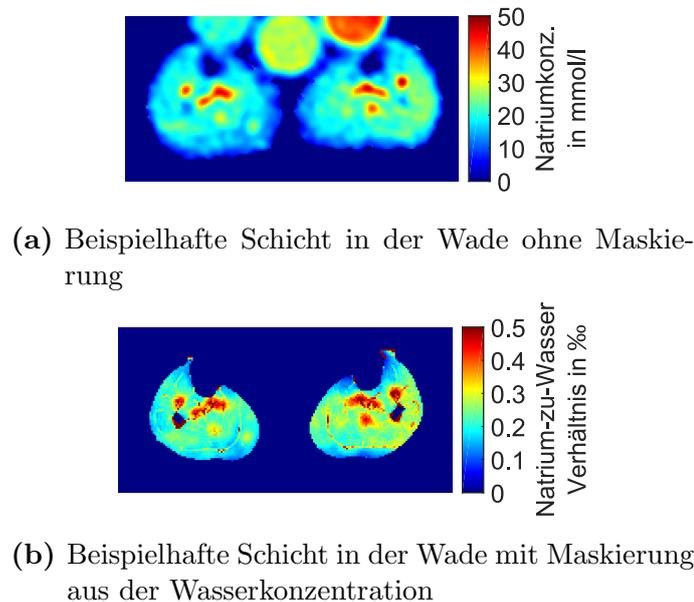


Abbildung 4.34: Die Natriumkonzentration bei 7 Tesla und das Natrium-zu-Wasser-Verhältnis im Wadenmuskel werden für den dritten Probanden dargestellt. In Teil (a) ist außerdem subkutanes Fett erkennbar und in Teil (b) ausgeschlossen durch eine Muskelmaske.

Natriumkonzentration in der Wade

Die Natriumkonzentrationswerte wurden in der Wade mit den drei Referenzflaschen aus Abschnitt 3.2.3 normiert. Ein beispielhaftes Bild aus der Mitte der Wade ist in Abbildung 4.34 (a) gezeigt. Die verschiedenen Muskelgruppen enthalten homogene Werte außer an Stellen von Adern. Diese treten mit stark erhöhten Werten deutlich hervor. Der äußere Rand der Wade nimmt im subkutanen Fett niedrigere Natriumkonzentrationen als im Muskelgewebe ein. Die nominelle Auflösung dieser Messung wurde mit $(4\text{ mm})^3$ größer als bei Phantom und Gehirn gewählt, da die Natriumkonzentration in der Wade niedriger ist und so das SNR erhöht werden kann.

Quantitative Werte der Natriumkonzentration von einzelnen Muskelgruppen sind in Tabelle 4.19 für drei Probanden gegeben. In allen ROIs und für alle Probanden stimmen die Natriumkonzentrationen mit [Umthum et al., 2013] überein. Für [Constantinides et al., 2000] sind die Abweichungen 30 bis 46 %.

Verhältnis Natrium-zu-Wasser in der Wade

Das Übereinanderlegen der Natrium- und Wasserkarten erwies sich mit dem Registrierungstool als kompliziert. Die Schwierigkeiten der Bildregistrierung bei Wadenmessungen liegen in der Verformbarkeit der Schenkel, der zylinderförmigen Symmetrie und dem Abstand der Knie zueinander. Aus diesen Gründen wurde die Registrierung manuell durchgeführt und eine gewisse lokale Ungenauigkeit in Kauf genommen. Die Hilfsmittel sind in Abschnitt 3.3.1 beschrieben.

Tabelle 4.19: Gemittelte Natriumkonzentrationen und Natrium-zu-Wasser-Verhältnisse mit Standardabweichung in den einzelnen ROIs (siehe Abbildung 4.31) des Wadenmuskels von drei Probanden

		<i>Musculus soleus rechts</i>	<i>Musculus soleus links</i>	<i>Musculus tibialis rechts</i>	<i>Musculus tibialis links</i>
Natrium- konzentration in mmol/l	P1	19 ± 2	20 ± 3	17 ± 1	21 ± 5
	P2	19 ± 4	18 ± 2	16 ± 3	20 ± 4
	P3	20 ± 3	21 ± 3	19 ± 1	20 ± 2
Literatur in mmol/l					
	[Umatham et al., 2013]	18 ± 1			
	[Constantinides et al., 2000]	30 ± 4			
Natrium-zu-Wasser Verhältnis in ‰	P1	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,04	0,18 ± 0,03	0,22 ± 0,06
	P2	0,20 ± 0,04	0,19 ± 0,02	0,18 ± 0,04	0,22 ± 0,06
	P3	0,22 ± 0,04	0,24 ± 0,04	0,20 ± 0,03	0,21 ± 0,03

In Abbildung 4.34 (b) ist das Verhältnis Natrium-zu-Wasser als Karte nach manueller Registrierung dargestellt. Die äußere Wadenform stimmt nicht exakt mit Teil (a) überein, weil in Teil (b) die Muskelmaske der Wasserkarte angewendet wurde und das subkutane Fett deshalb nicht zu sehen ist. Restverformungen des Muskels können nicht komplett vermieden werden.

In Tabelle 4.19 sind die einzelnen ROI-Werte für alle drei Probanden als Übersicht gegeben. Das Verhältnis der ROI-Werte bewegt sich im Bereich von 0,18 bis 0,24 ‰ und ist also für verschiedene Probanden in einem ähnlichen Bereich.

5 Diskussion

In dieser Arbeit wird erstmals der Wassergehalt *in vivo* im Wadenmuskel des Menschen mit der Magnetresonanztomographie bestimmt. Außerdem werden entsprechende Messungen im Gehirn durchgeführt. Zur Überprüfung der Methode wird ein Phantom mit schwerem Wasser herangezogen.

Schließlich wird der Wassergehalt in Kombination mit der Natriumkonzentration betrachtet, weil sich in früheren Studien ein Zusammenhang von Ödemen und erhöhter Natriumkonzentration im Wadenmuskel abgezeichnet hat ([Nagel et al., 2011; Amarteifio et al., 2012; Weber et al., 2012]).

Die folgenden Abschnitte behandeln die einzelnen beitragenden Korrekturen und die zu beachtenden Besonderheiten bei der quantitativen Bildgebung.

5.1 Quantitativer Wassergehalt

Signalextrapolation zu $TE = 0$ ms

Für die Eliminierung des T_2^* -Einflusses in den Bildern wurde ein Polynom dritten Grades für den Signalverlauf mit TE -Variation verwendet. Die Extrapolation zu $TE = 0$ ms mit dem Polynom stellt sicher, dass der Term $\exp(-TE/T_2^*)$ im quantitativen Bild keine Rolle mehr spielt.

Mit dem monoexponentiellen Fit wurden im Signalverlauf des Referenzröhrchens große Abweichungen festgestellt, da der Verlauf durch Suszeptibilitätsübergänge keiner klassischen abfallenden Exponentialfunktion entspricht. Mit Verwendung des Polynoms dritten Grades wird die Kurve im Referenzröhrchen gut wiedergegeben und nahe $TE = 0$ ms ergibt sich eine sinnvolle Extrapolation. Als Vergleich dazu kann die Verwendung des Polynoms in Muskel- oder Gehirngewebe akzeptiert werden, da die Unterschiede zwischen monoexponentiellem Fit oder Polynomfit klein sind. Wird das Referenzröhrchen als Normierungswert verwendet, so kann die gesamte Konzentrationskarte einen Offset erhalten, wenn der Referenzwert falsch bestimmt wurde.

T_1 -Messungen

Es zeigte sich bei Wadenmessungen mit der Turbo-Spin-Echo-(TSE) Sequenz eine Variation der T_1 -Relaxationszeit über mehrere Schichten. Dieses Problem konnte in Phantommessungen nicht reproduziert werden, was womöglich an zu kurzen Proberöhrchen (6 Zentimeter Länge) liegen könnte. Auch bei einer Vergrößerung des Abstands zwischen den Schichten verbesserte sich das Ergebnis nicht. Die T_1 -Zeiten des Muskels stiegen von der Knieregion bis zum Knöchel von 1000 auf 1400 ms an.

Eine Alternative stellt deshalb die Inversion-Recovery Single-Shot Turbo-FLASH-(SS-TFLASH) Sequenz dar. Falls das Problem bei der TSE in der Verschachtelung der Schichten liegen sollte, ist dies bei der SS-TFLASH-Sequenz gelöst, weil alle Schichten nacheinander aufgenommen werden und es nicht zu Übersprechen kommen kann. Im Gegensatz zur TSE findet man bei der SS-TFLASH-Sequenz im Muskel konstante Werte von 1503 ± 70 ms und dieser Wert ist auch mit der Literatur [Gold et al., 2004] vereinbar. Im subkutanen Fettgewebe traten keine Probleme auf und in beiden Sequenzen befand sich T_1 im Bereich von 400 ms. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass Gewebe mit kleiner T_1 -Zeit nicht so sensitiv auf diese Störgröße ist und keinen Fehler akkumuliert.

Die T_1 -Relaxationszeiten des MR-sichtbaren Wassers im Phantom steigen mit einem größer werdenden Anteil an schwerem Wasser an (vgl. Abbildung 4.4 (a) und (b)). Im Mischungsanteil des normalen Wassers ist auch Kontrastmittel beigefügt worden, jedoch wird der T_1 -Anstieg mit der Dipol-Interaktion zwischen den einzelnen Kernen begründet ([Anderson and Arnold, 1956; Abragam, 1961]). Das kleinere magnetische Moment von Deuteron geht quadratisch in den Relaxationsprozess ein und dadurch ist das Deuteron 10-fach weniger effektiv für die Relaxation von benachbarten Protonen. Deshalb verlängert sich die T_1 -Zeit in Mischungen mit höherem Gehalt an schwerem Wasser. [Anderson and Arnold, 1956] haben das Inverse von T_1 mal relativer Viskosität über den Anteil an schwerem Wasser anhand einer Theorie von [Bloembergen et al., 1948] dargestellt und eine lineare Abhängigkeit erhalten. Sie zeigt, dass die Korrelationszeiten näherungsweise proportional zur makroskopischen Viskosität sind.

B_1^+ -Kartierung

Bei der Aufnahme der B_1^+ -Inhomogenitäten mit der phasensensitiven (PS) Methode reicht eine sehr grobe Voxelgröße von $(6 \text{ mm})^3$ aus. Die Karte sollte keine Anatomie mehr zeigen und nur örtlich langsame Variationen enthalten.

Durch die Benutzung eines nichtselektiven Pulses in der PS-Methode werden wahrscheinlich Fett und Silikonöl durch die chemische Verschiebung und der daraus resultierenden Offresonanz nicht wie vorgesehen angeregt und erhalten deshalb nicht-verwertbare Werte. Auch an Stellen der Zerebrospinalflüssigkeit im Gehirn gibt es fehlerhafte Werte. Der Grund könnte in der sehr langen T_1 -Zeit liegen.

Auffällig ist bei der Wadenmessung ein sehr asymmetrisches Verhalten der Flipwinkelverteilung in beiden Waden, wie es im runden Phantom und ovalen Kopf nicht auftritt. Dies ist auf den anatomischen Bau der Waden mit Knochen und Muskeln zurückzuführen. Die Lage der zwei separaten Wadenschenkel in Kombination mit der Abgrenzung durch subkutanes Fett machen einen offensichtlichen Unterschied. Die dielektrischen Effekte haben also sogar schon bei 3 Tesla einen starken Einfluss.

Der Oberflächenfit zur Vermeidung von Unterbrechungen (zum Beispiel bei CSF) in der gesamten Karte ermöglicht eine Auswertung auch an Stellen, die mit der phasensensitiven B_1^+ -Bestimmung fehlgeschlagen waren. Im Kopf ist dieses Vorgehen kein Problem, weil es rund um CSF genügend Werte gibt, die als Stützstellen

Informationen liefern.

Im Wadenmuskel ist eine Ausweitung der B_1^+ -Karte ins subkutane Fett problematischer, weil außerhalb des Beines keine Werte liegen. So wird der Fit an den Rändern unsicherer. Allerdings ist eine korrekte B_1^+ -Karte dort für die Bestimmung des Wassergehaltes nicht zwingend erforderlich. Innerhalb des Muskelgewebes kann nach Ausschluss vorhandener Fettinfiltrationen wie bei CSF vorgegangen werden.

Sensitivitätsprofil

Im Sensitivitätsprofil der Empfangselemente sollten keine anatomischen Informationen erkennbar sein. Ein Grund für die verbleibende Sichtbarkeit von CSF im Zentrum der Karte könnte die lange T_1 -Zeit sein, die bei einer sehr kurzen Repetitionszeit der Aufnahme sequenz einen verfälschten Wert im Vergleich zum umliegenden Gewebe liefert.

Simulation von B_1^- über die Minimaler-Kontrast-Methode

In dieser Simulation ergaben sich für das Gehirn zwei unterschiedliche Fälle. Einerseits können alle drei Gewebearten graue, weiße Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit betrachtet werden, andererseits kann CSF ausgeschlossen werden, um die Abweichungen für GM und WM insgesamt zu verkleinern.

Der erste Fall würde Extrema in CSF vermeiden und die ursprüngliche Intention der Methode berücksichtigen, nämlich dass der gesamte Gehirnbereich zur B_1^- -Bestimmung beiträgt. Der zweite Fall würde mit einschließen, dass CSF ein sehr viel kleineres Volumen als GM und WM einnimmt. Somit könnte nach Ausschluss von CSF im Großteil des Gehirns eine bessere B_1^- -Karte generiert werden, die dann in den fehlenden CSF-Bereich hinein durch einen Oberflächenfit erweitert wird.

Korrektur des Empfangsfeldes B_1^-

In der Vergangenheit wurde das Empfangsfeld der Ganzkörperspule bei niedrigen Magnetfeldstärken wenig beachtet. Wenn die Notwendigkeit zu einer Korrektur bestand, so wurde $B_1^- = B_1^+$, also das Empfangsfeld gleich dem Sendefeld laut dem Reziprozitätsprinzip, gesetzt. Im Kopf ist dies bis zu einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla eine legitime Annahme, da das B_1^- -Feld zu den Rändern hin symmetrisch abfällt und das Maximum der Karte zentral im Kopf liegt. Außerdem spielt B_1^- nur in quantitativen Karten eine Rolle und wird beispielsweise bei anatomischen Befundungen nicht benötigt.

Im Gehirn wurden die drei B_1^- -Versionen vom Reziprozitätsprinzip, der Linearer-Fit-Methode und der Minimaler-Kontrast-Methode untersucht. Sie unterscheiden sich in Abbildung 4.14 (b) und 4.16 in ihrer Verteilung der Werte über und unter 1, jedoch zeigen alle eine zentrale symmetrische Überhöhung. Bei der Minimaler-Kontrast-Methode im Gehirn lässt sich ein verbleibender Kontrast nicht vermeiden, weil es selbst innerhalb einer Gewebeart zu lokalen Variationen kommen kann. Die

Linearer-Fit-Methode nutzt den Zusammenhang zwischen T_1 und Wassergehalt in grauer und weißer Substanz aus ([Fatouros et al., 1991; Abbas et al., 2014]). Jedoch ist die Auswertung nur möglich, wenn in den kleinen lokalen Auswerteregionen auch jeweils beide Gewebearten vorhanden sind. In Randregionen oder bei falscher Regionengröße kann es zu Unsicherheiten kommen.

In dieser Arbeit macht sich ein Empfangsfeld, welches sich stark vom Sendefeld unterscheidet, besonders bemerkbar, wenn es um quantitative Werte in verschiedenen Muskelbereichen der Wade geht. Hier zeigt sich, dass $B_1^- = B_1^+$ nicht ausreicht. B_1^+ und B_1^- unterscheiden sich sogar so stark, dass man eine Pseudospiegelsymmetrie erkennen kann. Während die eine Karte in den Schienbeinbereichen links und rechts Werte über und unter 1 enthält, verhält es sich in der anderen Karte genau umgekehrt. Hat die eine Karte im rechten Bein ein großes zentrales Maximum, so liegt dieses in der anderen Karte im linken Bein.

Die B_1^- -Karte der Wade in Abbildung 4.18 (b) enthält an den Rändern teilweise extreme Werte. Diese lassen sich auf den unsicheren Oberflächenfit in der Randregion zurückführen. Für die Wasserkonzentrationskarten im Wadenmuskel kann das Linearer-Fit-Verfahren nicht wie im Gehirn angewendet werden. Es steht nämlich kein Gewebe zur Verfügung, welches Hirngewebe ähnlich ist und womit ein linearer Fit durchgeführt werden könnte. In Muskelgewebe ist außer möglichen Fettinfiltrationen oder Ödemen keine andere Gewebeart vorhanden. Die Parameter wurden nicht für einen gemeinsamen minimalen Kontrast von Fett und Muskel eingestellt, weil sich die Kombinationen aus T_1 und Protonendichte nicht eignen. Stattdessen wurde eine Fettsättigung durchgeführt und das Muskelgewebe alleine betrachtet. Um nicht mit Kontrastunterschieden von möglichen verschiedenen T_1 -Bereichen die B_1^- -Bestimmung zu beeinflussen, wurde nur in Regionen des häufigsten T_1 gearbeitet. Im Falle von großen Bereichen verschiedener T_1 -Zeiten im Muskel und eventuell unterschiedlichem Wassergehalt muss diese Methode in der Zukunft im Hinblick auf eine Anwendung für Ödeme genauer untersucht werden.

Da die B_1^- -Bestimmung keine absoluten Werte liefert und vor allem die Berechnungen nur innerhalb des Objekts ohne Referenzröhrchen stattfinden, muss künstlich eine Verbindung zum Referenzröhrchen geschaffen werden. Das Referenzröhrchen und sämtlicher Hintergrund erhalten den Wert 1. Dies entspricht der Annahme, dass in diesem Bereich keine Inhomogenität vorhanden ist. Zusätzlich wird der Mittelwert des Objektbereiches auf 1 gesetzt, sodass die Werteverteilung von B_1^- über und unter 1 ausgeglichen ist. Diese Vereinfachungen geben die Realität am ehesten im Isozentrum wieder. Eine Abweichung würde bedeuten, dass das Referenzröhrchen im Vergleich zu den relativen Werten im Objekt einen zu hohen oder zu niedrigen Wert erhält.

Wassergehalt Phantom

Im Phantom wurde zur Bestimmung des Wassergehaltes der Unterschied zwischen Normierung auf einen zentralen Schichtwert oder die jeweils in der Schicht vorhandenen Werte untersucht. Allein durch die ROI-Werte in Abbildung 4.26 kann keine

klare Aussage getroffen werden, welche Methode besser geeignet ist, da sich kein eindeutiger abweichender Trend in gleichzeitig allen Röhrrchen findet. Theoretisch sollte sich in verschiedenen Schichten kein Unterschied zeigen, weil ortsabhängig das Sensitivitätsprofil der Empfangselemente korrigiert wird.

Die resultierenden Protonenkonzentrationen im Röhrrchen mit Silikonöl sind stärkeren Schwankungen unterworfen. Dies könnte damit zu begründen sein, dass das Silikonölröhrrchen bei der B_1^+ -Bestimmung wegen der chemischen Verschiebung und fehlerhafter Werte ausgeschlossen wurde. Für eine komplette durchgehende B_1^+ -Karte wurde in der weiteren Verarbeitung der Oberflächenfit im gesamten Phantom verwendet, um für Silikonöl künstlich Werte zu generieren. Diese Werte gehen zwei Mal in die finale Protonenkonzentration ein, nämlich als B_1^+ und als $B_1^- = B_1^+$.

Insgesamt weichen die Protonenkonzentrationen im Phantom mit schwerem Wasser um höchstens 8 % von dem Theoriewert ab. Die Abweichungen haben ihren Ursprung vor allem in Variationen innerhalb eines einzelnen Röhrrchens. Die Erhöhungen treten hauptsächlich an den Rändern auf und enthalten daher wahrscheinlich verbleibende Suszeptibilitätseinflüsse.

Wassergehalt in vivo

Der Wassergehalt im Gehirn, der über die jeweiligen Gewebearten in Tabelle 4.14 gemittelt wurde, zeigt keine globalen Abweichungen von den bisher publizierten Werten von [Neeb et al., 2006; Abbas et al., 2014]. Jedoch kann es trotzdem zu lokalen Unterschieden kommen, die sich im Mittel aufheben. So zeigt die B_1^- -Korrekturmethode mit dem Reziprozitätsprinzip ($B_1^- = B_1^+$) im frontalen Gehirnbereich eine Absenkung aller Werte. Die Minimaler-Kontrast-Methode liefert im äußeren Bereich an Stellen des äußeren Liquorraums hohe Werte wie in der zentralen Zerebrospinalflüssigkeit. Jedoch wird vermutet, dass die Werte ihren Ursprung in dem fehlerhaften Randbereich des Oberflächenfits haben. Die Minimaler-Kontrast-Methode zeigt im Totalbeitrag des Histogramms von Abbildung 4.28 eine deutlichere Aufspaltung von grauer und weißer Substanz. In diesem Histogramm zeigen sich in allen drei Methoden leicht verschobene Maxima der einzelnen Gewebearten. Dies kann durch Partialvolumeneffekte in der Zerebrospinalflüssigkeit, welche als Normierung für 100 % Wassergehalt (110,4 mol/l) verwendet wird, auftreten. Die einzelnen verbreiterten Peaks von grauer und weißer Substanz zeigen auch mögliche Partialvolumeneffekte oder andererseits auch normale anatomische Variationen des Wassergehaltes.

Das beigefügte Referenzröhrrchen wurde im Gehirn nicht als Referenz verwendet, sondern lediglich die resultierenden Werte betrachtet. Es ergaben sich bei allen drei Probanden Werte von 100 mol/l, wohingegen in CSF mit 110,4 mol/l normiert wurde. Dies zeigt den Vorteil der Normierung mit dem innerhalb des Kopfes liegenden CSF. Wahrscheinlich treten die Abweichungen im Röhrrchen durch die B_1^- -Bestimmung auf, weil der Oberflächenfit nur innerhalb des Kopfes angepasst wurde und ein B_1^- -Wert von 1 im externen Röhrrchen eine falsche Annahme ist.

Im Wadenmuskel erwies sich das Reziprozitätsprinzip zur B_1^- -Bestimmung in der resultierenden Wassergehaltskarte in Abbildung 4.29 durch unrealistische Schwan-

kungen als sehr fehlerhaft. Hingegen liefert die Methode mit dem minimalen Kontrast in Tabelle 4.15 mit den Literaturwerten übereinstimmende Werte von 88 - 96 mol/l oder 79 - 86 % Wassergehalt. Die Biopsiemethode von [Graham et al., 1967; Bergstroem et al., 1974] erhielt durch Trocknen und Abwiegen 79 - 80 % Wassergehalt. Das Referenzröhrchen könnte analog zu den Gehirnmessungen abweichende Werte enthalten, jedoch zeigen die Biopsieliteraturwerte, dass dem nicht so ist. Die Positionierung des Referenzröhrchens zwischen beiden Unterschenkeln könnte zu exakteren B_1^- -Röhrchenwerten führen als mit dem Referenzröhrchen für Gehirnmessungen neben den Ohren.

Die Temperaturunterschiede zwischen Referenzröhrchen und dem Körper wurden in dieser Arbeit im Vergleich zu [Neeb et al., 2006] nicht berücksichtigt. Jedoch wurde nach jeder Messung festgestellt, dass sich bei den Wadenmessungen das Röhrchen erwärmt hatte und näher an der Körpertemperatur lag. Aufgrund der zentralen Lage mit wenig Luftzirkulation resultiert die Erwärmung nicht ausschließlich durch die Einstrahlung mit Hochfrequenzpulsen, sondern auch durch die anliegenden warmen Beine.

Die Messzeit betrug allein für die Wasserquantifizierung durch die nötigen Korrekturmessungen 45 - 55 Minuten. Diese ist bei Probanden- und Patientenmessungen problematisch, wenn nach einiger Zeit eine Bewegung stattfindet. In diesem Fall müssten die Bilder aufeinander registriert werden, um verschiedene Korrekturkarten einfließen lassen zu können. Für eine Anwendung in der klinischen Routine müsste die Messzeit definitiv verringert werden. Dies wäre zukünftig mit Beschleunigungstechniken wie Compressed Sensing von [Lustig et al., 2007] für die ^1H -MRT oder sogar für die Natrium-MRT durch [Behl et al., 2016] möglich. Die Relaxationszeitmessungen könnten beispielsweise mit MR-Fingerprinting-Messungen von [Ma et al., 2013] verkürzt werden.

Soll diese Methode in Zukunft für eine mehrmalige Überprüfung des Wassergehaltes im Muskel beispielsweise nach Medikamentengabe bei Ödemen dienen, so muss zunächst die Stabilität der Ergebnisse bei wiederholter Messung am gleichen Probanden getestet werden. Hier wurde lediglich in drei verschiedenen Probanden der Wassergehalt im Wadenmuskel bestimmt. Ein Teil zukünftiger Forschung sollte auch in die Berücksichtigung von Ödemen oder Tumoren im Gehirn investiert werden. In diesem Fall verhalten sich T_1 und Wassergehalt möglicherweise anders als in der Linearer-Fit-Methode mit der linearen Abhängigkeit der Kehrwerte von T_1 und Wassergehalt angenommen wird.

5.2 Natriumkonzentration und Bedeutung des Verhältnisses Natrium- zu Wassergehalt in vivo

Die kombinierte Messung von Natrium und Wasser stellt ein Problem bezüglich der verschiedenen MR-Tomographen dar. Idealerweise sollten alle Messungen am selben Tomographen in derselben Position erfolgen, um vor allem bei Wadenmessungen keine örtlichen Unsicherheiten durch verschiedene Lagerungen der Waden zu erhalten.

Am 7-Tesla-Gerät hat die Natrium-MRT den Vorteil des höheren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses. Bei der ^1H -MRT treten bei 7 Tesla aber größere B_1 -Inhomogenitäten auf. Außerdem wird eine Spule benötigt, die sowohl auf der Natriumfrequenz sendet und empfängt, als auch auf der Wasserstofffrequenz mit idealerweise zusätzlichen ortsnahen Empfangselementen für lokal hohes Empfangssignal.

Die gemessene Natriumkonzentration im Phantom stellt in Abbildung 4.32 sehr gut die gemischte und theoretisch gewünschte Konzentration dar. Die nominelle Voxelgröße von $(3\text{ mm})^3$ lässt die klaren Röhrenränder durch Partialvolumeneffekte verschwimmen. Dies macht sich auch im Verhältnis aus Natrium- und Wasserkonzentration bemerkbar. Hier sollten alle Röhren den gleichen Wert erhalten, jedoch sind die Ränder im Vergleich zu den inneren Werten erniedrigt. Das Verhältnis der ROI-Werte hat durch die Quotientenbildung eine größere Schwankung und größere Fehlerbereiche. Auch mögliche Mischungsungenauigkeiten können sich nach der Quotientenbildung stärker bemerkbar machen, weil sie in beide Bilder mit eingehen.

Im Gehirn liegen die Natriumkonzentrationen von GM und WM im Histogramm in Abbildung 4.33 (b) sehr nahe. Die Verbreiterung der Peaks wird durch Partialvolumeneffekte beeinflusst, jedoch ist dies unabhängig von der mittleren Position der Peaks. Dies bedeutet, dass sich die Natriumkonzentration in GM und WM nicht stark unterscheidet. In CSF liegen die Werte knapp unter 100 mmol/l, müssten jedoch idealerweise bei 154 mmol/l laut extrazellulärer Konzentration oder 138 mmol/l [Niesporek et al., 2015] mit Partialvolumenkorrektur liegen. Das Histogramm des Verhältnisses aus Natrium- und Wasserkonzentration in Abbildung 4.33 (d) zeigt, dass die Werte für GM und WM fast identisch bei 0,42 - 0,46 ‰ liegen und CSF (nicht sichtbar) sehr viel höher bei 0,76 - 0,87 ‰ liegt. Durch diese Abgrenzung zeigt sich eine klare strukturelle Unterscheidung zwischen Gewebearten und Flüssigkeit.

Die Kenntnis der Natriumkonzentration im Wadenmuskel spielt eine wichtige Rolle bei Ionenkanalerkrankungen und einer dadurch krankhaften Veränderung der intra- und extrazellulären Konzentrationen in Muskelzellen. Durch die erstmalige quantitative Kombination von Wasser- und Natriumkonzentration können neue Informationen gewonnen werden, die zum Beispiel für den Therapieverlauf von Muskelkrankungen helfen könnten.

Die Natriumkonzentration wurde in vier verschiedenen Muskelgruppen ausgewertet, um mögliche strukturelle Unterschiede bemerken zu können. Hierbei ist zu beachten, dass die Auswerteregionen aus Abbildung 4.31 in Regionen zu legen sind, wo Beiträge durch Gefäße ausgeschlossen werden können. Die Gefäße treten im Bild der Natriumkonzentration in Abbildung 4.34 stark hervor. Die Muskelkonzentration beträgt in den drei Probanden 16 - 21 mmol/l und in früheren Publikationen 18 mmol/l [Umatham et al., 2013] oder 30 mmol/l [Constantinides et al., 2000].

Das Verhältnis Natrium-zu-Wasser liefert im Wadenmuskel Werte zwischen 0,18 und 0,24 ‰. In den einzelnen Probanden und der Unterscheidung einzelner Muskelgruppen ergeben sich ähnliche Werte. In der Zukunft könnten die Messwerte mit denen eines Muskelödems verglichen werden. Hier sind gleichzeitig Wassergehalt und Natriumkonzentration erhöht ([Nagel et al., 2011; Amarteifio et al., 2012; Weber et al., 2012]). Das Verhältnis aus Natrium und Wasser im Ödem muss nicht

zwingend den Wert aus gesundem Muskelgewebe annehmen, sondern könnte analog zu CSF im Vergleich zu GM und WM höher liegen. Möglicherweise kann das Verhältnis davon abhängig sein, ob das Ödem extrazellulär als Entzündung auftritt oder intrazellulär mit osmotischer Relevanz.

Diese Arbeit ermöglichte erstmals die Messung des Muskelwassergehaltes mittels Magnetresonanztomographie und die Kombination von Wasser- und Natriumkonzentration in Gehirn und Wadenmuskel.

6 Zusammenfassung

Mit der Bestimmung der quantitativen Wasserkonzentration sowohl im Gehirn als auch im Wadenmuskel und der zusätzlichen Messung der Natriumkonzentration können durch Kombination beider Informationen Rückschlüsse auf das Gewebe bei beispielsweise Ödemen getroffen werden. Bisher konnte in Muskelgewebe nur die Natriumkonzentration gemessen werden und das Vorhandensein eines Ödems mit einer flüssigkeitssensitiven Sequenz in der ^1H -Bildgebung abgeschätzt werden. Mit den Methoden aus dieser Arbeit könnte es in Zukunft möglich sein, den Grad und Verlauf eines Ödems quantitativ zu charakterisieren.

Für die Quantifizierung des Wassergehaltes bei 3 Tesla wurden Korrekturmessungen zu den Relaxationszeiten T_1 und T_2^* , dem Sende- und Empfangsfeld B_1^+ und B_1^- der Ganzkörperspule und dem Sensitivitätsprofil der lokalen Empfangselemente durchgeführt. Für quantitative Resultate wurde ein Referenzröhrchen bei der Messung der Wade hinzugefügt. Bei der Gehirnmessung erfolgte eine Normierung auf den Wert der Zerebrospinalflüssigkeit.

Zunächst wurden die Methoden in einem Phantom mit schwerem Wasser und Kochsalzlösung untersucht. Mit schwerem Wasser kann der MR-sichtbare Wassergehalt variiert werden und gleichzeitig mit Kochsalz der Anteil an Natrium. Die geforderten Konzentrationsmischungen konnten mit der Bildgebung innerhalb des Fehlerbereichs bestätigt werden.

Für das Gehirn existierten bereits Verfahren zur Bestimmung des Wassergehaltes. In dieser Arbeit wurden dazu für die B_1^- -Korrektur die Methode des Reziprozitätsprinzips, die Linearer-Fit-Methode und die Minimaler-Kontrast-Methode verglichen. Die gemeinsame Auswertung mit der Natriumkonzentration stellt eine Neuerung dar. Graue und weiße Substanz ergaben $0,42 \pm 0,11 \text{ ‰}$ und $0,44 \pm 0,10 \text{ ‰}$ bei der Betrachtung des Natrium-zu-Wasser-Verhältnisses und Zerebrospinalflüssigkeit $0,83 \pm 0,13 \text{ ‰}$.

Im Wadenmuskel konnten teilweise die B_1^- -Korrekturmethode nicht angewendet werden oder lieferten verfälschte Ergebnisse. Die Linearer-Fit-Methode ist mit der linearen Abhängigkeit der Kehrwerte von T_1 und Wassergehalt beschränkt auf Gehirngewebe. Die Anwendung der Minimaler-Kontrast-Methode ist nur bei einer verwobenen Struktur zweier verschiedener Gewebetypen wie zum Beispiel im Gehirn möglich. Die alleinige Verwendung des Reziprozitätsprinzips resultierte in Wasserarten mit einer sehr großen ortsabhängigen Abweichung. Dies ließ die Schlussfolgerung zu, dass das Reziprozitätsprinzip schon bei einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla bei Wadenmessungen nicht mehr gilt. Bei höheren Magnetfeldstärken ($B_0 \geq 7$ Tesla) ist auch bei Kopfmessungen das Sendefeld inhomogener. In den Wadenmuskeln konnte eine asymmetrische Flipwinkelverteilung gefunden werden und somit ist es mit dem Reziprozitätsprinzip nicht möglich, das Empfangsfeld der Ganzkörperspule

gleich dem Sendefeld zu setzen. Mit einer veränderten Form der Minimaler-Kontrast-Methode konnte die Wasserkonzentration in den Wadenmuskeln bestimmt werden. Die Natriumkonzentration wurde zusätzlich bei 7 Tesla aufgenommen und erste kombinierte Werte des Wasser- und Natriumgehaltes konnten bei gesunden Probanden bestimmt werden. Trotz der Aufnahme der Daten an zwei unterschiedlichen Magnetresonanztomographen konnten die Wasser- und Natriumkarten vereint werden. Im Kopf geschah dies mit einer Bildregistrierung zweier anatomischer Aufnahmen. Im Unterschenkel wurden gleiche Positionen und Winkel der Knochen sichergestellt und die verformbaren Wadenmuskeln mit einer halboffenen Schiene gelagert.

Die zukünftige Forschung sollte sich dahingehend orientieren, die Messmethode für den Wassergehalt zu beschleunigen und die bisherigen 45 bis 55 Minuten zu verringern. Zusätzlich wäre die Möglichkeit der kombinierten Messung am selben MR-Tomographen wünschenswert, jedoch muss dazu die Anpassung der ^1H -Messmethode für 7 Tesla entwickelt werden. Weiterhin soll diese Methode die an Probanden gefundenen Ergebnisse mit zukünftigen Patientenresultaten vergleichen und hoffentlich einen Informationsgewinn für Muskelerkrankungen bringen. Somit könnte die Bildung von Ödemen bei einer krankhaft veränderten Natriumkonzentration in den Zellen besser verstanden werden.

Literaturverzeichnis

- Abbas, Z., V. Gras, K. Möllenhoff, F. Keil, A.-M. Oros-Peusquens, and N. J. Shah
2014. Analysis of proton-density bias corrections based on T1 measurement for robust quantification of water content in the brain at 3 Tesla. *Magn Reson Med*, 72(6):1735–1745.
- Abragam, A.
1961. *The principles of nuclear magnetism*. Clarendon Press Oxford.
- Amarteifio, E., A. M. Nagel, M. A. Weber, K. Jurkat-Rott, and F. Lehmann-Horn
2012. Hyperkalemic Periodic Paralysis and Permanent Weakness: 3-T MR Imaging Depicts Intracellular ²³Na Overload—Initial Results. *Radiology*, 264(1):154–163.
- Andersen, C.
1997. In vivo estimation of water content in cerebral white matter of brain tumour patients and normal individuals: towards a quantitative brain oedema definition. *Acta Neurochir.*, 139(3):249–256.
- Anderson, W. A. and J. T. Arnold
1956. Proton Relaxation Times in H₂O - D₂O Mixtures. *Physical Review*, 101(2):511–512.
- Bakker, C. J., C. N. de Graaf, and P. van Dijk
1984. Derivation of quantitative information in NMR imaging: a phantom study. *Phys Med Biol.*, 29(12):1511–1525.
- Behl, N. G. R., C. Gnahm, P. Bachert, M. E. Ladd, and A. M. Nagel
2016. Three-dimensional dictionary-learning reconstruction of ²³Na MRI data. *Magn Reson Med.*, 75:1605–1616.
- Bell, B. A., D. M. Kean, H. L. Macdonald, G. H. Barnett, R. H. B. Douglas, M. A. Smith, C. N. J. Mcghee, J. D. Miller, J. L. Tocher, and J. J. K. Best
1987. Brain water measured by magnetic-resonance-imaging - correlation with direct estimation and changes after mannitol and dexamethasone. *Lancet*, 1(8524):66–69.
- Bergstroem, J., P. Fuerst, L. O. Noree, and E. Vinnars
1974. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *Journal of Applied Physiology*, 36(6):693–697.
- Bernstein, M. A., K. F. King, and X. J. Zhou
2004. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier.

- Blüml, S., L. R. Schad, B. Stepanow, and W. J. Lorenz
1993. Spin-Lattice Relaxation Time Measurement by Means of a TurboFLASH Technique. *Magn Reson Med.*, 30(3):289–295.
- Bloch, F.
1946. Nuclear Induction. *Phys Rev.*, 70(7-8):460–474.
- Bloch, F., W. W. Hansen, and M. Packard
1946. Nuclear Induction. *Phys Rev.*, 69(3-4):127.
- Bloembergen, N., E. M. Purcell, and R. V. Pound
1948. Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption. *Physical Review*, 73(7):679.
- Bock, M., J. Schulz, S. Ueltzhoeffer, F. Giesel, M. Voth, and M. Essig
2008. Intravascular contrast agent T1 shortening: fast T1 relaxometry in a carotid volunteer study. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 21(5):363–368.
- Constantinides, C. D., J. S. Gillen, F. E. Boada, M. G. Pomper, and P. A. Bottomley
2000. Human Skeletal Muscle: Sodium MR Imaging and Quantification - Potential Applications in Exercise and Disease. *Radiology*, 216:559–568.
- Daszkiewicz, O. K., J. W. Hennel, B. Lubas, and T. W. Szczepkowski
1963. Proton Magnetic Relaxation and Protein Hydration. *Nature*, 200:1006–1007.
- de Bazelaire, C. M., G. D. Duhamel, N. M. Rofsky, and D. C. Alsop
2004. MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. *Radiology*, 230(3):652–659.
- Dixon, W. T.
1984. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*, 153(1):189–194.
- Ernst, R. R. and W. A. Anderson
1966. Application of fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Review of Scientific Instruments*, 37(1):93–102.
- Estilaei, M., A. MacKay, D. Phil, K. Whittall, and J. Mayo
1999. In vitro measurements of water content and T2 relaxation times in lung using a clinical MRI scanner. *J. Magn. Reson. Imaging*, 9(5):699–703.
- Farace, P., R. Pontalti, L. Cristoforetti, R. Antolini, and M. Scarpa
1997. An automated method for mapping human tissue permittivities by MRI in hyperthermia treatment planning. *Phys Med Biol.*, 42(11):2159–2174.
- Fatouros, P. P. and A. Marmarou
1999. Use of magnetic resonance imaging for in vivo measurements of water content in human brain: method and normal values. *J Neurosurg.*, 90(1):109–115.

- Fatouros, P. P., A. Marmarou, K. A. Kraft, S. Inao, and F. P. Schwarz
1991. In vivo brain water determination by T1 measurements - effect of total water-content, hydration fraction, and field strength. *Magn Reson Med.*, 17(2):402–413.
- Fernandez-Seara, M. A., H. K. Song, and F. W. Wehrli
2001. Trabecular bone volume fraction mapping by low-resolution MRI. *Magn Reson Med.*, 46(1):103–113.
- Fernandez-Seara, M. A. and F. W. Wehrli
2000. Postprocessing technique to correct for background gradients in image-based $R^*(2)$ measurements. *Magn Reson Med.*, 44(3):358–366.
- Gelman, N., J. R. Ewing, J. M. Gorell, E. M. Spickler, and E. G. Solomon
2001. Interregional variation of longitudinal relaxation rates in human brain at 3.0 T: relation to estimated iron and water contents. *Magn Reson Med.*, 45(1):71–79.
- Gideon, P., S. Rosenbaum, B. Sperling, and P. Petersen
1999. MR-visible brain water content in human acute stroke. *Magn Reson Imaging*, 17(2):301–304.
- Glover, G. H., C. E. Hayes, N. J. Pelc, W. A. Edelstein, O. M. Mueller, H. Hart, C. Hardy, M. O'Donnell, and W. D. Barber
1985. Comparison of linear and circular polarization for magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance*, 64(2):255–270.
- Gold, G. E., E. Han, J. Stainsby, G. Wright, and C. Beaulieu
2004. Musculoskeletal MRI at 3.0 T: relaxation times and image contrast. *AJR Am J Roentgenol.*, 183(2):343–351.
- Graham, J. A., J. F. Lamb, and A. L. Linton
1967. Measurement of body water and intracellular electrolytes by means of muscle biopsy. *The Lancet*, 7527(290):1172–1176.
- Haacke, E. M., R. W. Brown, M. R. Thompson, and R. Venkatesan
1999. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Wiley-Liss New York.
- Haase, A., J. Frahm, D. Matthaei, W. Hanicke, and K.-D. Merboldt
1986. FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *J Magn Reson*, 67(2):258–266.
- Hoult, D. I. and P. C. Lauterbur
1979. The sensitivity of the zeugmatographic experiment involving human samples. *J Magn Reson*, 34(2):425–433.

- Hoult, D. I. and R. E. Richards
1976. The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment. *J Magn Reson*, 24(1):71–85.
- Ibrahim, T. S.
2005. Analytical approach to the MR signal. *Magn Reson Med.*, 54(3):677–682.
- Inglese, M., G. Madelin, N. Oesingmann, J. S. Babb, W. Wu, B. Stoeckel, J. Herbert, and G. Johnson
2010. Brain tissue sodium concentration in multiple sclerosis: a sodium imaging study at 3 tesla. *Brain*, 133:847–857.
- Jenkinson, M., P. R. Bannister, J. M. Brady, and S. M. Smith
2002. Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 17(2):825–841.
- Jenkinson, M. and S. M. Smith
2001. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5(2):143–156.
- Jost, G., I. Harting, and S. Heiland
2005. Quantitative single-voxel spectroscopy: The reciprocity principle for receive-only head coils. *J Magn Reson Imag*, 21(1):66–71.
- Kaneoke, Y., M. Furuse, S. Inao, K. Saso, K. Yoshida, Y. Motegi, M. Mizuno, and A. Izawa
1987. Spin-lattice relaxation times of bound water - its determination and implications for tissue discrimination. *Magn Reson Imaging*, 5(6):415–420.
- Klinke, R., H.-C. Pape, and S. Silbernagl
2005. *Physiologie*. Thieme Stuttgart.
- Kujawa, A. S.
2014. Flip-Angle Mapping in Ultra-High Field Magnetic Resonance Imaging. Masterarbeit, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- Lauterbur, P. C.
1973. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples of Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, 242(5394):190–191.
- Lehmann-Horn, F., M. A. Weber, A. M. Nagel, H. M. Meinck, S. Breitenbach, J. Scharrer, and K. Jurkat-Rott
2012. Rationale for treating oedema in Duchenne muscular dystrophy with eplerenone. *Acta Myol*, 31(1):31–39.
- Levitt, M. H.
2011. *Spin dynamics -basics of nuclear magnetic resonance*. Wiley Chichester.

- Lin, W., R. Venkatesan, K. Gurleyik, Y. Y. He, W. J. Powers, and C. Y. Hsu
2000. An absolute measurement of brain water content using magnetic resonance imaging in two focal cerebral ischemic rat models. *Journal Cereb Blood Flow Metab.*, 20(1):37–44.
- Lüsse, S., H. Claassen, T. Gehrke, J. Hassenpflug, M. Schünke, M. Heller, and C. C. Glüer
2000. Evaluation of water content by spatially resolved transverse relaxation times of human articular cartilage. *Magn Reson Imaging*, 18(4):423–430.
- Lu, A., I. C. Atkinson, T. C. Claiborne, F. C. Damen, and K. R. Thulborn
2010. Quantitative sodium imaging with a flexible twisted projection pulse sequence. *Magn Reson Med.*, 63:1583–1593.
- Lustig, M., D. Donoho, and J. M. Pauly
2007. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med.*, 58:1182–1195.
- Ma, D., V. Gulani, N. Seiberlich, K. Liu, J. L. Sunshine, J. L. Duerk, and M. A. Griswold
2013. Magnetic resonance fingerprinting. *Nature*, 495:187–192.
- MacDonald, H. L., B. A. Bell, M. A. Smith, D. M. Kean, J. L. Tocher, R. H. B. Douglas, J. D. Miller, and J. J. K. Best
1986. Correlation of human NMR T1 values measured in vivo and brain water-content. *British J. Radiol.*, 59(700):355–357.
- Maier, F., D. Fuentes, J. S. Weinberg, J. D. Hazle, and R. J. Stafford
2014. Robust Phase Unwrapping for MR Temperature Imaging Using a Magnitude-Sorted List, Multi-Clustering Algorithm. *Magn Reson Med.*, 73(4):1662–1668.
- Marschar, A. M., M. Breithaupt, M. C. Berger, and A. M. Nagel
2014. T1 and T2 relaxation times of the human calf at 7 Tesla. *Proceedings of the ISMRM 22nd Annual Meeting, Mailand, Italien*, 22:1433.
- Mirkes, C. C., J. Hoffmann, G. Shajan, R. Pohmann, and K. Scheffler
2014. High-resolution quantitative sodium imaging at 9.4 Tesla. *Magn Reson Med.*, 73(1):342–351.
- Morrell, G. R.
2008. A phase-sensitive method of flip angle mapping. *Magn Reson Med.*, 60(4):889–894.
- Nagel, A. M., E. Amarteifio, F. Lehmann-Horn, K. Jurkat-Rott, W. Semmler, L. R. Schad, and M. A. Weber
2011. 3 Tesla sodium inversion recovery magnetic resonance imaging allows for

- improved visualization of intracellular sodium content changes in muscular channelopathies. *Invest Radiol.*, 46(12):759–766.
- Nagel, A. M., F. B. Laun, M. A. Weber, C. Matthies, W. Semmler, and L. R. Schad
2009. Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique. *Magn Reson Med.*, 62(6):1565–1573.
- Nagel, A. M., F. Lehmann-Horn, M. A. Weber, K. Jurkat-Rott, M. B. Wolf, A. Radbruch, R. Umathum, and W. Semmler
2014. In vivo ^{35}Cl MR imaging in humans: a feasibility study. *Radiology*, 271(2):585–595.
- Neeb, H., K. Zilles, and N. J. Shah
2006. A new method for fast quantitative mapping of absolute water content in vivo. *Neuroimage*, 31(3):1156–1168.
- Niesporek, S. C., S. H. Hoffmann, M. C. Berger, N. Benkhedah, A. Kujawa, P. Bachert, and A. M. Nagel
2015. Partial volume correction for in vivo (^{23}Na) -MRI data of the human brain. *Neuroimage*, 112:353–363.
- Nolden, M., S. Zelzer, A. Seitel, D. Wald, M. Müller, A. M. Franz, D. Maleike, M. Fangerau, M. Baumhauer, L. Maier-Hein, K. H. Maier-Hein, H. P. Meinzer, and I. Wolf
2013. The Medical Imaging Interaction Toolkit: challenges and advances. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 8(4):607–620.
- Norton, W. T., S. E. Poduslo, and K. Suzuki
1966. Subacute sclerosing leukoencephalitis. II. Chemical studies including abnormal myelin and an abnormal ganglioside pattern. *Journal Neuropathol Exp Neurol.*, 25(4):582–597.
- Ocali, O. and E. Atalar
1998. Ultimate intrinsic signal-to-noise ratio in MRI. *Magn Reson Med.*, 39(3):462–473.
- Purcell, E. M., H. C. Torrey, and R. V. Pound
1946. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev.*, 69(1-2):37–38.
- Rink, K., M. C. Berger, A. Korzowski, M. Breithaupt, A. Biller, P. Bachert, and A. M. Nagel
2015. Nuclear-Overhauser-enhanced MR imaging of (^{31}P) -containing metabolites: multipoint-Dixon vs. frequency-selective excitation. *Magn Reson Imaging*, 33(10):1281–1289.

- Rooney, W. D., G. Johnson, X. Li, E. R. Cohen, S. G. Kim, K. Ugurbil, and C. S. J. Springer
2007. Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal $1\text{H}_2\text{O}$ relaxation in vivo. *Magn Reson Med.*, 57(2):308–318.
- Sacolick, L. I., F. Wiesinger, I. Hancu, and M. W. Vogel
2010. B1 mapping by Bloch-Siegert shift. *Magn Reson Med.*, 63(5):1315–1322.
- Slichter, C. P.
1978. *Principles of Magnetic Resonance*. Springer Heidelberg.
- Speckmann, E.-J., J. Hescheler, R. Köhling, and C. Alzheimer
2013. *Physiologie*. Elsevier, Urban & Fischer.
- Takagi, H., K. Shapiro, A. Marmarou, and H. Wisoff
1981. Microgravimetric analysis of human brain tissue: correlation with computerized tomography scanning. *Journal Neurosurg.*, 54(6):797–801.
- Tofts, P. S., ed.
2003. *Quantitative MRI of the brain - measuring changes caused by disease*. Wiley Chichester.
- Umathum, R., M. B. Rösler, and A. M. Nagel
2013. In vivo 39K MR imaging of human muscle and brain. *Radiology*, 269(2):569–576.
- Volz, S., U. Nöth, A. Jurcoane, U. Ziemann, E. Hattingen, and R. Deichmann
2012. Quantitative proton density mapping: correcting the receiver sensitivity bias via pseudo proton densities. *NeuroImage*, 63(1):540–552.
- Wang, J., M. Qiu, and R. T. Constable
2005a. In vivo method for correcting transmit/receive nonuniformities with phased array coils. *Magn Reson Med.*, 53(3):666–674.
- Wang, J., M. Qiu, Q. X. Yang, M. B. Smith, and R. T. Constable
2005b. Measurement and correction of transmitter and receiver induced nonuniformities in vivo. *Magn Reson Med.*, 53(3):408–417.
- Wansapura, J. P., S. K. Holland, R. S. Dunn, and W. S. Ball
1999. NMR relaxation times in the human brain at 3.0 tesla. *J Magn Reson Imaging*, 9(4):531–538.
- Weber, M. A., A. M. Nagel, K. Jurkat-Rott, and F. Lehmann-Horn
2011. Sodium (^{23}Na) MRI detects elevated muscular sodium concentration in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 77(23):2017–2024.

- Weber, M. A., A. M. Nagel, A. M. Marschar, P. Glemser, K. Jurkat-Rott, M. B. Wolf, M. E. Ladd, H. P. Schlemmer, H. U. Kauczor, and F. Lehmann-Horn
2016. 7-T ^{35}Cl and ^{23}Na MR Imaging for Detection of Mutation-dependent Alterations in Muscular Edema and Fat Fraction with Sodium and Chloride Concentrations in Muscular Periodic Paralysis. *Radiology*, [Epub ahead of print 2016 Apr 15], DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2016151617>.
- Weber, M. A., A. M. Nagel, M. B. Wolf, K. Jurkat-Rott, H. U. Kauczor, W. Semmler, and F. Lehmann-Horn
2012. Permanent muscular sodium overload and persistent muscle edema in Duchenne muscular dystrophy: a possible contributor of progressive muscle degeneration. *Journal of neurology*, 259(11):2385–2392.
- Wehrli, F. W., R. K. Breger, J. R. MacFall, D. L. Daniels, V. M. Haughton, H. C. Charles, and A. L. Williams
1985. Quantification of contrast in clinical MR brain imaging at high magnetic field. *Invest Radiol.*, 20(4):360–369.
- Weiger, M., K. P. Pruessmann, and P. Boesiger
2002. 2D SENSE for faster 3D MRI. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 14(1):10–19.
- Whittall, K. P., A. L. MacKay, D. A. Graeb, R. A. Nugent, D. K. Li, and D. W. Paty
1997. In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. *Magn Reson Med.*, 37(1):34–43.
- Zhu, D. C. and R. D. Penn
2005. Full-brain T1 mapping through inversion recovery fast spin echo imaging with time-efficient slice ordering. *Magn Reson Med*, 54(3):725–731.
- Zilles, K. and B. N. Tillmann
2010. *Anatomie*. Springer Berlin Heidelberg.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei folgenden Personen bedanken:

- bei Armin für deine Betreuung meiner Arbeit, deine Unterstützung, Ratschläge und Motivation.
- bei Prof. Bachert für die Vertretung meiner Arbeit vor der Fakultät, all die Gespräche und Tipps.
- bei Prof. Schad für Ihre Bereitschaft zur Erstellung des Zweitgutachtens.
- bei Prof. Semmler und Prof. Ladd für die Ermöglichung der Durchführung meiner Arbeit in Ihrer Abteilung und der nicht selbstverständlichen Teilnahme auf internationalen Konferenzen.
- bei Barbara und Christian für eure wertvolle Erfahrung und uneingeschränkte Hilfsbereitschaft.
- bei der gesamten 7-Tesla-Gruppe für die tolle und wichtige Gruppengemeinschaft und -atmosphäre, die helfenden Diskussionen und Denkanstöße, die Beiträge zum Spaß bei der Arbeit mit Kuchen, Grillen, Latte Macchiato, Kuriositäten oder der gemeinsamen Eroberung des Weißen Steins und Königstuhls.
- bei meinen Probanden für eure unersetzliche und geduldige Bereitschaft, diese Arbeit überhaupt zu ermöglichen.
- bei meiner Familie für die uneingeschränkte Unterstützung und den wohligen Rückhalt.
- Carlo per la tua allegria contagiosa, la pazienza immensa e l'aiuto illimitato.

Erklärung:

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

Heidelberg, den 24. Mai 2016

.....